

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA PIŠEK

**RAZISKAVA PREDPISANIH POTENCIALNO MANJ PRIMERNIH ZDRAVIL  
ZA STAROSTNIKE NA KLINIKI ZA INTERNO MEDICINO,  
UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA MARIBOR**

**ANALYSIS OF PRESCRIBED POTENTIALLY LESS APPROPRIATE  
MEDICATIONS FOR ELDERLY AT THE DEPARTMENT OF INTERNAL  
MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL CENTRE MARIBOR**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pod somentorstvom Maje Petre, mag. farm., spec. klin. farm.

## **Zahvala**

*Iskreno se želim zahvaliti svoji somentorici Maji Petre, mag. farm., spec. klin. farm. za vse koristne nasvete, prijazne spodbude, potrpežljivost in znanje, ki ga je prenesla name. Prav tako se iskreno zahvaljujem svojemu mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. za strokovne nasvete, usmeritve, potrpežljivost in razumevanje pri izdelavi magistrske naloge. Zahvala gre tudi vsem zdravnikom Oddelka za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor, ki so bili pripravljeni sodelovati v raziskavi in tako pripomogli k nastanku magistrske naloge. Zahvaljujem se celotnemu kolektivu Centralne lekarne UKC Maribor za prijaznost in kakršno koli pomoč. Prav posebej pa se želim zahvaliti svojim staršem, ki so mi omogočili študij in bratu ter fantu. Brez njih mi nikoli ne bi uspelo, saj so me vsa leta študija spodbujali in mi stali ob strani.*

## **Izjava**

**Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorice Maje Petre, mag. farm., spec. klin. farm.**

Nataša Pišek

## KAZALO VSEBINE

POVZETEK .....	VI
ABSTRACT .....	VII
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VIII
1 UVOD.....	1
1.1 STAROST IN STAROSTNIKI.....	1
1.2 STARANJE IN ZNAKI STARANJA.....	2
1.3 BOLEZNI V STAROSTI.....	4
1.4 STAROSTNIKI IN ZDRAVILA .....	5
1.5 VPLIV NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL NA STAROSTNIKE – PREGLED RAZISKAV .....	8
1.6 KRITERIJI IN LISTE POTENCIALNO MANJ PRIMERNIH ZDRAVIL IN PRIPOROČIL ZA PREDPIS ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE .....	8
1.7 SKUPINE ZDRAVIL ZAJETE V KRITERIJIH IN LISTAH.....	10
1.7.1 Podrobnejši opis izbranih STOPP kriterijev.....	10
1.7.2 Podrobnejši opis izbranih START kriterijev .....	13
1.7.3 Podrobnejši opis izbranih učinkovin iz Priscus liste .....	14
2 NAMEN DELA.....	17
3 METODE DELA IN MATERIALI.....	18
3.1 METODE RAZISKAVE.....	18
3.2 MATERIALI .....	19
3.2.1 STOPP/ START kriteriji .....	19
3.2.2 Priscus lista.....	25
4 REZULTATI.....	26
4.1 DEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV .....	26

4.2 TERAPEVTSKI IN KLINIČNI PODATKI BOLNIKOV .....	26
4.3 POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA PRI OBRAVNAVANIH BOLNIKIHI.....	28
4.4 POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA V IZBRANI SKUPINI.....	33
4.4.1 STOPP kriteriji .....	33
4.4.2 START kriteriji .....	35
4.4.3 Priscus lista .....	36
5. RAZPRAVA.....	38
5.1 UGOTOVLJENI DELEŽI POTENCIALNO MANJ PRIEMRNIH ZDRAVIL IN PRIPOROČIL ZA PREDPIS ZDRAVILA TER UKREPI.....	38
5.2 NAJPOGOSTEJE IDENTIFICIRANA POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA V IZBRANI SKUPINI STAROSTNIKOV .....	41
5.3 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA .....	45
5.4 STOPP/START KRITERIJI IN PRISCUS LISTA.....	46
6 SKLEPI.....	47
7 LITERATURA .....	49
8 PRILOGE .....	56
8.1 PRILOGA 1: »Pregled uporabe potencialno manj primernih zdravil in priporočila za predpis zdravila pri starostnikih« .....	56

## KAZALO SLIK

Slika 1: Grafični prikaz po velikih starostnih skupinah, Evropa.....	1
Slika 2: Prebivalstvena piramida, Slovenija, 2010 in 2060.....	2
Slika 3: Število izdanih receptov po letih in starostnih skupinah.....	6
Slika 4: Deleži bolnikov po starostnih skupinah.....	26
Slika 5: Deleži bolnikov glede na diagnozo ob sprejemu.....	27
Slika 6: Povprečno število zdravil za kronično terapijo ob sprejemu na oddelek glede na starostne skupine.....	27
Slika 7: Delež bolnikov z vsaj enim PIM po STOPP kriterijih ali po Priscus listi ali z vsaj enim PPO po START kriterijih.....	28
Slika 8: Deleži bolnikov z vsaj enim PIM ali PPO glede na diagnozo ob sprejemu.....	28
Slika 9: Ugotovljena PIM glede na STOPP kriterije razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah.....	30
Slika 10: Ugotovljena PPO ob ustrezni indikaciji glede na START kriterije razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah.....	31
Slika 11: Ugotovljena PIM glede na Priscus listo razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah.....	32
Slika 12: Grafični prikaz števila bolnikov glede na starostne skupine z vsaj enim PIM po STOPP kriterijih in Priscus listi ter vsaj enim PPO po START kriterijih.....	32

## KAZALO PREGLEDNIC

Tabela I: STOPP kriteriji.....	20
Tabela II: START kriteriji.....	23
Tabela III: Seznam 83 učinkovin Priscus liste..	25
Tabela IV: Ugotovljene indikacije za ukinitvev zdravila po STOPP kriterijih.....	29
Tabela V: Ugotovljena PPO po START kriterijih. ....	30
Tabela VI: Identificirana PIM iz Priscus liste. ....	31
Tabela VII: STOPP kriterijih s PIM, ki jih je ukinil zdravnik pred intervencijo. ....	33
Tabela VIII: STOPP kriteriji predlagani s strani kliničnega farmacevta.....	34
Tabela IX: STOPP kriteriji katerih zavestno nismo upoštevali.....	34
Tabela X: START kriteriji z učinkovinami, ki jih je uvedel zdravnik pred intervencijo....	35
Tabela XI: START kriteriji predlagani s strani kliničnega farmacevta.....	35
Tabela XII: Zdravila iz Priscus liste, ki jih je uvedel zdravnik pred intervencijo.....	36
Tabela XIII: Zdravila iz Priscus liste predlagane s strani kliničnega farmacevta. ....	37
Tabela XIV: Zdravila iz Priscus liste katerih zavestno nismo upoštevali. ....	37

## POVZETEK

Starostniki so, po najpogosteje uporabljenih definicijah, ljudje stari 65 let ali več. V Sloveniji in drugod po svetu se delež starostnikov iz leta v leto povečuje. To je tista skupina prebivalstva, ki zaradi večje dovzetnosti za bolezni, prejema največ zdravil. S starostnimi spremembami se poveča tveganje za neželene učinke zdravil. Sočasna uporaba različnih zdravil pa poveča tveganje za interakcije med zdravili. Z namenom izogniti se tveganjem povezanim z uporabo zdravil so nastala različna merila, ki opredeljujejo za starostnike potencialno manj primerna zdravila (PIM) ali priporočila za predpis zdravila (PPO) ob ustrezni indikaciji. Kljub temu številne študije dokazujejo, da je med zdravili, ki se predpisujejo starostnikom, še vedno velik delež PIM in PPO.

Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kolikšen je delež PIM in PPO pri starostnikih, ki so bili sprejeti na Kliniko za interno medicino, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor in, ali bi lahko z vključitvijo kliničnega farmacevta v zdravstveni tim izboljšali ustreznost predpisovanja zdravil starostnikom. Pri tem smo upoštevali STOPP/START kriterije in nemško Priscus listo.

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov, starih 65 let ali več, ki so bili sprejeti na Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor, od 7. julija do 1. septembra 2014.

Med vsemi vključenimi bolniki, smo pri 56 identificirali vsaj eno PIM po STOPP kriterijih ali Priscus listi ali vsaj eno PPO po START kriterijih. Najpogosteje identificirana PIM so bili benzodiazepini, sedativi, antitrombotiki, zaviralci protonske črpalke in antiaritmiki. Glede na STOPP kriterije smo pri 31 od 100 pacientov identificirali PIM, glede na Priscus listo pri 33 pacientih. V izbrani skupini 81 pacientov (izključili smo umrle, premeščene in tiste paciente, o katerih nismo govorili z lečečim zdravnikom) je zdravnik na podlagi svojega znanja, izkušenj, smernic in priporočil prispeval k 42,9% zmanjšanju PIM glede na STOPP kriterije in 37% zmanjšanju glede na Priscus listo. Z vključitvijo kliničnega farmacevta, ki je upošteval kriterije in listo, smo delež PIM zmanjšali za dodatnih 14,3% po STOPP kriterijih in 14,8% po Priscus listi. Glede na START kriterije smo pri 18 od 100 pacientov ugotovili PPO. V izbrani skupini 81 pacientov je zdravnik sam prepoznal PPO v 41,2%, klinični farmacevt je prispeval dodatnih 5,9% PPO glede na START kriterije.

Glede na rezultate objavljenih študij in našo študijo, lahko sklenemo, da imajo naši starostniki podoben odstotek predpisanih PIM in nekoliko nižji odstotek PPO, kot tisti v

objavljenih študijah. Klinični farmacevt lahko s svojim sodelovanjem v zdravstvenem timu pripomore k primernejšemu predpisovanju zdravil starostnikom.

**KLJUČNE BESEDE:** starostniki, zdravila, STOPP/START kriteriji, Priscus lista

## ABSTRACT

The elderly are, by the most commonly used definitions, people aged 65 years or more. In Slovenia and elsewhere in the world, the proportion of older people increases every year. This is the group of people who, due to greater susceptibility to disease, receive multiple medications. The age-related changes may increase the risk for adverse drug effects. Simultaneous use of various drugs increases the risk of drug interactions. In order to avoid the risks associated with the use of drugs has led to different criteria defining for the elderly potentially inappropriate medication (PIM) or potentially prescribing omissions (PPO). Despite this, numerous studies show there is still a large proportion of PIM and PPO prescribed for elderly people.

With this research we wanted to determine the proportion of PIM and PPO in the elderly, who have been admitted to the Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetology, University Medical Centre Maribor and if incorporating the clinical pharmacist in the healthcare team would improve proper prescribing of medication for elderly people. In doing so, we considered STOPP/START criteria and the German Priscus list.

The study included 100 patients aged 65 years or over, who have been admitted to the Department of Endocrinology and Diabetology, University Medical Centre Maribor, from 7 July to 1 September 2014.

Among all patients involved, 56 were identified in at least one PIM according to the STOPP criteria or Priscus list or at least one PPO according to the START criteria. The most commonly identified PIM were benzodiazepines, sedatives, anticoagulants, proton pump inhibitors and antiarrhythmics. According to STOPP criteria we identified PIM in 31 of 100 patients and according to Priscus list in 33 patients. In the selected group of 81 patients (we excluded patients who died or were displaced and those which we did not talk with the doctor) the doctor on the basis of his knowledge, experiences, guidelines and



recommendations contributed to the 42.9% reduction of PIM according to STOPP criteria and 37% reduction according to Priscus list. By incorporating a clinical pharmacist, which considered criteria and list, we reduced the PIM share by an additional 14.3% by STOPP criteria and 14,8% by Priscus list. According to START criteria we identified in 18 of 100 patients PPO. In the selected group 81 patients, the doctor recognized the PPO in 41.2%, a clinical pharmacist has contributed an additional 5.9% PPO according to START criteria.

According to the results of the published studies and our study, we can conclude that our elderly patients have a similar percentage of prescribed PIM and somewhat lower percentage of PPO to those in the published studies. By participating in the healthcare team the clinical pharmacist can contribute to a more proper prescribing of medication for elderly people.

**KEY WORDS:** elderly, medications, STOPP/START criteria, Priscus list

## SEZNAM OKRAJŠAV

ACE - angiotensin-converting-enzyme (angiotenzin-konvertaza)

ASK - acetilsalicilna kislina

FDA - Food and Drug Administration

FEV1 - forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi

GERB - gastroezofagealna refluksna bolezen

GFR - glomerularna filtracija

GIT - gastrointestinalni trakt

KAF - kronična atrijska fibrilacija

KOPB - kronična obstruktivna pljučna bolezen

NSAR - nesteroidna protivnetna zdravila

NUZ - neželen učinek zdravila

NYHA - New York Heart Association

oGFR - ocena glomerularne filtracije

PIM - potentially inappropriate medication (potencialno manj primerna zdravila)

PPO - potential prescribing omissions (priporočila za predpis zdravila)

RR - relativno tveganje

SSRI - selektivni zaviralci privzema serotonina

START - Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment

STOPP - Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions

TCA - triciklični antidepresivi

UKC Maribor - Univerzitetni klinični center Maribor

ZPČ - zaviralci protonske črpalke

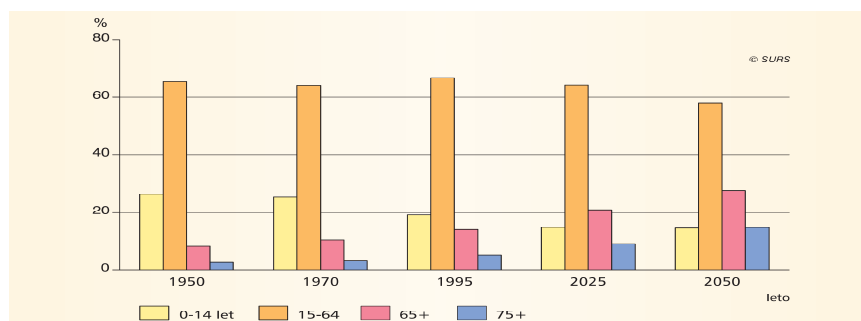
WHO - World Health Organization (Svetovna zdravstvena organizacija)

# 1 UVOD

## 1.1 STAROST IN STAROSTNIKI

Starost je eno izmed treh daljših življenjskih obdobj in zadnje razvojno obdobje v človeškem življenju. Po najpogosteje uporabljenih definicijah, so starostniki tisti ljudje, ki so stari 65 let ali več. Z gerontološkega vidika obdobje po tej starosti razdelimo v tri pod obdobja. Prvo pod obdobje imenujemo zgodnja starost in traja od 66. do 75. leta. To je čas, v katerem je človek še dokaj dejaven, njegovo zdravstveno stanje pa je relativno stabilno. V srednji starosti od 76. do 85. leta, pričnejo upadati življenjske moči in se intenzivneje pojavljati različne bolezni. V obdobju pozne starosti, po 86. letu, človek postaja prejemnik pomoči mlajših in opravlja svoje zadnje naloge v življenju (1). Vsako izmed obdobj v starosti ima torej svoje značilnosti in posebnosti, vendar se moramo zavedati, da je to le kronološka opredelitev s predvideno funkcionalno starostjo in ne velja za vsakega posameznika. Človek je namreč lahko vitalen in zdrav v vseh življenjskih obdobjih, ali izčrpan in ostarel že pred starostjo.

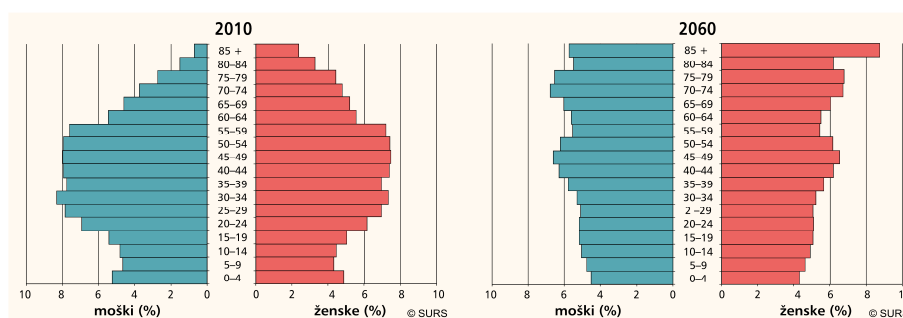
Staranje prebivalstva je pojav, ko se zaradi boljšega zdravja in s tem povezanega daljšanja življenja ter manjšega števila rojstev, večja delež starega prebivalstva glede na celotno prebivalstvo (1). V Sloveniji in drugih razvitih deželah sveta se delež starejših od 65. let povečuje (slika 1). Med prebivalci današnje Evropske unije je leta 1992 delež starejših prebivalcev znašal 14,1%, med prebivalci Slovenije 11,1%. Do leta 2012 se je ta delež v Evropski uniji povečal na 17,8%, v Sloveniji pa na 16,8% (2). Projekcije prebivalstva za države članice Evropske unije kažejo, da naj bi delež ljudi starih 65 let in več leta 2060 znašal 30,0%. Število ljudi starih 80 let in več pa naj bi se do tega leta skoraj potrojilo (3).



**Slika 1: Grafični prikaz po velikih starostnih skupinah, Evropa. Povzeto po (3).**

Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bilo v letu 2013 v Sloveniji 2.059.000 prebivalcev, od tega jih je bilo 352.000 oziroma 17,1% starejših od 64 let.

Eurostatovne projekcije prebivalstva za Slovenijo napovedujejo, da naj bi se do leta 2060 delež ljudi starih več kot 64 let povzpел na 31,6% (4). Pričakovane spremembe v sestavi prebivalstva ponazarjata spodaj prikazani prebivalstveni piramidi (slika 2). Prav tako se zvišuje pričakovana življenjska doba, ki se je od leta 1992 v Sloveniji podaljšala za 7,6 let za moškega in 5,7 let za žensko. V letu 2012 je bilo pričakovano trajanje življenja za žensko 82,9 let in za moškega 77,0 let (2). Staranje družbe ne prinaša sprememb le v starostno sestavo prebivalstva, temveč vpliva na vsa področja gospodarskega in družbeno-socialnega življenja, ki se bodo temu pojavu morala prilagoditi.



Slika 2: Prebivalstvena piramida, Slovenija, 2010 in 2060. Povzeto po (2)

## 1.2 STARANJE IN ZNAKI STARANJA

Staranje je naraven proces, ki se začne z oploditvijo jajčeca in poteka vse do smrti. Z biomedicinskega stališča gre za proces, pri katerem prihaja do sprememb v vseh telesnih celicah, posameznih organih in organskih sistemih. Posledice teh sprememb vodijo v upad bioloških funkcij in se kažejo tudi v zunanji podobi posameznika (5,6).

Starostne spremembe najprej opazimo na koži, saj ta z leti postane ohlapna, suha, nagubana, tanka in manj elastična. To so posledice hitrejšega propadanja in počasnejšega obnavljanja celic, degeneracije ter preurejanja kolagenskih vlaken, zmanjša pa se tudi število in aktivnost kožnih žlez. S starostjo se povečuje pogostost kožnih bolezni kot so: dermatitis, pruritis, keratoza in kožni rak (7).

