



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Горана Г. Недин Ранковић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА  
РАЦИОНАЛНО ПРОПИСИВАЊЕ  
ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА  
БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2018.





УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Горана Г. Недин Ранковић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА  
РАЦИОНАЛНО ПРОПИСИВАЊЕ  
ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА  
БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2018.





UNIVERSITY OF NIŠ  
MEDICAL FACULTY



**Gorana G. Nedin Ranković**

**ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING  
RATIONAL DRUG PRESCRIBING TO  
PATIENTS WITH KIDNEY FAILURE**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2018.



## Подаци о докторској дисертацији

**Ментор:**

Проф. др Зорица Јовић, редовни професор, Универзитет у Нишу,  
Медицински факултет

**Наслов:**

Анализа фактора који утичу на рационално прописивање лекова код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

**Резиме:**

**Увод.** Прописивање лекова може бити неадекватно ако потенцијалне користи надмашује ризик, ако постоји ефикаснија алтернатива за прописане лекове или ако је изостављен потенцијално користан лек. *PIP* је код старијих прилично распрострањен, али га је могуће превенирати, с обзиром да постоје валидни експлицитни критеријуми за његово утврђивање, као што су *Beers*, *STOPP* и *START* критеријуми.

**Циљ.** Кључни циљ овог истраживања је да се на узорку пацијената старијег животног доба са различитим степенима бубрежне инсуфицијенције утврди преваленција *PIP*-а и одреде фактори који утичу на рационално прописивање лекова. За утврђивање потенцијално неадекватно прописаних лекова користили смо *Beers*, *STOPP* и *START* критеријуме.

**Методе.** Истраживање је вршено на Клиници за нефрологију Клиничког центра Ниш. Подаци су прикупљани из историја болести пацијената и анкетаирањем пацијената. Истраживањем је обухваћено укупно 218 пацијената старијих од 65 година са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, од чега су 83 пацијента (38,1%) имала терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције који се третира хемодијализом (прва група), док је осталих 135 пацијената (61,9%), са различитим степеном бубрежне инсуфицијенције, испитивано у дневној болници Клинике за нефрологију (друга група).

**Резултати.** Број пацијената са потенцијално неодогуарајуће прописаним леком, или лековима, није се значајно разликовао између пацијената са ХБИ лечених на хемодијализи и оних испитиваних у дневној болници. Главни предиктори *PIP*-а су код наших пацијената били већи број коморбидитета и полифармација. Пацијенти који живе у урбаној средини, пацијенти нижег степена образовања, као и пацијенти који не читају упутства о леку, имали су знатно већи број потенцијално неадекватно прописаних лекова.

**Закључак.** Наше истраживање је показало да је потенцијално неадекватно прописивање лекова честа појава код пацијената на хемодијализи и оних без реналне супститутивне терапије, и да је присутно код око трећине пацијената из обе групе. Одређивање фактора који могу бити повезани са *PIP*-ом може бити од велике помоћи у клиничкој пракси приликом комплексног доношења одлуке о лечењу.

**Кључне речи:**

бубрежна инсуфицијенција, потенцијално неадекватно прописивање лекова, *Beers* критеријум, *STOPP/START* критеријум, старији пацијенти, хемодијализа

**Научна област:**

Медицина

**Научна дисциплина:**

Фармакологија са токсикологијом

**УДК:**

615.03:616.61-008.6(043.3)

**CERIF класификација:**

B 740 Farmakološke nauke, farmakognozija, farmacija, toksikologija

**Тип лиценце Креативне заједнице:**

CC BY-NC-ND



## Data on Doctoral Dissertation

**Doctoral Supervisor:**

Prof. dr Zorica Jović, full time professor, University of Niš, Medical faculty

**Title:**

Analasis of factors affecting rational drug prescribing to patients with kidney failure

**Abstract:**

**Introduction.** Prescribing may be inappropriate if the potential benefits outweigh risks, when there are more appropriate alternatives for prescribed drugs or when potentially useful drug was omitted. *PIP* in elderly is quite widespread, but it is preventable, given that valid explicit criteria for determining improper prescribing of drugs are used in practice, such as Beers, STOPP and START criteria.

**Purpose.** The main objective of this study is to determine the prevalence of *PIP* on the sample of elderly patients with different degrees of kidney failure and to explore factors that influence rational prescribing of drugs. We used *Beers*, *STOPP* and *START* criteria to identify potentially inadequately prescribed drugs.

**Methods.** The research was performed at the Department of Nephrology, Clinical Center Niš. The data were collected from medical files and patient surveys. The study included a total of 218 patients aged 65 years and over, of which 83 patients (38.1%) were undergoing chronic hemodialysis treatment due to the end stage kidney failure (the first group), while the other 135 patients (61.9% ), with varying degrees of renal insufficiency, was examined in the daily hospital of the Clinic for Nephrology (the second group).

**Results.** The number of patients with potentially inadequately prescribed medication, or medications, did not differ significantly between patients with *CKF* treated with hemodialysis and those examined in the daily hospital. The main predictors of *PIP* in our patients were a greater number of co-morbidity and polypharmacy. The patients living in the urban places, the patients with lower levels of education, as well as the patients who did not read the drug instructions, had significantly greater number of *PIP*'s.

**Conclusion.** Our study showed that potentially inappropriate prescribing of drugs was frequent phenomenon in both hemodialysis patients and those without renal replacement therapy, present in about a third of patients from both groups. Determining factors that may be associated with the *PIP* can be of great help in clinical practice in the complex decision-making process.

**Key Words:**

kidney failure, potentially inappropriate prescribing of drugs, *Beers* criteria, *STOPP/START* criteria, elderly patients, hemodialysis

**Scientific field:**

Medicine

**Scientific discipline:**

Pharmacology with toxicology

**UDC:**

615.03:616.61-008.6(043.3)

**CERIF Classification:**

B 740 Pharmacological Sciences, Pharmacognosy, Pharmacy, Toxicology

**Creative Commons License Type:**

**CC BY-NC-ND**

# Посвета

*„Све што можеш да замислиш, можеш и да оствариш“*

*Pablo Picasso*

Од малена сам замишљала да идем маминим и татиним стопама и да баш као и они једног дана постанем доктор наука. И ево то сам управо и остварила, јер како је рекао *Napoleon Bonaparta* „Реч „немогуће“ не постоји у мом животу.“

Посебну захвалност желим да изразим проф. др. Срђану Пешићу-Пеши, који је главни „кривац“ што сам ја уопште изабрала фармакологију и постала део једне дивне породице, Катедре за Фармакологију са токсикологијом.

Захвалила бих се мојим драгим колегама, који су били пуни разумевања, давали ми стручне и корисне савете онда када ми је било потребно и који умногоме утичу на моје професионално развијање. Једно велико ХВАЛА мојој драгој колегиници асист. др. Драгани Стокановић за стрпљење и за сву помоћ коју ми је пружила приликом израде моје докторске дисертације.

Дубоку захвалност дугујем мени посебно драгој проф. др. Зорици Јовић, мом ментору, која је била уз мене све ово време, усмеравала ме, давала корисне идеје и сугестије и пружала ми несебичну помоћ и подршку.

Неизмерну захвалност дугујем уваженом проф. др. Слободану Јанковићу, пре свега на указаном поверењу, безрезевној подршци, разумевању, стрпљењу... Од њега је заправо и потекла идеја за ово истраживање и једноставно ја не могу да се сетим довољно добрих и јаких речи којима бих могла описати моју захвалност професору... за све што је учинио и што чини за мене. Радити са њим је заиста посебно и драгоцено искуство.

Такође, бих желела да се захвалим проф. др. Радмили Величковић Радовановић, на сваком савету који ми је дала, на подршци коју ми је пружала, на изузетно корисним сугестијама које су ми пуно помогле током израде ове дисертације.

Желела бих да се захвалим проф.др. Гордани Пешић и доц. др. Бранки Митић, за одлучне и стручне савете, за стрпљење и сву помоћ онда када ми је била најпотребнија.

На крају, највећу захвалност дугујем мојој породици: мами, тати, секи Биби, мом дивном супругу и мојим најдражим дечацима Стефију, Фикију и Алету. Хвала вам на бескрајној љубави коју ми пружате, безусловној подршци и разумевању... Ви ми дајете снагу и вољу. Хвала вам што сте ми помогли да пронађем свој пут до звезда...

*„Litterarum radices amarae, fructus dulces“*

*Cicero*

## Подаци о аутору и комисији

**Аутор:** асист. др Горана Недин Ранковић, Фармакологија са токсикологијом, Медицински факултет, Универзитет у Нишу

### **Комисија:**

**Ментор:** Проф. др Зорица Јовић, Фармакологија са токсикологијом, Медицински факултет, Универзитет у Нишу

**Члан:** Проф. др Радмила Величковић Радовановић, Фармакотерапија, Медицински факултет, Универзитет у Нишу; Клиника за нефрологију, Клинички центар Ниш

**Члан:** Проф. др Слободан Јанковић, Фармакологија са токсикологијом, Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу; Клиничка фармакологија, Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

**Председник:** Проф. др Срђан Пешић, Фармакологија са токсикологијом, Медицински факултет, Универзитет у Нишу

**Члан:** Доц. др Бранка Митић, нефрологија, Медицински факултет, Универзитет у Нишу; Клиника за нефрологију, Клинички центар Ниш

У Нишу,

Датум одбране \_\_\_\_\_



# Скраћенице

СЗО – Светска здравствена организација

*PIP – Potentially Inappropriate Prescriptions* (потенцијално неадекватно прописивање лекова)

НРЛ – нежељене реакције на лекове

ХББ – хронична болест бубрега

ГФР – гломеруларна филтрација

БИ – бубрежна инсуфицијенција

*ClCr* – клиренс креатинина

АБИ – акутна бубрежна инсуфицијенција

САД – Сједињене Америчке Државе

*PIM – potential inappropriate medication* (потенцијално неприкладан лек)

*PPO – potential prescribing omission* (потенцијални пропусти у прописивању лекова)

ГИТ – гастроинтестинални тракт

*OTC - over the counter drugs*

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови

ХОБП – хронична опструктивна болест плућа

КВС – кардиоваскуларни систем





# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b>	<b>1</b>
<b>1.1. СТАРЕЊЕ СТАНОВНИШТВА КАО СВЕТСКИ ФЕНОМЕН</b>	<b>1</b>
1.1.1. ПОСЛЕДИЦЕ СТАРЕЊА	2
1.1.2. ФИЗИОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ КОД СТАРИЈИХ	2
<b>1.2. БОЛЕСТ БУБРЕГА</b>	<b>4</b>
1.2.1. ДЕФИНИЦИЈА ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА И ПОДЕЛА	4
1.2.2. СИМПТОМИ ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА	6
1.2.3. КОМПЛИКАЦИЈЕ ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА	7
<b>1.3. ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА</b>	<b>7</b>
1.3.1. ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА РАЦИОНАЛНО ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА	10
1.3.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНО ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА	11
1.3.3. ПРЕВАЛЕНЦИЈА <i>PIP-A</i>	13
1.3.4. ФАКТОРИ ПОВЕЗАНИ СА ПОЈАВОМ <i>PIP-A</i>	14
1.3.5. НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ НА ЛЕК (НРЛ) КАО ПОСЛЕДИЦА <i>PIP-A</i>	17
1.3.6. КРИТЕРИЈУМИ ЗА ОТКРИВАЊЕ <i>PIP-A</i>	18
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>23</b>
<b>3. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>25</b>
3.1. НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ	25
3.2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ	26
<b>4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ</b>	<b>27</b>
<b>4.1. ИСПИТАНИЦИ И ДИЗАЈН СТУДИЈЕ</b>	<b>27</b>
4.1.1. КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У СТУДИЈУ	27
4.1.2. КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ ИЗ СТУДИЈЕ	27
4.1.3. ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ	27
4.1.4. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА	28
4.1.5. ПРОРАЧУН ВЕЛИЧИНЕ УЗОРКА	29
<b>4.2. СТАТИСТИЧКЕ МЕТОДЕ</b>	<b>29</b>
<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>31</b>
<b>5.1. ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА</b>	<b>31</b>
5.1.1. ПРЕВАЛЕНЦИЈА КОМОРБИДИТЕТА И НАЈЧЕШЋИ КОМОРБИДИТЕТИ КОД ПАЦИЈЕНАТА	33
5.1.2. НАЈЧЕШЋЕ ПРОПИСИВАНИ ЛЕКОВИ	35
<b>5.2. <i>BEERS</i> КРИТЕРИЈУМ</b>	<b>37</b>

5.2.1. УКУПНА ПРЕВАЛЕНЦИЈА <i>PIP-A</i> И ЛЕК-ЛЕК ИНТЕРАКЦИЈЕ ПРЕМА <i>BEERS-U</i>	37
5.2.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>BEERS</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ	40
5.2.3. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>BEERS</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИСПИТИВАНИХ У ДНЕВНОЈ БОЛНИЦИ	43
<b>5.3. <i>START</i> КРИТЕРИЈУМ</b>	<b>47</b>
5.3.1. УКУПНА ПРЕВАЛЕНЦИЈА И НАЈЧЕШЋИ <i>PPO</i> ПРЕМА <i>START</i> КРИТЕРИЈУМУ	47
5.3.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>START</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ	48
5.3.3. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>START</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИСПИТИВАНИХ У ДНЕВНОЈ БОЛНИЦИ	52
<b>5.4. <i>STOPP</i> КРИТЕРИЈУМ</b>	<b>58</b>
5.4.1. УКУПНА ПРЕВАЛЕНЦИЈА И НАЈЧЕШЋИ <i>PIM</i> ПРЕМА <i>STOPP</i> КРИТЕРИЈУМУ	58
5.4.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>STOPP</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ	60
5.4.3. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА <i>STOPP</i> КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИСПИТИВАНИХ У ДНЕВНОЈ БОЛНИЦИ	64
<b>5.5. СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА – <i>BEERS, START</i> И <i>STOPP</i></b>	<b>69</b>
5.5.1. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ПРЕМА БИЛО КОМ ОД ТРИ КРИТЕРИЈУМА – <i>BEERS, START</i> И <i>STOPP</i>	69
5.5.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА <i>BEERS+START+STOPP</i> КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ	69
5.5.3. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА <i>BEERS+START+STOPP</i> КОД ПАЦИЈЕНАТА ИСПИТИВАНИХ У ДНЕВНОЈ БОЛНИЦИ	72
<b><u>6. ДИСКУСИЈА</u></b>	<b>79</b>
<b>6.1. <i>BEERS</i> КРИТЕРИЈУМ</b>	<b>86</b>
<b>6.2. <i>STOPP/START</i> КРИТЕРИЈУМИ</b>	<b>90</b>
<b><u>7. ЗАКЉУЧАК</u></b>	<b>97</b>
<b><u>8. ЛИТЕРАТУРА</u></b>	<b>100</b>

# 1. УВОД

## 1.1. СТАРЕЊЕ СТАНОВНИШТВА КАО СВЕТСКИ ФЕНОМЕН

Потрага за дуговечношћу је постала саставни део наше цивилизације. Старење је незаобилазни процес у живом свету. Оно подразумева природне, спонтане и прогресивне промене у животном циклусу сваке јединке. Без обзира да ли је старење болест или неминовна последица живота људског бића, оно представља једно филозофско и научно питање.

У протеклих неколико векова научници су предложили велики број теорија о старењу, али ниједна од њих није у потпуности задовољавајућа (1). Једну од првих савремених научних теорија старења засновао је 1882. године немачки биолог *August Weismann* (2), који је главну улогу у процесу старења приписао трошењу ћелија и ткива током живота „*Wear and tear theory*“. „*Free radicals theory*“, коју је прва увела 1954. године др *Rebeca Gerschman* (3), али коју је касније развио амерички лекар *Denham Harman* (4), заправо даје тумачење да слободни радикали могу оштетити различите молекуле (протеине, липиде, шећере, нуклеинске киселине), што убрзава процес старења ћелија и организма.

Према дефиницији Светске здравствене организације (СЗО) у старије сврставамо особе преко 65 година. Глобално, становништво убрзано стари. Између 2015. и 2050. године проценат светске популације преко 60 година ће се скоро дуплирати, са 12% на 22% (5). У апсолутном смислу, ово је очекивани пораст од 900 милиона на две милијарде људи преко 60 година (6).

Становништво од 65 година старости и више чини 18,7% популације у нашој земљи према попису из 2015. године. Основне карактеристике становништва Републике Србије су промене које су довеле становништво на праг демографске старости (7).

### **1.1.1. ПОСЛЕДИЦЕ СТАРЕЊА**

Незауостављиви процес старења носи значајне последице у смислу негативног утицаја на јавно здравље и стабилност друштва уопште, с обзиром на то да је старење повезано са лошијим квалитетом живота, повећаним обољевањем од хроничних болести (кардиоваскуларна обољења, дијабетес, ментални и неуролошки поремећаји...). Самим тим, пацијенти пију већи број лекова истовремено, па је већа могућност за појаву нежељених реакција на лек (НРЛ), хоспитализација услед нежељених реакција на лек, повећаног коришћења здравствених услуга и повећане стопе морталитета (8–12). Нпр. старији пацијенти су 3,5 пута склонији да буду хоспитализовани услед нежељених реакција на психотропне лекове (изразита антихолинергичка дејства, тардивна дискинезија, поремећај срчаног рада, хипертензија, седација, когнитивне дисфункције...) (13) у односу на млађе особе (14).

### **1.1.2. ФИЗИОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ КОД СТАРИЈИХ**

Глобално старење популације је светски феномен који поставља нове изазове за здравствену заштиту, јер ова старосна група има већу преваленцију хроничних болести и стога подлеже сталној употреби великог броја лекова. Физиолошке промене које настају старењем могу утицати на фармакокинетске (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, елиминација) и фармакодинамске процесе, што се посебно одражава на елиминацију лекова путем бубрега. Због тога би ове појаве требало да утичу на избор, дозу и учесталост давања лека (11,15,16).

При прописивању лекова увек се треба запитати колика је корист у односу на ризик који тај лек може донети, а нарочито се то односи на лечење старијих (65 година и више) пацијената, које је удружено са бројним изазовима и проблемима из неколико разлога:

#### **• Фармакокинетске промене код старијих**

##### **о апсорпција**

1. смањено је лучење пљувачке, гастричних и дуоденалних течности, смањена је перисталтика, одложено пражњење желуца, смањује се киселост желудачног сока, смањен је цревни проток крви – фактори који отежавају апсорпцију (продужује се време које је потребно да би се лек унет *per os* апсорбовао, али се не мења укупна количина апсорбованог лека);

### о дистрибуција

1. код старијих особа се с годинама смањује укупна течност организма (за око 10-15%), тако да би лекове требало прописивати у нижој дози него здравој одраслој особи, јер би се могле постићи високе концентрације лека у плазми, а тиме и нежељена дејства лека;
2. смањује се мишићна маса и до 20%, тако да може доћи до пораста нивоа лека у крви који се првенствено дистрибуира у мишићима (нпр. дигоксин);
3. масно ткиво се може код старијих повећати и до 35%, тако да се за већину липосолубилних лекова (диазепам, лидокаин, тиопентал) повећава волумен дистрибуције (Вд) и продужава деловање;
4. код старијих се због малнутриције смањује концентрација серумских албумина (за око 1/3 од укупне концентрације) за које се везује већина лекова, на тај начин се повећава слободна, активна фракција лека, због чега треба смањити дозу лека;

### о метаболизам и елиминација

1. старењем се смањује минутни волумен срца, а повећава укупни периферни васкуларни отпор, тако да се смањује перфузија органа, укључујући јетру и бубреге, што доводи до смањења функције јетре (смањена маса и запремина, проток крви кроз јетру, смањена активност јетриних ензима који су укључени у прву фазу метаболичких реакција, и то посебно оксидација, у коју је укључен микрозомални цитохром П450 монооксигеназни систем (17)), као главног органа где се врши метаболизам лекова; као и до смањења функције бубрега (смањен проток крви кроз бубреге, смањење брзине гломеруларне филтрације, смањење секреторне активности тубула и броја функционалних нефрона (18,19)), као главног екскреторног органа;

### • Фармакодинамске промене код старијих

1. Код старијих постоји природни и прогресивни губитак функције ткива на ћелијском нивоу.
2. Измењени одговори на лекове код старијих се могу јавити и услед квалитативних и квантитативних промена на нивоу рецептора (измењене

лек-рецептор интеракције, рецептор-мембрана интеракције, измењени догађаји који следе након везивања лека за рецептор...);

- ослабљена пажња и памћење могу бити разлог неодговарајућег придржавања препорука лекара о узимању лекова (лоша адхеренција);
- старији често узимају лекове „на своју руку“ (то се углавном односи на различите суплементе), па може доћи до бројних интеракција лекова – нпр. препарати који садрже витамин Ка и орални антикоагуланси...;
- код старијих постоје интериндивидуалне варијабилности у погледу осетљивости на лекове.

## 1.2. БОЛЕСТ БУБРЕГА

Старији пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом спадају у посебно осетљиву групу пацијената због постојеће слабости бубрега као главног екскреторног органа, због чега неке лекове треба избећи или прилагодити дозу (20). Још већа опрезност мора да постоји код старијих пацијената са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције који захтевају лечење дијализом. Познато је да дијализна процедура знатно утиче на фармакокинетику и фармакодинамику многих лекова, што доприноси већој могућности за развој интеракција међу лековима, као и за појаву нежељених реакција на лек. То све додатно отежава лечење таквих пацијената, па се у комплексном поступку доношења одлуке о њиховој фармакотерапији могу јавити потенцијалне „грешке“ у прописивању терапије (обједињене у литератури термином „потенцијално неодговарајуће прописивање лекова – *PIP*“).

Хронична болест бубрега (ХББ) је најзначајнија епидемија новог миленијума са преваленцијом од 11% у развијеним земљама (21). Због све веће учесталости, хронична болест бубрега представља велики проблем за јавно здравље, с обзиром на њену повезаност са повећаном стопом морталитета и морбидитета (22,23).

### 1.2.1. ДЕФИНИЦИЈА ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА И ПОДЕЛА

Хронична болест бубрега се дефинише као абнормалност у структури или функцији бубрега, присутна дуже од три месеца, са импликацијама на здравље. Класификује се на основу јачине гломеруларне филтрације (ГФР) као и на основу

степену албуминурије (24–26). Хронична болест бубрега (ХББ) је општи назив за групу хетерогених поремећаја структуре или функције бубрега са варијабилном клиничком сликом, у зависности од узрочника, стопе напредовања и озбиљности, док бубрежна инсуфицијенција (БИ) представља најозбиљнији исход ХББ. Хронична болест бубрега је подељена на 5 различитих степена.

