

ANALIZA NEPRIMERNEGA PREDPISOVANJA ZDRAVIL STAROSTNIKOM V SLOVENIJI NA PODLAGI BEERSOVIH IN LAROCHEVIH MERIL

ANALYSIS OF INAPPROPRIATE MEDICATION PRESCRIBING IN SLOVENIAN ELDERLY PATIENTS BASED ON THE BEERS AND LAROCHÉ CRITERIA

Tomaž Nerat¹, Mitja Kos¹

Prispelo: 26. 2. 2010 - Sprejeto: 15. 6. 2010

Izvorni znanstveni članek
UDK 614.27

Izvleček

Namen: Zaradi velikega števila starostnikov, ki jemljejo zdravila, je bil cilj analize ugotoviti razširjenost neprimerne predpisovanja zdravil v letu 2006 med starostniki v Sloveniji. Za analizo neprimerne predpisovanja smo izbrali merila Beers 2002 in merila Laroche 2007 in Skupna merila neprimerne predpisovanja.

Metode: Analiza je bila opravljena na anonimizirani zbirki podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdaji ambulantno predpisanih zdravil v letu 2006. Analizo z merili Beers 2002 smo opravili na vzorcu starostnikov, starih 65 let in več, analizo z merili Laroche 2007 in s Skupnimi merili pa na vzorcu starostnikov, starih 75 let in več.

Rezultati: Po merilih Beers 2002 je 22,41 % starostnikov prejelo vsaj eno neprimerno učinkovino, po merilih Laroche 2007 25,72 %, po Skupnih merilih pa 35,95 %. Glede na objavljene raziskave so deleži dokaj visoki. Delež receptov z neprimerno predpisanimi zdravili (glede na vse recepte) je v primeru analize z merili Beers 2002 znašal 3,43 %, v primeru z merili Laroche 2007 4,01 % in na podlagi Skupnih meril 6,03 %. Deleži so višji kot na Hrvaškem, predvsem zaradi večjega števila zdravil, ki jih uporabljamo v Sloveniji. Ugotovili smo tudi, da se verjetnost, da bolnik prejme neprimerno zdravilo, povečuje s številom predpisanih zdravil.

Zaključek: Kljub ugotovljenemu dokaj visokemu deležu neprimerne predpisovanja so mnenja v objavljeni literaturi glede vpliva na zdravstveno stanje starostnikov deljena. Pomembno je poudariti, da naj bi merila bila pomoč zdravnikom pri izbiri zdravljenja in ne kot zapoved. Prav tako so namenjeni uporabi v farmakoloških in epidemioloških študijah. Predlagani so načini, kako zmanjšati delež neprimerne predpisovanja zdravil.

Ključne besede: neprimerno predpisovanje, neprimerna zdravila, starostniki, Beers, Laroche, merila

Original scientific article
UDC 614.27

Abstract

Purpose: Given a great number of elderly people using medications, the main objective of the analysis was to determine the prevalence of prescribing inappropriate medications to the elderly in 2006. Potentially inappropriate medications were identified on the basis of the Beers 2002 and the Laroche 2007 criteria and according to the combined criteria of inappropriate prescribing.

Methods: We analysed the anonymous database of dispensed outpatient medications prescribed in 2006 provided by The Health Insurance Institute of Slovenia. Beers's 2002 criteria were used for the elderly people aged 65 or more and the Laroche 2007 and the combined criteria for the age group of 75 years and over.

Results: According to the Beers 2002 criteria, 22.41 per cent of the elderly patients were prescribed at least one inappropriate medical ingredient; by the Laroche 2007 criteria, the percentage of older people receiving inappropriate drugs was 25.72 and by the combined criteria 35.95. Judging by the published data, these shares

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Kontaktni naslov: e-pošta: tomaz.nerat@gmail.com

are rather high. The prevalence of inappropriately prescribed medications (with respect to all prescriptions) was 3.43 per cent by the Beers 2002 criteria, 4.01 per cent, according to the Laroche 2007 criteria and 6.03 per cent according to the combined criteria. These shares are higher than in Croatia mainly because of the greater quantity of inappropriate medications used in Slovenia. Further it was discovered, that the probability of being prescribed an inappropriate medication increases along with the number of prescribed medications.

Discussion: Despite the established high prevalence of potentially inappropriate prescriptions, there is no unanimity in the literature concerning the influence of inappropriate prescribing on the health of older people. We would emphasise here that the criteria discussed are intended to help rather than convince physicians to choose the appropriate therapy. They are also meant to be used in pharmacoepidemiological studies. Ways to reduce the rate of inappropriate medication prescribing are put forward.

Key words: inappropriate prescribing, inappropriate medications, elderly, Beers, Laroche, criteria

1 UVOD

1.1 Uporaba zdravil pri starostnikih

Predpisovanje zdravil je temeljna sestavina skrbi za starejše ljudi. Ti imajo pogosto hkrati več bolezni in zato jemljejo več zdravil (1). V Sloveniji je med starejšim prebivalstvom delež predpisanih zdravil največji. Po podatkih iz literature je bilo 30. 6. 2005 v Sloveniji 2.001.114 prebivalcev, od tega 412.876 prebivalcev, starih 60 let in več, kar je 20,63 % vsega prebivalstva (2). Z upoštevanjem podatkov iz Zdravstvenega statističnega letopisa je bilo tako petini prebivalstva v letu 2006 predpisanih 49,24 % vseh receptov (3).

1.2 Neželeni učinki zdravil in starostniki

Po Zakonu o zdravilih Republike Slovenije je neželeni učinek zdravila škodljiv in nenameren odziv, do katerega lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije.