Vidni spremembi staranja sta tudi drža telesa in gibanje. Drža telesa se spremeni zaradi sesedanja hrustanca v hrbtenici, kar privede do zmanjšanja telesne višine, nagnjenega položaja hrbtenice in manjše gibljivosti. Kosti s staranjem izgubljajo minerale in spreminjajo strukturo. Izgublja se kostna masa, zato kosti postajajo bolj krhke in je možnost zlomov ob padcih veliko večja. Kljub zmanjšanju kostne in mišične mase, se

telesna teža do srednje starosti praviloma povečuje. Poveča se namreč delež maščobnega tkiva, ki pri starosti 70 let predstavlja 40% telesne teže, kar je za 14 do 35% več kot v srednjih letih. Povečanje maščobnega tkiva skupaj z znižanjem celotne količine vode v telesu, privede do zmanjšane sposobnosti termoregulacije in drugačne farmakokinetike zdravil (6,7).

S staranjem se zmanjšuje pljučna kapaciteta. Zaradi manjšega števila vdihov na minuto, se zmanjša količina absorbiranega kisika v krvi. Prav tako se zmanjšata elastičnost pljučnega tkiva in raztegljivost prsnega koša, zato starostniki porabijo več energije za dihanje. Zaradi vseh teh vzrokov in zmanjšane možnosti izkašljevanja ter čiščenja dihalnih poti, se s starostjo veča možnost za pljučne bolezni (6,7).

Z leti slabi moč srčne mišice. Ko del srčnih mišičnih celic razpade, se te nadomestijo z vezivom, ki ni raztegljivo in moč krčenja se zmanjša. Manj raztegljive in bolj toge postanejo tudi arterije in aorta, kar privede do povečanja levega prekata in povečanega sistoličnega tlaka. Zaradi nezadostne cirkulacije krvi ali zmanjšane funkcije avtonomnega živčevja, se pojavi ortostatska hipotenzija. Utripni volumen se z leti zmanjšuje, vendar zadostuje potrebam organizma v mirovanju. Ker se med naporom utripni volumen ne more povečati enako učinkovito kot pri mlajših, se to kompenzira s povečanjem srčne frekvence in krvnega tlaka. Posledice žilnih sprememb so povišan krvi tlak, ateroskleroza in z njo povezana zamašitev krvnih žil ter kapi (7-9). Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje iz leta 2011 so bile kardiovaskularne bolezni s 34,8% na prvem mestu vzrokov smrti hospitaliziranih bolnikov in na prvem mestu glede vzroka hospitalizacije (10).

Možgani in živčni sistem s staranjem izgubljajo svojo težo, saj propadajo celice in nevroni osrednjega živčnega sistema. Okvare živcev lahko privedejo do sprememb v okušanju, vonjanju in zaznavanju dotika. Zmanjšana sposobnost koordinacije in orientacije, vodi do težav z gibanjem in varnostjo. Upočasnitev misli, motnje kratkotrajnega spomina, raztresenost, pogostejše psihične in komunikacijske motnje, so normalen del staranja, ki se pri starostnikih različno izražajo (8,11).

Gastrointestinalne spremembe privedejo do zmanjšane absorpcije snovi, saj z leti želodčna mukoza atrofira, zmanjša se izločanje želodčne kisline in posledično zviša želodčni pH. Zaradi zmanjšane motilitete črevesja, znižanega gastrointestinalnega pretoka krvi, manjšega vnosa vlaknin in tekočine, se pri starostnikih pogosto pojavita zaprtost in napihnjenost (7,13).

S starostjo se zmanjšujeta volumen jeter in pretok krvi skozi jetra, kljub temu se jetrne strukture in encimske funkcije bistveno ne spremenijo. Z rutinskimi testi, s katerimi so določali funkcijo jeter (metabolizem, izločanje in sintezo beljakovin) pri zdravih starostnikih so ugotovili, da ni bistvenih razlik med posamezniki v starosti 50-69 in 70-89 let (9). Ledvična funkcija z leti slabi. Krvni pretok skozi ledvica se po 20. letu začne zmanjševati. Zmanjšata se tudi glomerulna filtracija in tubulna funkcija, kar privede do nezmožnosti koncentriranja in diluiranja urina. Sposobnost uravnavanja elektrolitskega ravnovesja postaja vse manjša, posledica tega pa je lahko hiponatriemija. Ta nastane zaradi večjih izgub natrija s sečem, katerih vzrok so manjša absorbcija natrija, manjša vrednost aldosterona, oslavljen odziv reninsko-angiotenzinskega sistema in omejitev soli (16). Tudi zdravila lahko povzročajo motnje elektrolitskega ravnovesja, hipo- in hipernatriemija ter hipo- in hiperkaliemija so namreč zelo pogosti neželeni učinki zdravil pri starostnikih. Večkratno in nepopolno praznjenje mehurja se pojavi zaradi zmanjšane kapacitete mehurja in vezivnega tkiva, ki je nadomestilo za oporno elastično ter mišično tkivo. V starosti nastajajo težave z uhajanjem urina, pri moških je pogosta bolezen benigna hiperplazija prostate, pri ženskah pa vaginalne infekcije (8, 12).

Pri starostnikih se pojavi oslabitev imunskega sistema, kar pomeni večje tveganje za posamezne bolezni. Ker narašča število protiteles, se poveča tveganje za nastanek avtoimunih bolezni. Starostniki so bolj dovzetni za infekcije sečil, dihal in ran (7,8).

Biološke spremembe, ki se pojavijo v starosti, spremljajo tudi duševne, psihološke in socialne starostne spremembe. Pri starejših ljudeh lahko opazimo spremembe v čustvovanju, medsebojnih odnosih, dojemanju sveta, osebnostne spremembe in upad kognitivnih funkcij, kot so spomin, učenje ter pozornost. Vse spremembe imajo medsebojni vpliv, saj lahko biološke in psihološke spremembe vplivajo na socialno problematiko v starosti in obratno (7).

### **1.3 BOLEZNI V STAROSTI**

Čeprav staranje ni bolezen, sam proces vodi do povečane možnosti za razvoj bolezni. Večina bolezni, zaradi katerih zbolevalo starostniki, se lahko pojavi tudi pri mlajših osebah, vendar obstajajo določene bolezni oziroma stanja, ki nastajajo v povezavi s staranjem. Ta stanja imenujemo gerontološki sindrom. Med najpogostejše gerontološke

sindrome sodijo zmanjšana sposobnost spomina, osteoporoza, osteoartroza, motnje v presnovi vode in elektrolitov, urinska inkontinenca, obstipacija, preležanine in slabša prehranjenost. Gerontološki sindrom se odraža v okvarah ali zmanjšanju določenih funkcij, ki so pomembne za kvalitetno življenje. Številne bolezni se v starosti pojavljajo pogosteje. Tiste, ki zahtevajo dolgotrajno in dosmrtno zdravljenje, označujemo kot kronične bolezni. Mednje sodijo kardiovaskularne bolezni (povišan krvi tlak, ateroskleroza, popuščanje srca), sladkorna bolezen, rakava obolenja, bolezni dihal, bolezni prebavil, bolezni gibal, bolezni kostno-mišičnega sistema in bolezni čutil (5,7,14). Zaradi zmanjšane odpornosti in povečane občutljivosti starostnikov, se naštetim boleznim pridružijo še akutna obolenja, kot so virusna in bakterijska vnetja ter prebavne težave (5).

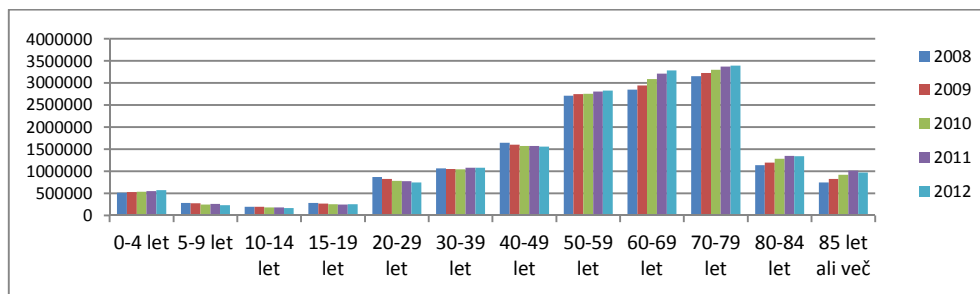
Statistični podatki iz leta 2010 kažejo, da zdravnika specialista ali splošnega zdravnika, obiše četrtina prebivalcev starih 65 let ali več. Najpogosteje zaradi različnih bolezni srca in ožilja, povišanega krvnega tlaka, ishemične bolezni in možganske kapi. Med najpogostejše zdravstvene težave prebivalcev, starejših od 64 let, sodijo tudi depresije in samomori, med duševnimi motnjami pa izstopa demenca, katere delež se s starostjo povečuje (15).

Bolezni v starosti se pogosto pojavljajo v neznačilnih, težje prepoznavnih oblikah. Akutne bolezni se kažejo s splošnimi znaki (izguba teka, zmedenost, depresija in brezvoljnost), zato je njihova diagnostika težja in dolgotrajnejša. Ker se velikokrat pojavi več bolezni skupaj, je okrevanje daljše in pogosteje pride do zapletov pri zdravljenju. Potek bolezni v starosti je drugačen kot v mladosti ali srednjih letih, zato je pri obravnavi bolnika starostnika potrebno vključevanje vseh članov zdravstvenega tima in samega bolnika (7).

## **1.4 STAROSTNIKI IN ZDRAVILA**

Zaradi funkcijskih sprememb in večje dovzetnosti za različne bolezni so starostniki tista skupina prebivalstva, ki prejema največ zdravil (slika 3). Z analizo predpisovanja zdravil po starostnih skupinah, ki so jo izvedli v Sloveniji leta 2004 in nato še leta 2009, so ugotovili, da predpisovanje zdravil osebam starejšim od 65 let vodi v polifarmacijo. V letu 2009 je bilo namreč število starostnikov, ki so prejeli več kot 15 zdravil iz različnih kemijsko-farmakoloških-terapevtskih skupin, več kot 2-krat večje kot v letu 2004 (17). Statistični podatki iz leta 2012 kažejo, da so bila najpogosteje predpisana zdravila za

zdravljenje srca in ožilja, zdravila z delovanjem na živčevje ter zdravila za zdravljenje boleznih prebavil in presnove (18).



**Slika 3: Število izdanih receptov po letih in starostnih skupinah. Povzeto po Zdravstveni statistični letopis, Lekarniška dejavnost, 2008-2012 (18).**

Zdravljenje z zdravili pri starostnikih, je eden izmed najzahtevnejših vidikov oskrbe starostnikov. Tveganje za neželene učinke in interakcije med zdravili je večje, zato je izbira ustreznih farmakoloških sredstev veliko težja. Pomembno je poznavanje farmakoloških lastnosti zdravil pri starejših bolnikih, saj se farmakokinetika in farmakodinamika s starostjo spreminjata (12).

Farmakodinamski učinki zajemajo terapevtske, toksične in neželene učinke zdravil na telo. Farmakodinamika je odvisna od koncentracije učinkovine na receptorju, odgovora na receptorju, postreptorskih odgovorov znotraj celice in homeostatskih mehanizmov. Vse to se s starostjo spreminja, zato se farmakodinamske spremembe pri starostnikih kažejo kot večja ali manjša občutljivost na zdravila. Enaka plazemska koncentracija zdravila lahko zato povzroči večje tveganje za neželene učinke pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki. Večja občutljivost na zdravila se kaže na primer pri tistih zdravilih, ki delujejo na centralno-živčni sistem (npr. benzodiazepini). Na drugi strani lahko pride do manjše odzivnosti pri zdravilih, ki delujejo na  $\beta$ -adrenergične receptorje, ker je pri starostnikih znižana funkcija  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev v srcu. Farmakodinamske spremembe pri starostnikih lahko potencirajo nastanek interakcij med zdravili. Do teh interakcij pride, ko imajo sočasno uporabljena zdravila sinergistično oziroma antagonistično farmakološko delovanje. Povečana ali zmanjšana občutljivost na zdravila pri starostnikih je lahko povezana s farmakodinamskimi spremembami ali pa je ob njih popolnoma neodvisna (12,13).

Farmakokinetične spremembe, ki se pojavijo pri starostnikih, razdelimo na spremembe absorpcije, porazdelitve, metabolizma in eliminacije zdravila. Proces staranja se odraža v



številnih gastrointestinalnih spremembah, ki vplivajo na absorpcijo snovi. Kljub temu ne opazimo klinično pomembnih učinkov na absorpcijo učinkovin, saj se večina teh absorbira pasivno preko tankega črevesja. Lahko pa ima znižana funkcija gastrointestinalnega trakta (GIT) bistven vpliv na nastanek interakcij med zdravili. Nekatere učinkovine tudi same znižajo motiliteto GIT in tako upočasnijo absorpcijo sočasno uporabljenih učinkovin (12,13). Spremenjena distribucija učinkovin v starosti je posledica zmanjšane količine vode v telesu, povečane količine telesnih maščob, znižane količine mišičnega tkiva ter spremenjene koncentracije serumskih albuminov in  $\alpha$ -1 kislega glikoproteina. Do osemdesetega leta se količina vode v telesu zniža za 10 do 15%, zato se vodotopnim učinkovinam zmanjša volumen distribucije in poveča plazemska koncentracija. Takšne učinkovine so na primer gentamicin in digoksin. Nasprotno se zgodi z lipofilnimi učinkovinami, tem se namreč poveča volumen distribucije, ker je količina telesnih maščob v starosti večja. Primeri takšnih učinkovin so verapamil, diazepam in amiodaron. Na volumen distribucije vpliva tudi vezava učinkovin na serumske albumine. Primeri učinkovin, ki se v večjem deležu vežejo na albumine so varfarin, diazepam (96%) in fenitoin (90%) (20). Posledica običajno zmanjšane koncentracije serumskih albuminov v starosti, je povečana koncentracija prostih učinkovin in s tem njihovo farmakološko delovanje. Koncentracija  $\alpha$ -1 kislega glikoproteina je lahko povečana pri starostnikih, kar povzroči zmanjšano koncentracijo prostih bazičnih učinkovin, kot so propranolol, imipramin in lidokain (21). Glavni organ kjer poteka metabolizem učinkovin so jetra. Zmanjšana masa jeter in jetrni krvni pretok pri starostnikih imata značilen vpliv na zmanjšano presnovo učinkovin. Posebna previdnost je potrebna pri učinkovinah, ki se presnavljajo v jetrih in imajo ozko terapevtsko območje (npr. varfarin, teofilin). Večina zdravil in njihovih presnovkov se izloča skozi ledvice. Ledvični klirens, ki je opredeljen kot sposobnost ledvic, da iz krvi odstranijo neko snov, je kot posledica zmanjšane funkcije ledvic v starosti zmanjšan. Ledvična funkcija je merjena s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR). Ljudje z zdravimi ledvicami imajo GFR med 100 in 130 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, po štiridesetem letu pa ta začne upadati za približno 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> na desetletje. Zaradi interindividualnih razlik v GFR pri starostnikih je potrebno pred začetkom zdravljenja z učinkovinami, ki se v visokem deležu izločajo preko ledvic, oceniti GFR in temu prilagoditi odmerek zdravila (9,13,19).

## **1.5 VPLIV NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL NA STAROSTNIKE – PREGLED RAZISKAV**

Spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki, veliko število zdravil ter številne bolezni so razlog povečanega tveganja za neželene učinke zdravil (NUZ) pri starostnikih (12). Po definiciji je neželen učinek zdravila tisti, ki pri pacientu povzroči škodljiv ali nenameren odziv pri običajnih odmerkih zdravila. V Angliji so leta 2008 naredili sistematičen pregled objavljenih raziskav, v katerih so ugotavljali deleže hospitalizacij povezanih z NUZ in te deleže primerjali med starostnimi skupinami. Po povzetku rezultatov iz 25 raziskav so ugotovili, da je bilo v povprečju 5,3% hospitalizacij povezanih z NUZ. Pri starostnikih je bil ta delež z 10,7% največji, medtem ko je pri otrocih znašal 4,1% in pri odraslih 6,3% (22). S študijo izvedeno v Italiji leta 2009 so ugotavljali pogostost NUZ, ki so bili vzrok za hospitalizacijo in tistih, ki so se pojavili v času hospitalizacije bolnikov. Študijo so izvajali šest mesecev in vanjo vključili bolnike stare 65 let in več. Ugotovili so, da so bili NUZ vzrok za hospitalizacijo pri 11,1% bolnikov. Pri kar 25,0% so se NUZ pojavili v času hospitalizacije in pri nekaterih čas hospitalizacije tudi podaljšali. Zdravila pri katerih so najpogosteje identificirali neželene učinke so bili diuretiki, antitrombotiki in antibiotiki (23). Študije dokazujejo, da so lahko NUZ vzrok za hospitalizacijo bolnikov, še posebej starostnikov. Prav tako so ugotovili, da k večjemu številu hospitalizacij starostnikov prispevajo tudi za starostnike potencialno manj primerna zdravila (potentially inappropriate medication (PIM)) in identificirana priporočila za predpis zdravila (potential prescribing omissions (PPO)) ob ustrezni indikaciji (zdravila za katera obstaja indikacija, vendar niso predpisana). To so dokazali s študijo, izvedeno v letu 2012 v Belgiji, v katero so vključili bolnike starejše od 75 let. Za določanje PIM in PPO pri starostnikih so uporabili STOPP/START kriterije. Ugotovili so, da je bilo glede na uporabljene kriterije 27% hospitalizacij povezanih z jemanjem PIM ali PPO (24).

## **1.6 KRITERIJI IN LISTE POTENCIALNO MANJ PRIMERNIH ZDRAVIL IN PRIPOROČIL ZA PREDPIS ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE**

Uporaba vsakega zdravila predstavlja koristi in tveganja. O primerni uporabi zdravila govorimo takrat, ko koristi zdravila odtehtajo morebitna tveganja. Z namenom izogniti se

tveganjem, ki jih prinaša uporaba zdravil pri starostnikih, so nastala različna merila, ki opredeljujejo PIM ali PPO za starostnike. Najbolj znana merila, ki opredeljujejo PIM za starostnike so ameriška Beers-ova, imenovana po ustanovitelju Marku Beersu. Od prve objave leta 1991 so bila večkrat posodobljena, prvič leta 1997, nato leta 2002 in nazadnje leta 2012. Ponovno posodobitev bodo naredili v letu 2015. Merila iz leta 2012 zajemajo 53 učinkovin oziroma skupin učinkovin, ki so razdeljene v tri kategorije (25,26).

Beers-ova merila so bila večkrat uporabljena kot osnova za nastanek novih posodobljenih meril. Leta 1994 so tako nastala Stuck merila, v katera so vključili le učinkovine, katerih uporabe se je pri starostnikih potrebno popolnoma izogibati (27).

Francoska merila manj primerne predpisovanja iz leta 2007 so prav tako zasnovana po vzoru meril Beers. Na končen seznam so uvrstili 36 PIM za ljudi, stare 75 let in več (28).

Kljub temu, da so Beers-ova merila ena izmed najbolj znanih meril, imajo nekatere omejitve in slabosti. V njih niso zajete interakcije med zdravili, podvajanje terapije in predpisovanje zdravil, ki ni v skladu s kliničnimi smernicami zdravljenja. Zaradi teh razlogov so leta 2008 na Irskem ustvarili nova merila, ki so jih poimenovali STOPP (Screening Tool of Older Peoples' Prescriptions) in START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) kriteriji. Pri izboru kriterijev je sodelovalo 18 strokovnjakov geriatrične medicine, klinične farmakologije, klinične farmacije, psihiatrije starostnikov in splošne medicine iz Irske in Velike Britanije. Določili so 65 klinično pomembnih STOPP kriterijev, ki opredeljujejo PIM za starostnike in 22 START kriterijev, ki vsebujejo PPO ob ustrezni indikaciji pri starostnikih (29). Ker so se od nastanka prve verzije STOPP/START kriterijev na trgu pojavile že nove učinkovine ter novi klinični dokazi, je bilo potrebno kriterije ponovno pregledati in posodobiti. Novo verzijo kriterijev (verzijo 2), ki so jo oblikovali strokovnjaki iz različnih evropskih držav, so objavili v oktobru 2014 (78). (Naša raziskava je bila v tem času že zaključena.)