прогноза болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом на основу гломеруларне филтрације и албуминурије				перзистентна албуминурија		
				A1	A2	A3
				нормална или благо повишена	умерено повишена	јако повишена
				<30мг/г <3мг//ммол	30-300мг/г 3-30мг/ммол	>300мг/г >30мг/ммол
гломеруларна филтрација (мл/мин./1,73м <sup>2</sup> )	G1	нормална или висока	≥90			
	G2	благо снижена	60-89			
	G3a	благо-до-умерено снижена	45-59			
	G3b	умерено-до-јако снижена	30-44			
	G4	јако снижена	15-29			
	G5	бубрежна инсуфицијенција	<15			

зелена: мали ризик (ако нема других знакова болести бубрега, нема ХББ); жута: умерено повећан ризик; наранџаста: висок ризик; црвена: веома висок ризик.

Слика 1. ПРОГНОЗА ХББ НА ОСНОВУ СТЕПЕНА ГФР И АЛБУМИНУРИЈЕ

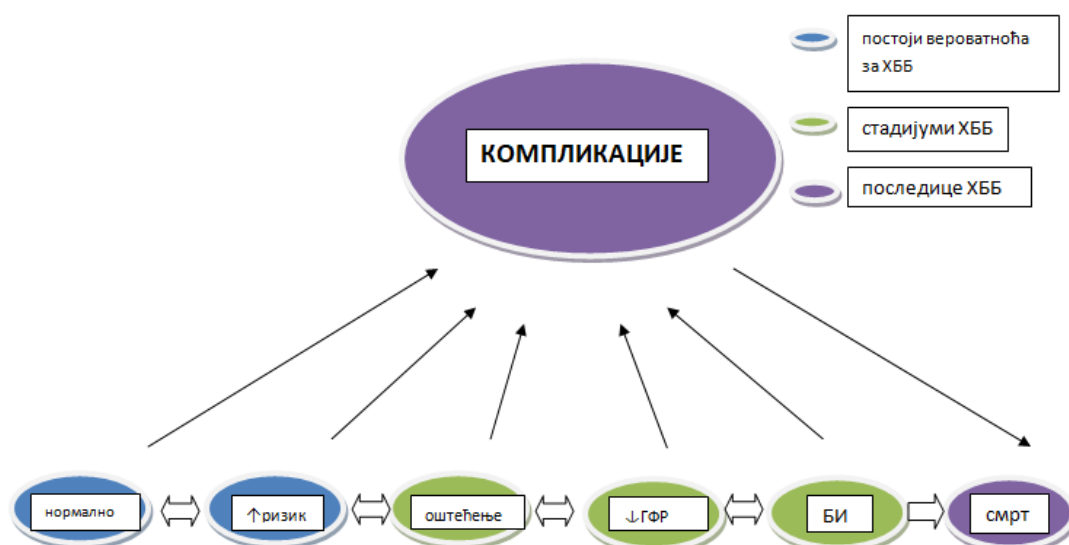
Преваленција хроничне болести бубрега широм света износи 8-16% (27). Према *Global Burden of Disease study* (28) из 2010. године ХББ је била рангирана на 27. месту на листи узрока укупног броја глобалних смртних случајева у 1990. години, а у 2010. на 18.

Најчешћи узроци ХББ су дијабетес мелитус, инсулинска резистенција, метаболички синдром (29), хипертензија (30), системска атеросклероза, као један од најважнијих фактора који доприноси гломерулосклерози и опадању бубрежне функције (31), различите структурне и функционалне промене на нивоу бубрега (гломерулонефритис, полицистична болест бубрега...) (26,32), али као узрок се могу понекад сматрати и биљни и еколошки отрови (загађење ваздуха, пестициди, разни адитиви у храни, биљни лекови) (27,33).

## 1.2.2. СИМПТОМИ ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Симптоми обично настају као резултат компликација због смањене бубрежне функције и јављају се када је клиренс креатинина ( $ClCr$ )  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ :

- кардиоваскуларни поремећаји (хипертензија, срчана инсуфицијенција...),
- гастроинтестинални поремећаји (мука, гађење, повраћање, губитак апетита...),
- неуролошке манифестације (умор, поспаност, смањена концентрација, агресивност...),
- кожне промене (сиво-жућкаста боја лица, дланова и табана, свраб...),
- ендокрини поремећаји (заостајање у расту, губитак либида, потенција, аменореја, стерилитет...),
- хематолошки поремећаји (анемија, склоност крварењима),
- очне манифестације (ретинопатија, коњуктивитис),
- генерализовани едеми око чланака, на ногама,
- појава крви у мокраћи (мокраћа је црвено-браон боје као *CoCa Colla*),
- знаци дехидрације (хипотензија, сува кожа и слузнице, сув језик, убрзан пулс),
- када су ови симптоми тешки, могу се третирати искључиво дијализом или трансплацијом бубрега. У питању је терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције, када је  $\text{ГФР} < 15 \text{ mL/min по } 1.73 \text{ m}^2$  (32).



СЛИКА 2. МОДЕЛ ЗА РАЗВОЈ, ПРОГРЕСИЈУ И КОМПЛИКАЦИЈЕ ХББ



Ранији стадијуми БИ су често асимптоматски и случајно се откривају, али они уједно могу бити и реверзибилни (34).

### 1.2.3. КОМПЛИКАЦИЈЕ ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Компликације хроничне болести бубрега могу бити: даље оштећење функције бубрега, повећани ризик за настанак кардиоваскуларних обољења, опадање когнитивних функција, анемија, поремећај минерала и костију, фрактуре, као и повећани ризик од појаве акутне бубрежне инсуфицијенције (АБИ) која има јако лоше исходе. Сходно томе, од суштинског је значаја побољшано збрињавање пацијената са ХББ, јер раније откривање хроничне бубрежне болести може спречити прогресију болести до потпуног отказивања бубрега, а тачно предвиђање ризика од терминалног стадијума бубрежне инсуфицијенције може побољшати клинички третман, успорити прогресију оштећења и смањити трошкове лечења.

Компликације ХБИ утичу на све органске системе, до коначног стадијума уремије (уремична кома), када је  $ClCr < 30 \text{ ml/min}$ , који се карактерише задржавањем уремијских токсина у организму (уреа, креатинин, мокраћна киселина...).

Најважније последице бубрежне инсуфицијенције (БИ) могу бити значајно успорена елиминација лекова преко бубрега, а самим тим и продужење времена полу-елиминације за лекове који се елиминишу овим путем, следствена кумулација лека (нарочито опасна код лекова са малом терапијском ширином) и интоксикација. Поред тога, старији пацијенти са БИ најчешће имају бројне коморбидитете, због чега узимају велики број лекова истовремено (35–37), а са сваким новим леком, ризик за појаву потенцијално неодговарајућег прописивања лекова се све више увећава (9,38).

### 1.3. ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА

Прописивање лекова је први корак покретања каскаде догађаја у процесу лечења и представља одлучујући фактор за успех или неуспех било ког фармаколошког третмана.

Шта представља ”правилно прописивање“? Према *Nicku Barberu* (39) требало би тежити остваривању најмање четири циља како би се прописивање сматрало “добрим”:

1. треба поштовати пацијентов избор и аутономију; 2. треба тежити максималној

ефикасности; 3. ризик мора бити минимизиран и 4. треба минимизирати трошкове, како за пацијента тако и за друштво уопште.

Неколико карактеристика старења и геријатријске медицине чине фармакотерапију старијих изазовним и сложеним процесом. Интериндивидуална варијабилност се повећава старењем, а то је геронтолошки принцип познат као старачка хетерогеност. Старењем људи постају слабији, рањиви, долази до неминовних физиолошких промена, смањења хомеостазе, поремећаја имунолошких механизма..., обољевања од неколико болести истовремено, што повлачи за собом конзумацију великог броја лекова, због чега се старији и сврставају у групу највећих потрошача лекова. Неки синдроми који настају с годинама, посебно когнитивни поремећаји, утичу на способност старијих да адекватно узимају прописане лекове. На пример, старији са деменцијом имају потешкоћа приликом узимања лекова. Друго, с годинама долази и до слабљења функције јетре као главног метаболичког органа и до смањења реналног клиренса лекова, као и до промењене фармакодинамске осетљивости на многе лекове. Све то прилично отежава прописивање лекова старијим особама, које је основна компонента бриге за старије.

Одговарајуће прописивање, пре свега, треба да буде безбедно, ефикасно и економично. Одговарајуће прописивање је општа фраза која обухвата низ вредности и понашања како би у једноставном смислу изразила квалитет прописивања, и сам израз „одговарајуће“ подразумева оно што би требало постићи у пракси. Три најважније вредности у процени прикладности су:

1. оно што пацијент жели,
2. лекар,
3. опште добро (40).

Одговарајуће прописивање лекова код старијих особа је главно клиничко и економско питање, па је управо потрошња лекова код старијих од недавно постала предмет интересовања бројних студија (41). Пружање оптималне неге старијим пацијентима прави је изазов, с обзиром на њихову хетерогеност и недостатак доказа о ефикасности многих лекова, због честог искључења старијих из клиничких студија (40).

*Aulus Cornelius Celsus* је у *Prooem to De Medicina* рекао: „Ја сам мишљења да уметност медицине треба бити рационална, али да се поука треба извући из евидентних доказа“ (42), али рационално не може бити довољно. Сви тежимо рационалном прописивању, заборављајући да рационално не мора да значи и одговарајуће (43). Рационално прописивање је процес када се доносе одлуке о прописивању, а одговарајуће прописивање је оно што резултира, односно оно што би требало да резултира. Одговарајуће прописивање лекова је велики изазов за сваког лекара и зависи од разумевања патофизиолошких процеса као и доброг познавања фармакокинетичког профила лека.

Процењује се да је 60% лекова у јавним здравственим установама и 70% лекова у приватним здравственим установама прописано неодговарајуће, што доводи до смањења сигурности и квалитета здравствене заштите, као и до огромног губитка здравствених ресурса (44). Према статистичким подацима нерационално прописивање лекова се уврштава у топ 10 узрока морбидитета и морталитета у САД (45).

Претходна истраживања у нашој земљи открила су значајне недостатке што се прописивања лекова тиче (9,46–48). Показано је да лекари опште праксе недовољно времена проводе у консултацијама са пацијентима, као и то да они притом пропишу често већи број лекова него што је то заправо потребно (49). Чак трећина пацијената напушта ординацију без потребне терапије, а од терапије која се пропише трећина је неадекватна (46).

Светска здравствена организација дефинише процес рационалне терапије као скуп корака које лекари предузимају током лечења (50), а то су:

1. дефинисање проблема, тј. постављање дијагнозе,
2. одређивање циља терапије,
3. одабир адекватне терапије,
4. прописивање одабраног лека и пружање информација пацијенту о датом леку,
5. праћење тока лечења и прекидање терапије када се постигне дефинисани циљ, а у противном, преиспитивање претходних корака.

### 1.3.1. ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА РАЦИОНАЛНО ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА

Пре свега, могли бисмо се осврнути на Хипократову заклетву и то посебно на принцип “прво не нанети штету”, фокусирајући се на сигурност сваке интервенције. Ово је заиста велики изазов у савременом здравственом систему.

Изабрати прави лек у циљу изазивања жељеног терапијског учинка свакодневни је изазов за здравствене раднике (51). Одлуку да ли да пропише неки лек и који лекар доноси много пута у току дана, па постоје реалне могућности за појаву грешке. Дефиниција рационалне употребе лекова према СЗО из 1985. године гласи да је то „процес у коме пацијенти добијају лекове који одговарају њиховим потребама, у одговарајућим дозама, трајању и по најнижој цени за њих и друштво“ (52). Свакако се од лекара очекује да треба да постигне максималну ефикасност, а минималан ризик и трошкове, уз поштовање пацијентовог права на избор (39). Суштина рационалне терапије је прописивање правог лека, правом болеснику, у прави час, у адекватној дози, на прави начин, довољно дуго. А то се може постићи ако се познаје: болест и правилно постави дијагноза као услов за успешну терапију; болесник кроз анамнезу и опсервације; лек (фармакокинетика, фармакодинамика, нежељене реакције, интеракције). Иако се у пракси тежи рационалном прописивању лекова, грешке и пропусти су релативно чести (43). “Грешке” у прописивању могу бити следеће:

- “*overprescribing*” – прописивање лекова више него што је потребно,
- “*underprescribing*” – када индикација постоји, а лек није прописан,
- “*misprescribing*” – неправилно прописивање лека који је потребан:
  - трајање терапије прекратко / предугачко,
  - неисправна доза,
  - прописивање два лека за исту индикацију иако је само један довољан,
  - неадекватан начин примене лека,
  - лек-лек интеракције,
  - лек-болест интеракције.

При доношењу одлуке о прописивању лекова лекар мора да балансира између разних притисака, јер је под јаким утицајем социјалних фактора, укључујући и

нереална очекивања пацијената, који често и сами траже да им се пропише одређени лек за који су чули (најчешће преко медија) (53). У таквим ситуацијама лекар је често неодлучан у избору третмана (54). Тако су *Jill Cockburn* и *Sabrina Pit* (53) у свом истраживању утврдили да су управо старији пацијенти ти који више захтевају и очекују од лекара да им пропише медикаментозну терапију, и да су лекари склони да управо њима издају тражени лек. Према њиховом истраживању, ако је лекар опште праксе мислио да пацијент очекује да му он пропише лекове, десет пута је било веће шансе да пацијенту терапија буде прописана. Према подацима које су добили Ивана Пројовић и сар. (9), још један од фактора који утичу на *PIP* су и чести контакти фармацеутских представника и лекара, а на идентичне резултате указује и једна популациона студија у Великој Британији (55).

Потребно је пуно бриге и вештине како би лекар могао балансирати између жеља и потреба пацијената. Захтеви пацијената су субјективно одређени и вероватно блиско повезани са очекивањима, док су стварне потребе објективне и засноване на доказима. Камен темељац добре клиничке праксе представљају управо консултације између лекара и пацијената и постизање сагласности о лечењу. Од суштинског је значаја да пацијент има прилику да разговара са лекаром о својим бригама.

### **1.3.2. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНО ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА**

У општој популацији лекови се сматрају прикладним када имају јасну индикацију засновану на доказима, добро се толеришу код већине пацијената и економични су. Међутим, код старије популације често се доносе одлуке о прописивању у одсуству релевантних научних доказа, јер су старији са сложеним и вишеструким коморбидитетима често искључени из клиничких студија. Ако томе додамо и физиолошке промене (фармакокинетске и фармакодинамске) које настају старењем, можемо увидети да је прописивање лекова старијим особама веома комплексан и захтеван процес.

Потенцијално неадекватно прописивање (*PIP*) лекова се дефинише као употреба лекова чија потенцијална штета може надвладати добит. Прописивање може бити неадекватно и ако постоје докази да постоји ефикаснија алтернатива или, пак, ако је изостављен потенцијално користан лек (56). Такође, прописивање лекова у прекомерној дози, продуженом трајању, склоних лек-лек или лек-болест

интеракцијама, сматра се потенцијално неадекватним (40). Лекови који се сматрају потенцијално неодговарајућим су или примењени без одговарајуће индикације засноване на доказима, или нису исплативи, или могу представљати много већи ризик од нежељених догађаја, укључујући повећање морбидитета, хоспитализација, па и смртности (57,58). Потенцијално неадекватно прописивање представља један од најважнијих светских проблема са којим се суочава јавно здравље, с обзиром да је повезан са повећаним ризиком од нежељених реакција на лек за које се процењује да су пети најчешћи узрок смрти међу хоспитализованим пацијентима (59), а разлог су великог броја пријема у болницу и знатно повећаног коришћења здравствене заштите (38,56–59).

Старији пацијенти (65 година и више) су под већим ризиком од потенцијално неадекватног прописивања јер се код њих с годинама мења физиологија организма (63), што за последицу има чешћа обољевања, а то покреће и увођење више лекова истовремено, намењених за превенцију даље прогресије болести. Међутим, већа је вероватноћа да је апсолутна корист стечена сваким новим леком мања од штете коју тај лек може изазвати. Једна студија спроведена у Бразилу (64) наводи да једна од три старије особе има „јатрогени тријас“, који чине полифармација, потенцијално неадекватно прописивање лекова и лек-лек интеракције, што све води већим трошковима, већем степену морбидитета, чешћих пријема у болницу и до морталитета. Старији пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом су под додатним ризиком јер примају више лекова од осталих, чија се доза мора прецизно прилагодити, а неке лекове, пак, треба у потпуности избећи (37,65). Старији имају већи ризик од НРЛ-а, чак и када узимају један једини лек услед бројних фармакоклиничких промена. На пример, с обзиром да се код старијих смањује укупна количина воде у организму, иста доза лека која се даје одраслој особи, када се да старијој особи, достићи ће већу концентрацију у крви, а тиме се повећава опасност од НРЛ-а. Осим тога, елиминисање хидросолубилних лекова преко бубрега је смањено код старијих због смањења бубрежне масе, протока крви кроз бубреге и брзине гломеруларне филтрације (65). Додамо ли свему овоме чињеницу да су наши пацијенти, заправо старији пацијенти са ослабљеном функцијом бубрега, укључујући и оне са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције који су на третману хемодијализе, лако можемо закључити да је права уметност постићи одговарајуће прописивање код ове вулнерабилне групе.

Ризик од развоја нежељених реакција на лек код старијих процењен је на око 20% и 10,7% оних који захтевају хоспитализацију, у поређењу са 5,3% за општу популацију (66).

### 1.3.3. ПРЕВАЛЕНЦИЈА *PIP*-а

С обзиром на високу преваленцију *PIP* представља глобални проблем. Бројне студије су се бавиле управо *PIP*-ом код старијих људи. Утврђено је да је преваленција и до 79%, у зависности од врсте и дизајна истраживања, врсте коришћених критеријума за процену адекватности прописивања и у зависности од географске регије где је истраживање спроведено (8). Преваленција *PIP*-а се значајно разликује међу земљама Европе. Тако нпр. у Прагу 41% старијих има прописан макар један лек неадекватно у поређењу са само 16% у земљама западне Европе. Као један од потенцијалних фактора одговорних за високу преваленцију *PIP*-а у Чешкој наводи се лоша социоекономска ситуација (59). Једна студија спроведена у нашој земљи (9) у Крагујевцу на нивоу примарне здравствене заштите, уз употребу *STOPP* и *START* критеријума за утврђивање потенцијално неадекватног прописивања лекова код старијих пацијената, дошла је до података да је 27,3% пацијената имало *PIM* (*potential inappropriate medication*) према *STOPP* критеријуму и чак 50,5% *PPO* (*potential prescribing omission*) према *START* критеријуму. Бразилска студија (64) која је укључила 423 старија ванболничка пацијента утврдила је да је *PIP* био присутан код 46,2% пацијента уз употребу *STOPP* критеријума и 42,1% уз употребу *Beers* критеријума. Један немачки ревијски рад (67) указује на забрињавајући податак да је *PIP* код старијих пацијената на нивоу примарне здравствене заштите у Немачкој присутан код чак 77% пацијената. Резултати студије рађене у Пакистану (68) говоре о томе да је *PIP* био присутан код чак 64% испитиваних старијих хоспитализованих пацијената. Студија спроведена у Чилеу (69) на 250 хоспитализованих пацијената старијих од 65 година је такође дошла до спознаје о високој преваленцији *PIP*-а. Помоћу *Beers* критеријума они су нашли укупно 375 потенцијално неадекватно прописаних лекова код 198 пацијената, а према *STOPP*-у су нашли укупно 148 *PIP*-код 120 пацијената. У раду *Hamiltona* и сар. (60) који се односи на старије пацијенте хоспитализоване услед акутних болести преваленција *PIP*-а према *STOPP* критеријуму била је присутна код 56,2% пацијената и 28,8% према *Beers*-у. Имајући у виду да је *PIP* повезан са негативним исходима, као што су нежељене реакције на лек (НРЛ), хоспитализација услед НРЛ-а, већа стопа морталитета, морбидитета, па и трошкова

лечења (9,70–73), код старијих је неопходна оптимизација и индивидуализација фармакотерапије (9,62).

### **1.3.4. ФАКТОРИ ПОВЕЗАНИ СА ПОЈАВОМ *PIP*-а**

У савременој клиничкој пракси кључну улогу у планирању мера за сузбијање проблема званог потенцијално неадекватно прописивање лекова има откривање фактора ризика који доприносе његовој појави. Досадашње студије су показале да на одговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима могу утицати бројни фактори, али клинички значајна позитивна веза постоји једино у погледу укупног броја лекова које пацијент узима (1. полифармација), а као предиктори потенцијално неадекватног прописивања се јављају и 2. мултиморбидитет, 3. старост и 4. пол пацијента.

#### **1. Полифармација**

Да је полифармација уско повезана са већом стопом *PIP*-а говоре бројне студије (9,68,69,74–88). С обзиром на пораст броја особа старијих од 65 година широм света, полифармација постаје све присутнија код старијих. Једна од дефиниција полифармације гласи да је то ”употреба више лекова него што је медицински неопходно”, у коју се сврставају лекови без индикације, лекови који се дуплирају и који су неефикасни (89). Нажалост, полифармација има много негативних последица као што су повећани трошкови, и то како за пацијента тако и за здравствени систем уопште, услед повећаног коришћења здравствене заштите, повећаног ризика од нежељених догађаја везаних за лекове, непридржавања терапији због многобројних лекова које пацијент узима (реално постоји велика шанса за лошу адхеренцу), интеракције лекова и др.

Британска студија (90) је утврдила да 40% старијих од 65 година узима пет или више лекова, од којих 17,2% узима 10 или више лекова. То је забрињавајуће, с обзиром да вероватноћа да старија особа има нежељени догађај расте са 10% ако узима један лек и на 75% ако узима 5 или више лекова (85). Скорашња студија је показала да приближно 5% старијих од 65 година у Ирској узима 15 или више лекова (91). *Felton* и сар. (86) су утврдили полифармацију (5 и више лекова) код 86,5%, а потенцијално неадекватно прописан лек је имало 35,5% испитаника. Студија спроведена у Ирској (70) на популацији старијој од 70 година утврдила је преваленцију *PIP*-а код трећине испитаника, а главни предиктор за његову појаву била је управо полифармација.



Укупни трошкови *PIP*-а износили су просечно 318 евра по пацијенту. Мултицентрична студија у осам европских земаља (59) је пријавила да је више од половине испитаника користило шест или више лекова и да су главни предиктори *PIP*-а били лоша економска ситуација, полифармација, депресија и узимање анксиолитика, док су старији од 85 година, као и они који живе сами, имали мању шансу за *PIP*, а шанса за *PIP* била је директно повезана са бројем повезаних фактора.