Pojavnost neželenih učinkov je pri starostnikih povečana zaradi treh pomembnih dejavnikov:

- starostnih sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko zdravil (zmanjšana mišična masa in posledično relativno povečanje telesne maščobe, zmanjšana koncentracija serumskega albumina, upad jetrne funkcije ter upad glomerulne filtracije (4, 5, 6, 7));
- starostnih sprememb, ki vplivajo na farmakodinamiko zdravil (vpliv na srčno-žilni sistem, centralni živčni sistem in na homeostatske mehanizme; primer so beta adrenergični receptorji, katerih delovanje s starostjo pojenja (7));
- polifarmacije, kar je v najožjem pomenu sočasno jemanje več zdravil, po novejši opredelitvi pa je predpisovanje oziroma uporaba več zdravil, kot je glede na klinično sliko potrebno (8). Pomembna je ugotovitev,

da obstaja tesna povezava med nastankom neželenih učinkov in številom predpisanih zdravil (9, 10). Zato pri starostnikih prej pride do neželenih učinkov, saj jemljejo v povprečju največ zdravil hkrati.

Po nekaterih ocenah se je pri 5 % do 35 % starostnikov, ki so jim bila zdravila predpisana ambulantno, pojavil vsaj en neželen učinek (11, 12, 13). Raziskava, ki jo je leta 2000 opravil Gurwitz, je ugotovila 546 neželenih učinkov pri 2916 stanovalcih domov za ostarele, ki so jih opazovali 12 mesecev (14). Študije so tudi pokazale, da so neželeni učinki pri starostnikih odgovorni za 18 do 24 odstotkov sprejemov v bolnišnico (15, 16). 27,6 odstotka neželenih učinkov, ki se pojavijo v populaciji ambulantnih starostnikov, pa bi lahko preprečili (12). Med oskrbovanci domov za ostarele je ta delež večji, in sicer znaša 51 odstotkov. Večino tako nastalih neželenih učinkov bi lahko preprečili, če bi starostniki dobili primerna zdravila (14).

1.3 Merila za ugotavljanje neprimerne predpisovanja zdravil pri starostnikih

Pri starostnikih je težko določiti primerna zdravila, saj primanjkuje kakovostnih študij, ki bi se ukvarjale s predpisovanjem zdravil starejšim osebam. Klinična testiranja pogosto ne vključujejo starostnikov in obravnavajo tiste, ki so relativno mladi in zdravi (17). Obstaja način, kako premostiti to težavo. Zdravniki in raziskovalci lahko presoajo morebitne ugodne učinke in tveganja uporabe zdravil na širši populaciji bolnikov, nato pa ugotovitve prilagodijo specifični skupini bolnikov, kot so starostniki. Nastala so merila, ki opredeljujejo neprimerno predpisovanje zdravil starostnikom tako, da navajajo seznam učinkovin, ki so potencialno neprimerne za uporabo pri starostnikih. Merila so sledeča (poimenovanje glede na literaturo v angleškem jeziku):

- merila neprimerne predpisovanja Beers 1991,
- merila neprimerne predpisovanja Stuck 1994,

- merila neprimerne predpisovanja Beers 1997,
 - merila neprimerne predpisovanja McLeod 1997,
 - merila neprimerne predpisovanja Zhan 2001,
 - merila neprimerne predpisovanja Beers 2002,
 - merila neprimerne predpisovanja Laroche 2007.
 V nadaljevanju strokovnega članka bomo praviloma uporabljali skrajšano obliko poimenovanja meril le z imeni in letnico. Opisali bomo le merila Beers 2002 in Laroche 2007, saj smo z njimi opravili analizo neprimerne predpisovanja.

1.3.1 Merila neprimerne predpisovanja Beers 2002

Merila so bili objavljena leta 2003 (18), vendar oblikovana leta 2002, zato jih imenujemo merila Beers 2002. Pri izdelavi so avtorji sledili trem zastavljenim ciljem. Prvi je posodobitev meril iz leta 1997 z novimi učinkovinami in podatki iz literature, drugi cilj je posodobitev ocene nevarnosti možnih neželenih učinkov in tretji prepoznanje novih bolezenskih stanj, ki jih niso upoštevali v merilih iz leta 1997 (ti so nasledniki in nadgradnja meril Beers 1991). Merila sestavljata dva seznama. Prvi seznam vsebuje 48 učinkovin oziroma skupin zdravil, ki naj jih ne bi izdajali ljudem, starejšim od 65 let, drugi seznam pa vsebuje 20 učinkovin, ki naj jih starostniki ne bi uporabljali pri določenih bolezenskih stanjih.

Z merili Beers 2002 so opravili številne študije, s pomočjo katerih smo lahko primerjali pridobljene rezultate.

1.3.2 Merila neprimerne predpisovanja Laroche 2007

Francoska merila oziroma merila Laroche 2007 so nastala zaradi razlik v razpoložljivosti zdravil, klinični praksi, socialni ureditvi, ekonomiji in ureditvi zdravstvenih sistemov med Evropo ter Severno Ameriko (). Avtorji so želeli oblikovati nova merila z uporabo delfske tehnike in vključiti predloge za varnejše alternative. S soglasjem petnajstih strokovnjakov (5 farmakologov, 1 farmakoepidemiolog, 5 geriatrov, 2 farmacevta, 2 splošna zdravnik) so nastala merila za ljudi, stare 75 let in več.