Nabori zdravil registriranih na trgu se med državami razlikujejo, zato liste in merila PIM za starostnike, ki so jih razvili, niso primerna za uporabo v vseh državah. Ravno to je bil razlog za nastanek nekaterih novih meril, med katere spada tudi Priscus lista, nastala v Nemčiji v letih 2008 in 2009. Priscus lista temelji na zdravilih, registriranih na nemškem trgu. Vsebuje 83 učinkovin določenih kot PIM za starejše bolnike. Učinkovine so razdeljene v 18 različnih skupin s predlaganimi terapevtskimi alternativami (30).

## 1.7 SKUPINE ZDRAVIL ZAJETE V KRITERIJIH IN LISTAH

V dosedanjih študijah, ki so jih izvedli z namenom, da bi ugotovili delež PIM in PPO za starostnike, so uporabili in primerjali različne kriterije in liste. Glede na STOPP/START kriterije iz leta 2008, Beers, Priscus in ostale upoštevane kriterije, so identificirali od 20 do 50% PIM za starostnike in približno 30% PPO ob ustrezni indikaciji. Med najpogosteje predpisanimi PIM so bila zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja, zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcijskih motenj, zdravila za bolezni sečil in dolgo delujoči benzodiazepini. Najpogosteje ugotovljena PPO ob ustrezni indikaciji so bila varfarin pri kronični atrijski fibrilaciji, statini pri predhodnih boleznih ožilja ter kalcij in vitamin D pri bolnikih z osteoporozo (24, 31-36). V nadaljevanju bodo podrobneje predstavljena zgoraj naštetja najpogosteje identificirana PIM in PPO za starostnike, ki jih vsebujejo STOPP/START kriteriji iz leta 2008 (v nadaljevanju poimenovani kot STOPP/START kriteriji) ter PIM za starostnike, ki jih določa Priscus lista.

### 1.7.1 Podrobnejši opis izbranih STOPP kriterijev

#### Srčno-žilni sistem

- *Uporaba acetilsalicilne kisline (ASK) in varfarina v kombinaciji brez antagonistov H2 receptorjev ali zaviralcev protonske črpalke (ZPČ)*

S študijami so dokazali, da dvotirno antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje poveča tveganje za krvavitve v primerjavi s samostojno terapijo. V eni izmed študij, kjer so primerjali tveganja za krvavitve pri starostnikih ob uporabi antiagregacijske in antikoagulacijske terapije, so ugotovili naslednje. Pri starostnikih, ki so prejeli ASK in varfarin, so se krvavitve pojavile pri 8,3%, pri tistih samo z ASK pri 3,2% in samo z varfarinom pri 5,9% starostnikov. Najpogostejše so bile krvavitve GIT (37).

- *ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov*

Pojavnost srčno-žilnih dogodkov se z leti povečuje, vendar se z leti povečuje tudi pojavnost gastrointestinalnih krvavitev. Uporaba ASK lahko od dva do trikrat poveča tveganje za razvoj zapletov v zgornjem delu GIT. Številne študije dokazujejo, da je pred uporabo ASK potrebo pretehtati njene koristi in tveganja. Že pri pacientih z nizkim

tveganjem za pojav srčno-žilnih dogodkov, tveganje za gastrointestinalne krvavitve odtehta koristi preventive uporabe ASK (38).

### Centralno-živčni sistem

- *Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec (klordiazepoksid, flurazepam, nitrazepam, klorazepat) ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)*

Starostne spremembe se odražajo v spremenjeni farmakokinetiki in farmakodinamiki benzodiazepinov pri starostnikih, zato se njihovi neželeni učinki bolj izrazijo. S starostjo se namreč poveča porazdelitveni prostor benzodiazepinov, podaljša se njihov razpolovni čas in zmanjša se izločanje skozi jetra. Benzodiazepini z daljšo razpolovno dobo, kot so klordiazepoksid, flurazepam in diazepam, se dlje časa kopičijo v telesu in povzročajo dolgotrajno sedacijo. Razpolovni čas diazepam se iz 20-48 ur podaljša na 90 ur pri ljudeh starih 80 let in več. Povečan občutljivost starostnikov je hkrati posledica sprememb na receptorjih v centralnem-živčnem sistemu, kar povzroča večjo sedacijo, izgubo spomina in nestabilnost. Zaradi starostnega upada kognitivnih funkcij, ki ga uporaba benzodiazepinov še poslabša, pride do resnejših motenj spomina. Poleg tega lahko benzodiazepini prispevajo k psihomotorni prizadetosti in večjim tveganjem za padce. Zaradi krhkosti kosti v starosti se s padci poveča tveganje za zlome. Dokazali so, da obstaja povezava med uporabo benzodiazepinov in povečanim tveganjem za zlome kolka. Različne študije kažejo, da se tveganje za zlome kolka pri uporabnikih dolgo- in kratkodelujočih benzodiazepinov poveča za približno 50% v primerjavi z ne uporabniki (39-42). Posledica dolgotrajne uporabe benzodiazepinov je razvoj odvisnosti, vključno z razvojem tolerance. V eni izmed študij so poročali o pojavu odvisnosti pri približno 21% starostnikov. Odvisnost s starostjo narašča, njene posledice pa so lahko demenca, depresija in anksioznost. Ob nenadnem prenehanju jemanja se lahko pojavi odtegnitveni sindrom, ki se kaže kot agitacija, anksioznost, disfurijska, povečano zaznavanje senzoričnih dražljajev, zaznavne motnje, zmedenost, delirij ali celo kot epileptični napadi. Kljub vsem naštetim omejitvam uporabe benzodiazepinov je pri nekaterih starostnikih njihova uporaba klinično pomembna. Zdravljenje z benzodiazepini mora biti skrbno načrtovano in v večini primerov omejeno na 2-6 tednov. Pri starostnikih se priporoča uporaba nizkih odmerkov kratkodelujočih, ker se ti prej izločijo iz telesa (40, 43, 44).

### Gastrointestinalni sistem

- *ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih*

Dolgoročna uporaba visokih odmerkov ZPČ poveča tveganje za zlome, še posebej pri starostnikih. Z meta-analizami je bilo ugotovljeno, da se tveganje za zlome kolka pri uporabi ZPČ poveča za približno 10 do 50% in za zlome hrbtenice od 30 do 80%. Znižana raven želodčne kisline vodi do razrasta bakterij v prebavnem traktu in s tem večje možnosti za črevesne okužbe. Za okužbo s *Clostridium difficile* se lahko tveganje pri uporabi ZPČ poveča tudi za 65%. Prav tako so poročali o povečanem tveganju za pljučnico. V nekaterih raziskavah so dokazali približno 30% povečanje, v drugih dvakratno povečanje tveganja (45, 46).

### Mišično-skeletni sistem

- *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) s predhodnim peptičnim ulkusom ali gastrointestinalnimi krvavitvami, razen pri sočasni uporabi H2 antagonistov, ZPČ ali misoprostola*

NSAR dokazano povečajo tveganje za krvavitve, razjede in zapore zgornjega dela GIT. Z meta-analizo so ugotovili povečano tveganje za gastrointestinalne zaplete (največkrat so bile to krvavitve) v primerjavi s placebom pri koksibih (relativno tveganje (RR)=1.81), diklofenaku (RR=1.89), ibuprofenu (RR=3.97) in naproksenu (RR=4.22) (49). Z uporabo misoprostola se tveganje za resne gastrointestinalne zaplete v povprečju zmanjša za 40%. Slabosti njegove uporabe so pogosti neželeni učinki, kot so driska, krči in vetrovi. S številnimi raziskavami so dokazali, da visoki odmerki H2 antagonistov zaščitijo GIT pred krvavitvam in razjedami ob kronični uporabi NSAR. V primerjavi s placebom so ugotovili zmanjšanje tveganja za razjede (RR=0.55). ZPČ so učinkoviti pri zdravljenju ulkusa želodca in dvanajstnika, nastalega zaradi uporabe NSAR, vendar je pri njihovi dolgotrajni uporabi visokih odmerkov potrebno upoštevati tudi zgoraj opisane omejitve (47, 48). Ugotovili so, da ZPČ zmanjšajo tveganje za nastanek ulkusa dvanajstnika (RR=0.20) in želodčnega ulkusa (RR=0.39) v primerjavi s placebom ob uporabi NSAR (50).

- *NSAR in zmerno-huda hipertenzija*

NSAR lahko povzročijo povišanje krvnega tlaka do 5 mmHg in hkrati delujejo antagonistično na antihipertenziven učinek adrenergičnih receptorjev beta (47).

## Analgetiki

- *Redna uporaba opioidov za dlje kot 2 tedna pri tistih s kronično obstipacijo brez sočasne uporabe odvajal.*

Zaprtje je kot posledica zmanjšane gibljivosti črevesja, eden izmed najpogostejših stranskih učinkov opioidov, ki se pojavi pri približno 40% bolnikov. Že na začetku zdravljenja je potrebno poskrbeti za sočasno terapijo oziroma ukrepe za preprečevanje zaprtja (51, 52).

### **1.7.2 Podrobnejši opis izbranih START kriterijev**

#### Srčno-žilni sistem

- *Varfarin pri kronični atrijski fibrilaciji (KAF)*

S številnimi kliničnimi raziskavami so dokazali, da antikoagulanti zmanjšajo tveganje za možgansko kap pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Pri uporabi varfarina je bilo dokazano 64% zmanjšanje tveganja za pojav možganske kapi brez znatnega povečanja nevarnosti večjih krvavitev (53, 54).

- *Statini pri predhodni koronarni, cerebralni ali periferni bolezni ožilja, kjer funkcionalno stanje bolnika ostane neodvisno od vsakodnevne dejavnosti in je pričakovana življenjska doba > 5 let*

Statini dokazano zmanjšajo tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov in ščitijo pred ponavljajočimi srčno-žilnimi dogodki. S študijami so dokazali od 25 do 40% zmanjšanje tveganja za smrt, kap, srčno-žilne dogodke in potrebe po operacijah z vstavitvijo žilne opornice pri pacientih z že doživelim srčnim infarktom, angino pektoris, koronarno srčno boleznijo ali hiperlipidemijo (55, 56).

- *Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) pri kroničnem srčnem popuščanju*

Srčno popuščanje se pojavi pri približno 1-2% prebivalstva razvitega sveta. Pri ljudeh starih 70 let ali več je prevalenca višja za več kot 10% v primerjavi z mlajšimi. Zaviralci ACE zmanjšajo umrljivost in število hospitalizacij pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. S študijami so dokazali približno od 16 do 27% zmanjšanje RR za umrljivost in do 26% zmanjšanje RR za hospitalizacije v primerjavi s placebom (57).

### Gastrointestinalni sistem

- *ZPČ pri gastroezofagealni reflukсни bolezni (GERB) ali peptični strikturi*

ZPČ so učinkoviti pri lažšanju simptomov in zdravljenju GERB. Po podatkih iz študij je zdravljenje uspešno pri 50-80% bolnikov (58).

### Mišično-skeletni sistem

- *Bifosfonati pri pacientih, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi*

Kronično zdravljenje s kortikosteroidi povzroča zmanjšanje kostne gostote in s tem večje tveganje za zlome pri padcih. Izguba kostne gostote je najbolj izrazita v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Pri visokih odmerkih (20 mg/dan) se kostna gostota v enem letu zmanjša za 5-15%. Primarna izbira za preprečevanje s kortikosteroidi povzročene osteoporoze so bifosfonati (59, 60).

- *Kalcij in D vitamin pri bolnikih z znano osteoporozo*

Z meta analizo 29 randomiziranih študij so ugotovili, da dodajanje kalcija ali kalcija in vitamina D3, izboljša preventivo osteoporoze pri ljudeh starih 50 let ali več. S pregledom 17 študij, ki so preučevale tveganje za zlome v povezavi z zdravljenjem, so ugotovili 12% zmanjšanje tveganja za vse vrste zlomov (61). Statistično pomembno zmanjšanje incidence za zlom kolka so dokazali tudi s študijami, v katerih so dodajanje vitamina D in kalcija primerjali s placebom pri splošni populaciji bolnikov (RR=0,84) in pri prebivalcih domov starejših občanov (RR=0,75) (62).

### **1.7.3 Podrobnejši opis izbranih učinkovin iz Priscus liste**

NSAR (indometacin, acemetacin, ketoprofen, piroksikam, meloksikam, fenilbutazon, etorikoksib)

Kronična uporaba NSAR pri starostnikih poveča tveganje za akutno ledvično odpoved, nastanek peptičnega ulkusa in miokardnega infarkta. Poslabša lahko stanje številnih kroničnih bolezni kot so srčno popuščanje in hipertenzija (63).



### Antiaritmiki

- *digoksin, acetildigoksin, metildigoksin*

Dokazano je, da neželeni učinki digoksina oziroma njegova toksičnost naraščajo s starostjo. Pri serumski koncentraciji digoksina nad 3 ng/ml se lahko pojavijo toksični učinki pri vseh pacientih, pri starostnikih pa že v njegovem terapevtskem območju (pod 2 ng/ml). Uporaba digoksina je dejavnik tveganja za hospitalizacijo pri starostnikih, medtem ko je bilo za paciente mlajše od 65 let dokazano ravno obratno (64, 65).

### Zaviralci agregacije trombocitov

- *tiklopidin*

Znani so hematološki neželeni učinki tiklopidina, kot so agranulocitoza, nevtropenija, aplastična anemija in trombotična trombocitopenična purpura. Dokazali so, da se razpolovni čas tiklopidina pri starostnikih podaljša in, da je plazemska koncentracija približno dvakrat večja kot pri mlajših bolnikih, kar lahko privede do povečane občutljivosti starostnikov na tiklopidin. Zato se kot antiagregacijska terapija pri starostnikih priporoča uporaba varnejših alternativ (ASK) (66,67).

### Antihipertenzivi in druga zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja

- *alfa blokatorji (doksazosin, prazosin, terazosin)*

Alfa blokatorji povečajo tveganje za omedlevice in padce ter s tem povezane zlome pri starostnikih. Neželen učinek njihove uporabe je ortostatska hipotenzija, ki se pojavi zlasti po prvem odmerku, zato se je njihovi uporabi pri starostnikih potrebno izogibati (68).

### Hipnotiki in sedativi

- *dolgodelujoči benzodiazepini ( diazepam, flurazepam, bromazepam, nitrazepam)*
- *kratko- in srednje-dolgodelujoči benzodiazepini (alprazolam, lorazepam, oksazepam)*

Razlogi so navedeni pri STOPP kriterijih - uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov.

Z učinkovine

- *zolpidem (> 5 mg/dan)*

Tako kot pri benzodiazepinih je tudi pri »Z učinkovinah«, kot je zolpidem, povečano tveganje za pojav NUZ pri starostnikih. Najpogostejši so upad kognitivnih sposobnosti, zmedenost, omotica, padci in z njimi povezani zlomi kolka (41). Z retrospektivno raziskavo, s katero so želeli ugotoviti povezavo med tveganjem za zlom kolka in uporabo zolpidema, so dokazali več kot dvakratno povečanje tveganja pri uporabnikih zolpidema v primerjavi z ne uporabniki. Hkrati so ugotovili, da je tveganje pri pacientih starih 65 let ali več 21-krat večje kot pri mlajših (69). Pri starostnikih je zaradi zmanjšanega očistka in volumna distribucije plazemska koncentracija zolpidema povečana, zato se pri njih priporoča 5 mg kot najvišji klinično učinkovit dnevni odmerek (70).

## 2 NAMEN DELA

Raziskave, ki so jih izvajali v različnih državah po svetu, dokazujejo, da je med zdravili, ki se predpisujejo starostnikom, še vedno velik delež PIM in PPO, kljub številnim različnim kriterijem, ki opredeljujejo PIM ter PPO pri starostnikih. Prav tako so ugotovili, da so lahko PIM in identificirana PPO pri starostnikih vzrok za hospitalizacijo.

Namen magistrske naloge je ugotoviti, kolikšen je delež PIM in PPO pri starostnikih, ki so bili sprejeti na Kliniko za interno medicino, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor in, ali bi lahko z vključitvijo kliničnega farmacevta v zdravstveni tim izboljšali ustreznost predpisovanja zdravil starostnikom. Pri tem bomo upoštevali STOPP/START kriterije in nemško Priscus listo.

Z raziskavo želimo ugotoviti, ali lahko klinični farmacevt s pregledom zdravil, ki so bila starostnikom predpisana pred hospitalizacijo in upoštevanjem kriterijev ter predlogi za spremembo terapije, v sodelovanju z zdravnikom, pripomore k primernejšemu predpisovanju zdravil za starostnike.

## 3 METODE DELA IN MATERIALI

### 3.1 METODE RAZISKAVE

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov, ki so bili sprejeti na Kliniko za interno medicino, Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor, v obdobju od 7. julija 2014 do 1. septembra 2014. V informacijskem sistemu Medis smo poiskali sprejete bolnike, ki so ustrezali našim vključitvenim kriterijem. Ti so bili ustrezna starost bolnika, 65 let ali več, in čas hospitalizacije na Oddelku za endokrinologijo in diabetologijo, ki ni bil daljši od 72 ur. Najprej smo izpisali bolnikove podatke, dostopne v sistemu Medis. Podatke smo vpisali v dokument »Pregled uporabe potencialno manj primernih zdravil in priporočila za predpis zdravila ob ustrezni indikaciji pri starostnikih« (Priloga 1), ki smo ga oblikovali pred pričetkom raziskave. Izpisali smo ime in priimek ter starost bolnika, čas hospitalizacije, zdravila, ki jih je bolnik prejemal pred hospitalizacijo, laboratorijske vrednosti, vrednosti krvnega tlaka in srčne frekvence, diagnoze ter status bolnika ob sprejemu. V Medisu smo nato poiskali še dostopne podatke o pacientovi zgodovini zdravljenja z zdravili.

Potem, ko smo pridobili podatke iz Medisa, smo bolnika obiskali na oddelku. Po pregledu temperaturnega lista, smo izpisali podatke, ki v Medisu niso bili dostopni, a so bili pomembni za naše nadaljnje delo. Ti podatki so bili bolnikova telesna masa in višina, dodatne diagnoze, zdravila, ki so bila bolniku uvedena na oddelku in ime lečечеega zdravnika. Sledil je pogovor kliničnega farmacevta z bolnikom. V vseh primerih pogovor ni bil mogoč. Z bolniki smo se pogovarjali o zdravilih, ki so jih jemali pred hospitalizacijo, kako so jih jemali in kdaj, ali so se jim ob jemanju pojavili kakšni neželeni učinki, ali jim je pri jemanju zdravil kdo pomagal in tudi o zdravilih, ki so jih kupili v lekarni brez recepta. Bolniki so ob pogovoru podpisali izjavo o zavestni in svobodni privolitvi v raziskavo. Razložili smo jim namen in potek raziskave ter odgovorili na morebitna vprašanja.