Доказано је да је полифармација повезана са повећаним ризиком од узимања потенцијално неодговарајућих лекова и повећаним ризиком од амбулантних посета и хоспитализације са приближно 30% повећаних здравствених трошкова (92). Полифармација и злоупотреба лекова коштају САД више од 177 милијарди долара сваке године (86). Велика проспективна студија у Вирџинији (93) је утврдила да је просечан број лекова по пацијенту износио 12,7, а 50% испитаника је узимало 12 и више лекова, те да су они који су узимали већи број лекова имали већу шансу да имају макар један неадекватно прописан лек.

Процес који се односи на обустављање, прекидање или повлачење лекова са циљем управљања полифармацијом и побољшања исхода лечења, назива се *deprescribing* (94). Међутим, *deprescribing* подразумева многе изазове, као што су недостатак информација о користима/ризику депрескрипције. Пацијенти могу то сматрати као знак одустајања од уверења да им лекови могу помоћи (95). *Felton* и сар. су открили да су лекари који су рангирали број лекова и информације о користима/ризицима у вези депрескрипције, као важне ставке, заправо прописали мање лекова, самим тим и неадекватно прописаних (86).

## 2. Мултиморбидитет

Још један потенцијални фактор ризика који се повезује са појавом *PIP*-а јесте мултиморбидитет (9,69,74,76,79,80,85,96–102). Напредак у јавном здравству и здравственој заштити довео је до повећања очекиваног трајања живота и повећања броја старијих људи, а већина њих болује од неколико хроничних болести истовремено (мултиморбидитет), а као последица је присутна и полифармација, која води ка повећаном ризику од нежељених реакција на лек.

Мултиморбидитет има 81,5% старијих од 85 година у поређењу са 62% оних од 65 до 74 године и 50% испод 65 година, односно мултиморбидитет има три пута већу

преваленцију код старијих од 85 у односу на оне старије од 70 година (96). Код пацијената са мултиморбидитетима полифармација може бити прикладна, међутим, то је најјачи фактор ризика за *PIP* (103). Према резултатима једне студије (104) 63% старијих од 65 година болује од три или више хроничних болести, а једна трећина узима 5 или више лекова.

### 3. Старост

Особе преко 65 година имају највећи терет болести, па стога захтевају терапију лековима са циљем да превенирају нову или лече већ постојећу болест. Док већина студија које укључују године старости пацијената као фактора повезаног са појавом *PIP*-а, указује да је старије животно доба (преко 70 година старости) склоније *PIP*-у (45,57,68,74,95,102,103). Неке, напротив, указују да су управо „млађи” старији склонији појави *PIP*-а (59,93,107). *Christine Faustino* и сарадници (108) су управо утврдили да је преваленција *PIP*-а највећа у распону од 60 до 69 година и да износи 49,9%, а да су старији од 80 година имали мање шансе за *PIP*. Они такође наводе да је према резултатима њиховог истраживања *PIP* био чешћи код женског пола и да је на појаву *PIP*-а знатно утицао број лекова које пацијент узима, где је просечан број лекова које су њихови пацијенти узимали био 7,1.

### 4. Пол

Што се пола тиче, углавном се женски пол више повезује са *PIP*-ом (67,70,74,103,107). *Stock* и сарадници (104) у студији о факторима ризика за *PIP* наводе да је преваленција *PIP*-а према *PRISCUC* листи већа код особа женског пола у односу на мушки пол (26% према 19%). И резултати две студије спроведене у Великој Британији (107,109) указују да је *PIP* чешћи код жена. За разлику од ових студија, резултати недавне студије у Кореји (110) указују на то да према *STOPP* критеријуму није било значајне разлике у преваленцији *PIP*-а што се полова тиче (21,5% код мушког пола према 19,2% код жена), али је према *START*-у била знатно већа преваленција *PPO* код мушкараца него ли код жена (29,2% према 23%). Међутим, неке студије нису откриле статистички значајну разлику међу половима што се преваленције *PIP*-а тиче (93,111).

Ивана Пројовић и сар. у свом раду наводе и лоше животне навике као један од променљивих фактора који могу утицати на појаву *PIP*-а, а интересантан резултат на

који су аутори наишли јесте повезаност *PIP*-а и броја контаката лекара и фармацеутских представника (9).

### 1.3.5. НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ НА ЛЕК (НРЛ) КАО ПОСЛЕДИЦА *PIP*-а

Нежељене реакције на лек представљају значајно оптерећење за здравствени систем, стога је одређивање грешака код прописивања лекова важно, јер оне резултирају различитим неповољним исходима. *Ferner* и *Aronson* (112) су дефинисали грешке изазване лековима као “неуспех у поступку лечења који води или има потенцијал да нашкоди пацијенту“, а сличну дефиницију су дали и *Foppe van Mil* и сарадници (113): “околности које укључују терапију лековима које ометају или потенцијално ометају жељени терапијски исход”. Нежељене реакције на лек се описују и као “*great mimic of systemic disease*”, тј. сјајан емитер системске болести (114) и често се дешавају у каскади прописивања лекова, где се још лекова користи за третирање нежељених ефеката других лекова (115). Процењује се да су нежељене реакције на лек одговорне за око 10% хоспитализација код старијих пацијената и да су повезане са већом стопом морталитета (116). Постоје докази који указују на то да се НРЛ може спречити избегавањем „грешака“ при прописивању лекова (40,60,61,80,117), стога се сматра да рана детекција *PIP*-а може имати кључну улогу у побољшању квалитета лечења.

На пример, у земљама западне Европе су нежељене реакције на лек биле узрок 3-5% пријема у болницу (45) и узрок повећања трошкова лечења за 5-10% (118). Италијанска студија (119) наводи да је 3,4% свих пријема у болницу везано управо за НРЛ, а да је полифармација најважнији фактор повезан са нежељеним реакцијама на лек које су узрок хоспитализације. Још једна италијанска студија (61) указује да пацијенти који су имали макар један потенцијално неадекватно прописан лек су 2,36 пута имали већу шансу да буду изложени нежељеним реакцијама на лекове и да се прогресија забележених нежељених догађаја јављала сходно укупном броју потенцијално неадекватно прописаних лекова које је пацијент узимао. *Hamilton* и сарадници (60) су у својој студији о потенцијално неодговарајућем прописивању лекова код старијих хоспитализованих пацијената дошли до податка да је од укупно 600 пацијената код 158 (26,3%) нађено 329 нежељених реакција на лек, а да се за 219 НРЛ-а сматра да су били могућ разлог хоспитализацији, као и то да је од тих 219 НРЛ-а

151 било могуће спречити. Аустралијска студија (73) указује на податак да је чак 15% свих хоспитализација које се односе на старије особе у Аустралији повезано са проблемима везаним за лекове, и да је једну од 5 тих хоспитализација могуће превенирати. У раду *Kuijpersa* и сарадника (82) полифармација је била присутна код чак 61% пацијента. И они су нашли јасну повезаност између полифармације и „грешака“ у прописивању лекова, где се са сваким новим леком вероватноћа од јављања „*underprescribinga*“ значајно увећавала. Иако полифармацију не можемо поистоветити са потенцијално неодговарајућим прописивањем, јер пацијенти могу узимати велики број лекова који су сви адекватно прописани (106), ипак, полифармација остаје најважнији фактор ризика за појаву *PIP*-а (35,57,81), јер она води лошој адхеренци, већи је ризик од лек-лек интеракција, повећана је изложеност пацијената компликацијама везаних за лекове (НРЛ), а повећан је и број хоспитализација (89). Штетни ефекти полифармације, као што су нпр. губитак не тежини, когнитивна и функционална оштећења, погађају 5-35% старијих који живе у старачким домовима и 66% старијих хоспитализованих пацијената (120). Полифармација може бити оправдана код пацијената са бројним коморбидитетима, али она није повезана са већом шансом за опстанак (83).

### **1.3.6. КРИТЕРИЈУМИ ЗА ОТКРИВАЊЕ *PIP*-а**

Међународне смернице за управљање пацијентима са бубрежном инсуфицијенцијом указују на значај смањења дозе или укидања одређених лекова (*Kidney Disease Improving Global Outcome [KDIGO]* 2013) (121) и препоручују редовну ревизију листа лекова (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative [KDOQI]*) (122). Неколико других приступа се могу користити за идентификацију потенцијално неодговарајућих лекова, као што је циљани мултидисциплинарни тимски приступ уз употребу валидних алата за скрининг.

У суштини, *PIP* укључује два аспекта: 1. *PIM* (*potential inappropriate medication*), када је лек прописан без одговарајуће индикације или је у питању употреба индикованог лека који у неким ситуацијама пацијенту може нанети више штете него користи, и 2. *PPO* (*potential prescribing omission*), непрописивање лека иако постоји јасна индикација (123).

Потенцијално неадекватним прописивањем се сматрају грешке које доводе до значајног смањења вероватноће да фармакотерапија буде ефикасна, односно то је прописивање које није у складу са опште прихваћеним медицинским стандардима.

Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова код старијих је прилично распрострањено, али га је могуће превенирати, с обзиром да постоје валидни експлицитни критеријуми за утврђивање *PIP*-а (57), као што су *Beers* (124), *Laroche* (125), *FORTA (Fit for the Aged)* (126), *PRISCUS list* (127), *ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elderls)* (128), *STOPP (Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions)* и *START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)* (129), који служе као смернице за здравствене раднике како би се побољшала безбедност прописивања лекова за старије особе. Треба имати на уму да су ови критеријуми само водичи, а не замена за професионалне одлуке приликом прописивања лекова, односно, односе се на потенцијалну, а не апсолутну неприкладност лекова. Сви експлицитни критеријуми за процену потенцијално неадекватног прописивања лекова имају за циљ да побољшају терапију или да избегну могућа озбиљна нежељена дејства лекова, што је основни предуслов да би неки критеријум био валидан. Посебно често се користе *Beers* (124), *STOPP* и *START* критеријуми (129).

### 1.3.6.1 *Beers* критеријум

*Beers* критеријум је први пут објављен 1991. године (130), када је служио само за идентификацију *PIP*-а код старијих пацијената у старачким домовима. Први пут је допуњен 1997. (131), а онда и 2003. (132) и 2012. (133), а 2015. (134) је последњи пут ажуриран уз помоћ интердисциплинарног панела од 13 стручњака на пољу геријатрије и фармакотерапије. Данас је намењен свим особама старијим од 65 година (амбулантно лечени, хоспитализовани...) код којих је неопходна провера употребе одређених лекова које треба избегавати или за које је неопходно прилагођавање дозе на основу бубрежне функције и лек-лек интеракције за које је документовано да су штетне за старије особе. *Beers* је први објављени експлицитни критеријум који је почео нашироко да се примењује, нарочито у Америци где је и настао. Доказано је да је употреба овог критеријума важна компонента стратегије за смањење неадекватне употребе лекова (81,135) и један од најчешће консултованих извора о сигурности прописивања лекова код старијих пацијената. Циљеви овог критеријума су: олакшавање при избору лека,

едукација лекара и пацијената, смањење нежељених ефеката лекова, а такође служи и као средство за вредновање квалитета неге код старијих пацијената (134). У САД *Beers* чини саставни део здравствене политике и праксе у медицинским центрима и службама здравственог осигурања и користи се као мера квалитета у *National Committee for Quality Assurance (NCQA) Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS)* (133).

*American Geriatrics Society (AGS) Beers* критеријум заправо чини листу потенцијално неприкладних лекова за старије особе. Ови лекови су подељени у три категорије: 1. лекови који или имају високи ризик да изазову нежељене ефекте или имају ограничену ефикасност код старијих пацијената; 2. лекови који код старијих особа које болују од одређених болести или имају одређене поремећаје могу погоршати већ постојеће проблеме и 3. лекови који треба да се користе са опрезом код старијих особа. Ипак, с обзиром да је *Beers* критеријум пре свега дизајниран за америчко тржиште, *STOPP* и *START* критеријум су погоднији за идентификацију *PIP*-а у европским земљама (72,136).

### **1.3.6.2 STOPP и START критеријуми**

*STOPP* и *START* критеријуми су настали кроз консензус заједничком сарадњом геријатара, фармацеута, фармаколога и лекара на нивоу примарне здравствене заштите и први пут је објављен у Ирској 2008. године (137), а онда је 2015. ажуриран, што је било подржано од стране донације које пружа *Health Research Board of Ireland* (138). *STOPP* се састоји од 65 клинички значајних критеријума за утврђивање потенцијално неадекватног прописивања лекова код старијих људи. Сваки критеријум прати концизно објашњење о томе зашто је неки лек потенцијално неадекватно прописан. *START* се састоји од 22 индикације за прописивање, засноване на доказима, за болести које се често срећу код старијих људи. Генерално узевши, *STOPP* и *START* критеријуми су валидни, поуздани и свеобухватни скрининг алати који омогућавају лекарима да процене лекове за старије пацијенте у складу са дијагнозом коју имају (137). Ови критеријуми су настали на *up-to-date* прегледу литературе и консензуса валидације европске комисије експерата сачињене од 19 стручњака из 13 земаља Европе (138). Основни циљ *STOPP* критеријума („*Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions*“) је да се минимализује штетност лекова избегавањем потенцијално неправилно прописаних лекова (*PIM*), док је основни циљ *START*

критеријума („*Screening Tool to Alert doctors to the right Treatment*“) да се минимализује терапијски неуспех подстицањем прописивања лека који није прописан иако постоји јасна индикација (*PPO*) (139). Доказано је да када се *STOPP* и *START* критеријуми примене, унутар 72 сата се значајно смањују нежељене реакције на лек код хоспитализованих пацијената (са апсолутним смањењем ризика за 9,3%), а такође се код старијих са акутним болестима просечна дужина боравка у болници смањује за три дана (140). Чињеница да се *STOPP* и *START* критеријуми успешно примењују и за истраживање и у клиничке сврхе у бројним земљама у Европи, Азији, Аустралији, Северној и Јужној Америци, указује на то да имају истинску глобалну релевантност (138).

Постоји тренд пораста интересовања за развој софтвера који ће аутоматски детектовати *PIP* уз помоћ *STOPP/START* критеријума. Један од таквих софтвера је *Clinical decision support systems (CDSS)* који може помоћи здравственим радницима у прописивању лекова. *STRIP (The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing) assistant* – део Холандског мултидисциплинарног упутства о полифармацији код старијих пацијената (141) и апликација развијена у оквиру пројекта *SENATOR* – европски пројекат који испитује ефикасност оптимизације фармакотерапије према *STOPP/START* критеријуму (<http://www.senator-project.eu>) су два примера *CDSS*-а који користе *STOPP/START* критеријум. Уз коришћење ових апликација, оптимизација фармакотерапије је значајно побољшана. Одговарајуће одлуке су повећане са 58% без коришћења *STRIPA* на 76% са њим, а неодговарајуће смањене са 42% на 24% (140).





## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Кључни циљ овог истраживања је да се на узорку пацијената старијег животног доба са различитим степенима бубрежне инсуфицијенције утврди преваленција *PIP*-а и одреде фактори који утичу на рационално прописивање лекова. За утврђивање потенцијално неадекватно прописаних лекова користили смо *Beers*, *STOPP* и *START* критеријуме.

На основу тога, дефинисани су следећи циљеви истраживања:

1. утврдити факторе који утичу на потенцијално неадекватно прописивање лекова, у смислу нетачног прописивања, сувишног прописивања или изостављања потенцијално корисног лека на основу индикације;
2. утврдити у којој мери идентификовани фактори утичу на рационално прописивање лекова и да ли евентуално постоји синергистичко деловање ових фактора;
3. одредити њихов значај, са посебним освртом на потенцијалне факторе ризика за које постоје недовољни подаци у литератури;
4. утврдити да ли посебне социодемографске карактеристике пацијената утичу на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом;
5. утврдити да ли на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом утичу клиничке карактеристике пацијената;
6. утврдити да ли постоји разлика идентификованих фактора код пацијената који се амбулантно лече и оних који имају терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције који су на хроничном програму хемодијализе;
7. утврдити да ли се на идентификоване факторе ризика може утицати како би се спречиле могуће озбиљне штетне последице;
8. на основу добијених резултата, дали бисмо препоруке како да се ти фактори избегну у циљу оптимизације рационалног прописивања лекова код ове

вулнерабилне популације, а уједно би на тај начин утицали на то да се поправи квалитет лечења пацијената, да се смање нежељена дејства лекова, степен хоспитализације услед нежељених реакција на лек, стопа морбидитета и морталитета и трошкови лечења.

## 3. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

### 3.1. НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ

1. Нема разлике у појави *PIP*-а у односу на пол, старост, место становања, као и у односу на то да ли пацијент живи сам или са неким.
2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова није чешће код старијих особа са бубрежном инсуфицијенцијом које имају нижи степен образовања.
3. Лоше навике пацијената (пушење, алкохол, кафа) не утичу на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом.
4. Клиничке карактеристике пацијената не утичу на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом.
5. Пацијенти код којих се јави *PIP* немају већи број укупно прописаних лекова него пацијенти без појаве *PIP*-а.
6. Пацијенти код којих се јави *PIP* немају већи број коморбидитета од пацијената код којих није забележен *PIP*.
7. Пацијенти код којих се јави *PIP* немају тешку бубрежну инсуфицијенцију у дужем трајању од пацијената код којих није забележен *PIP*.
8. Пацијенти који не читају упутства на леку и не питају лекара о нежељеним реакцијама на лек немају већу шансу да имају *PIP*.
9. Не постоји разлика идентификованих фактора код пацијената који се амбулантно лече и оних који имају терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције који се третира хемодијализом.

### 3.2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

1. Постоји разлика у појави *PIP*-а у односу на пол, старост, место становања, као и у односу на то да ли пацијент живи сам или са неким.
2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова је чешће код старијих особа са бубрежном инсуфицијенцијом које имају нижи степен образовања.
3. Лоше навике пацијената (пушење, алкохол, кафа) утичу на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом.
4. Клиничке карактеристике пацијената утичу на рационално прописивање лекова старијим особама са бубрежном инсуфицијенцијом.
5. Пацијенти код којих се јави *PIP* имају већи број укупно прописаних лекова него пацијенти без појаве *PIP*-а.
6. Пацијенти код којих се јави *PIP* имају већи број коморбидитета од пацијената код којих није забележен *PIP*.
7. Пацијенти код којих се јави *PIP* имају тешку бубрежну инсуфицијенцију у дужем трајању од пацијената код којих није забележен *PIP*.
8. Пацијенти који не читају упутства на леку и не питају лекара о нежељеним реакцијама на лек имају већу шансу за *PIP*.
9. Постоји разлика идентификованих фактора код пацијената који се амбулантно лече и оних који имају терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције који се третира хемодијализом.

## 4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

### 4.1. ИСПИТАНИЦИ И ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Студија је дизајнирана као опсервациона студија случаја/контроле. Испитивање је спроведено на амбулантно испитиваним и хоспитализованим пацијентима са бубрежном инсуфицијенцијом који имају 65 и више година. Сви пацијенти који су укључени у студију су претходно обавештени о циљевима истраживања и дали су своју писмену сагласност за учешће у студији. Студија је обављена у складу са свим применљивим смерницама, чији је циљ да осигурају правилно спровођење и сигурност особа које учествују у овом научном истраживању, укључујући Основе добре клиничке праксе, Хелсиншку декларацију, Закон о здравственој заштити Републике Србије.

За ово истраживање је добијено одобрење од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Нишу (број: 12-439-3).

Истраживање је вршено на Клиници за нефрологију Клиничког центра Ниш у периоду од марта 2016. до марта 2017. године.

#### 4.1.1. Критеријуми за укључивање у студију

Критеријуми за укључивање у студију су били: старост од 65 година и више, писмени пристанак за учешће у студији и постојање бубрежне инсуфицијенције (сви стадијуми, укључујући и терминални стадијум који се третира хемодијализом).

#### 4.1.2. Критеријуми за искључивање из студије

Критеријуми за искључивање су били когнитивни поремећаји, психијатријска обољења, учешће пацијената у другим клиничким студијама, некомплетна документација, неписменост, као и непристанак пацијената за учешће у студији.

#### 4.1.3. Испитиване варијабле

Подаци су прикупљани из историја болести пацијената и анкетањем пацијената и њихових старатеља (у случају када нисмо могли да добијемо податке директно од пацијената). Упитник је садржао следећа питања: питања везана за социодемографске карактеристике пацијената (пол, година рођења, висина, тежина, место становања (село или град), да ли живи са неким или сам и степен образовања);

питања везана за досадашње лечење пацијената у протеклих годину дана (број хоспитализација, као и дужина њиховог трајања, евентуална нежељена дејства лекова (НРЛ) – крварење из гастроинтестиналног тракта (ГИТ), алергија, кашаљ...; код пацијената на третману хемодијализе – питања везана за сам третман хемодијализе (колико дуго је на дијализи, колико пута недељно и колико траје један третман хемодијализе); потом, питања везана за навике пацијента (да ли пије кафу, алкохол, да ли је пушач); питање да ли болује још од неке болести и које; да ли има психијатријску дијагнозу и коју; а на крају упитника су била детаљна питања везана за лекове (које лекове узима, у којој дози и колико дуго), да ли чита упутства за лек, као и то да ли пита лекара о нежељеним реакцијама на лек и интеракцијама и да ли им лекари сами говоре о нежељеним реакцијама на лек и интеракцијама; подаци о лабораторијским анализама који су узимани из историје болести. Код пацијената из дневне болнице за које није било података о вредности клиренса креатинина (*ClCr*), клиренс је израчунаван на основу серумског креатинина уз помоћ *Cockcroft-Gaultove* формуле (142). Подаци су најпре прикупљани помоћу интервјуа са пацијентима, а потом су проверавани и из доступне документације (историја болести, прегледом отпусних листи ранијих хоспитализација, специјалистичких извештаја). Подаци о лабораторијским анализама, режиму терапије у току протеклих годину дана, као и подаци о третману хемодијализе, узимани су из доступне документације пацијената. Током интервјуа пацијенти су испитивани и о *OTC* лековима (*over the counter drugs*), односно лековима који се узимају без рецепта, које су пацијенти користили у протеклих годину дана. Анкетирање је било анонимно, спроведено директним контактом са испитаницима (техника „лицем у лице“).

#### **4.1.4. Студијска популација**

Истраживањем је обухваћено укупно 218 пацијената старијих од 65 година са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, од чега су 83 пацијента (38,1%) имала терминални стадијум бубрежне инсуфицијенције који се третира хемодијализом (прва група), док је осталих 135 пацијената (61,9%), са различитим степеном бубрежне инсуфицијенције, испитивано у дневној болници Клинике за нефрологију (друга група).

#### 4.1.5. Прорачун величине узорка

Прорачун величине узорка *a priori* заснован је на очекиваној разлици у учесталости јављања неодговарајућег прописивања лекова између две испитиване групе. На основу ранијих сличних испитивања (143), коришћењем *G\*power* софтвера (верзија 3.1.9.2, Кил, Немачка), добијено је да је за нашу студију потребно најмање 120 пацијената, при снази студије од 0,95 (величина грешке типа 2 од 5%) и нивоу статистичке значајности (алфа) од 0,05 (величина грешке типа 1 од 5%).