Merila so nastala po vzoru meril Beers. Vsebujejo nekatere učinkovine z njihovega seznama. Vendar mnogo učinkovin niso vključili v merila Laroche 2007, ker jih na francoskem trgu ni (pentazocin, trimetobenzamid, flurazepam, meperidin, tioridazin, mesoridazin, etakrinska kislina in barbiturati). S seznama so izključili tudi peroralno uporabo estrogenov, ker jih v Franciji ne predpisujejo brez

progesterona. Fenilbutazon so odstranili s seznama Beers 2002, v merilih Laroche 2007 pa ga ponovno vključili zaradi resnih hematoloških neželenih učinkov, ki jih lahko povzročata. Fluoksetina in amiodarona ne označujejo kot neprimerna, saj po mnenju avtorjev nista nič manj učinkovita in ne povzročata nič več neželenih učinkov kot kateri koli drugi selektivni inhibitor privzema serotonina ali antiaritmik.

1.4 Izidi predpisovanja neprimernih zdravil starostnikom

Mnenja glede vpliva, ki ga ima lahko neprimerno zdravilo v smislu neželenih učinkov, so v literaturi deljena. Študija, opravljena na podlagi meril Beers 1991 v domu za ostarele ni odkrila povezave med številom prejetih neprimernih zdravil in umrljivostjo (20). Obstajala pa je povezava med številom neprimernih zdravil in stroški zdravljenja. Do takšnega zaključka so avtorji prišli pod predpostavko, da neprimerna zdravila vodijo do neželenih učinkov, za njihovo zdravljenje pa potrebujemo še več sredstev. V analizi, ki je zajemala bolnike na urgenci v Chicagu (21), so avtorji iskali povezavo med uporabo neprimernih zdravil po merilih Beers 1997 in zdravstvenim stanjem bolnikov. Ugotovili so, da jemanje neprimernih zdravil ne vpliva na število obiskov urgence, na število sprejemov v bolnišnico in na smrtnost, poslabša pa telesno počutje in bolečino. Prav tako so analizirali izide starostnikov, ki so bili zavarovani v ameriškem socialnem zavarovanju Medicare (22). Ugotovili so, da je uporaba neprimerne zdravila (po merilih Beers 1997) značilno vplivala na število ambulantnih obiskov, obiskov na urgenci in na hospitalizacijo bolnikov. Leta 2005 sta bili opravljeni raziskavi, ki sta ponovno vključili starostnike v domovih za ostarele. Prva (23) je ugotovila, da so možnosti za hospitalizacijo, obisk urgence ali smrt 2,3-krat večje pri starostnikih, ki prejemajo vsaj eno neprimerno zdravilo. Druga raziskava (24) je ugotovila značilno povezavo med jemanjem neprimerne zdravila (po merilih Beers 1997) in možnostjo hospitalizacije ali smrti. Tovrstno analizo so opravili tudi v Franciji (25). Ugotovili so, da je od 2018 starostnikov samo 79 starostnikov doživelo neželen učinek, ki je bil posledica jemanja neprimerne zdravila.

1.5 Namen analize neprimerne predpisovanja

Zaradi velikega števila starostnikov, ki jemljejo zdravila, smo z analizo želeli na podlagi meril Beers 2002, Laroche 2007 in Skupnimi merili ugotoviti razširjenost neprimerne predpisovanja zdravil v letu 2006 med starostniki v Sloveniji in rezultate primerjati s podatki iz že objavljenih raziskav.

2 METODE

Analizo smo opravili s pomočjo anonimizirane zbirke Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdajah ambulantno predpisanih zdravil v letu 2006. Z merili Beers 2002 smo preučili podatke o starostnikih, starih 65 let in več. Pri analizi z merili Laroche 2007 in Skupnimi merili pa smo uporabili podatke starostnikov, starih 75 let in več. Skupna merila so merila, ki smo jih sestavili na podlagi učinkovin iz meril Beers 2002 in Laroche 2007, ki so bile prisotne v anonimizirani zbirki. Pri ugotavljanju razširjenosti neprimerne predpisovanja smo uporabili samo tiste dele meril, ki se ne nanašajo na zdravstveno stanje bolnika. V Tabeli 1 so podane učinkovine, pri katerih smo analizirali neprimerno predpisovanje. Zaradi obsežnosti zbirke smo napisali postopke SPSS (Syntax), s katerimi smo v kratkem času pridobili rezultate za vse tri vrste meril.

Rezultati analize zajemajo podatke o značilnostih vseh starostnikov v osnovni zbirki in značilnostih starostnikov, ki so prejeli vsaj eno neprimerno učinkovino. Prav tako smo preučili podatke o deležih receptov po učinkovinah glede na vse recepte s predpisanim vsaj enim neprimernim zdravilom, podatke o deležih starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin in opredelili povezavo med številom prejetih neprimernih učinkovin in povprečnim številom vseh prejetih učinkovin. Prav tako smo analizirali podatke o številu zdravnikov, ki so predpisali vsaj eno neprimerno zdravilo in o številu lekarn, ki so izdale vsaj eno neprimerno zdravilo.

3 REZULTATI

3.1 Značilnosti vseh starostnikov v osnovni zbirki

V anonimizirani zbirki podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdaji ambulantno predpisanih zdravil je znašalo število starostnikov, starejših od 65 let, pri katerih smo analizirali neprimerno predpisovanje po merilih Beers 2002, 298.990. Starostnikov, starejših od 75 let, ki smo jih analizirali po merilih Laroche 2007 in Skupnih merilih, pa je bilo 136.076. Starostnikom, vključenim v analizo po merilih Beers 2002, je bilo predpisanih 5.818.913 receptov, vključenim v analizo po merilih Laroche 2007 in Skupnih merilih pa je bilo predpisanih 2.954.730 receptov.

Starostniki, vključeni v analizo po merilih Laroche 2007 in Skupnih merilih so v letu 2006 prejeli značilno več različnih učinkovin ($8,32 \pm 5,02$) kot starostniki, vključeni v analizo po merilih Beers 2002 ($7,65 \pm 4,85$).