Po pridobitvi omenjenih podatkov je sledil pregled STOPP/START kriterijev in Priscus liste, pri tem smo upoštevali samo zdravila, ki so jih bolniki jemali pred hospitalizacijo. Pretekle diagnoze, indikacije za določena zdravila in druge podatke, za katere smo ob pregledu kriterijev ugotovili, da jih še dodatno potrebujemo, smo naknadno pridobili iz Medisa. Po pregledu kriterijev, smo ugotovitve vpisali v dokument »Pregled uporabe potencialno manj primernih zdravil in priporočila za predpis zdravila ob ustrezni indikaciji

pri starostnikih«. Dokument smo ustno in v nekaterih primerih v pisni obliki posredovali lečečemu zdravniku, kar smo poimenovali kot intervencija kliničnega farmacevta. Predstavili smo mu PIM za starostnike, ki smo jih glede na kriterije identificirali pri obravnavanih bolnikih ter ob tem predlagali ustrezne alternative. Prav tako smo mu predstavili identificirana PPO ob ustrezni indikaciji. Lečeči zdravnik je podal svoje mnenje in razloge za upoštevanje, delno upoštevanje ali ne upoštevanje naših predlogov. Njegovo mnenje smo beležili kot odločitev zdravnika v času hospitalizacije bolnika. V primerih, kjer smo ugotovili, da je zdravnik pacientu na oddelku že sam ukinit ali uvedel identificirano zdravilo, smo ga samo seznanili, da je to zdravilo na seznamu PIM ali PPO za starostnike. Zdravnik je namreč določeno zdravilo ukinit ali uvedel na podlagi svojega znanja, izkušenj, smernic in priporočil.

Po odpustu pacienta iz bolnišnice, smo pregledali odpustnico in zdravila predpisana ob odpustu. Zanimalo nas je, ali so bili naši predolgi upoštevanji tudi ob odpustu bolnikov. Ugotovitve smo beležili kot odločitev zdravnika ob odpustu pacienta. Tega nismo storili pri pacientih, ki so umrli, bili premeščeni na drug oddelek ali pri tistih o katerih nismo uspeli govoriti z lečečim zdravnikom. Smrt, premestitev na drug oddelek in neopravljen pogovor z zdravnikom, so bili namreč izključitveni kriteriji, na podlagi katerih bolnikov nismo vključili v statistično obravnavo.

## **3.2 MATERIALI**

### **3.2.1 STOPP/ START kriteriji**

#### **STOPP kriteriji**

Seznam 65 kriterijev, ki določajo PIM pri starostnikih. K vsakemu kriteriju je dodano kratko pojasnilo neprimernosti predpisovanja (29).

Tabela I: STOPP kriteriji. Povzeto po (29).

SRČNO-ŽILNI SISTEM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digoksin pri daljšem jemanju &gt; 125 µg/dan, s poslabšano ledvično funkcijo (<i>ocena glomerularne filtracije (oGFR) &lt; 50 ml/min (povečano tveganje za toksičnost)</i>)</li> <li>• Diuretiki zanke pri edemu gležnjev le, če ni znakov srčnega popuščanja (<i>ni dokazov o učinkovitosti, kompresijske nogavice so običajno bolj primerne</i>)</li> <li>• Diuretiki zanke kot prva izbira samostojne terapije za zdravljenje hipertenzije (<i>obstajajo bolj varne in učinkovite alternative</i>)</li> <li>• Tiazidni diuretiki z zgodovino protina (<i>lahko poslabšajo protin</i>)</li> <li>• Ne-kardioselektivni blokatorji beta pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (<i>tveganje za bronhospazem</i>)</li> <li>• Beta blokatorji v kombinaciji z verapamilom (<i>tveganje simptomatskega srčnega bloka</i>)</li> <li>• Uporaba diltiazema ali verapamila z NYHA stopnje III ali IV srčnega popuščanja (<i>lahko poslabša srčno popuščanje</i>)</li> <li>• Blokatorji kalcijevih kanalčkov pri kronični obstipaciji (<i>lahko poslabša obstipacijo</i>)</li> <li>• Uporaba ASK in varfarina v kombinaciji brez antagonistov H<sub>2</sub> receptorjev (razen cimetidina zaradi interakcije z varfarinom) ali ZPČ (<i>visoko tveganje za gastrointestinalne krvavitve</i>)</li> <li>• Dipiridamol kot samostojna terapija za sekundarno kardiovaskularno preventivo (<i>ni dokazov o učinkovitosti</i>)</li> <li>• ASK z zgodovino peptičnega ulkusa brez antagonistov H<sub>2</sub> receptorjev ali ZPČ (<i>tveganje za krvavitve</i>)</li> <li>• ASK v odmerku &gt; 150 mg/dan (<i>večje tveganje za krvavitve, ni dokazov o boljši učinkovitosti</i>)</li> <li>• ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov (<i>ni indikacije</i>)</li> <li>• ASK za zdravljenje omotice, ne jasno predpisane cerebrovaskularni bolezni (<i>ni indikacije</i>)</li> <li>• Varfarin dlje kot 6 mesecev po prvi nezapleteni globoki venski trombozi (<i>ni dokaza o dodatni koristi</i>)</li> <li>• Varfarin dlje kot 12 mesecev po prvi nezapleteni pljučni emboliji (<i>ni dokazane koristi</i>)</li> <li>• ASK, klopidogrel, dipiridamol ali varfarin ob motnjah strjevanja krvi (<i>visoko tveganje za krvavitve</i>)</li> </ul>
CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triciklični antidepresivi (TCA) pri demenci (<i>tveganje za poslabšanje kognitivne prizadetosti</i>)</li> <li>• TCA in glavkom (<i>verjetnost za poslabšanje glavkoma</i>)</li> <li>• TCA ob srčnih motnjah prevajanja (<i>pro aritmičen učinek</i>)</li> <li>• TCA in obstipacija (<i>verjetnost za poslabšanje obstipacije</i>)</li> <li>• TCA z opiati ali blokatorji kalcijevih kanalčkov (<i>tveganje za hudo obstipacijo</i>)</li> <li>• TCA pri prostatizmu ali predhodni retenci urina (<i>tveganje retence urina</i>)</li> <li>• Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec (klordiazepoksid, flurazepam, nitrazepam, klorazepat) ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam) (<i>tveganje za podaljšano sedacijo, zmedenost, motnje ravnotežja, padce</i>)</li> <li>• Dolgotrajna uporaba nevroleptikov (več kot en mesec) kot dolgodelujočih hipnotikov (<i>tveganje za zmedenost, hipotenzijo, ekstrapiramidne stranske učinke, padce</i>)</li> <li>• Dolgotrajno uporaba nevroleptikov (več kot en mesec) pri parkinsonizmu (<i>verjetnost</i></li> </ul>

*za poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov)*

- Fenotiazini pri bolnikih z epilepsijo (*lahko znižajo prag za epileptične napade*)
- Antiholinergiki za zdravljenje ekstrapiramidnih stranskih učinkov nevroleptikov (*tveganje za antiholinergično toksičnost*)
- Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) s predhodno klinično signifikantno hiponatriemijo (*ne-iatrogena hiponatriemija <130 mmol/l v preteklih dveh mesecih*)
- Podaljšana uporaba (več kot en teden) prve generacije antihistaminikov (difenhidramin, klorfeniramin, ciklizin, prometazin) (*tveganje za sedacijo in antiholinergične stranske učinke*)

#### GASTROINTESTINALNI SISTEM

- Difenoksilat, loperamid ali kodein fosfat pri zdravljenju driske iz neznanega vzroka (*tveganje za zapoznelo diagnozo, lahko se poslabša obstipacija z izbruhom driske, lahko spremeni toksičen megakolon v vnetno črevesno bolezen, lahko zakasni okrevanje neprepoznanega gastroenteritisa*)
- Difenoksilat, loperamid ali kodein fosfat pri zdravljenju infekcijskega gastroenteritisa (krvava driska, visoka vročina ali sistemska toksičnost) (*tveganje za poslabšanje ali podaljšanje infekcije*)
- Proklorperazin ali metoklopramid pri parkinsonizmu (*tveganje za poslabšanje parkinsonizma*)
- ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih (*predčasna prekinitev ali zmanjšanje doze za vzdrževanje oziroma profilakso peptičnega ulkusa, oezofagitisa ali gastroezofagealne refluksne bolezni*)
- Antiholinergična antispazmodična zdravila pri kronični obstipaciji (*tveganje poslabšanja obstipacije*)

#### RESPIRATORNI SISTEM

- Teofilin kot samostojna terapija pri KOPB (*obstajajo varnejše in učinkovitejše alternative, tveganje za neželene učinke zaradi ozkega terapevtskega območja*)
- Peroralni kortikosteroidi namesto inhalacijskih pri zmerno hudi KOPB (*nepotrebno izpostavljanje dolgoročnim neželenim učinkom sistemskih kortikosteroidov*)
- Nebulizirano ipratropij ob glavkomu (*lahko poslabša glavkom*)

**MIŠIČNO-SKELETNI SISTEM**

- NSAR s predhodnim peptičnim ulkusom ali gastrointestinalnimi krvavitvami, razen pri sočasni uporabi H2 antagonistov, ZPČ ali misoprostola (*tveganje za poslabšanje peptičnega ulkusa*)
- NSAR in zmerno-huda hipertenzija (zmerna: 160/100 mmHg – 179/109 mmHg, huda: 180/110 mmHg) (*tveganje za poslabšanje hipertenzije*)
- NSAR in srčno popuščanje (*tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja*)
- Dolgotrajna uporaba NSAR (več kot 3 mesece) za lajšanje blage bolečine pri osteoartritisu (*boljša in prav tako učinkovita uporaba drugih analgetikov*)
- Varfrin in NSAR skupaj (*tveganje za gastrointestinalne krvavitve*)
- NSAR pri kroničnem ledvičnem popuščanju (oGFR=20–50 ml/min) (*tveganje za poslabšanje ledvične funkcije*)
- Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov (več kot 3 mesece) kot samostojna terapija pri revmatoidnem artritisu ali osteoartritisu (*tveganje za pojav glavnih neželenih učinkov kortikosteroidov*)
- Dolgotrajna uporaba NSAR ali kolhicina za kronično zdravljenje protina, kjer ni kontraindikacij za alopurinol (*alopurinol je prva izbira za profilakso protina*)

**UROGENITALNI SISTEM**

- Antimuskarinska zdravila za mehur ob demenci (*večje tveganje za pojav zmedenosti, agitacije*)
- Antimuskarinska zdravila za mehur ob glavkomu (*tvegaje za akutno poslabšanje glavkoma*)
- Antimuskarinska zdravila za mehur pri kronični obstipaciji (*tveganje poslabšanja obstipacije*)
- Antimuskarinska zdravila za mehur pri kroničnem prostatizmu (*tveganje za retenco urina*)
- Alfa blokatorji pri moških s pogosto inkontinenco, ena ali več epizod inkontinence dnevno (*tvegaje za poslabšanje inkontinence in uriniranja*)
- Alfa blokatorji pri dolgotrajnem urinskem katetru (več kot 2 meseca) (*ni indikacije za zdravila*)

**ENDOKRINI SISTEM**

- Glibenklamid ali klorpropamid pri tipu 2 sladkorne bolezni (*tveganje za podaljšano hipoglikemijo*)
- Beta blokatorji pri bolnikih z diabetes melitusom in s pogostimi hipoglikemičnimi dogodki (več kot 1 epizoda na mesec) (*tveganje za prekrivanje hipoglikemičnih simptomov*)
- Estrogeni z zgodovino raka na dojkah ali venskega trombembolizma (*večje tveganje za ponovitev*)
- Estrogeni brez progestogena pri pacientkah z neokrnjeno maternico (*tvegaje za raka endometrija*)



### ZDRAVILA, KI POVZROČAJO PADCE (EN ALI VEČ PADCEV V PRETEKLIH TREH MESECIH)

- Benzodiazepini (*sedacija, zmanjšana zaznavnost, motnje ravnotežja*)
- Nevroleptiki (*lahko povzročijo motnje v gibanju, parkinsonizem*)
- Prva generacija antihistaminikov (*sedacija, zmanjšana zaznavnost*)
- Vazodilatatorji, ki povzročajo hipotenzijo pri tistih z vztrajno hipotenzijo, ponavljajoči padci sistoličnega krvnega tlaka za >20 mmHg (*tveganje za sinkope, padce*)
- Dolgodelujoči opiodi pri bolnikih, s ponavljajočimi se padci (*tveganje za zaspanost, hipotenzijo, vrtoglavico*)

### ANALGETIKI

- Dolgotrajna uporaba močnih opiodov (morfin, fentanil) kot prva izbira terapije pri blagi do zmerni bolečini (*WHO analgetična lestvica ni upoštevana*)
- Redna uporaba opiodov za dlje kot 2 tedna pri tistih s kronično obstipacijo brez sočasne uporabe odvajal (*tveganje za hudo obstipacijo*)
- Dolgodelujoči opiodi pri bolnikih z demenco, razen kot paliativna oskrba ali zdravljenje zmerne/močne kronične bolečine (*tveganje za poslabšanje kognitivne prizadetosti*)

### PODVAJANJE ZDRAVIL IZ ISTE SKUPINE

- Katerakoli podvojitev zdravil iz iste skupine, npr: hkratna uporaba opiodov, NSAR, SSRI, diuretikov zanke, zaviralcev ACE (*najprej je potrebna optimizacija samostojne terapije učinkovine iz ene skupine, preden se razmišlja o uvedbi učinkovine iz druge skupine*)

## START kriteriji

Seznam 22 specifičnih na dokazih temelječih PPO ob ustrezni indikaciji za starostnike. Razdeljena so v 6 skupin (29).

*Tabela II: START kriteriji. Povzeto po (29).*

### SRČNO-ŽILNI SISTEM

- Varfarin pri KAF
- ASK pri KAF, če je varfarin kontraindiciran
- ASK ali klopidoogrel s predhodno aterosklerotično koronarno, cerebralno ali periferno žilno boleznijo pri bolnikih s sinusnim ritmom
- Antihipertenzivna terapija, kjer je sistolični krvni tlak več kot 160 mmHg
- Statin pri predhodni koronarni, cerebralni ali periferni bolezni ožilja, kjer funkcionalno stanje bolnika ostane neodvisno od vsakodnevne dejavnosti in je pričakovana življenjska doba > 5 let
- Zaviralci ACE pri kroničnem srčnem popuščanju
- Zaviralci ACE po akutnem miokardnem infarktu
- Beta blokatorji ob kronični stabilni angini pectoris

<b>RESPIRATORNI SISTEM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Redna uporaba inhalacijskih beta 2 agonistov ali antiholinergikov pri KOPB ali blagi do zmerni astmi</li><li>• Redna uporaba inhalacijskih glukokortikoidov pri astmi ali KOPB, če je FEV1 &lt; 50%</li><li>• Trajno zdravljenje s kisikom na domu pri kronični respiratorni insuficienci tipa 1 (pO<sub>2</sub> &lt; 8.0 kPa, pCO<sub>2</sub> &lt; 6.5 kPa ) ali tipa 2 (pO<sub>2</sub> &lt; 8.0 kPa, pCO<sub>2</sub> &gt; 6.5 kPa)</li></ul>
<b>CENTRALNO-ŽIVČNI SISTEM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• L-DOPA pri idiopatski Parkinsonovi bolezni s funkcionalno prizadetostjo</li><li>• Antidepresivi ob zmernih do hudih depresivnih simptomih, ki trajajo vsaj 3 mesece</li></ul>
<b>GASTROINTESTINALNI SISTEM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ZPČ pri GERB ali peptični strikturi</li><li>• Dodajanje vlaknin pri kronični, simptomatski divertikularni bolezni z zaprtjem</li></ul>
<b>MIŠIČNO-SKELETNI SISTEM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zdravila, ki vplivajo na potek revmatoidnega artritisa zmerne do hude stopnje, ki traja &gt; 12 tednov</li><li>• Bifosfonati pri pacientih, ki prejemajo kronično terapijo s peroralnimi kortikosteroidi</li><li>• Kalcij in D vitamin pri bolnikih z znano osteoporozo (<i>radiološki dokazi ali predhodni krhki zlomi ali pridobljena hrbtina kifoza</i>)</li></ul>
<b>ENDOKRINI SISTEM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 +/- presnovnim sindromom (<i>v odsotnosti ledvične okvare oGFR &lt; 50 ml/min</i>)</li><li>• Zaviralci ACE ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev za zdravljenje diabetesa z nefropatija (odkrito proteinurijo ali mikroalbuminurijo, &gt; 30 mg/24h) +/- serumska biokemična ledvična motnja oGFR &lt; 50 ml/min</li><li>• Antiagregacijska terapija pri bolnikih z diabetes melitusom in enim ali več pridruženimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja (hipertenzija, hiperholesterolemija, zgodovina kajenja)</li><li>• Statini pri bolnikih z diabetes melitusom, če obstajajo dodatni srčno-žilni dejavniki tveganja</li></ul>

## 3.2.2 Priscus lista.

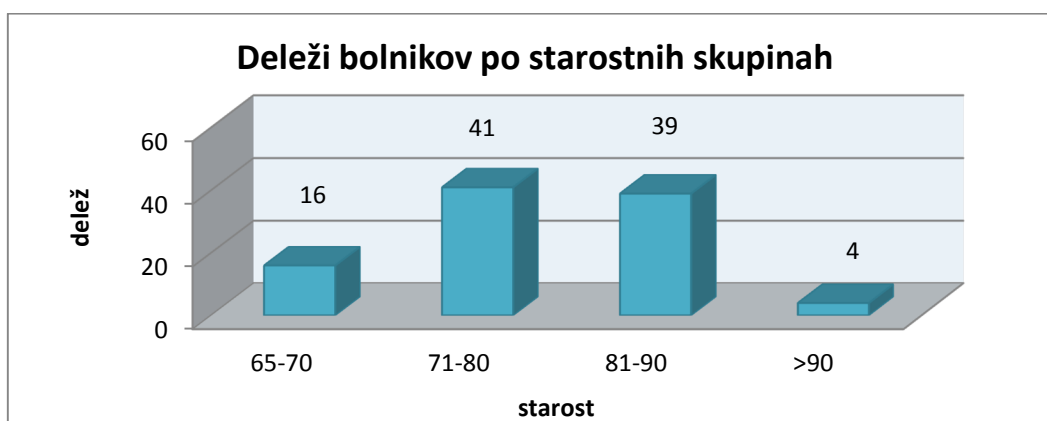
Tabela III: Seznam 83 učinkovin Priscus liste. Povzeto po (30).