#### 4.2. СТАТИСТИЧКЕ МЕТОДЕ

Добијени подаци су анализирани коришћењем Статистичког пакета за социјалне науке (*Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, верзија 21.0; Чикаго, САД). Нормалност расподеле је испитивана на основу неколико особина расподеле (асиметрија, спљоштеност, присуство екстремних вредности, Шапиро-Вилков тест). Непрекидне променљиве су представљане средњом вредношћу са стандардном девијацијом (*SD*). Осим у виду табела, добијени резултати су представљани и графички.

Групе непрекидних варијабли, подељене по различитим критеријумима (*Beers*, *STOPP* и *START*), међусобно су упоређиване коришћењем параметријских (Студентов *t*-тест) или непараметријских тестова (Ман-Витнијев *U*-тест). Веза између две категоријске променљиве је истраживана применом  $\chi^2$ -теста независности са корекцијом непрекидности по Јејтсу или на основу Фишеровог тачног показатеља вероватноће. Методом бинарне логистичке регресије, униваријантне и мултиваријантне, формиран су модели који показују могућност предвиђања промена зависне варијабле на основу више независних променљивих. Статистичка значајност је одређивана на нивоу  $p < 0,05$ .





## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Опште карактеристике пацијената

Старосна ( $Z=0,007$ ,  $p=0,995$ ) и полна структура пацијената ( $\chi^2=0,047$ ,  $p=0,828$ ) у обе студијске групе била је слична. Демографске карактеристике и животне навике пацијената приказане су у Табели 1. Пацијенти на хемодијализи чешће пију кафу ( $\chi^2=8,121$ ,  $p<0,01$ ), али мањи број кафа дневно ( $Z=2,625$ ,  $p<0,01$ ) у поређењу са пацијентима леченим у дневној болници. Осим тога, они чешће живе са неким ( $\chi^2=6,250$ ,  $p<0,05$ ).

ТАБЕЛА 1. ДЕМОГРАФСKE КАРАКТЕРИСТИКЕ И ЖИВОТНЕ НАВИКЕ СТАРИЈИХ ПАЦИЈЕНАТА СА ХРОНИЧНОМ БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ ЛЕЧЕНИХ ХЕМОДИЈАЛИЗОМ И ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		Хемодијализа	Дневна болница	$Z(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$
<b>Старост (год.)</b>		73,92±5,81	73,98±5,78	0,007 (0,995)*
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	44 (53,0%)	71 (52,6%)	0,127 (0,899)* 0,296 (0,863)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	38 (45,8%)	61 (46,2%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	1 (1,2%)	3 (2,2%)	
<b>Пол (мушки)</b>		50 (60,2%)	78 (57,8%)	0,047 (0,828)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	51 (61,4%)	88 (65,2%)	0,331 (0,848)**
	<b>да</b>	10 (12,0%)	14 (10,4%)	
	<b>бивши пушачи</b>	22 (26,5%)	33 (24,4%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		25 (78,1%)	44 (93,6%)	2,850 (0,081)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	5 (15,6%)	8 (17,0%)	0,297 (0,766)* 0,097 (0,952)**
	<b>10-20 (2)</b>	20 (62,5%)	30 (63,8%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	7 (21,9%)	9 (19,1%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		65 (78,3%)	79 (58,5%)	<b>8,121 (0,004)**</b>
<b>Број кафа/дневно</b>		1,83±0,80	2,13±0,61	<b>2,625 (0,009)*</b>
<b>Место становања (село)</b>		38 (46,3%)	55 (40,7%)	0,445 (0,505)**
<b>С ким живи (сам)</b>		14 (16,9%)	45 (33,3%)	<b>6,250 (0,012)**</b>
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	20 (24,1%)	31 (23,0%)	0,590 (0,555)* 4,564 (0,207)**
	<b>основно (1)</b>	16 (19,3%)	41 (30,4%)	
	<b>средње (2)</b>	32 (38,6%)	37 (27,4%)	
	<b>високо (3)</b>	15 (18,1%)	26 (19,3%)	

\* Ман-Витнијев  $U$  тест;

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

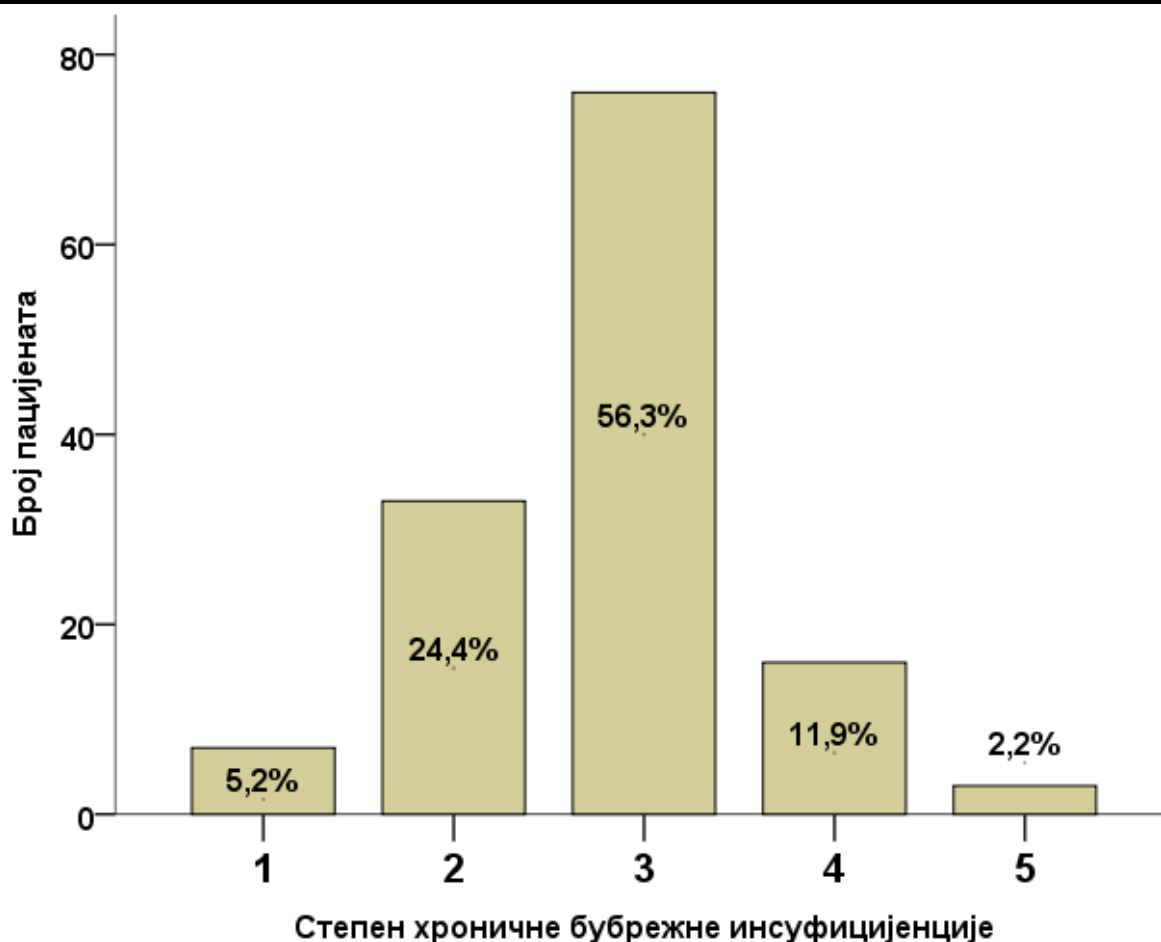
Пацијенти на хемодијализи су чешће били хоспитализовани ( $Z=3,069$ ,  $p<0,01$ ), са дужим трајањем хоспитализације ( $Z=1,964$ ,  $p<0,05$ ). Према мишљењу пацијената, лекари у дневној болници чешће дају информације о лековима и интеракцијама лекова ( $\chi^2=36,866$ ,  $p<0,001$ ). Пацијенти на хемодијализи просечно имају хемодијализу  $2,82\pm 0,39$  пута недељно (81,9% ових пацијената се дијализира три пута недељно). Хемодијализна процедура просечно траје  $3,92\pm 0,27$  часа (у највећем броју случајева (83,1%) терапија траје 4 ч). Укупно 49 пацијената (22,5%) је на овом виду терапије краће од 5 година, док је њих 25 (11,5%) на хемодијализи 5-10 година. Што се тиче пацијената испитиваних у дневној болници, највећи број пацијената (56,3%) је био са трећим стадијумом ХБИ, 24,4% са другим стадијумом, а 11,9% са трећим стадијумом ХБИ, 5,2% са почетом ХБИ, први стадијум и 2,2% са петим стадијумом ХБИ (Графикон 1).

ТАБЕЛА 2. БРОЈ, ДУЖИНА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		Хемодијализа	Дневна болница	$Z(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>		52 (62,7%)	82 (60,7%)	0,019 (0,890)**
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>		31 (37,3%)	48 (35,6%)	0,015 (0,903)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>		20 (24,1%)	91 (67,4%)	<b>36,866 (0,000)**</b>
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>		$0,42\pm 0,76$	$0,13\pm 0,38$	<b>3,069 (0,002)*</b>
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>		24 (28,9%)	16 (11,9%)	<b>8,883 (0,003)*</b>
<b>Дужина хоспитализације</b>	<b>до 5 дана (1)</b>	7 (30,4%)	9 (56,3%)	<b>1,964 (0,050)*</b> 4,230 (0,121)**
	<b>6-10 дана (2)</b>	9 (39,1%)	6 (37,5%)	
	<b>преко 10 дана (3)</b>	7 (30,4%)	1 (6,3%)	
<b>Број сати на хемодијализи</b>		$3,91\pm 0,28$		
<b>Број хемодијализа недељно (3)</b>		68 (81,9%)		
<b>Број година на хемодијализи</b>	<b>до 5 год. (1)</b>	49 (59,0%)		
	<b>5-10 год. (2)</b>	25 (30,1%)		
	<b>преко 10 год. (3)</b>	9 (10,8%)		

\* Ман-Витнијев  $U$  тест

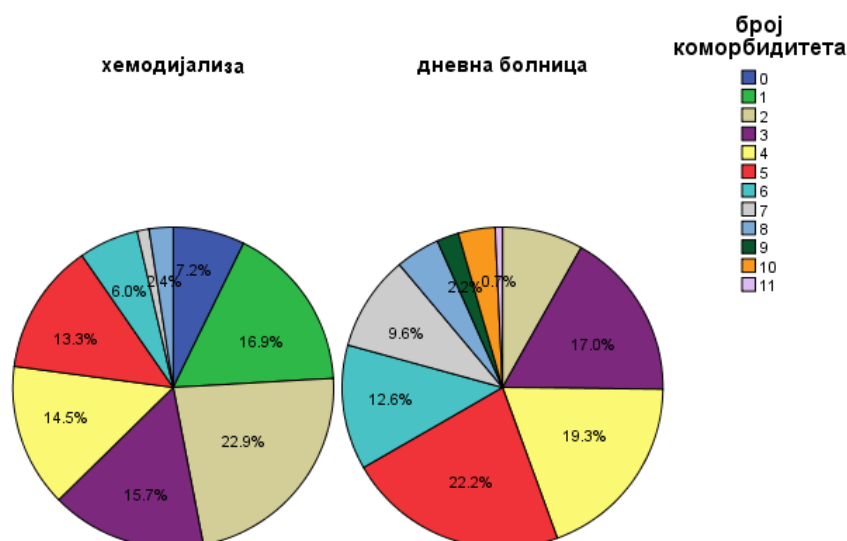
\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће



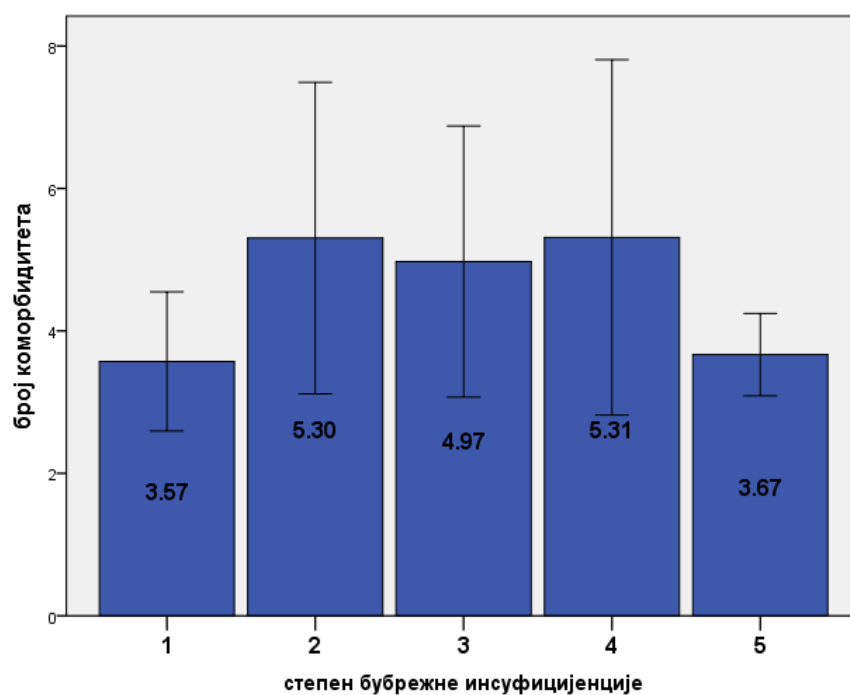
Графикон 1. ПОДЕЛА ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДРУГЕ ГРУПЕ ПРЕМА СТЕПЕНУ БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

### 5.1.1. Преваленција коморбидитета и најчешћи коморбидитети код пацијената

Пацијенти на хемодијализи су просечно имали  $2,98 \pm 1,90$  коморбидитета. Шесторо пацијената (7,2%) није имало ниједан коморбидитет, док је максималан број био 8 код два пацијента (2,4%). Пацијенти из дневне болнице су имали значајно већи број коморбидитета ( $t=7,310$ ,  $p<0,001$ ). Просечан број је износио  $4,99 \pm 2,02$ , при чему ниједан пацијент није био без коморбидитета, а максималан број, код једног пацијента (0,7%), износио је 11 (Графикон 2).



Графикон 2. Број коморбидитета код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом



Графикон 3. Број коморбидитета код пацијената из друге групе у односу на степен бубрежне инсуфицијенције

У Табели 3 су приказани најчешћи коморбидитети по студијским групама. У обе студијске групе доминирале су кардиоваскуларне болести, с тим што су знатно чешће ( $\chi^2=17,437, p<0,001$ ) биле код пацијената из дневне болнице (98,5%) у поређењу са пацијентима на хемодијализи (81,9%). Иако су се значајно разликовале инциденције појединих коморбидитета између ове две групе пацијената, слична је била

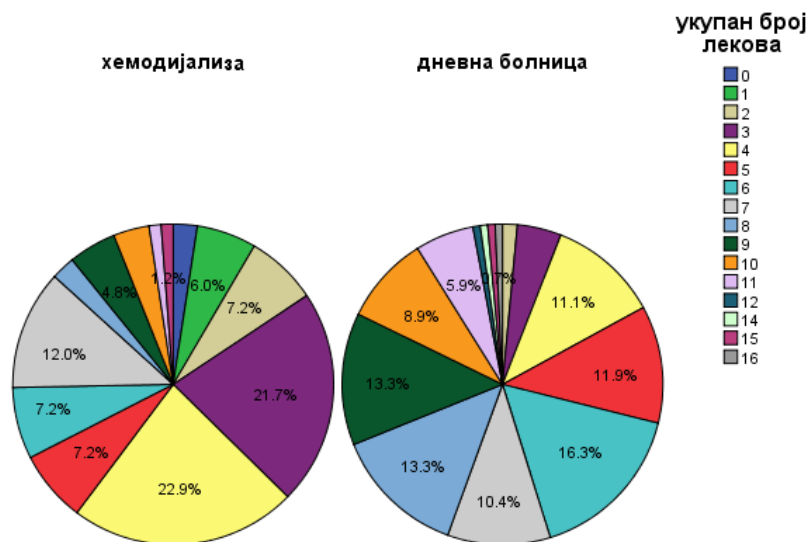
фреквенција јављања дислипидемије, акутног инфаркта миокарда, стабилне ангине пекторис, анемија и улкусне болести.

ТАБЕЛА 3. НАЈЧЕШЋИ КОМОРБИДИТЕТИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХБИ

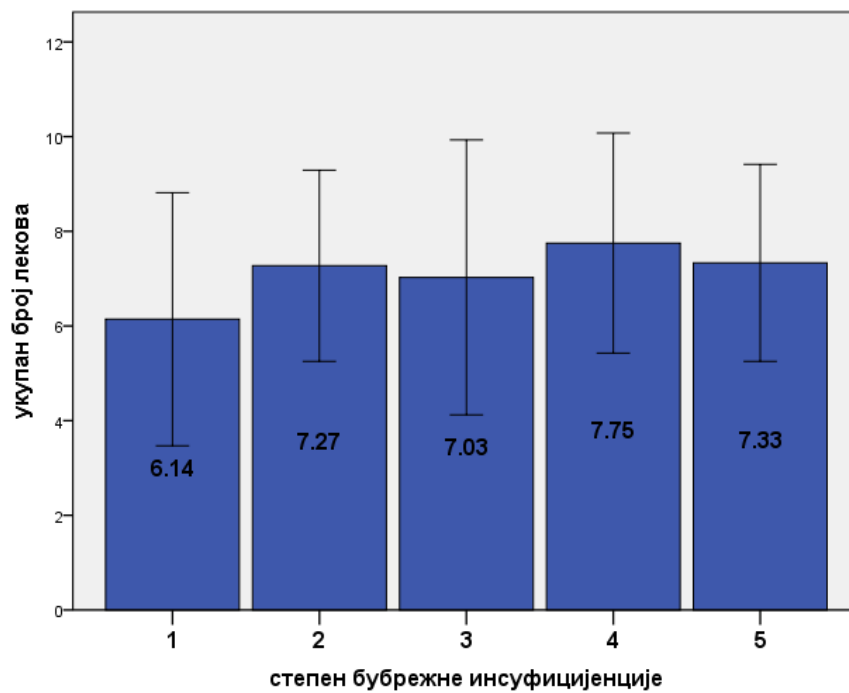
Хемодијализа	$N$ (%) $\chi^2$ ( $p$ ) (vs. Дневна болница)	Дневна болница	$N$ (%) $\chi^2$ ( $p$ ) (vs. Хемодијализа)
Дислипидемија	15 (18,1%) 1,979 (0,160)	Артеријска хипертензија	<b>131 (97,0%)</b> <b>144,741 (0,000)</b>
Артеријска хипертензија	<b>14 (16,9%)</b> <b>144,741 (0,000)</b>	Дијабетес мелитус	<b>54 (40,0%)</b> <b>11,760 (0,001)</b>
Дијабетес мелитус	<b>14 (16,9%)</b> <b>11,760 (0,001)</b>	Гојазност	<b>47 (34,8%)</b> <b>26,570 (0,000)</b>
Опстипација	<b>12 (14,5%)</b> <b>3,525 (0,060)</b>	Цисте бубрега	<b>39 (28,9%)</b> <b>27,268 (0,000)</b>
Акутни инфаркт миокарда	<b>11 (13,3%)</b> <b>1,806 (0,179)</b>	Дислипидемија	37 (27,4%) 1,979 (0,160)
Реуматоидни артритис	<b>11 (13,3%)</b> <b>10,689 (0,001)</b>	Аритмије	<b>28 (20,7%)</b> <b>10,995 (0,000)</b>
Анемија	10 (12,0%) 0,000 (1,000)	Акутни инфаркт миокарда	29 (21,5%) 1,806 (0,179)
Улкусна болест	8 (9,6%) 3,214 (0,062)	Стабилна ангина пекторис	23 (17,0%) 2,522 (0,112)
Стабилна ангина пекторис	7 (8,4%) 2,522 (0,112)	Гихт	<b>23 (17,0%)</b> <b>7,584 (0,002)</b>
НСV+	7 (8,4%) 3,214 (0,062)	Хиперплазија простате	<b>21 (15,6%)</b> <b>4,826 (0,016)</b>

### 5.1.2. Најчешће прописивани лекови

Постојала је статистички значајна разлика ( $t=6,554$ ,  $p<0,001$ ) у броју лекова прописаних пацијентима који су лечени хемодијализом и испитивани у дневној болници. У групи пацијената на хемодијализи просечан број прописаних лекова био је  $4,71\pm 2,72$  (максимално 15), док је у другој групи просечан број износио  $7,13\pm 2,61$  (максимално 16) (Графикон 4). Најчешће прописивани лекови су приказани у Табели 4. Више од половине пацијената на хемодијализи је примало калцијум-карбонат (89,2%), АСЕ инхибиторе (67,5%) и бета-блокаторе (56,6%). Поред бета-блокатора (83,7%), већини пацијената из дневне болнице били су прописани ацетилсалицилна киселина (57,8%), блокатори калцијумових канала (53,3%) и диуретици Хенлеове петље (50,4%). Дужина трајања терапије била је статистички значајно већа код пацијената лечених у дневној болници ( $Z=3,193$ ,  $p<0,001$ ).