3.2 Značilnosti starostnikov v osnovni zbirki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno zdravilo

Ugotovili smo, da je delež neprimerne predpisovanja (število starostnikov z neprimerno predpisanim zdravilom glede na vse starostnike) po merilih Beers 2002 znašal 22,41 %, po merilih Laroche pa 25,72 %. Podatki so predstavljeni v Tabeli 2. V analizi z združenimi učinkovinami (Skupna merila) je znašal delež neprimerne predpisovanja 35,95 %.

Delež receptov z neprimerno predpisanimi zdravili (glede na vse recepte) je v primeru analize z merili Beers 2002 znašal 3,43 %, 4,01 % z merili Laroche 2007 in 6,03 % glede na Skupna merila.

*Tabela 1. Končen seznam učinkovin, s katerimi smo opravili analizo neprimerne predpisovanja.
Table 1. Final list of active ingredients used in the analysis of inappropriate prescribing.*

Učinkovina/ Active ingredient	ATC/delovna šifra/ ATC/work code	Merila*/ Criteria*
estradiol (peros)/estradiol (peros)	97381	B
butilskopolamin/butylscopolamine	A03BB01	L
bisakodil/bisacodyl	A06AB02	B,L
glipizid/glipizide	A10BB07	L
tiklopidin/ticlopidine	B01AC05	B,L
dipiridamol/dipyridamole	B01AC07	B,L
amiodaron/amiodarone	C01BD01	B
moksonidin/moxonidine	C02AC05	L
doksazosin/doxazosin	C02CA04	B
pentoksifilin/pentoxifylline	C04AD03	L
ergoloidijev mesilat/ergoloid mesylate	C04AE01	B
nicergolin/nicergoline	C04AE02	L
trokserutin/troxerutine	C05CA04	L
tolterodin/tolterodine	G04BD07	L
indometacin/indometacine	M01AB01	B,L
piroksikam/piroxicam	M01AC01	B
naproksen/naproxen	M01AE02	B
baklofen/baclofen	M03BX01	L
pentazocin/pentazocine	N02AD01	B
levomepromazin/levomepromazine	N05AA02	L
flufenazin/fluphenazine	N05AB02	L
tioridazin/thioridazine	N05AC02	B
diazepam/diazepam	N05BA01	B,L
bromazepam/bromazepam	N05BA08	L
klobazam/clobazam	N05BA09	L
flurazepam/flurazepam	N05CD01	B
nitrazepam/nitrazepam	N05CD02	L
klomipramin/clomipramine	N06AA04	L
amitriptilin/amytriptiline	N06AA09	B,L
doksepin/doxepin	N06AA12	B,L
maprotilin/maprotilin	N06AA21	L
fluoksetin/fluoxetine	N06AB03	B
piracetam/piracetam	N06BX03	L
difenhidramin/diphenhydramine	R06AA02	B,L

* B - merila Beers 2002, L - merila Laroche 2007

B – Beers 2002 criteria, L – Laroche 2007 criteria

** V analizi po Skupnih merilih smo uporabili vse učinkovine iz Tabele 1.

In the analysis with the combined criteria we used all active ingredients from Table 1.

Tabela 2. Značilnosti starostnikov v osnovni zbirki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno zdravilo.

Table 2. Characteristics of the elderly in the database, who received at least one inappropriate medication.

Starostniki, ki so prejeli vsaj eno neprimerno zdravilo/ Elderly prescribed at least one inappropriate medication	Merila neprimerne predpisovanja/ Inappropriate prescribing criteria		
	Beers 2002/Beers 2002 (nad 65 let)/ (above 65 years)	Laroche 2007/ Laroche 2007 (nad 75 let)/ (above 75 years)	Skupna/ Combined (nad 75 let)/ (above 75 years)
Število starostnikov/ Number of elderly people	66.994 (22,41 %)	34.999 (25,72 %)	48.917 (35,95 %)
Število predpisanih receptov/Number of prescriptions	199 430 (3,43 %)	118 475 (4,01 %)	178 311 (6,03 %)

3.3 Deleži receptov po učinkovinah glede na vse recepte s predpisanim vsaj enim neprimernim zdravilom

Tabela 3. Deleži receptov po učinkovinah glede na vse recepte s predpisanim vsaj enim neprimernim zdravilom.

Table 3. Shares of prescriptions by active ingredients with regard to all prescriptions with at least one inappropriate medication.

Merila neprimerne predpisovanja/ Inappropriate prescribing criteria		
Beers 2002/ Beers 2002	Laroche 2007/ Laroche 2007	Skupna/ Combined
naproksen/ naproxen (33,36 %)	bromazepam/ bromazepam (40,58 %)	bromazepam/ bromazepam (29,03 %)
diazepam/ diazepam (24,98 %)	diazepam/ diazepam (23,76 %)	naproksen/ naproxen (18,86 %)
doksazosin/ doxazosin (23,66 %)	pentoksifilin/ pentoxifylline (11,49 %)	diazepam/ diazepam (17,00 %)
amiodaron/ amiodarone (8,91 %)	glipizid/ glipizide (6,18 %)	doksazosin/ doxazosin (13,90 %)
tiklopidin/ ticlopidine (5,54 %)	tiklopidin/ ticlopidine (5,40 %)	pentoksifilin/ pentoxifylline (8,22 %)
flurazepam/ flurazepam (4,64 %)	moksonidin/ moxonidine (4,03 %)	amiodaron/ amiodarone (6,69 %)
amitriptilin/ amitriptyline (4,26 %)	nitrazepam/ nitrazepam (3,79 %)	tiklopidin/ ticlopidine (4,42 %)

Najpogosteje predpisane neprimerne učinkovine (dvomestna številka deleža receptov) po merilih Beers 2002 so: naproksen, diazepam in doksazosin. Po deležu sledijo amiodaron, tiklopidin, flurazepam in amitriptilin. Rezultati so podani v Tabeli 3.