<p><b>ANALGETIKI, PROTIVNETNA ZDRAVILA</b></p> <p><b>NSAR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- indometacin</li> <li>- acemetacin</li> <li>- ketoprofen</li> <li>- piroksikam</li> <li>- meloksikam</li> <li>- fenilbutazon</li> <li>- etorikoksib</li> </ul> <p><b>Opioidni analgetiki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- petidin</li> </ul> <p><b>ANTIARITMIKI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kinidin</li> <li>- sotalol</li> <li>- metildigoksin</li> <li>- digoksin</li> <li>- flekainid</li> </ul> <p><b>ANTIBIOTIKI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nitrofurantoin</li> </ul> <p><b>ANTIHLINERGIKI</b></p> <p><b>Antihistaminiki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klemastin</li> <li>- hidroksizin</li> <li>- dimetinden</li> <li>- klorfeniramin</li> <li>- triprolidin</li> </ul> <p><b>Spazmolitične urološke učinkovine:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oksibutinin (prirejeno in neprirejeno sproščanje)</li> <li>- tolterodin</li> <li>- solifenacin</li> </ul> <p><b>INHIBITORJI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tiklopidin</li> <li>- prasugrel</li> </ul>	<p><b>ANTIDEPRESIVI</b></p> <p><b>TCA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- amitriptilin</li> <li>- doksepin</li> <li>- maprotilin</li> <li>- klomipramin</li> <li>- imipramin</li> <li>- trimipramin</li> </ul> <p><b>SSRI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fluoksetin</li> </ul> <p><b>Zaviralci monoaminooksidaze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tranilcipramin</li> </ul> <p><b>ANTIEMETIKI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dimenhidrinat</li> </ul> <p><b>ANTIHIPERTENZIVI IN DRUGA KARDIOVASKULARNA ZDRAVILA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klonidin</li> </ul> <p><b>Alfa blokatorji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doksazosin</li> <li>- terazosin</li> <li>- prazosin</li> <li>- metildopa</li> <li>- reserpin</li> </ul> <p><b>Inhibitorji kalcijevih kanalčkov:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nifedipin (oblika s takojšnjim sproščanjem)</li> </ul> <p><b>NEVROLEPTIKI</b></p> <p><b>Klasični nevroleptiki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- flufenazin</li> <li>- levomepromazin</li> <li>- haloperidol (&gt; 2 mg)</li> <li>- tioridazin</li> <li>- perfenozin</li> </ul> <p><b>Atipični nevroleptiki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olanzapin (&gt; 10 mg)</li> <li>- klozapin</li> </ul> <p><b>ERGOTAMIN IN DERIVATI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ergotamin in njegovi derivati</li> <li>- dihidroergokriptin</li> <li>- dihidroergotoksin</li> </ul>	<p><b>LAKSATIVI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tekoči parafin</li> </ul> <p><b>MIŠIČNI RELAKSANTI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baklofen</li> <li>- tetrazepam</li> </ul> <p><b>SEDATIVI, HIPNOTIKI</b></p> <p><b>Dolgodelujoči benzodiazepini:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klordiazepoksid</li> <li>- diazepam</li> <li>- flurazepam</li> <li>- dikalijevklorazepat</li> <li>- bromazepam</li> <li>- prazepam</li> <li>- klobazam</li> <li>- nitrazepam</li> <li>- flunitrazepam</li> <li>- medazepam</li> </ul> <p><b>Kratko- in srednje-dolgodelujoči benzodiazepini:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alprazolam</li> <li>- lorazepam (&gt; 2 mg/d)</li> <li>- oksazepam (&gt; 60 mg/d)</li> <li>- temazepam</li> <li>- triazolam</li> <li>- lormetazepam (&gt; 0,5 mg/d)</li> <li>- brotizolam (&gt; 0,125 mg/d)</li> </ul> <p><b>» Z učinkovine«</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zolpidem (&gt; 5 mg/d)</li> <li>- zopiklon (&gt; 3,75 mg/d)</li> <li>- zaleplon (&gt; 5 mg/d)</li> <li>- doksilamin</li> <li>- difenhidramin</li> <li>- kloral hidrat</li> </ul> <p><b>ANTIDEMENTIVI, VAZODILATORJI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pentoksifilin</li> <li>- nicergolin</li> <li>- piracetam</li> <li>- naftidrofuril</li> </ul> <p><b>ANTIPILEPTIKI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fenobarbital</li> </ul>
---	---	--

## 4 REZULTATI

### 4.1 DEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Vsi bolniki, ki so bili sprejeti na Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor in so bili vključeni v raziskavo so bili stari 65 let ali več. Povprečna starost bolnikov je bila 79 let (65-100). Bolnike smo razdelili v štiri starostne skupine. Najbolj zastopani skupini sta bili skupina od 71 do 80 let z 41% in skupina od 81 do 90 let z 39%. 16% bolnikov je bilo starih od 65 do 70 let, štirje bolniki pa so imeli več kot 90 let (slika 4). Med vsemi vključenimi pacienti je bilo 60 žensk s povprečno starostjo 81 let (65-96) in 40 moških s povprečno starostjo 76 let (65-100). Iz podatkov o telesni višini in teži pacientov smo za vsakega bolnika izračunali indeks telesne mase, ki je v povprečju znašal  $27,0 \text{ kg/m}^2$  za ženske in  $26,0 \text{ kg/m}^2$  za moške, skupno pa  $26,6 \text{ kg/m}^2$ .

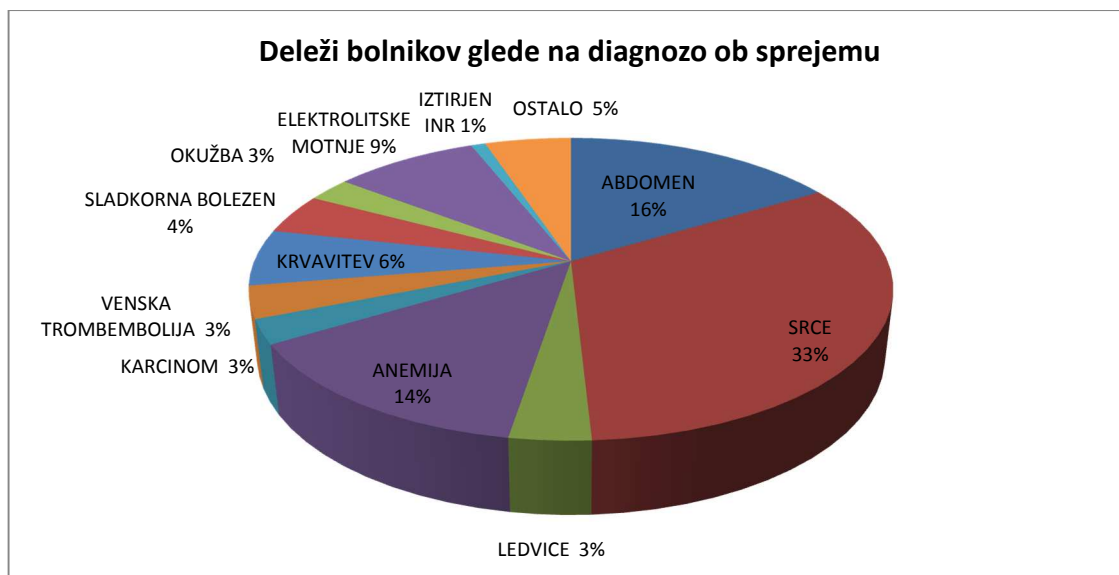


Slika 4: Deleži bolnikov po starostnih skupinah.

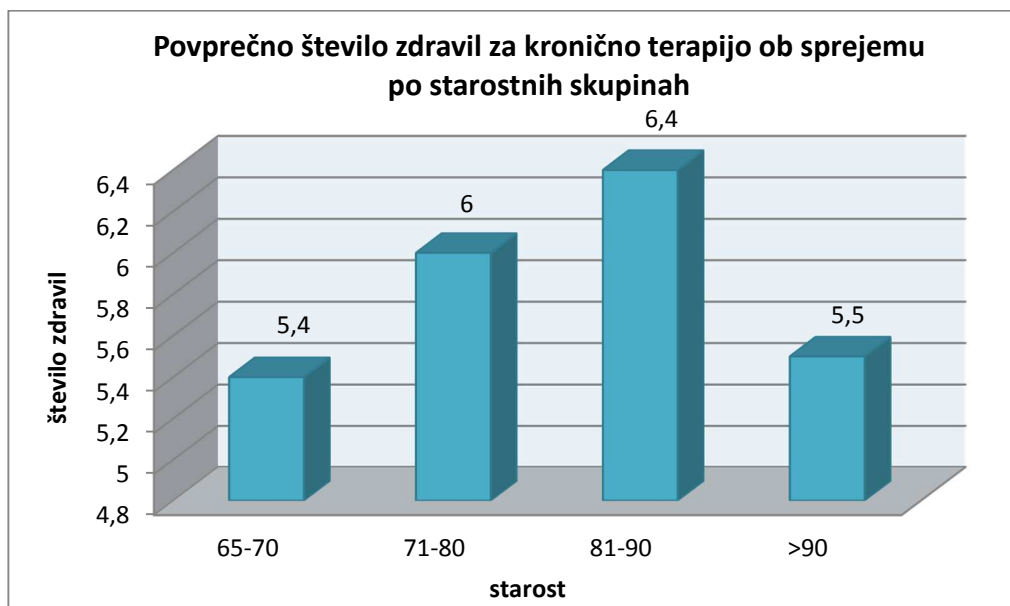
### 4.2 TERAPEVTSKI IN KLINIČNI PODATKI BOLNIKOV

Med 100 bolniki jih je 10 umrlo (10%), 6 bolnikov (6%) je bilo premeščenih na drug oddelek, o 3 (3%) bolnikih nismo uspeli govoriti z lečečim zdravnikom. Povprečno število dni hospitalizacije tistih bolnikov, ki so bili iz oddelka odpuščeni domov ali v dom, je bilo 8,6 dni. Pacienti so imeli ob sprejemu v bolnišnico povprečno 6,0 predpisanih zdravil za kronično terapijo in 0,7 za terapijo, ki so jo jemali po potrebi. Povprečno število zdravil za kronično terapijo ob sprejemu glede na starostne skupine prikazuje slika 6. Kot terapijo po potrebi smo upoštevali občasno uporabo analgetikov, odvajal, sedativov, inhalacijskih

antiholinergikov, inhalacijskih agonistov  $\beta$  adrenergičnih receptorjev ter uporabo vazodilatatorjev ob napadih angine pectoris. Ob odpustu so imeli bolniki v povprečju predpisanih 6,3 zdravil za kronično terapijo in 0,9 za terapijo po potrebi. Glede na diagnoze ob sprejemu smo bolnike razdelili v 12 skupin (slika 5). Najpogosteje so bili hospitalizirani zaradi bolezni in težav povezanih s srcem (33%).



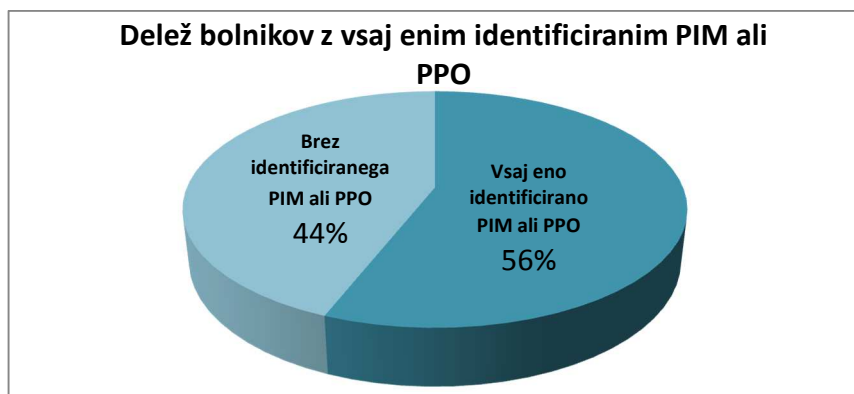
Slika 5: Deleži bolnikov glede na diagnozo ob sprejemu.



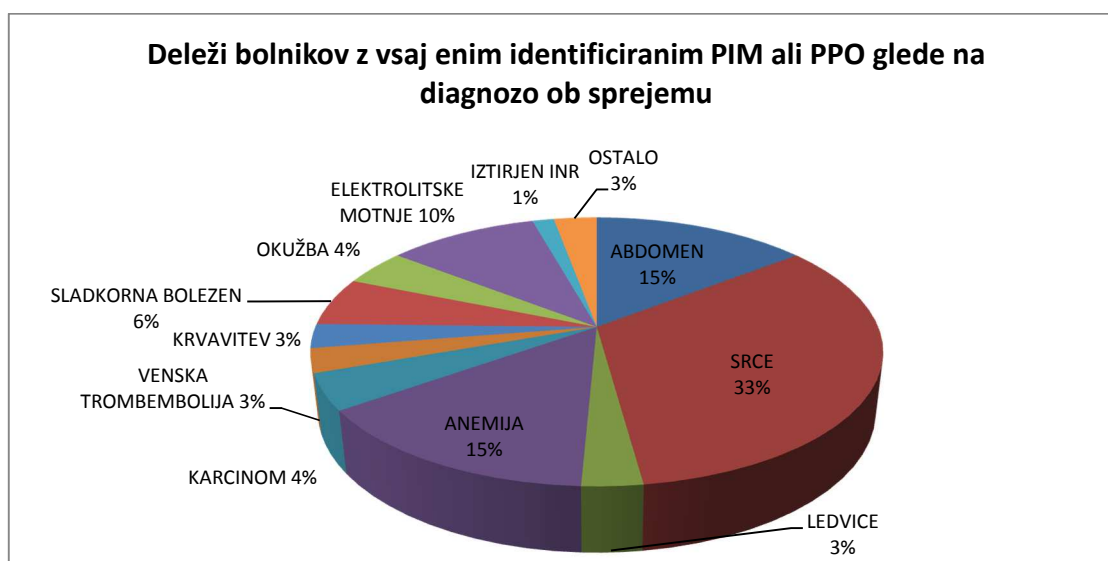
Slika 6: Povprečno število zdravil za kronično terapijo ob sprejemu na oddelek glede na starostne skupine

### 4.3 POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA PRI OBRAVNAVANIH BOLNIKI

Med vsemi 100 pacienti, ki smo jih vključili v raziskavo, smo pri 56 pacientih identificirali vsaj eno PIM po STOPP kriterijih ali po Priscus listi ali vsaj eno PPO ob ustrezni indikaciji po START kriterijih (slika 7). Med njimi je bilo 17 (30,4%) moških s povprečno starostjo 76,8 (65-90) in 39 (69,6%) žensk s povprečno starostjo 81,2 (68-96). Skupna povprečna starost je bila 79,9 let (65-96). V povprečju so imeli 6,9 predpisanih zdravil za kronično terapijo ob sprejemu in enako povprečno število ob odpustu. Deleži bolnikov z vsaj enim identificiranim PIM ali PPO glede na diagnozo ob sprejemu so prikazani na sliki 8.



Slika 7: Delež bolnikov z vsaj enim PIM po STOPP kriterijih ali po Priscus listi ali z vsaj enim PPO po START kriterijih

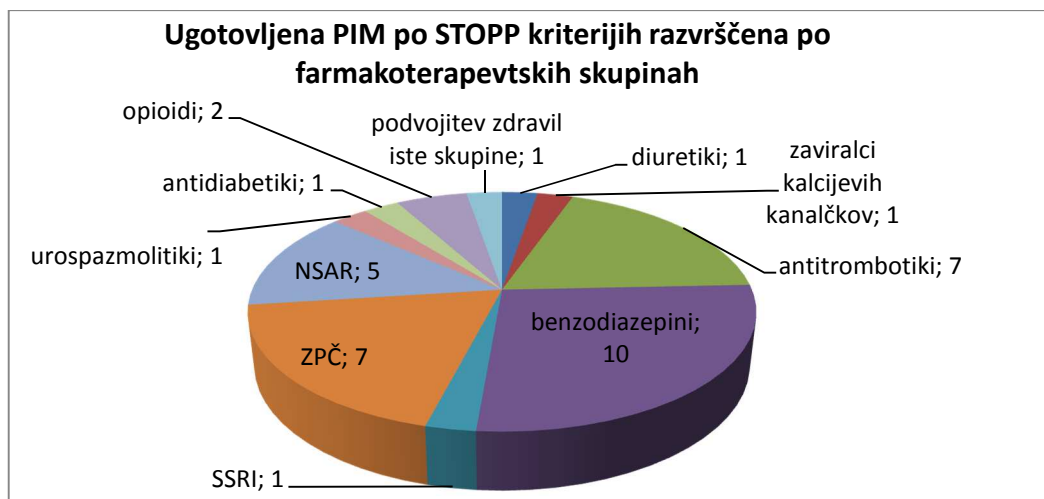


Slika 8: Deleži bolnikov z vsaj enim PIM ali PPO glede na diagnozo ob sprejemu

Ob upoštevanju STOPP kriterijev smo pri 31 bolnikih od 100 (31%) v njihovi kronični terapiji, ki so jo prejeli pred hospitalizacijo, ugotovili indikacijo za ukinitvev zdravila. Skupno število indikacij za ukinitvev zdravila je bilo 37. Ugotovljene indikacije za ukinitvev zdravila razvrščene po farmakoterapevtskih skupinah prikazuje slika 9.

*Tabela IV: Ugotovljene indikacije za ukinitvev zdravila po STOPP kriterijih.*

<b>STOPP KRITERIJI</b>	<b>ŠTEVILO</b>
<b>SRČNO-ŽILNI SISTEM</b>	<b>Skupno 9</b>
Tiazidni diuretiki z zgodovino protina	1
Blokatorji kalcijevih kanalčkov pri kronični obstipaciji	1
Uporaba ASK in varfarina brez antagonistov H2 receptorjev ali ZPČ	2
ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov	5
<b>CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM</b>	<b>Skupno 11</b>
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	10
SSRI s predhodno klinično signifikantno hiponatriemijo	1
<b>GASTROINTESTINALNI SISTEM</b>	<b>Skupno 7</b>
ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih	7
<b>MIŠIČNO-SKELETNI SISTEM</b>	<b>Skupno 5</b>
NSAR s predhodnim peptičnim ulkusom ali gastrointestinalnimi krvavitvami, razen pri sočasni uporabi H2 antagonistov, ZPČ ali misoprostola	2
NSAR in zmerno-huda hipertenzija	1
NSAR in srčno popuščanje	1
NSAR pri kroničnem ledvičnem popuščanju	1
<b>UROGENITALNI SISTEM</b>	<b>Skupno 1</b>
Antimuskarinska zdravila za mehur ob demenci	1
<b>ENDOKRINI SISTEM</b>	<b>Skupno 1</b>
Glibenklamid (ali klorpropamid) pri tipu 2 sladkorne bolezni	1
<b>ANALGETIKI</b>	<b>Skupno 2</b>
Redna uporaba opioidov za dlje kot 2 tedna pri tistih s kronično obstipacijo brez sočasne uporabe odvajal	2
<b>PODVAJANJE ZDRAVIL IZ ISTE SKUPINE</b>	<b>Skupno 1</b>
Katerakoli podvojitev zdravil iz iste skupine	1



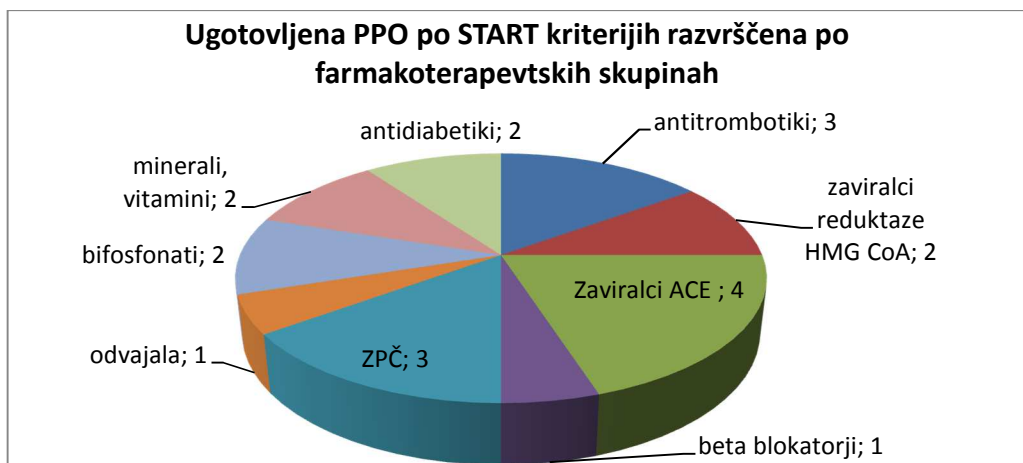
**Slika 9: Ugotovljena PIM glede na STOPP kriterije razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah.**

Po START kriterijih smo pri 18 od 100 pacientov (18%) ugotovili PPO ob ustrezni indikaciji. Skupno število vseh PPO je bilo 20. Ugotovljena PPO razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah prikazuje slika 10.