ГРАФИКОН 4. БРОЈ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА БУБРЕЖНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ



ГРАФИКОН 5. БРОЈ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДРУГЕ ГРУПЕ У ОДНОСУ НА СТЕПЕН БУБРЕЖНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

ТАБЕЛА 4. НАЈЧЕШЋЕ ПРОПИСИВАНИ ЛЕКОВИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХБИ

Хемодијализа	$N$ (%) $\chi^2$ ( $p$ ) (vs. Дневна болница)	Дневна болница	$N$ (%) $\chi^2$ ( $p$ ) (vs. Хемодијализа)
Калцијум карбонат	<b>74 (89,2%)</b> <b>178,259 (0,000)</b>	Бета-блокатори	<b>113 (83,7%)</b> <b>17,937 (0,000)</b>
АСЕ инхибитори	<b>56 (67,5%)</b> <b>24,887 (0,000)</b>	Ацетилсалицилна киселина	<b>78 (57,8%)</b> <b>19,004 (0,000)</b>
Бета-блокатори	<b>47 (56,6%)</b> <b>17,937 (0,000)</b>	Блокатори калцијумових канала	72 (53,3%) 0,594 (0,441)
Блокатори калцијумових канала	39 (47,0%) 0,594 (0,441)	Диуретици Хенлеове петље	<b>68 (50,4%)</b> <b>25,051 (0,000)</b>
Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)	<b>35 (42,2%)</b> <b>26,320 (0,000)</b>	Тиазидни диуретици	<b>67 (49,6%)</b> <b>57,162 (0,000)</b>
Бензодиазепини	23 (27,7%) 0,071 (0,791)	АСЕ инхибитори	<b>43 (31,9%)</b> <b>24,887 (0,000)</b>
Ацетилсалицилна киселина	<b>22 (26,5%)</b> <b>19,004 (0,000)</b>	Орални антидијабетици	<b>43 (31,9%)</b> <b>22,950 (0,000)</b>
Комплекс витамина Бе	<b>18 (21,7%)</b> <b>15,759 (0,000)</b>	Бензодиазепини	41 (30,4%) 0,071 (0,791)

У обе групе пацијената имали смо случајеве и контроле, где су случајеви били пацијенти који имају потенцијално неадекватно прописивање лекова (*PIP*), а контроле пацијенти без *PIP*-а. Присуство или одсуство потенцијално неодговарајућег прописивања лекова утврђивано је помоћу *Beers*, *STOPP* и *START* критеријума. Док *Beers* критеријум има и препоруке које се односе конкретно на старије пацијенте са бубрежном инсуфицијенцијом, *STOPP* и *START* критеријуми се односе на старију популацију уопште. Стога смо користили опште форме ова два критеријума за утврђивање *PIP*-а, али када је анализиран сваки појединачни *PIP*, узели смо у обзир препоруке за администрацију лекова код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом из *The Renal Drug Handbook, 4th edition, 2014. (144)*.

## 5.2. *Beers* критеријум

### 5.2.1. Укупна преваленција *PIP*-а и лек-лек интеракције према *Beers*-у

Број пацијената са потенцијално неодговарајуће прописаним леком, или лековима, није се значајно разликовао између пацијената са ХБИ лечених на хемодијализи и испитиваних у дневној болници ( $\chi^2=0,000$ ,  $p=1,000$ ) (Табела 5). У првој групи пацијената *PIP* је забележен код њих 27 (32,5%), а у другој групи код 44

болесника (32,6%). Број *PIP*-а код једног болесника био је максимално четири, код једног болесника леченог на хемодијализи. Није утврђена статистички значајна разлика у броју *PIP*-а између ове две студијске групе ( $Z=0,764$ ,  $p=0,445$ ), мада је просечан број *PIP*-а био нешто већи код пацијената на хемодијализи ( $1,44\pm 0,80$ ) у поређењу са пацијентима из дневне болнице ( $1,27\pm 0,54$ ). Најчешће потенцијално неодговарајуће прописани лекови (Табела 6) су из групе бензодиазепина, код 41 пацијента (18,8%), НСАИЛ (7,3%), дигоксин (3,7%) и метилдопа (3,7%). Осим у случају НСАИЛ, који су се чешће јављали као *PIP* код пацијената на хемодијализи ( $\chi^2=5,559$ ,  $p<0,05$ ), фреквенца јављања потенцијално неодговарајућег прописивања појединих лекова или група лекова била је слична у две испитиване групе пацијената са ХБИ.

ТАБЕЛА 5. ПРЕВАЛЕНЦИЈА *PIP*-А ПРЕМА *BEERS*-У

		Хемодијализа	Дневна болница	$Z (p)^*$ или $\chi^2 (p)^{**}$
<b><i>PIP</i> (да)</b>		27 (32,5%)	44 (32,6%)	0,000 (1,000)**
<b><i>PIP</i> (N)</b>		1,44±0,80	1,27±0,54	0,764 (0,445)*
<b><i>PIP</i> (N)</b>	<b>0</b>	56 (67,5%)	91 (67,4%)	1,980 (0,739)**
	<b>1</b>	19 (22,9%)	34 (25,2%)	
	<b>2</b>	5 (6,0%)	8 (5,9%)	
	<b>3</b>	2 (2,4%)	2 (1,5%)	
	<b>4</b>	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
<b>Интеракције (да)</b>		2 (2,4%)	12 (8,9%)	2,593 (0,086)**
<b><i>PIP</i> + интеракције</b>		2 (2,4%)	4 (3,0%)	
<b><i>PIP</i> +/- интеракције</b>		27 (32,5%)	52 (38,5%)	0,560 (0,454)**
<b><i>PIP</i> +/- интеракције (N)</b>		1,52±1,01	1,31±0,54	0,448 (0,654)*
<b><i>PIP</i> +/- интеракције (N)</b>	<b>0</b>	56 (67,5%)	83 (61,5%)	4,655 (0,459)**
	<b>1</b>	19 (22,9%)	38 (28,1%)	
	<b>2</b>	5 (6,0%)	12 (8,9%)	
	<b>3</b>	1 (1,2%)	2 (1,5%)	
	<b>4</b>	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
	<b>5</b>	1 (1,2%)	0 (0,0%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Када су у питању лек-лек интеракције дефинисане *Beers* критеријумима, примена два или више лекова који би могли да интерагују утврђена је код два пацијента (2,4%) на хемодијализи и код 12 пацијената испитиваних у дневној болници (8,9%), без статистички значајне разлике између ове две студијске групе ( $\chi^2=2,593$ ,  $p=0,086$ ). Комбинација *ACE* инхибитора и амилорида прописана је код 6 пацијената (2,8%), док су комбинације амјорадона и варфарина, односно варфарина и НСАИЛ, биле прописане код четири болесника у првој групи и четири у другој групи (1,8%) (Табела 7). У првој групи пацијената укупно су била два (2,4%) пацијента и са



потенцијално неогдварајуће прописаним леком и са могућим интеракцијама, док их је у другој групи укупно било четири (3,0%).

ТАБЕЛА 6. НАЈЧЕШЋЕ ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОГДВАРАЈУЋЕ ПРОПИСАНИ ЛЕКОВИ ПРЕМА BEERS-У

	<b>Хемодијализа N (%)</b>	<b>Дневна болница N (%)</b>
1.	Бензодиазепини 14 (16,9%)	Бензодиазепини 27 (20,0%)
2.	Нестероидни антиинфламаторни лекови 11 (13,3%)	Дигоксин 8 (5,9%)
3.	Метилдопа 8 (9,6%)	Нестероидни антиинфламаторни лекови 5 (3,7%)
4.	3-лекови 2 (2,4%)	Ергот алкалоиди 3 (2,2%)
5.	Ацетилсалицилна киселина 1 (1,2%)	Селективни инхибитори преузимања серотонина 3 (2,2%)
6.	Ергот алкалоиди 1 (1,2%)	Инхибитори протонске пумпе 3 (2,2%)
7.	Селективни инхибитори преузимања серотонина 1 (1,2%)	3 - лекови 2 (1,5%)
8.	Тиклопидин 1 (1,2%)	Ацетилсалицилна киселина 1 (0,7%)
9.		Теофилин 1 (0,7%)
10.		H1-антихистаминици 1 (0,7%)
11.		Вазодилататори 1 (0,7%)
12.		Спиринолактон 1 (0,7%)

ТАБЕЛА 7. ЛЕК-ЛЕК ИНТЕРАКЦИЈЕ ПРЕМА BEERS-У

	<b>Хемодијализа N (%)</b>	<b>Дневна болница N (%)</b>
1.	варфарин + нестероидни антиинфламаторни лекови 2 (2,4%)	АСЕ инхибитор + амилорид 6 (4,4%)
2.		амјодарон + варфарин 4 (3,0%)
3.		варфарин + нестероидни антиинфламаторни лекови 2 (1,5%)

### 5.2.2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према Beers критеријуму код пацијената на хемодијализи

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев  $U$  тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке (Табела 8). Такође, квалитет комуникације између лекара и пацијената није био статистички значајан (Табела 9). Број и дужина хоспитализација, као ни дужина хемодијализе, нису били од статистичког значаја за појаву  $PIP$ -а (Табела 9).

ТАБЕЛА 8. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ ПРЕМА BEERS-У

		$PIP$ (да)	$PIP$ (не)	$Z(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$
<b>Старост (год.)</b>		74,33±5,13	73,71±6,15	0,737 (0,461)*
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	12 (44,4%)	32 (57,1%)	1,871 (0,392)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	15 (55,6%)	23 (41,1%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	0 (0,0%)	1 (1,8%)	
<b>Пол (мушки)</b>		15 (55,6%)	35 (62,5%)	0,134 (0,714)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	18 (66,7%)	33 (58,9%)	0,898 (0,638)**
	<b>да</b>	2 (7,4%)	8 (14,3%)	
	<b>бивши пушачи</b>	7 (25,9%)	15 (26,8%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		7 (77,8%)	18 (78,3%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	2 (22,2%)	3 (13,0%)	0,997 (0,319)*
	<b>10-20 (2)</b>	6 (66,7%)	14 (60,9%)	1,047 (0,593)**
	<b>преко 20 (3)</b>	1 (11,1%)	6 (26,1%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		18 (66,7%)	47 (83,9%)	2,261 (0,133)**
<b>Број кафа/дневно</b>		1,89±0,96	1,81±0,74	1,777 (0,076)*
<b>Место становања (село)</b>		10 (37,0%)	28 (50,9%)	0,899 (0,343)**
<b>С ким живи (сам)</b>		6 (22,2%)	8 (14,3%)	0,350 (0,554)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	7 (25,9%)	13 (23,2%)	0,833 (0,405)*
	<b>основно (1)</b>	3 (11,1%)	13 (23,2%)	2,830 (0,419)**
	<b>средње (2)</b>	10 (37,0%)	22 (39,3%)	
	<b>високо (3)</b>	7 (25,9%)	8 (14,3%)	

\* Ман-Витнијев  $U$  тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

ТАБЕЛА 9. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, ДУЖИНУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
Пацијент чита упутство о леку (да)		16 (59,3%)	36 (64,3%)	0,041 (0,840)**
Пацијент поставља питања о леку (да)		11 (40,7%)	20 (35,7%)	0,041 (0,840)**
Лекар даје информације о леку (да)		9 (33,3%)	11 (19,6%)	1,193 (0,275)**
Број хоспитализација у протеклих годину дана		0,37±0,79	0,46±0,74	0,829 (0,407)*
Хоспитализација у протеклих годину дана		6 (22,2%)	18 (32,1%)	0,456 (0,499)*
Дужина хоспитализације	до 5 дана (1)	3 (60,0%)	4 (23,5%)	1,169 (0,243)* 2,432 (0,296)**
	6-10 дана (2)	1 (20,0%)	8 (47,1%)	
	преко 10 дана (3)	1 (20,0%)	5 (29,4%)	
Број сати на хемодијализи		3,92±0,25	3,91±0,30	0,149 (0,881)*
Број хемодијализа недељно (3)		22 (81,5%)	46 (82,1%)	0,000 (1,000)**
Број година на хемодијализи	до 5 год. (1)	16 (59,3%)	33 (58,9%)	0,200 (0,842)* 0,601 (0,740)**
	5-10 год. (2)	9 (33,3%)	16 (28,6%)	
	преко 10 год. (3)	2 (7,4%)	7 (12,5%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Пацијенти са већим бројем коморбидитета чешће су узимали потенцијално неодговарајуће прописане лекове ( $t=3,504$ ,  $p<0,001$ ) (Табела 10). Ова појава је била чешћа код оболелих од анемија ( $\chi^2=5,462$ ,  $p<0,05$ ) и реуматоидног артритиса ( $\chi^2=4,076$ ,  $p<0,05$ ). Неодговарајуће прописивање лекова било је чешће и код пацијената на интензивнијој политерапији ( $t=5,612$ ,  $p<0,001$ ), и то дужи низ година ( $Z=1,976$ ,  $p<0,05$ ), нарочито они који узимају комплексе витамина Бе ( $\chi^2=6,973$ ,  $p<0,01$ ).

ТАБЕЛА 10. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>t</i> ( <i>p</i> )**
<b>Број коморбидитета</b>	4,28±1,81	2,62±1,78	<b>3,504 (0,001)**</b>
<b>Анемија</b>	7 (25,9%)	3 (5,4%)	<b>5,462 (0,019)*</b>
<b>Артеријска хипертензија</b>	6 (22,2%)	8 (14,3%)	0,350 (0,554)*
<b>Стабилна ангина пекторис</b>	4 (14,8%)	3 (5,4%)	1,063 (0,303)*
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	5 (18,5%)	6 (10,7%)	0,406 (0,524)*
<b>Вртоглавица</b>	5 (18,5%)	0 (0,0%)	<b>8,006 (0,005)*</b>
<b>Хиперлипидемија</b>	7 (25,9%)	8 (14,3%)	0,974 (0,324)*
<b>Хипертриглицеридемија</b>	5 (18,5%)	0 (0,0%)	<b>8,006 (0,005)*</b>
<b>Опстипација</b>	5 (18,5%)	7 (12,5%)	0,158 (0,691)*
<b>Улкусна болест</b>	4 (14,8%)	4 (7,1%)	0,508 (0,476)*
<b>HCV +</b>	7 (25,9%)	10 (17,9%)	0,317 (0,573)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	6 (22,2%)	8 (14,3%)	0,350 (0,554)*
<b>Дијабетесна ретинопатија</b>	4 (14,8%)	0 (0,0%)	5,786 (0,016)*
<b>Реуматоидни артритис</b>	7 (25,9%)	4 (7,1%)	<b>4,076 (0,043)*</b>
<b>Хиперплазија простате</b>	0 (0,0%)	4 (7,1%)	0,768 (0,381)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 11. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>Z</i> ( <i>p</i> )**	
<b>Број лекова (N)</b>	5,39±3,40	4,52±2,50	<b>5,612 (0,000)**</b>	
<b>Дужина лечења</b>	<b>(0)</b>	1 (3,7%)	6 (10,7%)	3,954 (0,266)*
	<b>(1)</b>	4 (14,8%)	15 (26,8%)	<b>1,976 (0,048)**</b>
	<b>(2)</b>	3 (11,1%)	8 (14,3%)	
	<b>(3)</b>	19 (70,4%)	27 (48,2%)	
<b>Калцијум карбонат</b>	23 (85,2%)	51 (91,1%)	0,186 (0,666)*	
<b>АСЕ инхибитори</b>	18 (66,7%)	38 (67,9%)	0,000 (1,000)*	
<b>Бета-блокатори</b>	16 (59,3%)	31 (55,4%)	0,010 (0,921)*	
<b>Блокатори калцијумових канала</b>	15 (55,6%)	24 (42,9%)	0,725 (0,395)*	
<b>Метилдопа</b>	8 (29,6%)	0 (0,0%)	<b>15,118 (0,000)*</b>	
<b>Молсидомин</b>	4 (14,8%)	2 (3,6%)	1,962 (0,161)*	
<b>Триметазидин</b>	4 (14,8%)	3 (5,4%)	1,063 (0,303)*	
<b>Дуго-делујући нитрати</b>	4 (14,8%)	10 (17,9%)	0,001 (0,973)*	
<b>Нестероидни антиинфламаторни лекови</b>	16 (59,3%)	19 (33,9%)	3,811 (0,051)*	
<b>Бензодиазепини</b>	15 (55,6%)	8 (14,3%)	<b>13,497 (0,000)*</b>	
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>	9 (33,3%)	13 (23,2%)	0,509 (0,476)*	
<b>Комплекс витамина Бе</b>	11 (40,7%)	7 (12,5%)	<b>6,973 (0,008)*</b>	
<b>Фолна киселина</b>	2 (7,4%)	9 (16,1%)	0,555 (0,456)*	
<b>Диуретици Хенлеове петље</b>	4 (14,8%)	9 (16,1%)	0,000 (1,000)*	
<b>Винпоцетин</b>	5 (18,5%)	1 (1,8%)	<b>5,315 (0,021)*</b>	
<b>Инхибитори протонске пумпе</b>	2 (7,4%)	5 (8,9%)	0,000 (1,000)*	

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов *t* тест независних узорака\*\*\* Ман-Витнијев *U* тест

ТАБЕЛА 12. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	$R^2$	$B$	$SE$	$Wald$	$p$	$HR$	95% $CI (HR)$
<b>ГИТ нежељени ефекти</b>	0,086-0,119	1,430	0,531	7,239	<b>0,007</b>	<b>4,178</b>	1,474-11,838
<b>Алергија</b>	0,057-0,080	1,814	0,874	4,308	<b>0,038</b>	<b>6,136</b>	1,106-34,034
<b>Анемија</b>	0,078-0,109	1,822	0,738	6,090	<b>0,014</b>	<b>6,183</b>	1,455-26,281
<b>Реуматоидни артритис</b>	0,061-0,085	1,515	0,680	4,968	<b>0,026</b>	<b>4,550</b>	1,201-17,244
<b>Број коморбидитета</b>	0,302-0,421	0,847	0,196	18,709	<b>0,000</b>	<b>2,333</b>	1,589-3,425
<b>Комплекс витамина Бе</b>	0,093-0,130	1,571	0,563	7,796	<b>0,005</b>	<b>4,812</b>	1,597-14,500
<b>Бензодиазепини</b>	0,165-0,230	2,015	0,544	13,723	<b>0,000</b>	<b>7,500</b>	2,583-21,779
<b>Винпоцетин</b>	0,083-0,115	2,526	1,124	5,048	<b>0,025</b>	<b>12,500</b>	1,381-113,177
<b>НСАИЛ</b>	0,056-0,078	1,041	0,483	4,651	<b>0,031</b>	<b>2,833</b>	1,100-7,296
<b>Број лекова</b>	0,382-0,534	0,787	0,173	20,744	<b>0,000</b>	<b>2,197</b>	1,566-3,082

ТАБЕЛА 13. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	$B$	$SE$	$Wald$	$p$	$HR$	95% $CI (HR)$
<b>Бензодиазепини</b>	1,823	0,725	6,333	<b>0,012</b>	<b>6,201</b>	<b>1,497-25,685</b>
<b>Број лекова</b>	0,810	0,196	17,130	<b>0,000</b>	<b>2,249</b>	<b>1,532-3,301</b>

Укључивањем свих ових 10 независних променљивих, методом постепене мултиваријантне логистичке регресије, добијен је статистички значајан модел ( $\chi^2=46,823$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 43,1-60,1% варијансе фреквенце потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената на хемодијализи. Независну статистичку значајност имају само две променљиве – комедикација бензодиазепинима и укупан број лекова. Пацијенти којима су прописани бензодиазепини имају 6 пута већи ризик од потенцијално неадекватног прописивања ( $p<0,05$ ). Сваки додатно прописан лек повећава ризик два пута ( $p<0,001$ ).

### 5.2.3. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према Beers критеријуму код пацијената испитиваних у дневној болници

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев  $U$  тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке (Табела 14). Такође, квалитет комуникације између лекара и пацијената није био статистички значајан (Табела 15). Потенцијално неодговарајуће

прописивање лекова је било чешће код пацијената који нису били хоспитализовани у протеклих годину дана ( $\chi^2=4,017$ ,  $p<0,05$ ), односно код оних који су имали мањи број хоспитализација ( $Z=2,219$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 15).

ТАБЕЛА 14. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		73,96±5,41	73,99±6,03	0,026 (0,980)***
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	29 (55,8%)	42 (50,69%)	0,756 (0,450)* 2,059 (0,357)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	23 (44,2%)	38 (45,8%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	0 (0,0%)	3 (3,6%)	
<b>Пол (мушки)</b>		25 (48,1%)	53 (63,9%)	2,648 (0,104)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	32 (61,5%)	56 (67,5%)	0,496 (0,780)**
	<b>да</b>	6 (11,5%)	8 (9,6%)	
	<b>бивши пушачи</b>	14 (26,9%)	19 (22,9%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		19 (95,0%)	25 (92,6%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	6 (30,0%)	2 (7,4%)	1,651 (0,099)* 4,184 (0,123)**
	<b>10-20 (2)</b>	11 (55,0%)	19 (70,4%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	3 (15,0%)	6 (22,2%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		18 (34,6%)	38 (45,8%)	1,215 (0,270)**
<b>Број кафа/дневно</b>		2,06±0,55	2,18±0,65	0,861 (0,392)***
<b>Место становања (село)</b>		30 (57,7%)	50 (60,2%)	0,013 (0,910)**
<b>С ким живи (сам)</b>		33 (63,5%)	57 (68,7%)	0,192 (0,662)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	15 (28,8%)	16 (19,3%)	1,810 (0,070)* 5,649 (0,130)**
	<b>основно (1)</b>	19 (36,5%)	22 (26,5%)	
	<b>средње (2)</b>	9 (17,3%)	28 (33,7%)	
	<b>високо (3)</b>	9 (17,3%)	17 (20,5%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

ТАБЕЛА 15. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *BEERS*-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, СТЕПЕН ХБИ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
Пацијент чита упутство о леку (да)	28 (53,8%)	54 (65,1%)	1,249 (0,264)**
Пацијент поставља питања о леку (да)	20 (38,5%)	28 (33,7%)	0,140 (0,709)**
Лекар даје информације о леку (да)	35 (67,3%)	56 (67,5%)	0,000 (1,000)**
Степен ХБИ	2,73±0,74	2,87±0,76	0,974 (0,332)***
Број хоспитализација у протеклих годину дана	0,06±0,31	0,18±0,42	<b>2,219 (0,026)*</b>
Хоспитализација у протеклих годину дана	2 (3,8%)	14 (16,9%)	<b>4,017 (0,045)**</b>

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова било је чешће код пацијената са већим бројем коморбидитета ( $t=2,094$ ,  $p<0,05$ ) и код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа ( $\chi^2=6,968$ ,  $p<0,01$ ) (Табела 16), као и код пацијената на интензивнијој политерапији ( $t=4,982$ ,  $p<0,001$ ). Ови пацијенти су чешће узимали бензодиазепине ( $\chi^2=23,885$ ,  $p<0,001$ ) и дигоксин ( $\chi^2=4,450$ ,  $p<0,05$ ).