Po merilih Laroche 2007 so bili najpogosteje predpisani bromazepam, diazepam in pentoksifilin. Navedenim učinkovinam sledijo glede na delež receptov glipizid, tiklopidin, moksonidin in nitrazepam.

Po Skupnih merilih (dvomestna številka deleža receptov) so bili najpogosteje predpisani bromazepam, naproksen, diazepam in doksazosin. Po deležu sledijo pentoksifilin, amiodaron in tiklopidin.

3.4 Deleži starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin

Tabela 4 navaja, kolikšen delež starostnikov je v letu 2006 prejel eno, dve ali več neprimernih učinkovin. V analizah po vseh merilih so predstavljali starostniki z eno neprimerno učinkovino največji delež, 10 % starostnikov pa je večinoma jemalo po dve neprimerni učinkovini. Opazili smo, da je delež starostnikov, ki so prejeli samo eno neprimerno učinkovino, v analizi po Skupnih merilih mnogo manjši kot pri ostalih analizah.

Podobne rezultate po deležu starostnikov, ki so jemali eno, dve, tri, štiri, pet ali šest neprimernih učinkovin, so ugotovili v raziskavi z merili Beers 1997 v Domu za ostarele Šentjur, kjer je 90 % starostnikov imelo predpisano eno neprimerno učinkovino, 8 % dve in 1 % tri ali štiri, kar je podobno rezultatom analize po merilih Beers 2002 in merilih Laroche 2007 (26).

3.5 Povezava med številom prejetih neprimernih učinkovin in povprečnim številom vseh prejetih učinkovin

V analizi smo ugotovili, da je osrednji vzrok za zvečano možnost prejema neprimernega zdravila število različnih učinkovin, ki jih starostnik prejema. Slednje je razvidno iz Grafa 1, v katerem vidimo skoraj linearno povezanost med povprečnim številom vseh prejetih učinkovin in številom prejetih neprimernih učinkovin. Odstopanje v primeru Skupnih meril je posledica dejstva, da so samo trije starostniki prejeli šest ali več neprimernih učinkovin, od katerih je eden prejel značilno manj vseh učinkovin.

3.6 Ugotovitev števila zdravnikov, ki so predpisali vsaj eno neprimerno zdravilo

Analiza zdravnikov je pokazala, da je v primeru meril Beers 2002 predpisalo vsaj eno neprimerno zdravilo 48,15 % zdravnikov (3597 od 7471), v primeru meril Laroche 2007 43,72 % (2734 od 6253), v primeru Skupnih meril pa 51,98 % (3250 od 6253) zdravnikov. Deleži so dokaj visoki, še posebej če upoštevamo, da je v primeru meril Beers 2002 in Skupnih meril 51 oziroma 53 zdravnikov v letu 2006 predpisalo od 401 do 1000 receptov za neprimerna zdravila.

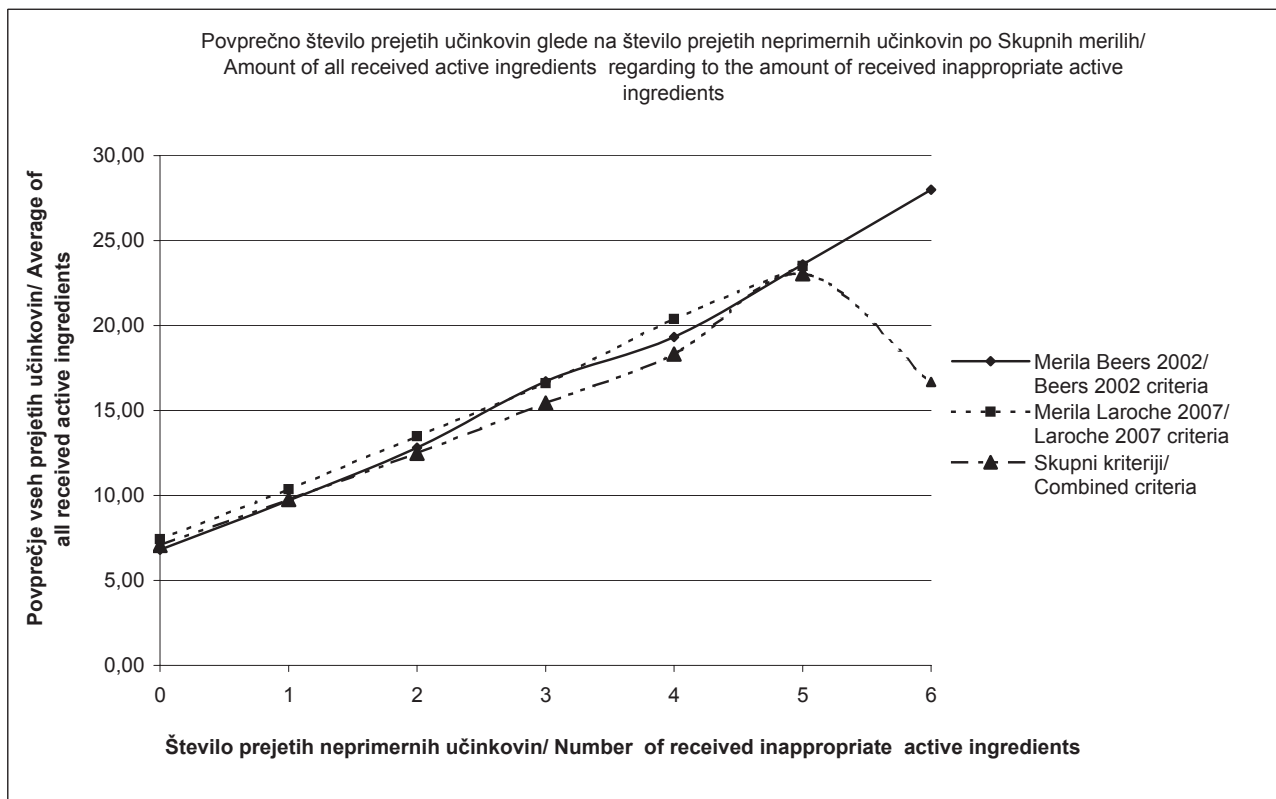
3.7 Ugotovitev števila lekarn, ki so izdale vsaj eno neprimerno zdravilo