*Tabela V: Ugotovljena PPO po START kriterijih.*

START KRITERIJI	ŠTEVILO
<b>SRČNO-ŽILNI SISTEM</b>	<b>Skupno 10</b>
Varfarin pri KAF	3
Statin pri predhodni koronarni, cerebralni ali periferni bolezni ožilja, kjer funkcionalno stanje bolnika ostane neodvisno od vsakodnevne dejavnosti in je pričakovana življenjska doba > 5 let	2
Zaviralci ACE pri kroničnem srčnem popuščanju	3
Zaviralci ACE po akutnem miokardnem infarktu	1
Beta blokatorji ob kronični stabilni angini pectoris	1
<b>GASTROINTESTINALNI SISTEM</b>	<b>Skupno 4</b>
ZPČ pri GERB ali peptični strikturi	3
Dodajanje vlaknin pri kronični, simptomatski divertikularni bolezni z zaprtjem	1
<b>MIŠIČNO-SKELETNI SISTEM</b>	<b>Skupno 4</b>
Bifosfonati pri pacientih, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi	2
Kalcij in D vitamin pri bolnikih z znano osteoporozo	2
<b>ENDOKRINI SISTEM</b>	<b>Skupno 2</b>
Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 +/- presnovnim sindromom	2



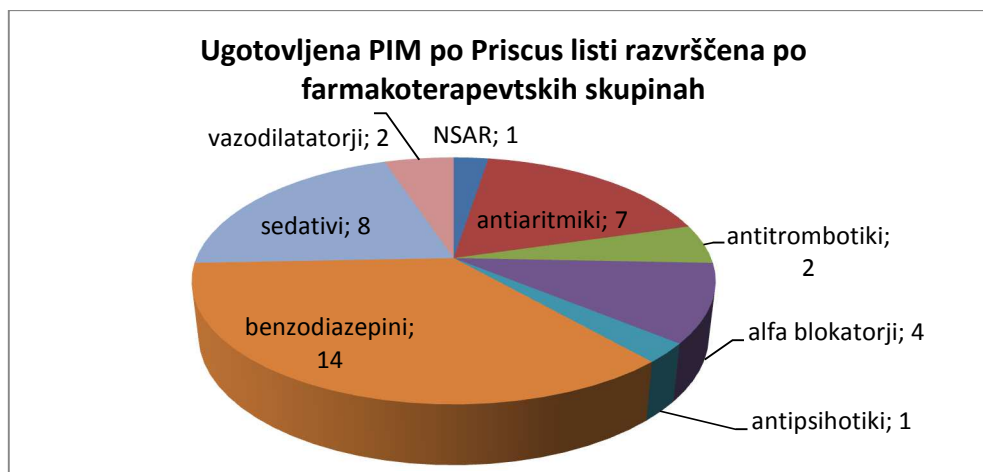


**Slika 10: Ugotovljena PPO ob ustrezni indikaciji glede na START kriterije razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah.**

Po Priscus listi smo pri 33 bolnikih od 100 (33%) identificirali PIM. Skupno število identificiranih zdravil je bilo 39. Identificirana PIM po Priscus listi razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah prikazuje slika 11.

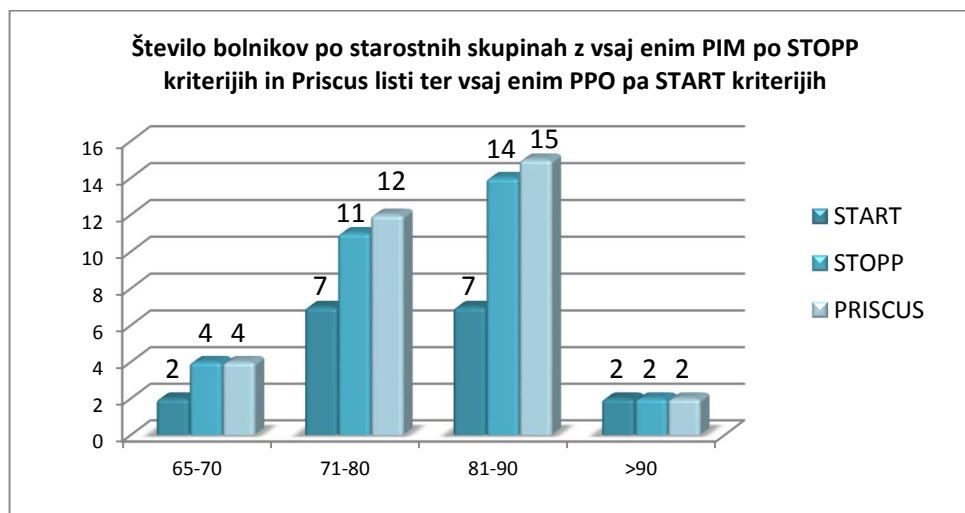
*Tabela VI: Identificirana PIM iz Priscus liste.*

PRISCUS LISTA	število bolnikov s predpisanim zdravilom
etorikoksib	1
metildigoksin	7
tiklopidin	2
doksazosin	3
terazosin	1
haloperidol (> 2mg)	1
diazepam	2
flurazepam	1
bromazepam	7
alprazolam	3
lorazepam (> 2mg/d)	1
zolpidem (> 5mg/d)	8
piracetam	2



**Slika 11: Ugotovljena PIM glede na Priscus listo razvrščena po farmakoterapevtskih skupinah**

Spodnja slika 12 prikazuje število bolnikov glede na starostne skupine, ki so imeli vsaj eno identificirano PIM po STOPP kriterijih in Priscus listi ter vsaj eno PPO po START kriterijih.



**Slika 12: Grafični prikaz števila bolnikov glede na starostne skupine z vsaj enim PIM po STOPP kriterijih in Priscus listi ter vsaj enim PPO po START kriterijih.**

V nadaljnjo statistično obravnavo ni bilo mogoče vključiti vseh 100 bolnikov. Kot smo že omenili smo izključili tiste bolnike, ki so umrli, bili premeščeni na drug oddelek in tiste, pri katerih zaradi določenih razlogov nismo uspeli opraviti razgovora z zdravnikom. V **izbrano skupino** smo zato izmed vseh 100 uvrstili **81 pacientov**.

## 4.4 POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA V IZBRANI SKUPINI

### 4.4.1 STOPP kriteriji

Število vseh indikacij za ukinitvev zdravila po STOPP kriterijih v izbrani skupini je bilo 28. Zdravnik je pred našo intervencijo ukinitel zdravilo v 12 primerih (42,9%). Sami smo informacijo, da ima pacient indikacijo za ukinitvev zdravila, posredovali zdravniku v 11 primerih (39,3%). Od tega je zdravnik v 4 primerih (36,4%) predlog v celoti upošteval in v 1 primeru (9,1%) delno upošteval. Za intervencijo zdravniku o indikaciji za ukinitvev zdravila se zavestno nismo odločili v 5 primerih (17,9%).

Tabela VII: STOPP kriterijih s PIM, ki jih je ukinitel zdravnik pred intervencijo.

STOPP KRITERIJI, KJER JE ZDRAVNIK UKINIL ZDRAVILO PRED INTERVENCIJO KLINIČNEGA FARMACEVTA	IZID INTERVENCIJE
Uporaba ASK in varfarina v kombinaciji brez antagonistov H2 receptorjev ali ZPČ	Uvedba pantoprazola na oddelku, vendar ne ob odpustu.
ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov	Ukinitvev zdravila
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Uveden klometiazol
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Uveden klometiazol
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Uveden klometiazol
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Uveden risperidon
ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih	Znižanje odmerka
NSAR s predhodnim peptičnim ulkusom ali gastrointestinalnimi krvavitvami, razen pri sočasni uporabi H2 antagonistov, ZPČ ali misoprostola	Ukinitvev zdravila
NSAR in zmerno-huda hipertenzija	Ukinitvev zdravila
NSAR pri kroničnem ledvičnem popuščanju	Ukinitvev zdravila
Glibenklamid (ali klorpropamid) pri tipu 2 sladkorne bolezni	Uvedba gliklazida
Redna uporaba opioidov za dlje kot 2 tedna pri tistih s kronično obstipacijo brez sočasne uporabe odvajal	Uvedba odvajal na oddelku, vendar ne ob odpustu

Tabela VIII: STOPP kriteriji predlagani s strani kliničnega farmacevta.

<b>STOPP KRITERIJI, PRI KATERIH JE KLINIČNI FARMACEVT POSREDOVAL INFORMACIJO ZDRAVNIKU</b>	<b>IZID INTERVENCIJE</b>
Tiazidni diuretiki z zgodovino protina	Ukinitev zdravila
Blokatorji kalcijevih kanalčkov pri kronični obstipaciji	Strinjanje, vendar brez ukrepa
Uporaba ASK in varfarina v kombinaciji brez antagonistov H <sub>2</sub> receptorjev ali ZPČ	Uvedba pantoprazola
ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov	Strinjanje, vendar brez ukrepa. Razlog: slaba prognoza
ASK brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov	Ni upoštevano
Uporaba dolgo delujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Ukinitev zdravila
Uporaba dolgo delujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Uveden lorazepam, v višjem odmerku, kot je bilo predlagano
Uporaba dolgo delujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Ni upoštevano.
SSRI s predhodno klinično signifikantno hiponatriemijo	Strinjanje, vendar brez ukrepa. Razlog: slaba prognoza.
ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih	Zmanjšanje odmerka
Redna uporaba opioidov za dlje kot 2 tedna pri tistih s kronično obstipacijo brez sočasne uporabe odvajal	Strinjanje, vendar brez ukrepa.

Tabela IX: STOPP kriteriji katerih zavestno nismo upoštevali.

<b>STOPP KRITERIJI, PRI KATERIH SE ZA INTERVENCIJO ZDRAVNIKU NISMO ODLOČILI</b>	<b>RAZLOG</b>
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Pacient je terapijo prejel v najnižjem odmerku že več let. Ni imel omotice ali kakršnih koli neželenih učinkov.
Uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov dlje kot 1 mesec ali benzodiazepinov z dolgodelujočimi metaboliti (diazepam)	Pacientka je imela predpisan najnižji odmerek zdravila in ga je jemala po potrebi, zelo redko.
ZPČ pri peptičnem ulkusu več kot 8 tednov v polnih terapevtskih odmerkih	Pacient je imel že več let predpisano to terapijo. Imel je nenehne bolečine v želodcu.
NSAR s predhodnim peptičnim ulkusom ali gastrointestinalnimi krvavitvami, razen pri sočasni uporabi H <sub>2</sub> antagonistov, ZPČ ali misoprostola	Zdravilo je bilo predpisano po potrebi, jemala ga je redko.
Antimuskarinska zdravila za mehur ob demenci	Zdravilo je bilo predpisano po potrebi, jemala ga je redko.

#### 4.4.2 START kriteriji

Skupno je bilo po START kriterijih v izbrani skupini število vseh identificiranih PPO 17. V 7 primerih (41,2%) je zdravnik uvedel potrebno zdravilo že pred našo intervencijo. V 10 primerih (58,8%) smo zdravniku posredovali informacijo, da ima pacient indikacijo za predpis zdravila. Med 10 posredovanimi predlogi, je zdravnik v 1 primeru (10%) naš predlog v celoti upošteval.

*Tabela X: START kriteriji z učinkovinami, ki jih je uvedel zdravnik pred intervencijo.*

<b>START KRITERIJI, KJER JE ZDRAVNIK UVEDEL POTREBNO ZDRAVILO PRED INTERVENCIJO KLINIČNEGA FARMACEVTA</b>	<b>IZID INTERVENCIJE</b>
Statin pri predhodni koronarni, cerebralni ali periferni bolezni ožilja, kjer funkcionalno stanje bolnika ostane neodvisno od vsakodnevne dejavnosti in je pričakovana življenjska doba > 5 let	Uvedba rosuvastatina
Zaviralci ACE pri kroničnem srčnem popuščanju	Uvedba perindopрила
ZPČ pri GERB ali peptični strikturi	Uvedba omeprazola
ZPČ pri GERB ali peptični strikturi	Uvedba pantoprazola
ZPČ pri GERB ali peptični strikturi	Uvedba omeprazola
Kalcij in D vitamin pri bolnikih z znano osteoporozo	V odpustnici priporočilo
Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 +/- presnovnim sindromom	Uvedba gliklazida

*Tabela XI: START kriteriji predlagani s strani kliničnega farmacevta.*

<b>START KRITERIJI, PRI KATERIH JE KLINIČNI FARMACEVT POSREDOVAL INFORMACIJO ZDRAVNIKU</b>	<b>IZID INTERVENCIJE</b>
Statin pri predhodni koronarni, cerebralni ali periferni bolezni ožilja, kjer funkcionalno stanje bolnika ostane neodvisno od vsakodnevne dejavnosti in je pričakovana življenjska doba > 5 let	Strinjanje, vendar brez ukrepa
Zaviralci ACE pri kroničnem srčnem popuščanju	Upoštevano. Uvedba perindopрила
Zaviralci ACE pri kroničnem srčnem popuščanju	Ni upoštevano. Razlog: nizek krvni pritisk
Zaviralci ACE po akutnem miokardnem infarktu	Strinjanje, vendar brez ukrepa
Beta blokatorji ob kronični stabilni angini pectoris	Ni upoštevano. Razlog: terapijo ureja kardiolog

Dodajanje vlaknin pri kronični, simptomatski divertikularni bolezni z zaprtjem.	Ni upoštevano. Razlog: bolnica zavrača hrano
Bifosfonati pri pacientih, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi	Ni upoštevano. Razlog: napredujoča bolezen
Bifosfonati pri pacientih, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi	Ni upoštevano. Razlog: prestar za uvedbo
Kalcij in D vitamin pri bolnikih z znano osteoporozo	Strinjanje, vendar brez ukrepa
Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 +/- presnovnim sindromom	Ni upoštevano. Razlog: dobro urejena terapija

#### 4.4.3 Priscus lista

Po Priscus listi je bilo v izbrani skupini identificiranih skupno 27 PIM. V 10 primerih (37,0%) je zdravnik že pred našo intervencijo ukinil PIM. V 10 primerih (37,0%) smo zdravniku posredovali informacijo, da pacient prejema PIM. Pri tem smo poskušali podati tudi alternativno rešitev. Med podanimi predlogi je zdravnik v celoti upošteval 4 predloge (40%) in delno upošteval 1 predlog (10%). V 7 primerih (25,9%) se za intervencijo zdravniku zavestno nismo odločili.

*Tabela XII: Zdravila iz Priscus liste, ki jih je uvedel zdravnik pred intervencijo.*

ZDRAVILA NA LISTI PRISCUS, KI JIH JE ZDRAVNIK UVEDEL PRED INTERVENCIJO KLINIČNEGA FARMACEVTA (INDIKACIJA)	IZID INTERVENCIJE
Etorikoksib (bolečine)	Ukinitiv zdravila
Metildigoksin (srčno popuščanje)	Uvedba amiodarona
Metildigoksin (atrijska fibrilacija)	Uvedba vikend pavze
Tiklopidin (venska trombembolija)	Uvedba varfarina
Tiklopidin (preprečevanje trombemboličnih zapletov)	Ukinitiv zdravila
Diazepam (anksioznost)	Uvedba risperidona
Flurazepam (nespečnost)	Uvedba klometiazola
Bromazepam (nespečnost)	Uvedba lorazepama
Bromazepam (nespečnost/anksioznost)	Uvedba klometiazola
Zolpidem(> 5 mg/d) (nespečnost)	Ukinitiv zdravila

Tabela XIII: Zdravila iz Priscus liste predlagane s strani kliničnega farmacevta.

ZDRAVILA NA LISTI PRISCUS, PRI KATERIH JE KLINIČNI FARMACEVT POSREDOVAL INFORMACIJO ZDRAVNIKU (INDIKACIJA)	IZID INTERVENCIJE
Metildigoksin (KAF)	Ukinitiv zdravila
Doksazosin (arterijska hipertenzija)	Strinjanje, vendar brez ukrepa.
Haloperidol (> 2 mg) (slabosti in bruhanje)	Ni upoštevano. Razlog: gre za paliativno oskrbo.
Diazepam (nespečnost)	Strinjanje. Uveden lorazepam, vendar v višjem odmerku.
Bromazepam (nespečnost)	Ukinitiv zdravila
Bromazepam (nespečnost)	Ni upoštevano
Zolpidem(> 5 mg/d) (nespečnost)	Zmanjšan odmerek
Zolpidem(> 5 mg/d) (nespečnost)	Ni upoštevano
Zolpidem(> 5 mg/d) (nespečnost)	Ni upoštevano
Piracetam (demenca)	Konzultacija psihiatra-rivastigmin obliž

Tabela XIV: Zdravila iz Priscus liste katerih zavestno nismo upoštevali.

ZDRAVILA NA LISTI PRISCUS, PRI KATERIH SE NISMO ODLOČILI ZA INTERVENCIJO	RAZLOG
Metildigoksin (srčno popuščanje)	Predpisan je bil nizek odmerek, ki je bil glede na diagnozo potreben.
Terazosin (hipertenzija)	Pacientka je imela predpisano 5-tirno zdravljenje arterijske hipertenzije in ob tem še vedno neurejeno arterijsko hipertenzijo.
Bromazepam (nespečnost/anksioznost)	Pacient je terapijo prejemal v najnižjem odmerku že več let. Ni imel omotič ali kakršnih koli neželenih učinkov.
Alprazolam (anksioznost)	Glede na stanje in starost bolnice ukinitiv ne bi bila koristna.
Bromazepam (nespečnost)	Pacientka je imela predpisan najnižji odmerek zdravila in ga je jemala po potrebi, zelo redko.
Alprazolam (anksioznost)	Zdravilo je bilo predpisano v nizkem odmerku in po potrebi.
Alprazolam (anksioznost)	Zdravilo je bilo predpisano v nizkem odmerku in po potrebi.

## 5. RAZPRAVA

### 5.1 UGOTOVLJENI DELEŽI POTENCIALNO MANJ PRIEMRNIH ZDRAVIL IN PRIPOROČIL ZA PREDPIS ZDRAVILA TER UKREPI

Med vsemi bolniki, ki smo jih vključili v raziskavo, smo pri več kot polovici bolnikov ugotovili vsaj eno PIM po STOPP kriterijih ali po Priscus listi ali PPO ob ustrezni indikaciji po START kriterijih. Od teh je bilo približno dve tretjini žensk in ena tretjina moških s štiri leta nižjo povprečno starostjo od žensk. V tej skupini bolnikov je bilo povprečje predpisanih zdravil za kronično terapijo ob sprejemu v bolnišnico podobno tistemu pri vseh 100 bolnikih vključenih v raziskavo. Deleži bolnikov glede na razlog za hospitalizacijo pa so bili prav tako zelo podobni deležem, ki smo jih izračunali pri vseh 100 bolnikih.