ТАБЕЛА 16. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *BEERS*-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>t</i> ( <i>p</i> )**
Број коморбидитета	5,48±2,37	4,69±1,72	<b>2,094 (0,039)**</b>
Хронична опструктивна болест плућа	12 (23,1%)	5 (6,0%)	<b>6,968 (0,008)*</b>
Анемија	6 (11,5%)	10 (12,0%)	0,000 (1,000)*
Миокардиопатија	6 (11,5%)	1 (1,2%)	<b>5,001 (0,025)*</b>
Стабилна ангина пекторис	13 (25,0%)	10 (12,0%)	2,933 (0,087)*
Акутни инфаркт миокарда	13 (25,0%)	16 (19,3%)	0,328 (0,567)*
Аритмије	12 (23,1%)	16 (19,3%)	0,097 (0,755)*
Гојазност	21 (40,4%)	26 (31,3%)	0,791 (0,374)*
Хиперлипидемија	16 (30,8%)	21 (25,3%)	0,245 (0,621)*
Калкулоза жучне кесе	11 (21,2%)	10 (12,0%)	1,384 (0,239)*
Дијабетес мелитус	20 (38,5%)	34 (41,0%)	0,012 (0,914)*
Хипотиреозидизам	9 (17,3%)	9 (10,8%)	0,664 (0,415)*
Гихт	8 (15,4%)	15 (18,1%)	0,029 (0,866)*
Цистична болест бубрега	17 (32,7%)	22 (26,5%)	0,333 (0,564)*
Хиперплазија простате	7 (13,5%)	14 (16,9%)	0,083 (0,774)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 17. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА BEERS-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>Z</i> ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Број лекова (<i>N</i>)</b>		8,60±2,52	6,22±2,22	<b>5,748 (0,000)***</b>
<b>Дужина лечења</b>	<b>(1)</b>	3 (5,8%)	8 (9,6%)	0,860 (0,650)*
	<b>(2)</b>	10 (19,2%)	18 (21,7%)	0,851 (0,395)**
	<b>(3)</b>	39 (75,0%)	57 (68,7%)	
<b>АСЕ инхибитори</b>		16 (30,8%)	27 (32,5%)	0,001 (0,981)*
<b>Бета-блокатори</b>		46 (88,5%)	67 (80,7%)	0,894 (0,345)*
<b>Блокатори калцијумових канала</b>		26 (50,0%)	46 (55,4%)	0,191 (0,662)*
<b>Антиаритмик</b>		11 (21,2%)	7 (8,4%)	3,443 (0,064)*
<b>Дигоксин</b>		8 (15,4%)	3 (3,6%)	<b>4,450 (0,035)*</b>
<b>Статини</b>		17 (32,7%)	22 (26,5%)	0,333 (0,564)*
<b>Антикоагуланс</b>		14 (26,9%)	12 (14,5%)	2,443 (0,118)*
<b>Бензодиазепини</b>		29 (55,8%)	12 (14,5%)	<b>23,885 (0,000)*</b>
<b>Аминофилин</b>		8 (15,4%)	6 (7,2%)	1,495 (0,222)*
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>		31 (59,6%)	47 (56,6%)	0,027 (0,870)*
<b>Тиазидни диуретици</b>		25 (49,6%)	42 (50,6%)	0,012 (0,913)*
<b>Диуретици Хенлеове петље</b>		29 (55,8%)	39 (47,0%)	0,6669 (0,414)*
<b>Спиринолактон</b>		15 (28,8%)	13 (15,7%)	2,626 (0,105)*
<b>Орални антидијабетици</b>		16 (30,8%)	27 (32,5%)	0,001 (0,981)*
<b>Инхибитори протонске пумпе</b>		13 (25,0%)	16 (19,3%)	0,328 (0,567)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 18. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ ПРЕМА BEERS-У

	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i> ( <i>HR</i> )
<b>Гвожђе</b>	0,031-0,043	-0,078	0,039	4,014	<b>0,045</b>	<b>0,925</b>	0,858-0,998
<b>ХОБП</b>	0,059-0,080	1,543	0,567	7,416	<b>0,006</b>	<b>4,680</b>	1,541-14,211
<b>Миокардиопатија</b>	0,051-0,069	2,370	1,096	4,678	<b>0,031</b>	<b>10,696</b>	1,249-91,598
<b>Број коморбидитета</b>	0,036-0,049	0,197	0,090	4,758	<b>0,029</b>	<b>1,217</b>	1,020-1,453
<b>Амјодарон</b>	0,032-0,043	1,069	0,521	4,213	<b>0,040</b>	<b>2,913</b>	1,049-8,085
<b>Дигоксин</b>	0,042-0,057	1,579	0,703	5,049	<b>0,025</b>	<b>4,848</b>	1,224-19,214
<b>Бензодиазепини</b>	0,174-0,236	2,010	0,419	23,027	<b>0,000</b>	<b>7,460</b>	3,283-16,952
<b>Број лекова</b>	0,196-0,266	0,432	0,093	21,794	<b>0,000</b>	<b>1,541</b>	1,285-1,847



ТАБЕЛА 19. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ ПРЕМА BEERS-У

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<b>95% CI (HR)</b>
<b>Бензодиазепини</b>	1,825	0,725	6,333	<b>0,012</b>	<b>6,201</b>	<b>1,497-26,685</b>
<b>Број лекова</b>	0,810	0,196	17,130	<b>0,000</b>	<b>2,249</b>	<b>1,532-3,301</b>

Униваријантном логистичком регресијом издвојено је 8 независних варијабли које могу имати улогу у предвиђању потенцијално неадекватног прописивања лекова према *Beers* критеријуму код пацијената са различитим степенима ХБИ испитиваних у дневној болници. Постепеном мултиваријантном логистичком регресијом добијен је модел ( $\chi^2=64,037$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 38,0-51,5% варијанси зависних променљивих и садржи четири независне променљиве. Оболели од ХОБП имају 4,5 пута ( $p<0,05$ ) већи ризик од потенцијално неадекватног прописивања лекова. Пацијенти којима је прописан дигоксин имају 4,6 пута већи ризиик ( $p<0,05$ ). Прописивање лекова из групе бензодиазепина повећава могућност *PIP*-а скоро 13 пута ( $p<0,001$ ). Сваки додатно прописан лек повећава ризик 1,6 пута ( $p<0,001$ ).

### 5.3. *START* критеријум

#### 5.3.1. Укупна преваленција и најчешћи *PPO* према *START* критеријуму

Учесталост потенцијално неадекватног прописивања лекова према *START* критеријуму није се статистички значајно разликовала између пацијената на хемодијализи и пацијената испитиваних у дневној болници ( $\chi^2=2,492$ ,  $p=0,114$ ). У првој групи, код 18 пацијената (21,7%) је уочено да индикован лек није прописан, док је у другој групи одсуство индикованог лека у прописаној терапији уочено код 44 пацијента (32,6%). Међу пацијентима на хемодијализи максималан број непрописаних, а индикованих лекова износио је три, код укупно четири пацијента (4,8%). У другој групи је, такође, максималан број непрописаних, а индикованих лекова износио три, што је забележено само код два пацијента (1,5%). Статистички, број *PPO*-а према *START* критеријуму био је већи код пацијената на хемодијализи ( $2,11\pm 0,58$ ) у поређењу са пацијентима испитиваних у дневној болници ( $1,36\pm 0,57$ ), ( $t=4,632$ ,  $p<0,001$ ). Потенцијално неадекватно прописивање се најчешће односило на статине, код 54 пацијента (24,8%), и антиагрегационе лекове, код 24 пацијента (11,0%). Код чак 21

пацијента (38,9%) ниједан од ова два лека није био прописан. У знатно мањем броју случајева нису били прописани, и поред индикација, лекови из групе *ACE* инхибитора или инхибитора ангиотензинских рецептора, затим бета-блокатори, калцијум или витамин Де, и у по једном случају антидепресиви и инхибитори протонске пумпе. Када су у питању статини, није било разлике у потенцијално неадекватном прописивању између две испитиване групе ( $\chi^2=0,443$ ,  $p=0,506$ ). Међутим, потенцијално неодговарајуће прописивање антиагрегационих лекова било је чешће код пацијената на хемодијализи ( $\chi^2=5,710$ ,  $p<0,05$ ).

ТАБЕЛА 20. БРОЈ ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА ПРЕМА *START* КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХБИ

	Хемодијализа	Дневна болница	$t(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$
<b>PIP (да)</b>	18 (21,7%)	44 (32,6%)	2,492 (0,114)**
<b>PIP (N)</b>	2,11±0,58	1,36±0,57	<b>4,632 (0,000)*</b>
<b>PIP (N)</b>	<b>0</b>	65 (78,3%)	<b>18,128 (0,000)**</b>
	<b>1</b>	2 (2,4%)	
	<b>2</b>	12 (14,5%)	
	<b>3</b>	4 (4,8%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

ТАБЕЛА 21. НАЈЧЕШЋЕ ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСАНИ ЛЕКОВИ ПРЕМА *START* КРИТЕРИЈУМУ

	Хемодијализа N (%)	Дневна болница N (%)
<b>1.</b>	Статини 18 (21,7%)	Статини 36 (26,7%)
<b>2.</b>	Антиагрегациони лекови 15 (18,1%)	Антиагрегациони лекови 9 (6,7%)
<b>3.</b>	<i>ACE</i> инхибитори или антагонисти ангиотензинских рецептора 2 (2,4%)	<i>ACE</i> инхибитори или антагонисти ангиотензинских рецептора 6 (4,4%)
<b>4.</b>	Бета-блокатори 1 (1,2%)	Бета-блокатори 4 (3,0%)
<b>5.</b>	Антидепресиви 1 (1,2%)	Калцијум или витамин Де 4 (3,0%)
<b>6.</b>	Инхибитори протонске пумпе 1 (1,2%)	

### 5.3.2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према *START* критеријуму код пацијената на хемодијализи

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев *U* тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у

појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке. Једино је утврђено да је *PIP* био чешћи код пацијената који су дали податак да пију кафу ( $\chi^2=5,403$ ,  $p<0,05$ ) и да пију већи број кафа у току дана ( $t=2,258$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 22). Такође, потенцијално неодговарајуће прописивање лекова било је чешће код пацијената који не читају упутство за лек ( $\chi^2=4,325$ ,  $p<0,05$ ). Осим тога, пацијенти код којих је утврђен *PIP* имали су мањи број хоспитализација у протеклих годину дана ( $Z=4,609$ ,  $p<0,001$ ), али дужег трајања ( $\chi^2=9,684$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 23).

ТАБЕЛА 22. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *START*-У У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСKE ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		74,89±6,51	73,65±5,63	0,737 (0,461)*
<b>Старост</b>	до 74 год. (1)	8 (44,4%)	36 (55,4%)	0,750 (0,453)* 1,075 (0,584)**
	75-84 год. (2)	10 (55,6%)	28 (43,1%)	
	преко 85 год. (3)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	
<b>Пол (мушки)</b>		13 (72,2%)	37 (56,9%)	0,813 (0,367)**
<b>Пушење цигарета</b>	не	13 (72,2%)	38 (58,5%)	1,291 (0,524)**
	да	2 (11,1%)	8 (12,3%)	
	бивши пушачи	3 (16,7%)	19 (29,2%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		5 (100,0%)	20 (74,1%)	0,489 (0,484)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	до 10 (1)	0 (0,0%)	5 (18,5%)	0,512 (0,609)* 1,226 (0,542)**
	10-20 (2)	4 (80,0%)	16 (59,3%)	
	преко 20 (3)	1 (20,0%)	6 (22,2%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		10 (55,6%)	55 (84,6%)	<b>5,403 (0,020)**</b>
<b>Број кафа/дневно</b>		1,44±0,51	1,15±0,36	<b>2,258 (0,034)***</b>
<b>Место становања (село)</b>		11 (64,7%)	27 (41,5%)	2,052 (0,152)**
<b>С ким живи (сам)</b>		2 (11,1%)	12 (18,5%)	0,145 (0,703)**
<b>Образовање</b>	без (0)	5 (27,8%)	15 (23,1%)	1,628 (0,104)* 5,352 (0,148)**
	основно (1)	5 (27,8%)	11 (16,9%)	
	средње (2)	8 (44,4%)	24 (36,9%)	
	високо (3)	0 (0,0%)	15 (23,1%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 23. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *START*-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, ДУЖИНУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>		7 (38,9%)	45 (69,2%)	<b>4,325 (0,038)**</b>
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>		6 (33,3%)	25 (38,5%)	0,015 (0,902)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>		6 (33,3%)	14 (21,5%)	0,524 (0,469)**
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>		1,00±0,00	1,63±0,60	<b>4,609 (0,000)*</b>
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>		5 (27,8%)	19 (29,2%)	0,000 (1,000)**
<b>Дужина хоспитализације</b>	<b>до 5 дана (1)</b>	0 (0,0%)	7 (10,8%)	0,599 (0,549)*
	<b>6-10 дана (2)</b>	1 (5,6%)	8 (12,3%)	<b>9,684 (0,021)**</b>
	<b>преко 10 дана (3)</b>	4 (22,2%)	2 (3,1%)	
<b>Број сати на хемодијализи</b>		3,90±0,26	3,91±0,29	0,729 (0,466)*
<b>Број хемодијализа недељно (3)</b>		13 (72,2%)	55 (84,6%)	0,745 (0,388)**
<b>Број година на хемодијализи</b>	<b>до 5 год. (1)</b>	13 (72,2%)	36 (55,4%)	1,313 (0,189)*
	<b>5-10 год. (2)</b>	4 (22,2%)	21 (32,3%)	<b>1,746 (0,418)**</b>
	<b>преко 10 год. (3)</b>	1 (5,6%)	8 (12,3%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Пацијенти са већим бројем коморбидитета су чешће имали *PPO* према *START*-у, односно лек им није био прописан а да су имали индикацију за тај лек ( $t=3,504$ ,  $p<0,001$ ) (Табела 24). Ова појава је била чешћа код оболелих од акутног инфаркта миокарда ( $\chi^2=10,446$ ,  $p<0,001$ ), односно након перкутане коронарне интервенције ( $\chi^2=10,718$ ,  $p<0,001$ ), можданог удара ( $\chi^2=14,620$ ,  $p<0,001$ ) и дијабетеса мелитуса ( $\chi^2=36,242$ ,  $p<0,001$ ). Укупан број *PPO* се није статистички разликовао између ове две групе ( $t=0,963$ ,  $p=0,336$ ), као ни дужина лечења ( $Z=1,273$ ,  $p=0,203$ ). Међутим, ови пацијенти су чешће узимали бензодиазепине ( $\chi^2=4,368$ ,  $p<0,05$ ), оралне антидијабетике ( $\chi^2=6,965$ ,  $p<0,01$ ) и инсулин ( $\chi^2=10,824$ ,  $p<0,001$ ).

ТАБЕЛА 24. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или $t (p)^{**}$
<b>Број коморбидитета</b>	4,28±1,81	2,62±1,77	<b>3,504 (0,001)**</b>
<b>Артеријска хипертензија</b>	4 (22,2%)	10 (15,4%)	0,109 (0,741)*
<b>Перкутана коронарна интервенција</b>	4 (22,2%)	0 (0,0%)	<b>10,718 (0,001)*</b>
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	7 (38,9%)	4 (6,2%)	<b>10,446 (0,001)*</b>
<b>Мождани удар</b>	5 (27,8%)	0 (0,0%)	<b>14,620 (0,000)*</b>
<b>Опстипација</b>	4 (22,2%)	8 (12,3%)	0,462 (0,497)*
<b>HCV+</b>	4 (22,2%)	13 (20,0%)	0,000 (1,000)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	12 (66,7%)	2 (3,1%)	<b>36,242 (0,000)*</b>
<b>Дијабетесна ретинопатија</b>	3 (16,7%)	1 (1,5%)	<b>4,122 (0,042)*</b>

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака

ТАБЕЛА 25. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или $Z (p)^{**}$
<b>Број лекова (N)</b>		5,39±3,40	4,52±2,50	0,963 (0,336)
<b>Дужина лечења</b>	<b>(0)</b>	1 (5,6%)	6 (9,2%)	2,346 (0,504)* 1,273 (0,203)**
	<b>(1)</b>	2 (11,1%)	17 (26,2%)	
	<b>(2)</b>	3 (16,7%)	8 (12,3%)	
	<b>(3)</b>	12 (66,7%)	34 (52,3%)	
<b>Калцијум-карбонат</b>		15 (83,3%)	59 (90,8%)	0,221 (0,639)*
<b>АСЕ инхибитори</b>		15 (83,3%)	41 (63,1%)	1,793 (0,181)*
<b>Бета-блокатори</b>		10 (55,6%)	37 (56,9%)	0,000 (1,000)*
<b>Блокатори калцијумових канала</b>		11 (61,1%)	28 (43,1%)	1,188 (0,276)*
<b>Дуго-делујући нитрати</b>		4 (22,2%)	10 (15,4%)	0,109 (0,741)*
<b>Нестероидни антиинфламаторни лекови</b>		6 (33,3%)	29 (44,6%)	0,346 (0,556)*
<b>Бензодиазепини</b>		9 (50,0%)	14 (21,5%)	<b>4,368 (0,037)*</b>
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>		4 (22,2%)	18 (27,7%)	0,027 (0,870)*
<b>Орални антидијабетици</b>		3 (16,7%)	0 (0,0%)	<b>6,965 (0,008)*</b>
<b>Инсулин</b>		5 (27,8%)	1 (1,5%)	<b>10,824 (0,001)*</b>

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака\*\*\* Ман-Витнијев  $U$  тест

ТАБЕЛА 26. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА *PPO*-А ПРЕМА *START*-У КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
<b>Конзумирање кафе</b>	0,073-0,112	1,482	0,586	6,396	<b>0,011</b>	<b>4,400</b>	1,396-13,871
<b>Пацијент чита упутство о леку</b>	0,063-0,097	1,263	0,553	5,212	<b>0,022</b>	<b>3,536</b>	1,196-10,455
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	0,122-0,188	2,273	0,707	10,326	<b>0,001</b>	<b>9,705</b>	2,427-38,812
<b>Дијабетес мелитус</b>	0,340-0,525	4,143	0,875	22,413	<b>0,000</b>	<b>63,000</b>	11,335-350,157
<b>Дијабетесна ретинопатија</b>	0,064-0,099	2,549	1,190	4,591	<b>0,032</b>	<b>12,800</b>	1,243-131,817
<b>Број коморбидитета</b>	0,123-0,189	0,484	0,159	9,237	<b>0,002</b>	<b>1,622</b>	1,187-2,216
<b>Бензодиазепини</b>	0,062-0,095	1,293	0,560	5,335	<b>0,021</b>	<b>3,643</b>	1,216-10,911
<b>Инсулин</b>	0,129-0,199	3,203	1,137	7,939	<b>0,005</b>	<b>24,615</b>	2,651-228,528

ТАБЕЛА 27. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПРЕМА *START*-У КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
<b>Дијабетес мелитус</b>	4,143	0,875	22,413	<b>0,000</b>	<b>63,000</b>	<b>11,335-350,157</b>

Укључивањем свих ових 8 независних променљивих, методом постепене мултиваријантне логистичке регресије, добијен је статистички значајан модел ( $\chi^2=34,550$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 34,0-52,5% варијанси фреквенце потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената на хемодијализи. Независну статистичку значајност има само дијабетес мелитус. Пацијенти оболели од дијабетеса мелитуса имају чак 63 пута већи ризик од потенцијално неадекватног прописивања ( $p<0,001$ ).

### 5.3.3. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према *START* критеријуму код пацијената испитиваних у дневној болници

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев *U* тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке, осим у случају старости, где је утврђено да је потенцијално неодговарајуће прописивање чешће код старијих пацијената ( $t=2,731$ ,  $p<0,01$ ), и у

случајевима испитивања начина живота, јер је ова појава чешћа код оних који живе сами ( $\chi^2=7,085$ ,  $p<0,01$  (Табела 28). Такође, квалитет комуникације између лекара и пацијената није био статистички значајан, као ни степен ХБИ или учесталост хоспитализација (Табела 29).

ТАБЕЛА 28. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		75,89±5,44	73,05±5,74	<b>2,731 (0,007)***</b>
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	17 (38,6%)	54 (59,3%)	<b>2,183 (0,029)*</b> 5,212 (0,074)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	26 (59,1%)	35 (38,5%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	1 (2,3%)	2 (2,2%)	
<b>Пол (мушки)</b>		25 (56,8%)	53 (58,2%)	0,000 (1,000)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	26 (59,1%)	62 (68,1%)	3,651 (0,161)**
	<b>да</b>	3 (6,8%)	11 (12,1%)	
	<b>бивши пушачи</b>	15 (34,1%)	18 (19,8%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		18 (100,0%)	26 (89,7%)	0,635 (0,426)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	2 (11,1%)	6 (20,7%)	1,395 (0,163)* 1,014 (0,602)**
	<b>10-20 (2)</b>	13 (72,2%)	17 (58,6%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	3 (16,7%)	6 (20,7%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		28 (63,6%)	51 (56,0%)	0,426 (0,514)**
<b>Број кафа/дневно</b>		2,04±0,69	2,18±0,56	0,986 (0,327)***
<b>Место становања (село)</b>		17 (38,6%)	38 (41,8%)	0,025 (0,874)**
<b>С ким живи (сам)</b>		22 (50,0%)	23 (25,3%)	<b>7,085 (0,008)**</b>
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	9 (20,5%)	22 (24,2%)	0,323 (0,746)* 1,332 (0,722)**
	<b>основно (1)</b>	16 (36,4%)	25 (27,5%)	
	<b>средње (2)</b>	12 (27,3%)	25 (27,5%)	
	<b>високо (3)</b>	7 (15,9%)	19 (20,9%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 29. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, СТЕПЕН ХБИ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>t</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>	31 (70,5%)	51 (56,0%)	2,014 (0,156)**
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>	13 (29,5%)	35 (38,5%)	0,677 (0,411)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>	29 (65,9%)	62 (68,1%)	0,004 (0,950)**
<b>Степен ХБИ</b>	2,89±0,62	2,78±0,87	0,816 (0,416)*
<b>Степен ХБИ</b>	<b>1</b>	1 (2,3%)	5,217 (0,266)**
	<b>2</b>	8 (18,2%)	
	<b>3</b>	30 (68,2%)	
	<b>4</b>	5 (11,4%)	
	<b>5</b>	0 (0,0%)	
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>	0,11±0,32	0,14±0,41	0,415 (0,679)*
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>	5 (11,4%)	11 (12,1%)	0,000 (1,000)**

\* Студентов *t* тест независних узорака

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Појава *PPO*-а била је чешћа код пацијената са већим бројем коморбидитета ( $t=3,631$ ,  $p<0,001$ ), пре свега код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа ( $\chi^2=7,354$ ,  $p<0,01$ ), акутног инфаркта миокарда ( $\chi^2=7,312$ ,  $p<0,01$ ), стабилне ангине пекторис ( $\chi^2=8,598$ ,  $p<0,01$ ) и конгестивне срчане инсуфицијенције ( $\chi^2=7,104$ ,  $p<0,01$ ) (Табела 30). Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова није доведено у статистички значајну везу са бројем прописаних лекова ( $t=1,210$ ,  $p=0,229$ ). Ови пацијенти су чешће узимали дигоксин ( $\chi^2=10,882$ ,  $p<0,001$ ), триметазидин ( $\chi^2=9,015$ ,  $p<0,01$ ), дуго-делујуће нитрате ( $\chi^2=9,015$ ,  $p<0,01$ ), аминофилин ( $\chi^2=8,842$ ,  $p<0,01$ ), диуретике Хенлеове петље ( $\chi^2=3,842$ ,  $p<0,05$ ), спиронолактон ( $\chi^2=8,333$ ,  $p<0,01$ ), антикоагулансе ( $\chi^2=5,477$ ,  $p<0,05$ ), фолну киселину ( $\chi^2=4,452$ ,  $p<0,05$ ) и препарате гвожђа ( $\chi^2=7,534$ ,  $p<0,01$ ), а ређе блокаторе калцијумових канала ( $\chi^2=10,892$ ,  $p<0,001$ ) и статине ( $\chi^2=13,925$ ,  $p<0,001$ ).