Vse lekarne so izdale najmanj eno neprimerno zdravilo. Največje število lekarn je opravilo od 0 do 750 izdaj neprimernih zdravil oziroma od 0 do 500 izdaj neprimernih zdravil. V analizi po Skupnih merilih moramo izpostaviti, da je od 273 lekarn samo 61 lekarn opravilo polovico vseh neprimernih izdaj zdravil.

Tabela 4. Deleži starostnikov po številu prejetih neprimernih učinkovin.

Table 4. Shares of the elderly by the number of received inappropriate drugs.

Število prejetih neprimernih učinkovin/ Number of inappropriate active ingredients received	Merila neprimernega predpisovanja/ Inappropriate prescribing criteria		
	Beers 2002/ Beers 2002	Laroche 2007/ Laroche 2007	Skupna/ Combined
1	86,97 %	85,37 %	76,48 %
2	11,70 %	13,04 %	19,30 %
3	1,20 %	1,47 %	3,53 %
4	0,12 %	0,12 %	0,56 %
5	0,01 %	0,01 %	0,11 %
6	0,00 %	/	0,01 %



Slika 1. Povprečno število vseh prejetih učinkovin glede na število prejetih neprimernih učinkovin.
Graph 1. Average number of all received active ingredients with regard to the number of received inappropriate active ingredients.

4 RAZPRAVLJANJE

4.1 Komentar rezultatov, pridobljenih z analizo neprimerne predpisovanja zdravil po merilih Beers 2002, merilih Laroche 2007 in po Skupnih merilih

Opravljen analiza je prva raziskava neprimerne predpisovanja zdravil na večjem številu starostnikov v Sloveniji. Nadalje je tudi edina raziskava, ki je v Sloveniji uporabila merila Beers 2002 in merila Laroche 2007 neprimerne predpisovanja ter merila, ki združujejo učinkovine obojih (Skupna merila).

Prikazali smo, da je bilo v Sloveniji v letu 2006 prisotno neprimerno predpisovanje. Po merilih Beers 2002 v obsegu 22,41 % (delež starostnikov z vsaj enim neprimernim zdravilom glede na vse starostnike), po merilih Laroche 2007 25,72 % in po Skupnih

merilih 35,95 %. Kot vzrok za razliko v deležih med merili Beers 2002 in Laroche 2007 smo izključili predpostavko, da so starostniki, stari od 65 do 75 let, v manjšem obsegu prejeli neprimerna zdravila in tako nižali povprečje. Razlike po deležih med starostnimi skupinami so bile namreč premajhne. Vzrok za razliko je v tem, da so merila Laroche 2007 novejša in prilagojena evropskemu trgu. Tako so vključevali več učinkovin, dostopnih v Sloveniji. Glede na to, da v bibliografski podatkovni zbirki MEDLINE (27) nismo zasledili študij, opravljenih z merili Laroche 2007, lahko opravimo primerjavo rezultatov samo v primeru meril Beers 2002. Objavljene študije navajajo od 5,8-odstotni do 38,5-odstotni delež oseb z vsaj enim prejetim neprimernim zdravilom. Nižje deleže neprimerne predpisovanja (5,8 % do 22,4 %) od naših so zasledile raziskave v Turčiji, Italiji, na Nizozemskem, Japonskem, v Libanonu, na Danskem, v Angliji, na Islandiji in na Norveškem (28, 29, 30, 31, 32, 33). Vse raziskave, razen Japonske, so zajemale

starostnike z ambulantno predpisanimi zdravili in ki živijo doma brez oskrbe na domu. Anonimizirana zbirka o ambulantno izdanih zdravilih je prav tako zajemala predvsem starostnike, ki živijo doma. Pri raziskavah, kjer so bili deleži neprimerne predpisovanja višji, so bile analize opravljene s starostniki, ki so bili negibni in so bili deležni oskrbe na domu ali so živeli v domovih za ostarele ali pa so vsi starostniki v vzorcu jemali 2 zdravili ali več (34, 35, 36, 37, 38). V eni raziskavi so celo upoštevali samo starostnike, ki so jemali 5 zdravil ali več (39). Po objavljenih pregledanih člankih takšne značilnosti vzorca povečajo delež neprimerne predpisovanja (40). Tako je delež neprimerne predpisovanja, ki smo ga zaznali v osnovni zbirki, večinoma večji od deležev, pridobljenih na starostnikih, katerih lastnosti ne višajo deležev neprimerne predpisovanja. Tiste raziskave, v katerih so zaznali večji delež neprimerne predpisovanja, so opravili na starostnikih, katerih lastnosti višajo deleže. Iz tega lahko sklepamo, da je neprimerno predpisovanje v Sloveniji po merilih Beers 2002 dokaj razširjeno.