Ob upoštevanju STOPP kriterijev smo pri eni tretjini vključenih bolnikov ugotovili indikacijo za ukinitvev zdravila. Ugotovljen delež bolnikov z vsaj enim PIM po STOPP kriterijih v naši študiji je podoben deležem v objavljenih študijah. Identificirali smo 15 različnih indikacij za ukinitvev zdravila (skupno 37 identifikacij) po STOPP kriterijih. Identificirane indikacije spadajo v 8 različnih skupin, največ v skupino centralni živčni sistem in srčno-žilni sistem. Glede na farmakoterapevtske skupine so največji delež PIM zavzeli benzodiazepini, antitrombotiki in ZPČ.

Indikacijo za ukinitvev zdravila oziroma PIM po Priscus listi smo ugotovili pri nekaj več kot tretjini vseh vključenih hospitaliziranih pacientov. Tudi ta delež je podoben ugotovljenim deležem v objavljenih študijah. Kot PIM smo identificirali 13 različnih učinkovin. Te učinkovine smo razdelili v osem različnih farmakoterapevtskih skupin. Kot PIM so bile najpogosteje identificirane učinkovine iz skupin benzodiazepinov, sedativov in antiaritmikov.

Delež PPO ob ustrezni indikaciji po START kriterijih v naši raziskavi je nekoliko nižji od tistega, ki so ga ugotovili v objavljenih študijah. Od skupno 20 smo identificirali 10 različnih PPO iz 4 različnih skupin, največ iz skupine srčno-žilni sistem. Po



farmakoterapevtski razdelitvi so bili zaviralci ACE, antitrombotiki in ZPČ največkrat ugotovljeni kot PPO ob ustrezni indikaciji.

V starostnih skupinah od 71 do 80 let in od 81 do 90 let je bilo največ bolnikov z vsaj eno PIM po STOPP kriterijih in po Priscus listi ter vsaj enim PPO ob ustrezni indikaciji po START kriterijih, kar je verjetno povezano s tem, da je bilo v teh dveh skupinah največje število bolnikov in hkrati v povprečju največ predpisanih zdravil.

Ena desetina bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo je v času hospitalizacije umrla. Šest bolnikov je bilo pred odpustom premeščenih na drug oddelek. O treh bolnikih nismo uspeli govoriti z lečečim zdravnikom, zato intervencija ni bila opravljena. Razlogi, da pogovora z lečečim zdravnikom nismo opravili so bili različni. Največkrat se z lečečim zdravnikom nismo uspeli uskladiti za skupen termin ali pa so bili bolniki prej odpuščeni. Vseh teh bolnikov v nadaljnjo obravnavo oziroma izbrano skupino nismo vključili.

Pri pregledu STOPP kriterijev smo ugotovili, da je zdravnik pri nekaj manj kot polovici ugotovljenih PIM v izbrani skupini ukrepal že pred našo intervencijo. V vseh primerih smo se z zdravnikom o identificiranem PIM pogovorili. Še dodatno smo zdravniku posredovali približno enako število identificiranih predlogov za ukinitve zdravila. Zdravnik jih je nekaj več kot tretjino upošteval pri odpustu pacientov in enega delno upošteval, kar pomeni, da je pacientu predpisal višji odmerek predlaganega zdravila. Nekaterih identificiranih kriterijev zavestno nismo upoštevali oziroma se za intervencijo zdravniku nismo odločili. Razlogi, da intervencije nismo opravili so bili različni. Identificiranih kriterijev zavestno nismo upoštevali v primerih, ko smo po pogovoru s pacientom, pregledu njegove celotne terapije, zgodovine zdravil in diagnoz ter ob upoštevanju starosti in stanja pacienta ugotovili, da prednosti ukinitve zdravila ne odtehtajo tveganj.

Zdravnik je tako ob sprejemu v bolnišnico že sam prispeval k 42,9% zmanjšanju PIM za starostnike po STOPP kriterijih. Z vključitvijo kliničnega farmacevta se je ta delež zmanjšal še za dodatnih 14,3%.

Število identificiranih PIM po Priscus listi v izbrani skupini je že sam zdravnik pred našo intervencijo zmanjšal za več kot tretjino. Tudi v teh primerih smo opravili pogovor z zdravnikom, kljub njegovemu predhodnemu ukrepu. Dodatno smo zdravniku posredovali še deset predlogov za ukinitev zdravila po Priscus listi in poskušali podati alternativne rešitve. Nekaj manj kot polovico predlogov je zdravnik v celoti upošteval ob odpustu pacientov in enega delno upošteval, ker je predpisal višji odmerek predlaganega alternativnega zdravila. Več kot četrtno ugotovljenih PIM po Priscus listi zavestno nismo upoštevali in jih nismo posredovali zdravniku. Tudi tukaj so bili razlogi, zakaj intervencije nismo opravili, različni in podobni tistim pri STOPP kriterijih.

Povzamemo lahko, da je zdravnik prispeval k 37% zmanjšanju PIM za starostnike po Priscus listi. Dodatno se je z vključitvijo kliničnega farmacevta ta delež zmanjšal za 14,8%.

Pri manj kot polovici ugotovljenih PPO po START kriterijih v izbrani skupini je zdravnik ukrepal že pred intervencijo kliničnega farmacevta. Kljub temu, da je zdravnik že sam uvedel zdravilo, smo se v večini primerov o ugotovljenem PPO z njim tudi pogovorili. Ostala ugotovljena PPO, kjer zdravilo v času hospitalizacije še ni bilo uvedeno, smo predstavili zdravniku. Od teh je zdravnik eno desetino predlogov upošteval ob odpustu pacienta.

Če povzamemo je zdravnik v 41,2% prepoznal indikacijo za predpis zdravila glede na START kriterije, klinični farmacevt je prispeval dodatnih 5,9%.

Če primerjamo število identificiranih PIM po STOPP kriterijih in po Priscus listi, ugotovimo, da so si številke dokaj podobne. Tako pri STOPP kriterijih, kot pri Priscus listi je bilo največ PIM iz skupine benzodiazepinov. Večje razlike se pojavijo med deleži pri skupinah antitrombotikov in NSAR. Te in ostale razlike lahko pripišemo različnim učinkovinam, ki jih STOPP kriteriji in Priscus lista določajo kot PIM za starostnike. Različni so tudi načini določanja PIM, saj STOPP kriteriji podajajo učinkovine ali skupine učinkovin skupaj z boleznimi ali drugimi stanji, medtem ko Priscus lista podaja samo učinkovine.

Rezultati naše raziskave so primerljivi z rezultati v objavljenih študijah iz tujine, saj smo tudi pri naših starostnikih ugotovili podobne odstotke PIM za starostnike in PPO ob ustreznih indikaciji. Lahko rečemo, da se skupine zdravil, ki smo jih najpogosteje identificirali kot PIM ali PPO ujemajo z najpogosteje identificiranimi skupinami v drugih študijah. Prav tako kot v tujini, tudi pri nas največji problem predstavljajo benzodiazepini, sedativi, antitrombotiki, antiaritmiki in ZPČ.

## **5.2 NAJPOGOSTEJE IDENTIFICIRANA POTENCIALNO MANJ PRIMERNA ZDRAVILA IN PRIPOROČILA ZA PREDPIS ZDRAVILA V IZBRANI SKUPINI STAROSTNIKOV**

Benzodiazepini se v vsakodnevni klinični praksi pogosto uporabljajo pri zdravljenju anksioznosti in nespečnosti. Njihova prekomerna uporaba pa predstavlja velik zdravstveni problem v Sloveniji in po svetu. Veliko večino vseh predpisanih benzodiazepinov prejmejo starostniki, kljub temu, da obstajajo številna priporočila in smernice, ki omejujejo njihovo uporabo še zlasti pri tej skupini bolnikov (71). Tudi v naši raziskavi so bili kot PIM največkrat identificirani benzodiazepini. Najpogosteje so bili predpisani za zdravljenje nespečnosti in v nekaterih primerih za zdravljenje anksioznosti.

Zdravljenje nespečnosti je potrebno pričeti z nefarmakološkimi ukrepi in šele nato v primeru, da ne pride do izboljšanja, uvesti terapijo z benzodiazepini ali drugimi učinkovinami s to indikacijo. Priporočljivo je, da bi zdravniki ob začetku zdravljenja nespečnosti posvetili več pozornosti izobrazbi bolnika o higieni spanja, ustreznem urniku spanja in sprostitvenih tehnikah. Na tak način bi lahko zmanjšali potrebo po farmakološkemu zdravljenju. Tudi pri zdravljenju anksioznosti ima vedenjska terapija prednost pred farmakološkim zdravljenjem.

Pri vseh indikacijah, za katere se predpisujejo benzodiazepini, mora biti njihova uporaba skrbno načrtovana. Ob uvedbi benzodiazepinov je pomembno bolnika seznaniti z možnimi neželenimi učinki in ga opozoriti na možnost razvoja odvisnosti ter tolerance. Potrebno ga je opozoriti na možnost zapletov, ki se lahko pojavijo, če zdravila ne jemlje po navodilih ali če poviša odmerke zdravila in na pojav odtegnitvenega sindroma ob nenadnem prenehanju jemanja.

Čeprav smernice in priporočila predpisujejo kratkotrajno terapijo z benzodiazepini, ima njihova dolgotrajna uporaba v določenih primerih večje koristi kot tveganja. Takšni premeri so na primer starostniki, ki že več let prejemajo benzodiazepine in bi lahko zaradi razvoja odvisnosti njihova odtegnitev vodila v zaplete. Tudi v naši študiji so se pojavili taki primeri, zato ukinitve benzodiazepinov pri njih nismo predlagali. Še vedno pa se pri teh starostnikih priporoča predpisovanje kratkodelujočih najnižjih še učinkovitih odmerkov in uporaba samostojne terapije.

Pri vseh ostalih starostnikih, za katere presodimo, da bi koristi ukinitve zdravljenja odtehtale tveganja, se odločimo za postopno ukinitve terapije z benzodiazepini. Tudi ukinitve zdravila mora biti natančno določena in nadzorovana, saj lahko v nasprotnem primeru pride do ponovitve simptomov in odtegnitvenega sindroma. Priporočljivo je, da se ob postopnem ukinjanju uporablja tudi socialno terapevtske in psihoterapevtske ukrepe. Hitrost zniževanja odmerkov in ukinitve je potrebno prilagoditi vsakemu bolniku individualno glede na čas trajanje terapije, odmerek zdravila, razpolovni čas zdravila, odvisnost od zdravil, sočasno uporabo ostalih zdravil in hospitalizacije ali ne hospitalizacije bolnika. Pri benzodiazepinih s kratko razpolovno bodo je priporočljivo 1 do 2 tedensko postopno ukinjanje, pri dolgodelujočih pa se čas in postopek ukinjanja določi glede na odmerek zdravila (42, 44).

Med psihotropna zdravila, ki se pogosto uporabljajo spadajo tudi hipnotiki in sedativi. Najpogosteje predpisan hipnotik je zolpidem, ki je v odmerkih več kot 5 mg na dan, manj primerno zdravilo za starostnike. Rezultati naše raziskave kažejo, da je bil zolpidem ob benzodiazepinih najpogosteje predpisano PIM, ki smo ga identificirali po Priscus listi. Da je potrebna previdnost pri njegovem predpisovanju dokazuje tudi opozorilo ameriške FDA (Food and Drug Administration) iz leta 2013. Ugotovili so namreč, da je pri nekaterih bolnikih koncentracija zolpidema naslednje jutro po zaužitju še tako visoka, da zmanjša sposobnost vožnje in pozornost bolnikov. Zaradi teh razlogov priporočajo 5 mg kot najvišji dnevni odmerek za vse bolnike, še posebej za ženske, saj je pri njih očistek zolpidema nižji kot pri moških. (72). V letu 2014 so na JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke) objavili nova priporočila za uporabo zdravil, ki vsebujejo zolpidem. Ta se nekoliko razlikujejo od priporočil FDA, saj priporočajo 5 mg zolpidema kot največji dnevni odmerek zolpidema za starostnike ter bolnike z okvarjenim

delovanjem jeter in 10 mg za vse ostale bolnike. Priporočajo še, naj bolniki enkratni dnevni odmerek vzamejo tik pred spanjem in naj ne vozijo avtomobila ali izvajajo drugih opravil, ki zahtevajo zbranost, prej kot v osmih urah po vzetem odmerku zdravila (73).

Do potreb po višjem odmerku zdravila lahko privede tudi nepravilno jemanje zolpidema. Hrana v želodcu zmanjša in upočasni njegovo absorpcijo, zato jemanje med jedjo ali po jedi ni priporočljivo. Hitrejše delovanje se doseže, če se ga zaužije na prazen želodec tik pred spanjem (74).

Pogosto smo kot PIM po STOPP kriterijih identificirali antiagregacijska in antikoagulantna zdravila. Preprečevanje trombotičnih zapletov pri starostnikih je še posebej pomembno, saj se s starostjo tveganje za njihov pojav in posledično možgansko kap ali miokardni infarkt povečuje. Uporaba antiagregacijskih in antikoagulantnih zdravil predstavlja tveganje za krvavitve, ki je pri starostnikih zaradi močnejšega učinka teh učinkovin povečano. Zato je potrebno pri uporabi teh zdravil upoštevati koristi in tveganja njihove uporabe pri starostnikih (75). Navedena dejstva dokazujejo, da predstavlja uporaba ASK, kot antiagregacijskega zdravila, brez anamneze koronarnih, cerebralnih ali perifernih vaskularnih simptomov ali okluzivnih dogodkov, kot navajajo STOPP kriteriji, večje tveganje kot koristi za starostnika. STOPP kriteriji verzije 2 tega kriterija več ne vključujejo, temveč vsebujejo novo skupino kriterijev v kateri kot PIM določajo katerokoli učinkovino brez klinične indikacije.

Nekajkrat identificirana PIM za starostnike po Priscus listi so bili v naši raziskavi antiaritmiki oziroma metildigoksin. V povzetku glavnih značilnosti zdravila Lanitop preberemo, da je metildigoksin zaradi sorazmerno ozkega terapevtskega območja pri vseh bolnikih potrebno uporabljati previdno, še zlasti pa pri starostnikih, ki so bolj dovzetni za njegove neželene učinke in so zastrupitve pogostejše (76). Prav tako uporabo digoksina pri starostnikih omejujejo STOPP kriteriji, ki predlagajo njegovo ukinitvev v odmerku več kot 125 µg na dan. Še posebej ogroženi so bolniki z zmanjšano ledvično funkcijo. Če k tem dejstvom dodamo še ugotovitve objavljenih raziskav, s katerimi so dokazali, da se pri starostnikih ob uporabi metildigoksina poveča tveganje za hospitalizacijo, lahko rečemo, da je tudi pred uporabo te učinkovine potrebno skrbno pretehtati koristi in tveganja. Kadar

koristi odtehtajo tveganja in je uporaba metildigoksina potrebna, je za vsakega posameznega bolnika potrebno določiti optimalno terapevtsko območje in spremljati serumske koncentracije metildigoksina.

ZPČ so bili pri nekaterih starostnikih naše raziskave identificirani kot PIM in pri drugih kot PPO ob ustrezni indikaciji. Razlogi za to so, da uporaba ZPČ dokazano omili simptome in učinkovito zdravi bolezni, kot je GERB in peptična striktura, njihova dolgotrajna uporaba pa poveča številna neželena tveganja. Starostniki pri katerih smo ZPČ identificirali kot PIM, so terapijo v polnih terapevtskih odmerkih prejeli več mesecev. Pred uporabo ZPČ je potrebno natančno določiti odmerek in čas zdravljenja. V nasprotnem primeru se pri prevelikih odmerkih in predolgi uporabi ZPČ pojavijo ali povečajo tveganja za nastanek drugih bolezni, ki so posledica učinkov dolgotrajne uporabe ZPČ ali se s tem zakasni postavitve diagnoze drugih resnejših obolenj (malignom).

Pri treh starostnikih, ki smo jih vključili v raziskavo, smo identificirali antitrombotik kot PPO ob ustrezni indikaciji. V vseh treh primerih je zdravilo uvedel zdravnik pred našo intervencijo in v vseh treh primerih je bila indikacija za predpis zdravila KAF. START kriteriji ob prisotni KAF predlagajo uvedbo varfarina oziroma ASK, če je varfarin kontraindiciran. Našim pacientom je bil namesto varfarina uveden nadroparin antikoagulant heparinske skupine. Razlogi za uvedbo nadroparina in ne varfarina so bili neželeni učinki varfarina ali prednost subkutane aplikacije nadroparina. Zaradi smrti ali premestitve ti pacienti niso bili vključeni v izbrano skupino.

START kriteriji predlagajo uvedbo zaviralcev ACE pri kroničnem srčnem popuščanju in akutnem miokardnem infarktu. V naši raziskavi je bila ta skupina učinkovin najpogosteje predlagana kot PPO ob ustrezni indikaciji. To je morda povezano z dejstvom, da so bili starostniki v največjem deležu hospitalizirani zaradi bolezni in težav povezanih s srcem in da je bilo od tega največ poslabšanj srčnega popuščanja. Po smernicah evropskega združenja za kardiologijo se priporoča uporaba zaviralcev ACE za zmanjšanje števila hospitalizacij in zmanjšanje tveganja za prezgodnjo smrt pri bolnikih z iztisnim deležem  $\leq 40\%$  (57).

Kljub indikaciji za predpis zaviralcev ACE, ti pri nekaterih pacientih niso bili uvedeni. Priporočilo za predpis zaviralca ACE pri kroničnem srčnem popuščanju ni bilo upoštevano pri pacientu, ki je bil tekom hospitalizacije hipotenziven in ob tem prejemal diuretik ter zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa in beta. Pri hipotenzivnih bolnikih je namreč uporaba zaviralcev ACE kontraindicirana, dokler ti ne postanejo hemodinamsko stabilni. Prav tako se uvedba ne priporoča pri hemodinamsko ali klinično nestabilnih pacienti, ki prejemajo diuretike. Zaviralci ACE lahko namreč znižajo učinek diuretikov, zato se njihova uvedba priporoča po stabilizaciji pacienta (77).

### **5.3 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA**

Ugotovili smo, da lahko klinični farmacevt s svojim sodelovanjem v zdravstvenem timu, pripomore k zmanjšanju deleža PIM za starostnike in PPO ob ustrezni indikaciji. Njegova naloga je, da z upoštevanjem kriterijev in smernic svetuje najboljšo izbiro zdravila in ustrezno odmerjanje, pri tem pa upošteva interakcije med zdravili in sočasna obolenja. To je pri starostnikih še posebej pomembno, saj ti običajno prejemajo več zdravil hkrati in imajo sočasno prisotna različna obolenja. Ob upoštevanju kriterijev in smernic se mora klinični farmacevt zavedati individualnosti vsakega posameznika in pred predlogom uvedbe ali ukinitve zdravila pretehtati koristi in tveganja. Na tak način lahko klinični farmacevt zdravniku pomaga pri izbiri ustrezne terapije za posameznega pacienta. Tako bi bolnikom zagotovili čim bolj varno in učinkovito zdravljenje z zdravili.

Menimo, da bi lahko dodatno korist pri preprečevanju težav povezanih z zdravili pri starostnikih dosegli še s svetovanjem kliničnega farmacevta bolniku o varni in pravilni uporabi zdravil. Ugotovili smo namreč, da pacienti, s katerimi smo govorili, vedno niso bili zadostno seznanjeni s pravilnim jemanjem zdravil. Nasvet kliničnega farmacevta o pravilni uporabi zdravil in o možnih neželenih učinkih, na katere morajo biti bolniki pozorni, bi lahko pripomogel k varnejšemu in učinkovitejšemu zdravljenju z zdravili.