ТАБЕЛА 30. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>t</i> ( <i>p</i> )**
<b>Број коморбидитета</b>	5,86±2,05	4,57±1,88	<b>3,631 (0,000)**</b>
<b>Хронична опструктивна болест плућа</b>	11 (25,0%)	6 (6,6%)	<b>7,354 (0,006)*</b>
<b>Анемија</b>	8 (18,2%)	8 (8,8%)	1,685 (0,194)*
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	16 (36,4%)	13 (14,3%)	<b>7,312 (0,007)*</b>
<b>Стабилна ангина пекторис</b>	14 (31,8%)	9 (9,9%)	<b>8,598 (0,003)*</b>
<b>Конгестивна срчана инсуфицијенција</b>	6 (13,6%)	1 (1,1%)	<b>7,104 (0,008)*</b>
<b>Аритмије</b>	12 (27,3%)	16 (17,6%)	1,156 (0,282)*
<b>Гојазност</b>	19 (43,2%)	28 (30,8%)	1,504 (0,220)*
<b>Хиперлипидемија</b>	12 (27,3%)	25 (27,5%)	0,000 (1,000)*
<b>Калкулоза жучне кесе</b>	7 (15,9%)	14 (15,4%)	0,000 (1,000)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	14 (31,8%)	40 (44,0%)	1,350 (0,245)*
<b>Дијабетесна нефропатија</b>	4 (9,1%)	11 (12,1%)	0,052 (0,820)*
<b>Хипотиреоидизам</b>	6 (13,6%)	12 (13,2%)	0,000 (1,000)*
<b>Гихт</b>	12 (27,3%)	11 (12,1%)	3,824 (0,051)*
<b>Цистична болест бубрега</b>	10 (22,7%)	29 (31,9%)	0,802 (0,370)*
<b>Хиперплазија простате</b>	9 (20,5%)	12 (13,2%)	0,704 (0,402)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 31. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА START-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>Z</i> ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Број лекова (<i>N</i>)</b>		7,52±2,40	6,95±2,69	1,210 (0,229)***
<b>Дужина лечења</b>	<b>(1)</b>	4 (9,1%)	7 (7,7%)	0,891 (0,641)*
	<b>(2)</b>	11 (25,0%)	17 (18,7%)	0,886 (0,375)**
	<b>(3)</b>	29 (65,9%)	67 (73,6%)	
<b>АСЕ инхибитори</b>		9 (20,5%)	34 (37,47%)	3,166 (0,075)*
<b>Бета-блокатори</b>		35 (79,5%)	78 (85,7%)	0,437 (0,509)*
<b>Блокатори калцијумових канала</b>		14 (31,8%)	58 (63,7%)	<b>10,892 (0,001)*</b>
<b>Антиаритмик</b>		8 (18,2%)	10 (11,0%)	0,778 (0,378)*
<b>Антагонисти ангиотензинских рецептора</b>		7 (15,9%)	9 (9,9%)	0,533 (0,465)*
<b>Дигоксин</b>		9 (20,5%)	2 (2,2%)	<b>10,882 (0,001)*</b>
<b>Триметазидин</b>		11 (25,0%)	5 (5,5%)	<b>9,015 (0,003)*</b>
<b>Дуго-делујући нитрати</b>		15 (34,1%)	10 (11,0%)	<b>9,015 (0,003)*</b>
<b>Статини</b>		3 (6,8%)	36 (39,6%)	<b>13,925 (0,000)*</b>
<b>Аминофилин</b>		10 (22,7%)	4 (4,4%)	<b>8,842 (0,003)*</b>
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>		22 (5,0%)	56 (61,5%)	1,180 (0,277)*
<b>Тиазидни диуретици</b>		17 (38,6%)	50 (54,9%)	2,537 (0,111)*
<b>Диуретици Хенлеове петље</b>		28 (63,6%)	40 (44,0%)	<b>3,842 (0,050)*</b>
<b>Спиринолактон</b>		16 (36,4%)	12 (13,2%)	<b>8,333 (0,004)*</b>
<b>Антикоагуланс</b>		14 (31,8%)	12 (13,2%)	<b>5,477 (0,019)*</b>
<b>Тамсулосин</b>		6 (13,6%)	5 (5,5%)	1,652 (0,199)*
<b>Инхибитори протонске пумпе</b>		14 (31,8%)	15 (16,5%)	3,276 (0,070)*
<b>Фолна киселина</b>		9 (20,5%)	6 (6,6%)	<b>4,452 (0,035)*</b>
<b>Препарати гвожђа</b>		11 (25,0%)	6 (6,6%)	<b>7,534 (0,006)*</b>
<b>Левотироксин</b>		7 (15,9%)	10 (11,0%)	0,282 (0,595)*
<b>Бензодиазепини</b>		17 (38,6%)	24 (26,4%)	1,569 (0,210)*
<b>Алопуринол</b>		10 (22,7%)	11 (12,1%)	1,810 (0,179)*
<b>Орални антидијабетици</b>		9 (20,5%)	34 (37,4%)	3,166 (0,075)*
<b>Нестероидни антиинфламаторни лекови</b>		5 (11,4%)	10 (11,0%)	0,000 (1,000)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 32. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА *PPO*-А ПРЕМА *START*-У КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	$R^2$	$B$	$SE$	$Wald$	$p$	$HR$	95% $CI$ ( $HR$ )
Старост	0,053-0,073	0,089	0,034	6,856	<b>0,009</b>	<b>1,093</b>	1,023-1,168
С ким живи (с неким)	0,057-0,080	-1,084	0,386	7,882	<b>0,005</b>	<b>0,338</b>	0,159-0,721
Хронична опструктивна болест плућа	0,061-0,085	1,552	0,547	8,041	<b>0,005</b>	<b>4,722</b>	1,615-13,807
Стабилна ангина пекторис	0,068-0,095	1,447	0,478	9,185	<b>0,002</b>	<b>4,252</b>	1,668-10,841
Конгестивна срчана инсуфицијенција	0,064-0,090	2,654	1,097	5,850	<b>0,016</b>	<b>14,211</b>	1,654-122,080
Акутни инфаркт миокарда	0,059-0,082	1,232	0,434	8,077	<b>0,004</b>	<b>3,429</b>	1,466-8,019
Остеопороза	0,034-0,048	1,741	0,858	4,115	<b>0,043</b>	<b>5,705</b>	1,061-30,687
Гихт	0,033-0,047	1,003	0,467	4,618	<b>0,032</b>	<b>2,727</b>	1,092-6,810
Број коморбидитета	0,086-0,120	0,325	0,098	10,954	<b>0,001</b>	<b>1,3684</b>	1,142-1,678
Антагонисти калцијумових канала	0,087-0,122	-1,326	0,390	11,546	<b>0,001</b>	<b>0,266</b>	0,124-0,571
Диуретици Хенлеове петље	0,034-0,047	0,803	0,378	4,510	<b>0,034</b>	<b>2,231</b>	1,064-4,680
Спиринолактон	0,066-0,092	1,325	0,441	9,039	<b>0,003</b>	<b>3,762</b>	1,586-8,923
Антикоагуланс	0,045-0,063	1,122	0,448	6,275	<b>0,012</b>	<b>3,072</b>	1,277-7,393
Аминофилин	0,071-0,099	1,856	0,625	8,811	<b>0,033</b>	<b>6,397</b>	1,878-21,786
Дигоксин	0,088-0,123	2,437	0,807	9,127	<b>0,003</b>	<b>11,443</b>	2,354-55,626
Триметазидин	0,072-0,100	1,746	0,577	9,162	<b>0,002</b>	<b>5,733</b>	1,851-17,762
Инхибитори протонске пумпе	0,029-0,040	0,861	0,430	4,012	<b>0,045</b>	<b>2,364</b>	1,019-5,488
Фолна киселина	0,039-0,054	1,293	0,564	5,254	<b>0,022</b>	<b>3,643</b>	1,206-11,004
Препарати гвожђа	0,061-0,085	1,552	0,547	8,041	<b>0,005</b>	<b>4,722</b>	1,615-13,807
Дуго-делујући нитрати	0,071-0,098	1,433	0,462	9,613	<b>0,002</b>	<b>4,190</b>	1,694-1,363
Статини	0,126-0,176	-2,191	0,635	11,893	<b>0,001</b>	<b>0,112</b>	0,032-0,388

ТАБЕЛА 33. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА *PPO*-А ПРЕМА *START*-У КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
<b>Старост</b>	0,176	0,087	4,131	<b>0,042</b>	<b>1,193</b>	<b>1,006-1,413</b>
<b>Стабилна ангина пекторис</b>	3,948	1,579	6,241	<b>0,012</b>	<b>51,835</b>	<b>2,347-1144,844</b>
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	4,769	2,164	4,855	<b>0,028</b>	<b>117,758</b>	<b>1,694-8188,123</b>
<b>Остеопороза</b>	5,6930	1,679	11,241	<b>0,001</b>	<b>278,800</b>	<b>10,371-7495,109</b>
<b>Гихт</b>	2,983	1,197	6,206	<b>0,013</b>	<b>19,742</b>	<b>1,889-206,315</b>
<b>Спиринолактон</b>	3,703	1,193	9,634	<b>0,002</b>	<b>40,588</b>	<b>3,915-420,746</b>
<b>Аминофилин</b>	3,527	1,38	6,524	<b>0,011</b>	<b>34,022</b>	<b>2,272-509,471</b>
<b>Дигоксин</b>	3,642	1,304	7,802	<b>0,005</b>	<b>38,180</b>	<b>2,964-491,795</b>
<b>Триметазидин</b>	4,285	1,632	6,897	<b>0,009</b>	<b>72,585</b>	<b>2,965-1776,850</b>
<b>Препарати гвожђа</b>	3,160	1,161	7,415	<b>0,006</b>	<b>23,573</b>	<b>2,424-229,222</b>
<b>Статини</b>	-11,689	3,397	11,841	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000-0,007</b>

Коришћењем униваријантне логистичке регресије издвојена је 21 независна променљива која може имати улогу у предвиђању потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената са ХБИ испитиваних у дневној болници. Након укључивања свих ових варијабли, добијен је статистички значајан мултиваријантни модел ( $\chi^2=120,528$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 59,0-82,3% варијанси зависни променљивих. Независну прогностичку вредност задржало је 11 променљивих. Са сваком годином старости, ризик од појаве *PIP*-а повећава се 1,2 пута ( $p<0,05$ ). Оболели од стабилне ангине пекторис имају 52 пута већи ризик ( $p<0,05$ ), од акутног инфаркта миокарда 118 пута већи ризик ( $p<0,05$ ), остеопорозе 279 пута већи ризик ( $p<0,001$ ), а од гихта 20 пута већи ризик од потенцијално неодговарајућег прописивања лекова ( $p<0,05$ ). Пацијенти који су на терапији спинолактоном имају 41 пута већи ризик ( $p<0,01$ ), аминофилином 34 пута ( $p<0,05$ ), дигоксином 38 пута ( $p<0,01$ ), триметазином 73 пута ( $p<0,01$ ), а препаратима гвожђа 26 пута већи ризик ( $p<0,01$ ). Насупрот томе, пацијенти којима су прописани статини имају значајно мањи ризик од потенцијално неодговарајућег прописивања лекова према *START*-у ( $p<0,001$ ).

#### 5.4. *STOPP* критеријум

##### 5.4.1. Укупна преваленција и најчешћи *PIM* према *STOPP* критеријуму

Учесталост потенцијално неадекватног прописивања лекова према *STOPP* критеријуму се није статистички значајно разликовала између пацијената на

хемодијализи и испитиваних у дневној болници ( $\chi^2=0,032$ ,  $p=0,859$ ). У првој групи, код 32 пацијента (38,6%), уочено је да је прописан лек који није индикован, док је у другој групи прописивање неиндикованог лека уочено код 55 пацијената (40,7%). Међу пацијентима на хемодијализи максималан број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова износио је четири код једног пацијента (1,2%). У другој групи, максималан број износио је три, такође код једног пацијента (0,7%). Статистички, број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова према *STOPP* критеријуму се није разликовао код пацијената на хемодијализи ( $1,34\pm 0,70$ ) у поређењу са пацијентима леченим у дневној болници ( $1,15\pm 0,40$ ), ( $Z=1,496$ ,  $p=0,135$ ). Потенцијално неадекватно прописивање се најчешће односило на бензодиазепине, код 34 пацијента (15,6%), без статистички значајне разлике између две испитиване групе ( $\chi^2=0,000$ ,  $p=1,000$ ). У групи пацијената на хемодијализи, после бензодиазепина, најчешћи потенцијално неодговарајуће прописани лекови су били ацетилсалицилна киселина и антагонисти калцијумових канала. У групи из дневне болнице то су били тиазидни диуретици, дигоксин, нестероидни антиинфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина.

ТАБЕЛА 33. БРОЈ ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА ПРЕМА *STOPP* КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХБИ

	Хемодијализа	Дневна болница	$Z (p)^*$ или $\chi^2 (p)^{**}$
<b>PIP (да)</b>	32 (38,6%)	55 (40,7%)	0,032 (0,859)**
<b>PIP (N)</b>	$1,34\pm 0,70$	$1,15\pm 0,40$	1,496 (0,135)*
<b>PIP (N)</b>	<b>0</b>	51 (61,4%)	3,198 (0,525)**
	<b>1</b>	24 (28,9%)	
	<b>2</b>	6 (7,2%)	
	<b>3</b>	1 (1,2%)	
	<b>4</b>	1 (1,2%)	
		0 (0,0%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

ТАБЕЛА 34. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСАНИ ЛЕКОВИ ПРЕМА *STOPP* КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХБИ

	Хемодијализа N (%)	Дневна болница N (%)
1.	Бензодиазепини 13 (15,7%)	Бензодиазепини 21 (15,6%)
2.	Ацетилсалицилна киселина 13 (15,7%)	Тиазидни диуретици 10 (7,4%)
3.	Антагонисти калцијумових канала 7 (8,4%)	Дигоксин 8 (5,9%)
4.	Бета-блокатори 3 (3,6%)	Нестероидни антиинфламаторни лекови 6 (4,4%)
5.	Изосорбид мононитрат 2 (2,4%)	Ацетилсалицилна киселина 5 (3,7%)
6.	Нестероидни антиинфламаторни лекови 1 (1,2%)	Бета-блокатори 3 (2,2%)
7.	Диуретици Хенлеове петље 1 (1,2%)	Антагонисти калцијумових канала 2 (1,5%)
8.	Кортикостероиди 1 (1,2%)	АСЕ-инхибитори 2 (1,5%)
9.	Варфарин 1 (1,2%)	Ацетилсалицилна киселина и варфарин 2 (1,5%)
10.		Инхибитори протонске пумпе 2 (1,5%)
11.		H1-антихистаминици 1 (0,7%)
12.		Ипратропиум бромид 1 (0,7%)

#### 5.4.2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према *STOPP* критеријуму код пацијената на хемодијализи

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев *U* тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави *PIP*-а у односу на различите демографске податке. Једино је утврђено да је потенцијално неодговарајуће прописивање било чешће код пацијената који живе у градској средини ( $\chi^2=3,863$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 35). Квалитет комуникације између лекара и пацијента, време и учесталост хемодијализне терапије, као ни број и дужина хоспитализација не утичу на учесталост појаве *PIP*-а (Табела 36).

ТАБЕЛА 35. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		73,53±5,53	74,16±6,02	0,526 (0,599)*
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	16 (50,0%)	28 (54,9%)	0,345 (0,730)*
	<b>75-84 год. (2)</b>	16 (50,0%)	22 (43,0%)	0,919 (0,632)**
	<b>преко 85 год. (3)</b>	0 (0,%)	1 (2,0%)	
<b>Пол (мушки)</b>		16 (50,0%)	34 (66,7%)	1,638 (0,201)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	19 (59,4%)	32 (62,7%)	5,853 (0,054)**
	<b>да</b>	1 (3,1%)	9 (17,6%)	
	<b>бивши пушачи</b>	12 (37,5%)	10 (19,6%)	
<b>Дужина пушачког стажа (преко 10 год.)</b>		10 (76,9%)	15 (78,9%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	0 (0,0%)	5 (26,3%)	4,164 (0,125)**
	<b>10-20 (2)</b>	10 (76,9%)	10 (52,6%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	3 (23,1%)	4 (21,1%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		24 (75,0%)	41 (80,4%)	0,094 (0,759)**
<b>Број кафа/дневно</b>		1,79±0,88	1,85±0,76	0,299 (0,766)***
<b>Место становања (село)</b>		10 (31,3%)	28 (56,0%)	<b>3,863 (0,049)**</b>
<b>С ким живи (сам)</b>		6 (18,8%)	8 (15,7%)	0,004 (0,951)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	10 (31,3%)	10 (19,6%)	0,616 (0,538)*
	<b>основно (1)</b>	5 (15,6%)	11 (21,6%)	1,715 (0,633)**
	<b>средње (2)</b>	11 (34,4%)	12 (41,2%)	
	<b>високо (3)</b>	6 (18,8%)	9 (17,6%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 36. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, ДУЖИНУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
Пацијент чита упутство о леку (да)		20 (62,5%)	32 (62,7%)	0,000 (1,000)**
Пацијент поставља питања о леку (да)		13 (40,6%)	18 (35,3%)	0,065 (0,798)**
Лекар даје информације о леку (да)		10 (31,3%)	10 (19,6%)	0,890 (0,345)**
Број хоспитализација у протеклих годину дана		1,71±0,76	1,41±0,51	0,941 (0,347)*
Хоспитализација у протеклих годину дана		7 (21,9%)	17 (33,3%)	0,760 (0,383)**
Дужина хоспитализације	до 5 дана (1)	3 (9,4%)	4 (7,8%)	0,413 (0,680)*
	6-10 дана (2)	2 (6,3%)	7 (13,7%)	0,782 (0,677)**
	преко 10 дана (3)	2 (6,3%)	4 (7,8%)	
Број сати на хемодијализи		3,93±0,27	3,90±0,30	0,610 (0,542)*
Број хемодијализа недељно (3)		25 (78,1%)	43 (84,3%)	0,177 (0,674)**
Број година на хемодијализи	до 5 год. (1)	21 (65,6%)	28 (54,9%)	1,101 (0,271)*
	5-10 год. (2)	9 (28,1%)	16 (31,4%)	1,465 (0,481)**
	преко 10 год. (3)	2 (6,3%)	7 (13,7%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Пацијенти са већим бројем коморбидитета су чешће узимали потенцијално неодговарајуће прописане лекове ( $t=3,373$ ,  $p<0,001$ ) (Табела 37). Ова појава је била чешћа код оболелих од дијабетесне ретинопатије ( $\chi^2=4,250$ ,  $p<0,05$ ), и са опстипацијом ( $\chi^2=6,170$ ,  $p<0,05$ ). Такође, овим пацијентима је био прописан већи укупан број *PIP*-а ( $Z=3,985$ ,  $p<0,001$ ). Ови пацијенти су чешће узимали бензодиазепине ( $\chi^2=8,055$ ,  $p<0,01$ ) и ацетилсалицилну киселину ( $\chi^2=9,455$ ,  $p<0,01$ ).

ТАБЕЛА 37. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>t</i> ( <i>p</i> )**
Број коморбидитета	3,81±2,07	2,45±1,59	<b>3,373 (0,001)**</b>
Артеријска хипертензија	7 (21,9%)	7 (13,7%)	0,441 (0,507)*
Анемија	5 (15,6%)	5 (9,8%)	0,199 (0,655)*
Хиперлипидемија	6 (18,8%)	9 (17,6%)	0,000 (1,000)*
Реуматоидни артритис	7 (21,9%)	4 (7,8%)	2,258 (0,133)*
Опстипација	9 (27,1%)	3 (5,9%)	<b>6,170 (0,013)*</b>
<i>HCV</i> +	6 (18,8%)	11 (21,6%)	0,001 (0,976)*
Дијабетес мелитус	7 (21,9%)	7 (13,7%)	0,441 (0,507)*
Дијабетесна ретинопатија	4 (12,5%)	0 (0,0%)	<b>4,250 (0,039)*</b>

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов *t* тест независних узорака



ТАБЕЛА 38. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или <i>Z</i> (p)**
Број лекова ( <i>N</i> )		6,19±2,86	3,78±2,19	<b>3,985 (0,000)**</b>
Дужина лечења	(0)	1 (3,1%)	6 (11,8%)	3,927 (0,269)* 0,155 (0,876)**
	(1)	10 (31,3%)	9 (17,6%)	
	(2)	3 (9,4%)	8 (15,7%)	
	(3)	18 (56,3%)	28 (54,9%)	
Препарати калцијума		10 (31,3%)	7 (13,7%)	2,710 (0,100)*
АСЕ инхибитори		20 (62,5%)	36 (70,6%)	0,275 (0,600)*
Бета-блокатори		21 (65,6%)	26 (51,0%)	1,172 (0,279)*
Блокатори калцијумових канала		18 (56,3%)	21 (41,2%)	1,239 (0,266)*
Диуретици Хенлеове петље		7 (21,9%)	6 (11,8%)	0,852 (0,356)*
Нестероидни антиинфламаторни лекови		14 (43,8%)	21 (41,2%)	0,000 (0,998)*
Бензодиазепини		15 (46,9%)	8 (15,7%)	<b>8,055 (0,005)*</b>
Ацетилсалицилна киселина		15 (46,9%)	7 (13,7%)	<b>9,455 (0,002)*</b>
Комплекс витамина Бе		6 (18,8%)	12 (23,5%)	0,058 (0,810)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Студентов *t* тест независних узорака\*\*\* Ман-Витнијев *U* тест

ТАБЕЛА 39. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i> ( <i>HR</i> )
Место становања(град)	0,058-0,079	1,030	0,476	4,678	<b>0,031</b>	<b>2,800</b>	1,101-7,118
Опстипација	0,089-0,121	1,834	0,713	6,614	<b>0,010</b>	<b>6,261</b>	1,547-25,338
Број коморбидитета	0,119-0,162	0,414	0,137	9,088	<b>0,003</b>	<b>1,513</b>	1,156-1,980
Ацетилсалицилна киселина	0,124-0,168	1,713	0,540	10,083	<b>0,001</b>	<b>5,546</b>	1,926-15,967
Молсидомин	0,064-0,087	2,226	1,121	3,941	<b>0,047</b>	<b>9,259</b>	1,029-83,353
Бензодиазепини	0,107-0,146	1,557	0,523	8,851	<b>0,003</b>	<b>4,743</b>	1,701-13,224
Број лекова	0,183-0,248	0,394	0,111	12,518	<b>0,000</b>	<b>1,483</b>	1,192-1,846

ТАБЕЛА 40. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i> ( <i>HR</i> )
Опстипација	2,309	0,832	7,690	<b>0,006</b>	<b>10,059</b>	<b>1,968-51,426</b>
Ацетилсалицилна киселина	1,670	0,664	6,324	<b>0,012</b>	<b>5,311</b>	<b>1,445-19,514</b>
Бензодиазепини	1,413	0,652	4,692	<b>0,030</b>	<b>4,109</b>	<b>1,144-14,759</b>
Број лекова	0,261	0,127	4,241	<b>0,040</b>	<b>1,299</b>	<b>1,012-1,667</b>

Укључивањем свих ових 7 независних променљивих, методом постепене мултиваријантне логистичке регресије, добијен је статистички значајан модел ( $\chi^2=34,737$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 34,5-46,8% варијанси фреквенце потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената на хемодијализи. Независну статистичку значајност имају четири независне варијабле. Пацијенти са опстипацијом имају 10 пута већи ризик од потенцијално неодговарајућег прописивања ( $p<0,01$ ). Они којима је прописана ацетилсалицилна киселина имају 5,3 пута већи ризик ( $p<0,05$ ), а бензодиазепини 4,1 пута већи ризик да је тај или неки други лек потенцијално неодговарајуће прописан ( $p<0,05$ ). Сваки додатно прописан лек повећава ризик 1,3 пута ( $p<0,05$ ).