Delež receptov z neprimerno predpisano učinkovino glede na vse recepte je znašal po merilih Beersovih 2002 3,43 %, po merilih Laroche 2007 4,01 % in po Skupnih merilih 6,03 %. Rezultate lahko primerjamo samo z analizo, opravljeno na Hrvaškem (41). Tam je znašal delež receptov 2,2 %, kar je sicer manj kot v Sloveniji, toda na Hrvaškem so opravili analizo s samo 8 učinkovinami, saj jih več ni bilo dostopnih.

V celotni populaciji starostnikov (nad 75 let) so bile najpogosteje predpisane (dvomestna številka deleža receptov) učinkovine bromazepam (anksiolitik), doksazosin (antihipertenziv), diazepam (anksiolitik), naproksen (analgetik) in pentoksifilin (periferni vazodilatator). Med njimi sta tako dva anksiolitika, dolgo delujoča benzodiazepina. Po merilih Beers 2002 ima skupina dolgo delujočih benzodiazepinov oznako nevarnosti neželenih učinkov "visoko". Znatno delež starostnikov v Sloveniji je tako leta 2006 prejel učinkovino, katere neželeni učinki so zaradi starostnih sprememb v farmakokinetiki podaljšani in izrazitejši. Zaradi tega so bili starostniki izpostavljeni povečanim možnostim za padce. Nevarnost neželenih učinkov doksazosina je označena z "nizko", povzroči pa lahko ortostatsko hipotenzijo in posledično padce ter zlome, vendar ne v tolikšni meri kot bromazepam in diazepam. Tudi nevarnost neželenih učinkov pentoksifilina ni ocenjena z "visoko". Med merila Laroche 2007 je namreč vključen predvsem zaradi pomanjkanja delovanja. Neželeni učinki, ki jih povzroča naproksen, pa so ocenjeni z "visoko". Kot neprimerna je označena njegova dolgotrajna uporaba. Ugotovili smo, da je bil

v povprečju predpisan 1,92-krat oziroma 1,99-krat na osebo. V obeh primerih ga je to uvrščalo glede na ostale rezultate med nižje. Sklepamo, da se ne uporablja dolgotrajno in tako posledično ne predstavlja velike nevarnosti, vendar je kljub temu priporočljivo, da zdravniki spremljajo zdravstveno stanje starostnikov, ki uporabljajo naproksen. Med prvimi petimi najpogosteje predpisanimi učinkovina sta torej dve, katerih neželeni učinki so za starostnike nevarnejši.

Učinkovine, ki sledijo zgoraj naštetim, imajo oznako nevarnosti neželenih učinkov "visoko". To so amiodaron (antiaritmik), glipizid (antidiabetik), tiklopidin (antitrombotik), flurazepam (hipnotik in sedativ), moksonidin (antihipertenziv), nitrazepam (hipnotik in sedativ) ter amitriptilin (antidepresiv). Starostniki so bili v letu 2006 tako v večji meri dovzetnejši za naslednje neželene učinke: motnje intervala QT, pnevmonitis, hipoglikemija, nevtropenija, agranulocitoza, trombotična trombocitopenična purpura, aplastična anemija, sedacija, hipotenzija, antiholinergični neželeni učinki in upočasnitev intraventrikularnega prevajanja.

4.2 Komentar meril neprimerne predpisovanja

Avtorji meril, ki opredeljujejo neprimerno predpisovanje, opozarjajo na omejitve, ki jih je potrebno upoštevati pri analizah (18, 19). Merila, ki opredeljujejo neprimerno predpisovanje, so namenjena uporabi v splošni populaciji starostnikov in ne določajo za vsakega starostnika absolutno, katera učinkovina je zanj primerna in katera ne. Pri nekaterih starostnikih je namreč razmerje med koristjo in tveganjem zaradi posebnih okoliščin (klinično stanje, sočasne bolezni, zdravila, ki jih starostnik jemlje, napoved izida bolezni) večje kot v splošni populaciji starostnikov. Zato avtorji navajajo, da je priporočljivo ob terminu "neprimerno predpisovanje" navesti, da gre dejansko za primer potencialnega neprimerne predpisovanja. Tako moramo tudi mi navesti obstoj možnosti, da vsi starostniki, ki smo jih označili kot prejemnike neprimerne zdravila, to niso bili.

4.3 Kako preprečiti potencialno neprimerno predpisovanje zdravil

Kljub pomislekom glede izidov zdravljenja obstaja možnost, da neprimerna zdravila povzročijo neželene učinke, ki se z uporabo pravilnega zdravljenja ne bi pojavili. Zato je potrebno razmisliti, kako omejiti predpisovanje potencialno neprimernih zdravil.

Eden izmed načinov pri omejevanju predpisovanja je upoštevanje meril neprimerne predpisovanja s strani

zdravnikov, kadar predpisujejo zdravila starostnikom, in s strani farmacevtov, kadar zdravila izdajajo. Ker so pri neprimernih zdravilih posebej izpostavljeni določeni neželeni učinki, je pomembno, da zdravnik in farmacevt ob predpisovanju ali ob izdaji zdravila povprašata bolnika o pojavljanju neželenih učinkov ter se ustrezno odzoveta ob njihovi prisotnosti, to je tako, da zdravnik predpiše alternativno zdravilo ali pa farmacevt zavrne izdajo zdravila in o tem obvesti zdravnika.