## 5.4 STOPP/START KRITERIJI IN PRISCUS LISTA

Prvi problem, ki se je pojavil že pri načrtovanju naše raziskave, je bil izbira kriterijev, ki bi najbolj ustrezali slovenskemu trgu zdravil. Ravno zato smo se odločili za Priscus listo, ker temelji na zdravilih, registriranih na nemškem trgu in je tako še najbolj prenosljiva v slovenski prostor. Druga prednost te liste je, da pri vsakem PIM navede razlog manjše primernosti njegove uporabe, predlaga alternativne in navaja varnostne ukrepe, ki jih je potrebno upoštevati v primeru, da zdravila ni mogoče ukiniti.

Na drugi strani smo se odločili za uporabo STOPP/START kriterijev, ker ti navajajo učinkovine skupaj z boleznimi ali drugimi stanji. K nekaterim učinkovinam oziroma skupinam učinkovin je dodan tudi okviren čas trajanja terapije. Ravno to pa predstavlja omejitev uporabe Priscus liste. Ta namreč navaja samo PIM za starostnike in pri tem ne upošteva indikacij ter trajanja terapije ali pogostosti jemanja zdravil. Vsem STOPP kriterijem so dodane še kratke razlage. Dodatna prednost STOPP/START kriterijev je, da ti ne upoštevajo samo PIM, temveč v START kriterijih tudi PPO zdravila, ki bi jih pacienti glede na diagnoze ali določena stanja morali prejemati. Tudi ti kriteriji imajo omejitve in slabosti. STOPP kriteriji ob predlogih za ukinitvev zdravila ne navajajo možnih alternativ, kar bi lahko bilo ob njihovi uporabi v klinični praksi zelo koristno.

Poleg vseh prednosti in slabosti STOPP/START kriterijev in Priscus liste, ki jih pri njihovi uporabi moramo upoštevati, se moramo najbolj zavedati dejstva, da kriteriji ne morejo nadomestiti znanja, izkušenj in presoje zdravnika ter kliničnega farmacevta. Merila so namenjena splošni populaciji starostnikov in ne določajo striktno za vsakega posameznika, katera učinkovina je zanj primerna in katera ne. Pri vsakem posameznem pacientu je potrebno določiti razmerje med koristjo in tveganjem, preden se odločimo za ukinitvev ali uvedbo določenega zdravila. Kljub vsem tem dejstvom je bilo z mnogimi raziskavami in tudi z našo dokazano, da lahko uporaba in upoštevanje kriterijev pripomore k lažji klinični presoji in ustrežnejšemu predpisovanju zdravil starostnikom.



## 6 SKLEPI

STOPP/START kriteriji in Priscus lista so merila, s pomočjo katerih lahko zmanjšamo število PIM in PPO ob ustrezni indikaciji pri starostnikih. Posledično se s tem izognemo morebitnim tveganjem, ki jih prinaša uporaba PIM ali neupoštevanje PPO ob ustrezni indikaciji.

- Glede na rezultate objavljenih študij in našo lahko zaključimo, da ima več kot polovica starostnikov predpisano vsaj eno PIM ali ugotovljeno PPO ob ustrezni indikaciji, kljub številnim merilom in priporočilom, ki so bila narejena z namenom zmanjšanja deleža PIM in PPO pri starostnikih.
- Glede na dokaze iz študij o povezavi med vzroki za hospitalizacijo in PIM ter PPO ob ustrezni indikaciji, lahko sklepamo, da z upoštevanjem kriterijev prispevamo k zmanjšanju števila hospitalizacij pri starostnikih.
- Največ učinkovin, ki smo jih identificirali kot PIM pri starostnikih, je bilo iz skupine centralni živčni sistem in skupine srčno-žilni sistem. Glede na farmakoterapevtske skupine so bili to po STOPP kriterijih benzodiazepini, antitrombotiki in ZPČ, po Priscus listi pa benzodiazepini, sedativi in antiaritmiki. Izmed teh so bili benzodiazepini najpogosteje identificirana PIM, kar dokazuje, da predstavlja prekomerna uporaba teh učinkovin zdravstveni problem, ki je najbolj izrazit ravno pri starostnikih.
- Med najpogosteje identificiranimi učinkovinami, kot PPO ob ustrezni indikaciji po START kriterijih, so bili zaviralci ACE, antitrombotiki in ZPČ. Sklepamo lahko, da je ta ugotovitev povezana s statističnimi podatki, ki kažejo, da največ starostnikov obiše zdravnika zaradi različnih bolezni srca in ožilja, povišanega krvnega tlaka, ishemične bolezni in možganske kapi.
- Z raziskavo smo ugotovili, da je zdravnik na podlagi svojega znanja, izkušen, smernic in priporočil, prispeval k 42,9% zmanjšanju PIM glede na STOPP kriterije in 37% zmanjšanju glede na Priscus listo. Prav tako je zmanjšal delež PPO glede na START kriterije in sicer za 41,2%. Z vključitvijo kliničnega farmacevta v pregled terapije starostnikov smo uspeli delež PIM glede na STOPP kriterije zmanjšati za

dodatnih 14,3% in glede na Priscus listo za dodatnih 14,8%. Delež PPO ob ustrezni indikaciji glede na START kriterije smo zmanjšali za dodatnih 5.9%.

- Klinični farmacevt lahko, s sodelovanjem v zdravstvenem timu, pripomore k zmanjšanju deleža PIM in dodatnemu prepoznavanju PPO ob ustrezni indikaciji pri starostnikih. Pri določanju PIM in PPO ob ustrezni indikaciji za starostnike mora ob uporabi kriterijev upoštevati še interakcije med zdravili, sočasna obolenja ter hkrati pretehtati koristi in tveganja ukinitve ali uvedbe posameznega zdravila.
- Kljub temu, da uporaba in upoštevanje kriterijev, pripomore k lažji klinični presoji in ustrežnejšemu predpisovanju zdravil starostnikom, se je potrebno zavedati dejstva, da kriteriji ne morejo nadomestiti znanja, izkušenj in presoje zdravnika ter kliničnega farmacevta.

## 7 LITERATURA

- 1) Elektronski vir: <http://www.inst-antonatrstenjaka.si/gerontologija/slovar/1432.html> (citirano: 10.6.2014).
- 2) Lah L, Svetin I, Razpotnik B: Starejši na trgu dela, Statistični urad Republike Slovenije, Ljubljana, 2013; 33: 8-9.
- 3) Vertot N: Starejše prebivalstvo v Slovniiji, Statistični urad Republike Slovenije, Ljubljana, 2010; 61: 9-11.
- 4) Elektronski vir: [http://www.stat.si/novica\\_prikazi.aspx?id=5780](http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=5780) (Citirano 11.6.2014).
- 5) Fiala P, Grobler P, Pisk N, Potočnik Benčič D: Zdravila in starostniki: o pravilni in varni uporabi zdravil, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2010; 39.
- 6) Elektronski vir: <http://www.slonep.net/vodic/oskrbovana-stanovanja/bioloski-vidik-staranja> (Citirano: 12.6.2014).
- 7) Milavec Kapun M: Starost in staranje, Zavod IRC, Ljubljana, 2011; 99: 9-33.
- 8) Hanc M, Jereb M, Lasič M, Mačkovšek L, Sukič K, Troha A: Staranje, seminar patofiziologija, Ljubljana, 2002; 11.
- 9) Mangoni A.A, Jackson S.H.D: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications, British Journal of Clinical Pharmacology 2004; 57(1): 6–14.
- 10) Elektronski vir :  
[http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5& 5\\_id=53& 5\\_PageIndex=1& 5\\_groupId=185& 5\\_newsCategory=& 5\\_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0.#pripeto](http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5& 5_id=53& 5_PageIndex=1& 5_groupId=185& 5_newsCategory=& 5_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0.#pripeto)  
(Citirano 18.6.2014).
- 11) Elektronski vir: [http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=004023&c\\_custid=758](http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=004023&c_custid=758) (Citirano 19.6.2014).
- 12) Midlöv P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly, OA Elderly Medicine 2013;1(1):1.
- 13) Tršinar M, Vovk T: Interakcije med zdravili za starostnike – teoretičen in praktičen vidik, Farmacevtski vestnik, Ljubljana, 2005; 56: 89-96.
- 14) Jančar J: Osnove patologije, za študente zdravstvene fakultete, Didakta, Radovljica, 2009: 146-147.

- 15) Elektronski vir: [http://www.stat.si/novica\\_prikazi.aspx?ID=4617](http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?ID=4617) (Citirano 22.6.2014).
- 16) Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Rigler A.A, Škoberne A: BOLEZNI LEDVIC, tretja izdaja, Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, Ljubljana, 2014: 762.
- 17) Furst J.: Predpisovanje zdravil na recept starejšim od 65 let, Recept, Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, ZZZS, 2009; 2
- 18) Zdravstveni statistični letopis, Lekarniška dejavnost, 2008-2012. (Pridobljeno iz elektronskega vira: <http://www.ivz.si/mp.aspx?ni=202>, 22.6.2014).
- 19) Ananthhanam S, Powis R.A, Cracknell A.L, Robson J: Impact of Prescribed Medications on Patient Safety in Older People, Therapeutic Advances in Drug Safety 2012; 3(4):165-174.
- 20) Jean Woo: Age-related changes in protein binding of drugs: Implications for therapy, The Hong Kong Geriatrics Society 1999; 9: 14-17.
- 21) Elektronski vir: <http://relay.ffa.uni-lj.si/bf/Zasebni/Uni/BF/Gradivo/Distribucija.pdf> (Citirano 24.6.2014).
- 22) Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM.:Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies, Annals of Pharmacotherapy 2008; 42(7): 1017-25.
- 23) Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R: Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study, Drug, Healthcare and Patient Safety, 2012; 4: 75–80.
- 24) Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B.: Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria, Drugs Aging 2012; 29 (10): 829-37.
- 25) Elektronski vir: <https://www.ascp.com/articles/potentially-inappropriate-medications-elderly> (Citirano 15.7.2014).
- 26) Campanelli C.M: American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, Journal of the American Geriatrics Society 2012; 60(4): 616–631.
- 27) Piecoro L.T, Browning S.R, Prince S, Scutchfield F.D, Ranz T.T: A Database Analysis of Potentially Inappropriate Drug Use in an Elderly Medicaid Population, Pharmacotherapy, 2000; 20(2): 221-228.

- 28) Laroche M.L, Charmes J.P, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63: 725-31.
- 29) O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, O'Connor M, Kennedy J: STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age, *European Geriatric Medicine* 1, Ireland, 2010; 7: 45–51.
- 30) Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list, *Deutsches Ärzteblatt international* 2010; 107(31-32): 543-51.
- 31) Vezmar Kovačević S, Simišić M, Rudinski SS, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, Miljković B: Potentially Inappropriate Prescribing in Older Primary Care Patients, *Public Library of Science ONE*, 2014; 9(4): e95536.
- 32) Yayla ME, Bilge U, Binen E, Keskin A: The Use of START/STOPP Criteria for Elderly Patients in Primary Care, *The Scientific World Journal* 2013; 165873: 4.
- 33) Lee SJ, Cho SW, Lee YJ, Choi JH, Ga H, Kim YH, Woo SY, Jung WS, Han DY: Survey of Potentially Inappropriate Prescription Using STOPP/START Criteria in Inha University Hospital, *Korean Journal of Family Medicine* 2013; 34(5): 319-26.
- 34) Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S: Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 68(6): 936-47.
- 35) Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, Melhus H: Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization-analyses from a randomized controlled trial, *Public Library of Science ONE*. 2013; 8(5): e62401.
- 36) Amann U, Schmedt N, Garbe E: Prescribing of Potentially Inappropriate Medications for the Elderly, An Analysis Based on the PRISCUS List, *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109(5): 69–75.
- 37) Buresly K, Mark J, Xun Zhang, Pilote L: Bleeding Complications Associated With Combinations of Aspirin, Thienopyridine Derivatives, and Warfarin in Elderly Patients Following Acute Myocardial Infarction, *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 784-789

- 38) Hernández-Díaz S, Rodríguez L.A.G: Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications, *BMC Medicine* 2006; 4:2.
- 39) Bogunovic O.J, Greenfield S.F: Practical Geriatrics: Use of Benzodiazepines Among Elderly Patients, *Psychiatric Services* 2004; 55(3): 233-235.
- 40) Cumming R.G, Le Conteur D.G: Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People, *CNS Drugs* 2003; 17 (11): 825-837.
- 41) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits, *British Medical Journal*. 2005; 331 (7526): 1169.
- 42) Kastelic A, Šegrec N: Priporočila za uporabo in ukinjanje benzodiazepinov pri bolnikih, vključenih v substitucijske (z zdravili podprte) programe zdravljenja odvisnosti od opioidov v Republiki Sloveniji, *Zdravniški Vestnik* 2013; 82: 629–34.
- 43) Zalar B: Celostni vidik anksioznosti, *Farmacevtski vestnik* 2010; 61: 63-65.
- 44) Tršinar M: Kdaj in kako menjavamo in ukinjamo psihofarmake, *Farmacevtski vestnik* 2014; 65: 52-55.
- 45) PPIs in older people - do you know the risks?, *Health News and Evidence*, 2014. (Pridobljeno iz elektronskega vira: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/health-news-evidence/2014/ppi-risks-in-older-people#refs>, 21.7.2014).
- 46) Drug safety update, Latest advice for medicines users. (Pribodljeno iz elektronskega vira: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con149785.pdf>, 21.7.2014).
- 47) Hawkey CJ, Langman MJS: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors, *Journal of the British Society of Gastroenterology* 2003; 52: 600-8.
- 48) Tuskey A, Peura D: The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage, *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15(3): S6.
- 49) Baigent C: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials, *Lancet* 2013; 382: 769–79.
- 50) Scheiman MJ: The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage, *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15 (3): S5.

- 51) Christopher M, Kenneth C. Jackson II, Pamala A. Hallin: Management of Opioid-Induced Gastrointestinal Effects in Patients Receiving Palliative Care, *Pharmacotherapy*. 2002; 22(2).
- 52) Kalso E, Edwards J.E, Moore A.R, McQuay H.J: Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety, *Pain* 112, 2004: 372–380.
- 53) Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D: START (screening tool to alert doctors to the right treatment)-an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients, *Age and Ageing* 2007; 36: 632-638.
- 54) Bajorek B: A Review of the Safety of Anticoagulants in Older People Using the Medicines Management Pathway, *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2011; 2(2): 45-58.
- 55) Cannon P.C, Braunwald E, Carolyn H.M, Daniel J.R, Jean L.R, Rene B, Steven V.J, Karen A.H, Marc A.P, Allan M.S: Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, *The New England Journal of Medicine* 2004; 350:1495-1504.
- 56) A Guide for, *CARDIAC REHABILITATION & PREVENTION*, Version - November 2009. (Pridobljeno iz elektronskega vira: [http://www.cvtoolbox.com/Cardio\\_Guide.pdf](http://www.cvtoolbox.com/Cardio_Guide.pdf), 20.7.2014) .
- 57) McMurray J.V, Adamopoulos S, Anker S.D, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez M.G, Jaarsma T, Køber L, Gregory Y.H. Lip, Maggioni P.A, Parkhomenko A, Pieske B.M, Popescu B.A, Rønnevik P.K, Rutten F.H, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade P.T, Voors A.A, Zannad F, Zeiher A.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
- 58) Mejia A, Kraft K.W: Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2009; 2(3): 295–314.
- 59) White P: Corticosteroid-induced osteoporosis and Fractures, *Australian Prescriber* 2008; 31: 45-9.
- 60) Sambrook P.N: How to prevent steroid induced osteoporosis, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 176–178
- 61) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and

- bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis, *Lancet*. 2007 25; 370(9588): 657-66.
- 62) Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Review), *Cochrane Library* 2009, Issue 2; 90.
- 63) Marcum ZA, Hanlon JT: Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults, *Annals of Long Term Care*. 2010; 18 (9): 24-27.
- 64) Hashim T.T, Elbaz S, Patel K, Morgan C.J, Fonarow G.C, Fleg L.J, McGwin G, Cutter R.G, Allman M.R, Prabhu S.D, Zile R.M, Bourge R.C, Ahmed A: Digoxin and 30-day All-cause Hospital Admission in Older Patients with Chronic Diastolic Heart Failure, *The American Journal of Medicine*, 2014;127 (2): 132–139.
- 65) Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y: Effect of Aging on the Incidence of Digoxin Toxicity, *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34: 427-32 .
- 66) KESKÝN A, SERMEZ Y: Ticlopidine Induced Anemia and Agranulocytosis, *Turkish Journal of Haematology* 2000; 17(3): 129-132.
- 67) J. SHAH J, TEITELBAUM P, MOLONY B, GABUZDA T, MASSEY I: Single and multiple dose pharmacokinetics of ticlopidine in young and elderly subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology* 1991; 32: 761-764.
- 68) Medications for treating hypertension, Harvard Health Publications, 2009.  
(Pridobljeno iz elektronskega vira:  
[http://www.health.harvard.edu/newsletters/Harvard\\_Womens\\_Health\\_Watch/2009/August/Medications-for-treating-hypertension](http://www.health.harvard.edu/newsletters/Harvard_Womens_Health_Watch/2009/August/Medications-for-treating-hypertension), 24.7.2014).
- 69) Fang-Yu L, Pei-Chun C, Chun Hui L, Yow-Wen H, Fung-Chang S: Retrospective Population Cohort Study on Hip Fracture Risk Associated with Zolpidem Medication, *SLEEP* 2014;37(4): 673-679.
- 70) Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J: Adverse Reactions to Zolpidem: Case Reports and a Review of the Literature, *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 12(6): PCC.09r00849.
- 71) Brvar T: Vloga farmacevta pri obravnavi starostnikov na terapiji z benzodiazepinskimi anksiolitiki in hipnotiki, *Farmacevtski vestnik* 2014; 65: 74-75.



- 72) Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses. (Pridobljeno iz elektronskega vira: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm334738.htm>, 15.10.2014).
- 73) Nova priporočila pri uporabi zdravil, ki vsebujejo zolpidem, sporočilo za javnost, JAZMP, 2014; 1382-6. (Pridobljeno iz elektronskega vira: [http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteki/dokumenti/SRZH/Sporocila\\_za\\_javnost/Objava20140319\\_Zolpidem.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteki/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Objava20140319_Zolpidem.pdf), 15.10.2014).
- 74) Elektronski vir: [http://www.drugs.com/pro/zolpidem.html#LINK\\_965f4f84-9200-4c9e-ab61-f02117f5e35a](http://www.drugs.com/pro/zolpidem.html#LINK_965f4f84-9200-4c9e-ab61-f02117f5e35a) (citirano 15.10.2014).
- 75) Danijel Kikelj D: Antitrombotična zdravila pri starostnikih, Farmaceutski vestnik 2005; 56: 78-82.
- 76) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lanitop. (Pridobljeno iz elektronskega vira: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/\\$File/s-006975.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/$File/s-006975.pdf), 15.10.2014).
- 77) PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF HEART FAILURE (HF).  
(Pridobljeno iz elektronskega vira: [http://www.med.wayne.edu/pharmacology/pharm\\_old/courses/MedPharm/scarabelli/heart\\_failure.pdf](http://www.med.wayne.edu/pharmacology/pharm_old/courses/MedPharm/scarabelli/heart_failure.pdf), 19.10.2014).
- 78) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor M.N, Ryan C, Gallagher P: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2, Age and Ageing 2014; 0: 1–6.