Obseg neprimernega predpisovanja lahko zmanjša tudi vključitev kliničnega farmacevta v proces določanja terapijske strategije. Priporočila kliničnega farmacevta, ki temeljijo na pregledu zdravstvene kartoteke bolnika in zdravil, ki jih ta jemlje, znižajo obseg neprimernega predpisovanja, znižajo skupno število predpisanih zdravil in znižajo pojavnost neželenih učinkov (42). Dejavniki, ki lahko vpliva na delež neprimernega predpisovanja, je tudi uporaba opozoril med postopkom predpisovanja zdravil. Opozorila, ki vsebujejo podatke o medsebojnem učinkovanju zdravil, alergijah na zdravila in preobčutljivost na zdravila v povezavi z bolnikovo kartoteko, so značilno znižala pojavnost napak, ki se lahko pojavijo ob njihovem predpisovanju (42).

V vsaj štirih študijah so dokazali, da obseg polifarmacije in neprimernega predpisovanja znižuje pregled zdravil, ki jih bolnik jemlje. V to so všteta zdravila na recept, OTC zdravila in prehranska dopolnila (42).

Peti dejavnik, ki lahko vpliva na primernost predpisovanja, je izobraževanje bolnika. V objavljenih študijah sta tako krajše osebno svetovanje farmacevta kot predavanje večji skupini bolnikom o neželenih učinkih zdravil znižala obseg polifarmacije in posledično obseg neprimernega predpisovanja (42).

5 ZAKLJUČEK

Neprimerno predpisovanje zdravil starostnikom je bilo v Sloveniji v letu 2006 prisotno v dokaj pogosto. Kljub temu da so mnenja glede izidov zdravljenja z neprimernimi zdravili deljena, je zaželeno, da neprimerno predpisovanje zdravil zmanjšamo. Glede na objavljeno literaturo predlagamo načine, kako bi s sodelovanjem zdravnikov, farmacevtov in bolnikov lahko delno urediti področje neprimernega predpisovanja zdravil starostnikom.

V prihodnje bi bilo potrebno izdelati analizo neprimernega predpisovanja zdravil z upoštevanjem odmerkov zdravil in z upoštevanjem neprimernih kombinacij zdravil. Prav tako bi bilo potrebno izdelati

raziskavo o vplivih uporabe neprimernih zdravil na pojavljanje neželenih učinkov.

Literatura

1. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 113-21.
2. publikacija Prebivalstvo, Slovenija, 30. junij 2005, Statistični urad Republike Slovenije 2006. Pridobljeno 10.5.2009 s spletne strani: <http://www.stat.si/doc/statinf/05-si-007-0601.pdf>.
3. Lekarni'ka dejavnost, Zdravstveni statistični letopis 2006. Pridobljeno 10.5.2009 s spletne strani: http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1420-16_Lekarniska_dejavnost_2006.pdf.
4. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 274-302.
5. Cherry KE, Morton MR. Drug sensitivity in older adults: the role of physiologic and pharmacokinetic factors. *Int J Aging Hum Dev* 1989; 28: 159-74.
6. Linjakumpu T. Drug use among the home-dwelling elderly. Trends, polypharmacy, and sedation. Pridobljeno 12.5.2009 s spletne strani: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514271025/isbn9514271025.pdf>.
7. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 6-14.
8. Jackson SH, Mangoni AA, Batty GRA. Optimization of drug prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 231-6.
9. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1629-34.
10. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003; 1: 82-9.
11. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 1992; 117: 634-40.
12. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16.
13. Hanlon JT, Schmader K IE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 945-8.
14. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109: 87-94.
15. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in žt Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29: 35-9.
16. Renteln-Kruse W, Thiesemann N, Thiesemann R, Meier-Baumgartner HP. Does frailty predispose to adverse drug reactions in older patients? *Age Ageing* 2000; 29: 461-2.
17. Rochon PA, Berger PB, Gordon M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation. *CMAJ* 1998; 159: 1373-4.
18. Fick DM, Cooper JW, Wade W et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults – results of a US Consensus Panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24.
19. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-31.

20. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT. Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther* 1996; 18: 183-96.
21. Chin MH, Wang LC, Jin L, Mulliken R, Walter J, Hayley DC et al. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 1232-42.
22. Fick DM, Waller JL, Maclean JR, Vanden Heuvel R, Tadlock JG, Gottlieb M et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: Association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm* 2001; 7: 407-13.
23. Perri M, III, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW et al. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 405-11.
24. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 68-74.
25. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 177-86.
26. Šiljeg G, Turk H, Kersnik J. Predpisovanje neustreznih zdravil pri starostnikih. *Družinska medicina* 2006; 4: 136-40.
27. National Library of Medicine (NLM), ZDA. Pridobljeno 10.5.2009 s spletne strani: http://www.nlm.nih.gov/databases/databases_medline.html.
28. Ay P, Akici A, Harmanc H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 195-202.
29. Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emilia Romagna, Italy: a population-based cohort study. *Drugs Aging* 2006; 23: 915-24.
30. van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria-a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 137-44.
31. Niwata S, Yamada Y, Ikegami N. Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatr* 2006; 6: 1.
32. Saab YB, Hachem A, Sinno S, El-Moalem H. Inappropriate medication use in elderly lebanese outpatients: prevalence and risk factors. *Drugs Aging* 2006; 23: 743-52.
33. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I et al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-58.
34. Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 134-43.
35. Hustey FM, Wallis N, Miller J. Inappropriate prescribing in an older ED population. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 804-7.
36. De Wilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR, Cook DG. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 658-67.
37. Gavián Moral E, Morales Suárez-Varela MT, Hoyos Esteban JA, Pérez Suanes AM. Inappropriate multiple medication and prescribing of drugs immobile elderly patients living in the community. *Aten Primaria* 2006; 38: 476-80.
38. Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 157-62.
39. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1516-23.
40. Liu GG, Chritensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 847-57.
41. Vlahovič-Palcevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 217-20.
42. Garcia RM. Five ways you can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *J Fam Pract* 2006; 55: 305-12.