#### **5.4.3. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према STOPP критеријуму код пацијената испитиваних у дневној болници**

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев  $U$  тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке, осим у случају образовања, где је утврђено да је  $PIP$  чешћи код пацијената нижег степена образовања ( $Z=2,106$   $p<0,05$ ) (Табела 41). Такође, пацијентима који читају упутства о леку се ређе потенцијално неодговарајуће прописују лекови ( $\chi^2=4,490$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 42).

ТАБЕЛА 41. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		73,80±5,23	74,10±6,16	0,304 (0,761)***
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	30 (54,5%)	41 (51,3%)	0,564 (0,573)* 2,131 (0,345)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	25 (45,5%)	36 (45,0%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	0 (0,0%)	3 (3,8%)	
<b>Пол (мушки)</b>		31 (56,4%)	47 (58,8%)	0,010 (0,922)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	38 (69,1%)	50 (62,5%)	0,626 (0,731)**
	<b>да</b>	5 (9,1%)	9 (11,3%)	
	<b>бивши пушачи</b>	12 (21,8%)	21 (26,3%)	
<b>Дужина пушења (преко 10 год.)</b>		16 (94,1%)	28 (93,3%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	2 (11,8%)	6 (20,0%)	0,311(0,756)* 0,654 (0,721)**
	<b>10-20 (2)</b>	12 (70,6%)	18 (60,0%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	3 (17,6%)	6 (20,0%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		32 (58,2%)	47 (58,8%)	0,000 (1,000)**
<b>Број кафа/дневно</b>		2,16±0,57	2,11±0,63	0,356 (0,722)***
<b>Место становања (село)</b>		25 (45,5%)	30 (37,5%)	0,557 (0,456)**
<b>С ким живи (сам)</b>		22 (40,0%)	23 (28,8%)	1,385 (0,239)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	14 (25,5%)	17 (21,3%)	<b>2,106 (0,035)*</b> 6,926 (0,068)**
	<b>основно (1)</b>	22 (40,0%)	19 (23,8%)	
	<b>средње (2)</b>	13 (23,6%)	24 (30,0%)	
	<b>високо (3)</b>	6 (10,9%)	20 (25,0%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 42. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА STOPP-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, СТЕПЕН ХБИ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>t</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>		27 (49,1%)	55 (68,8%)	<b>4,490 (0,034)**</b>
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>		17 (30,9%)	31 (38,8%)	0,566 (0,452)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>		35 (63,6%)	56 (70,0%)	0,346 (0,556)**
<b>Степен ХБИ</b>		2,71±0,81	2,89±0,78	1,287 (0,200)*
<b>Степен ХБИ</b>	<b>1</b>	4 (7,3%)	3 (3,8%)	5,086 (0,279)**
	<b>2</b>	16 (29,1%)	17 (21,3%)	
	<b>3</b>	27 (49,1%)	49 (61,3%)	
	<b>4</b>	8 (14,5%)	8 (10,0%)	
	<b>5</b>	0 (0,0%)	3 (3,8%)	
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>		1,00±0,00	1,17±0,39	0,845 (0,398)***
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>		4 (7,3%)	12 (15,0%)	1,197 (0,274)**

\* Студентов *t* тест независних узорака\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Појава *PIP*-а статистички није била повезана са бројем коморбидитета ( $t=0,137$ ,  $p=0,891$ ). Једино је гихт доведен у статистички значајну везу са појавом *PIP*-а ( $\chi^2=5,712$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 43). Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова било је чешће код пацијената са већим бројем прописаних лекова ( $t=2,158$ ,  $p<0,05$ ). Ови пацијенти су чешће узимали бензодиазепине ( $\chi^2=8,819$ ,  $p<0,01$ ) (Табела 44).

ТАБЕЛА 43. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *STOPP*-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или $t (p)^{**}$
<b>Број коморбидитета</b>	4,96±1,93	5,01±2,10	0,137 (0,891)**
<b>Хронична опструктивна болест плућа</b>	11 (20,0%)	6 (7,5%)	3,561 (0,059)*
<b>Анемија</b>	6 (10,9%)	10 (12,5%)	0,000 (0,992)*
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	9 (16,4%)	20 (25,0%)	0,975 (0,324)*
<b>Стабилна ангина пекторис</b>	11 (20,0%)	12 (15,0%)	0,277 (0,599)*
<b>Аритмије</b>	13 (23,6%)	15 (18,8%)	0,223 (0,637)*
<b>Гојазност</b>	18 (32,7%)	29 (36,3%)	0,057 (0,812)*
<b>Хиперлипидемија</b>	14 (25,5%)	23 (28,8%)	0,051 (0,822)*
<b>Калкулоза жучне кесе</b>	8 (14,5%)	13 (16,3%)	0,001 (0,979)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	18 (32,7%)	36 (45,0%)	1,566 (0,211)*
<b>Хипотиреоидизам</b>	8 (14,5%)	10 (12,5%)	0,007 (0,932)*
<b>Гихт</b>	15 (27,3%)	8 (10,0%)	<b>5,712 (0,017)*</b>
<b>Цистична болест бубрега</b>	18 (32,7%)	21 (26,3%)	0,388 (0,534)*
<b>Хиперплазија простате</b>	5 (9,1%)	16 (20,0%)	2,181 (0,140)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака

ТАБЕЛА 44. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА *STOPP*-У У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ (p)* или <i>Z</i> (p)** или <i>t</i> (p)***
Број лекова ( <i>N</i> )		7,71±2,46	6,74±2,65	<b>2,158 (0,033)***</b>
Дужина лечења	(1)	5 (9,1%)	6 (7,5%)	0,126 (0,939)*
	(2)	11 (20,0%)	17 (21,3%)	0,096 (0,924)**
	(3)	39 (70,9%)	57 (71,3%)	
АСЕ инхибитори		22 (40,0%)	21 (26,3%)	2,241 (0,134)*
Бета-блокатори		49 (89,1%)	64 (80,0%)	1,364 (0,243)*
Блокатори калцијумових канала		29 (52,7%)	43 (53,8%)	0,000 (1,000)*
Антиаритмик		8 (14,5%)	10 (12,5%)	0,007 (0,932)*
Антагонисти ангиотензинских рецептора		8 (14,5%)	8 (10,0%)	0,283 (0,595)*
Триметазидин		7 (12,7%)	9 (11,3%)	0,000 (1,000)*
Дуго-делујући нитрати		11 (20,0%)	14 (17,5%)	0,020 (0,887)*
Статини		14 (25,5%)	25 (31,3%)	0,288 (0,591)*
Аминофилин		7 (12,7%)	7 (8,8%)	0,209 (0,647)*
Тиазидни диуретици		31 (56,4%)	36 (45,0%)	1,260 (0,262)*
Диуретици Хенлеове петље		30 (54,5%)	38 (47,5%)	0,396 (0,529)*
Спиринолактон		13 (23,6%)	15 (18,8%)	0,223 (0,637)*
Антикоагуланс		13 (23,6%)	13 (16,3%)	0,718 (0,397)*
Ацетилсалицилна киселина		32 (58,2%)	46 (57,5%)	0,000 (1,000)*
Инхибитори протонске пумпе		12 (21,8%)	17 (21,3%)	0,000 (1,000)*
Фолна киселина		7 (12,7%)	8 (10,0%)	0,047 (0,828)*
Препарати гвожђа		9 (16,4%)	8 (10,0%)	0,691 (0,406)*
Левотироксин		8 (14,5%)	9 (11,3%)	0,092 (0,762)*
Бензодиазепини		25 (45,5%)	16 (20,0%)	<b>8,819 (0,003)*</b>
Алопуринол		12 (21,8%)	9 (11,3%)	2,025 (0,155)*
Инсулин		7 (12,7%)	9 (11,3%)	0,000 (1,000)*
Орални антидијабетици		13 (23,6%)	30 (37,5%)	2,283 (0,131)*
Нестероидни антиинфламаторни лекови		10 (18,2%)	5 (6,3%)	3,568 (0,059)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\* Ман-Витнијев *U* тест\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 45. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНОГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА *STOPP* КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	$R^2$	$B$	$SE$	$Wald$	$p$	$HR$	95% $CI$ ( $HR$ )
Пацијент чита упутство о леку	0,038-0,052	0,825	0,362	5,196	<b>0,023</b>	<b>2,281</b>	1,123-4,637
Степен образовања	0,033-0,045	- 0,365	0,174	4,394	<b>0,036</b>	<b>0,694</b>	0,494-0,977
Хронична опструктивна болест плућа	0,033-0,045	1,126	0,542	4,315	<b>0,038</b>	<b>3,083</b>	1,066-8,921
Гихт	0,049-0,066	1,216	0,480	6,418	<b>0,011</b>	<b>3,375</b>	1,317-8,649
Дигоксин	0,037-0,049	1,474	0,702	4,414	<b>0,036</b>	<b>4,369</b>	1,104-17,289
Бензодиазепини	0,071-0,096	1,204	0,389	9,571	<b>0,002</b>	<b>3,333</b>	1,555-7,147
Нестероидни антиинфламаторни лекови	0,034-0,045	1,204	0,579	4,320	<b>0,038</b>	<b>3,333</b>	1,071-10,374
Број лекова	0,034-0,045	0,147	0,070	4,393	<b>0,036</b>	<b>1,159</b>	1,010-1,330

ТАБЕЛА 46. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНОГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА *STOPP* КРИТЕРИЈУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	$B$	$SE$	$Wald$	$p$	$HR$	95% $CI$ ( $HR$ )
Пацијент чита упутство о леку	0,809	0,406	3,964	<b>0,046</b>	<b>2,245</b>	<b>1,013-4,976</b>
Гихт	1,207	0,528	5,217	<b>0,022</b>	<b>3,343</b>	<b>1,187-9,416</b>
Дигоксин	1,980	0,761	6,768	<b>0,009</b>	<b>7,239</b>	<b>1,629-32,166</b>
Бензодиазепини	1,267	0,429	8,718	<b>0,003</b>	<b>3,550</b>	<b>1,531-8,230</b>
Нестероидни антиинфламаторни лекови	1,326	0,632	4,411	<b>0,036</b>	<b>3,768</b>	<b>1,093-12,992</b>

Коришћењем униваријантне логистичке регресије издвојено је 8 независних променљивих које могу имати улогу у предвиђању потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената са ХБИ испитиваних у дневној болници. Након укључивања свих ових варијабли, добијен је статистички значајан мултиваријантни модел ( $\chi^2=31,012$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 20,5-27,7% варијанси зависно променљивих. Независну прогностичку вредност задржало је 5 променљивих. Пацијенти који читају упутство о леку имају 2,2 пута мањи ризик од потенцијално неодговарајућег прописивања лекова ( $p<0,05$ ). Гихт повећава ризик 3,3 пута ( $p<0,05$ ). Код пацијената којима су прописани дигоксин, бензодиазепини, односно нестероидни антиинфламаторни лекови, ризик је већи 7,2 пута ( $p<0,01$ ), 3,6 пута ( $p<0,01$ ), односно 3,8 пута ( $p<0,05$ ), редом.

## **5.5. Сва три критеријума – *Beers*, *START* и *STOPP***

### **5.5.1. Потенцијално неодговарајуће прописивање према било ком од три критеријума – *Beers*, *START* и *STOPP***

Учесталост потенцијално неадекватног прописивања лекова према било ком од критеријума се није статистички значајно разликовала између пацијената на хемодијализи и испитиваних у дневној болници ( $\chi^2=0,694$ ,  $p=0,405$ ). У првој групи је код 48 пацијената (57,8%) уочено потенцијално неодговарајуће прописивање, док је у другој групи код 87 пацијената (64,4%) према било ком од ова три критеријума.

### **5.5.2. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према сва три критеријума *Beers+START+STOPP* код пацијената на хемодијализи**

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев  $U$  тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке (Табела 47). Утврђено је да квалитет комуникације између лекара и пацијента, као ни време и учесталост хемодијализне терапије, број и дужина хоспитализација не утичу на учесталост појеве *PIP*-а (Табела 48).

ТАБЕЛА 47. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$Z(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$ или $t(p)^{***}$
<b>Старост (год.)</b>		73,38±5,54	74,66±6,17	0,801 (0,423)*
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	26 (54,2%)	18 (51,4%)	0,361 (0,718)* 1,400 (0,497)**
	<b>75-84 год. (2)</b>	22 (45,8%)	16 (45,7%)	
	<b>преко 85 год. (3)</b>	0 (0,0%)	1 (2,9%)	
<b>Пол (мушки)</b>		29 (60,4%)	21 (60,0%)	0,000 (1,000)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	29 (60,4%)	22 (62,9%)	2,290 (0,318)**
	<b>да</b>	4 (8,3%)	6 (17,1%)	
	<b>бивши пушачи</b>	15 (31,3%)	7 (20,0%)	
<b>Дужина пушења (преко 10 год.)</b>		15 (78,9%)	10 (76,9%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	2 (10,5%)	3 (23,1%)	1,055 (0,590)**
	<b>10-20 (2)</b>	13 (68,4%)	7 (53,8%)	
	<b>преко 20 (3)</b>	4 (21,1%)	3 (23,1%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		34 (70,8%)	31 (88,6%)	2,778 (0,096)**
<b>Број кафа/дневно</b>		1,76±0,82	1,90±0,79	0,693 (0,491)**
<b>Место живљења (село)</b>		22 (46,8%)	16 (45,7%)	0,000 (1,000)**
<b>С ким живи (сам)</b>		7 (14,6%)	7 (20,0%)	0,125 (0,723)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	13 (27,1%)	7 (20,0%)	0,675 (0,500)* 0,595 (0,898)**
	<b>основно (1)</b>	9 (18,8%)	7 (20,0%)	
	<b>средње (2)</b>	18 (37,5%)	14 (4,0%)	
	<b>високо (3)</b>	8 (16,7%)	7 (20,0%)	

\* Ман-Витнијев  $U$  тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће\*\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака

ТАБЕЛА 48. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, ДУЖИНУ ХЕМОДИЈАЛИЗЕ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$Z(p)^*$ или $\chi^2(p)^{**}$
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>		26 (54,2%)	26 (74,3%)	2,694 (0,101)**
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>		17 (35,4%)	14 (40,0%)	0,039 (0,844)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>		15 (31,3%)	5 (14,3%)	2,325 (0,127)**
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>		1,46±0,66	1,55±0,52	0,561 (0,575)*
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>		13 (27,1%)	11 (31,4%)	0,035 (0,852)**
<b>Број сати на хемодијализи</b>		3,93±0,34	36,93±0,24	0,050 (0,961)*
<b>Број хемодијализа недељно (3)</b>		39 (81,3%)	29 (82,9%)	0,000 (1,000)**
<b>Број година на хемодијализи</b>	<b>до 5 год. (1)</b>	31 (64,6%)	18 (51,4%)	1,254 (0,210)* 1,603 (0,449)**
	<b>5-10 год. (2)</b>	13 (27,1%)	12 (34,3%)	
	<b>преко 10 год. (3)</b>	4 (8,3%)	5 (14,3%)	

\* Ман-Витнијев  $U$  тест\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће



Пацијенти са већим бројем коморбидитета су чешће узимали потенцијално неодговарајуће прописане лекове ( $t=6,898$ ,  $p<0,001$ ) (Табела 49). Ова појава је била чешћа код оболелих од дијабетеса мелитуса ( $\chi^2=10,288$ ,  $p<0,001$ ), и са опстипацијом ( $\chi^2=5,063$ ,  $p<0,05$ ). Такође, овим пацијентима је био прописан већи укупан број лекова ( $Z=4,684$ ,  $p<0,001$ ), чешће су узимали бензодиазепине ( $\chi^2=9,477$ ,  $p<0,01$ ), ацетилсалицилну киселину ( $\chi^2=5,788$ ,  $p<0,05$ ) и метилдопу ( $\chi^2=4,684$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 50).

ТАБЕЛА 49. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>t</i> ( <i>p</i> )**
<b>Број коморбидитета</b>	3,92±1,78	1,69±1,16	<b>6,898 (0,000)**</b>
<b>Хиперлипидемија</b>	10 (20,8%)	5 (14,3%)	0,227 (0,634)*
<b>Опстипација</b>	11 (22,9%)	1 (2,9%)	<b>5,063 (0,024)*</b>
<b><i>HCV</i>+</b>	12 (25,0%)	5 (14,3%)	0,845 (0,358)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	14 (29,2%)	0 (0,0%)	<b>10,288 (0,001)*</b>

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 50. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2$ ( <i>p</i> )* или <i>Z</i> ( <i>p</i> )**	
<b>Број лекова (<i>N</i>)</b>	5,83±2,81	3,17±1,65	<b>4,684 (0,000)**</b>	
<b>Дужина лечења</b>	<b>(0)</b>	2 (4,2%)	5 (14,3%)	3,019 (0,389)*
	<b>(1)</b>	11 (22,9%)	8 (22,9%)	1,282 (0,200)**
	<b>(2)</b>	6 (12,5%)	5 (14,3%)	
	<b>(3)</b>	29 (60,4%)	17 (48,6%)	
<b>Препарати калцијума</b>	12 (25,0%)	5 (14,3%)	0,845 (0,358)*	
<b><i>АСЕ</i> инхибитори</b>	33 (68,8%)	23 (65,7%)	0,003 (0,957)*	
<b>Бета-блокатори</b>	29 (60,4%)	18 (51,4%)	0,350 (0,554)*	
<b>Блокатори калцијумових канала</b>	27 (56,3%)	12 (34,3%)	3,088 (0,079)*	
<b>Метилдопа</b>	8 (16,7%)	0 (0,0%)	<b>4,684 (0,030)*</b>	
<b>Нестероидни антиинфламаторни лекови</b>	23 (47,9%)	12 (34,3%)	1,034 (0,309)*	
<b>Бензодиазепини</b>	20 (41,7%)	3 (8,6%)	<b>9,477 (0,002)*</b>	
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>	18 (37,5%)	4 (11,4%)	<b>5,788 (0,016)*</b>	
<b>Дуго-делујући нитрати</b>	6 (12,5%)	8 (22,9%)	0,898 (0,343)*	

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов *t* тест независних узорака

\*\*\* Ман-Витнијев *U* тест

ТАБЕЛА 51. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
Опстипација	0,090-0,121	2,313	1,071	4,664	<b>0,031</b>	<b>10,108</b>	1,239-82,495
Број коморбидитета	0,348-0,468	1,001	0,225	19,771	<b>0,000</b>	<b>2,722</b>	1,751-4,232
Антагонисти калцијумових канала	0,047-0,063	0,905	0,460	3,847	<b>0,050</b>	<b>2,464</b>	1,001-6,069
Ацетилсалицилна киселина	0,088-0,118	1,537	0,609	6,364	<b>0,012</b>	<b>4,650</b>	1,409-15,347
Бензодиазепини	0,138-0,185	2,031	0,671	9,157	<b>0,002</b>	<b>7,619</b>	2,045-28,385
Број лекова	0,260-0,350	0,585	0,152	14,887	<b>0,000</b>	<b>1,795</b>	1,333-2,415

ТАБЕЛА 52. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
Број коморбидитета	0,794	0,239	11,076	<b>0,001</b>	<b>2,213</b>	<b>1,386-3,532</b>
Број лекова	0,357	0,176	4,0967	<b>0,043</b>	<b>1,429</b>	<b>1,011-2,019</b>

Укључивањем свих ових 6 независних променљивих, методом постепене мултиваријантне логистичке регресије, добијен је статистички значајан модел ( $\chi^2=40,174$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 38,4-51,6% варијанси фреквенце потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената на хемодијализи. Независну статистичку значајност имају две независне варијабле. Са сваким коморбидитетом, ризик од *PIP*-а се повећава 2,2 пута ( $p<0,001$ ). Сваки додатно прописан лек повећава ризик 1,4 пута ( $p<0,05$ ).

### 5.5.3. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова према сва три критеријума Beers+START+STOPP код пацијената испитиваних у дневној болници

Коришћењем одговарајућих непараметријских тестова (Ман-Витнијев *U* тест или  $\chi^2$  тест независности) утврђено је да није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке, осим у случају образовања, где је утврђено да је *PIP* чешћи код пацијената нижег степена образовања ( $Z=2,114$   $p<0,05$ ) (Табела 53). Такође, степен бубрежне инсуфицијенције, хоспитализација у претходних годину дана и квалитет комуникације између лекара и пацијената није доведен у статистички значајну везу са потенцијално неодговарајућим прописивањем лекова (Табела 54).

ТАБЕЛА 53. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА ДЕМОГРАФСКЕ ПОДАТКЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>Z</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )** или <i>t</i> ( <i>p</i> )***
<b>Старост (год.)</b>		74,64±5,34	72,77±6,38	1,726 (0,088)***
<b>Старост</b>	<b>до 74 год. (1)</b>	41 (41,7%)	30 (62,5%)	1,495 (0,135)*
	<b>75-84 год. (2)</b>	45 (51,7%)	16 (33,3%)	4,973 (0,083)**
	<b>преко 85 год. (3)</b>	1 (1,1%)	2 (4,2%)	
<b>Пол (мушки)</b>		49 (56,3%)	29 (60,4%)	0,078 (0,780)**
<b>Пушење цигарета</b>	<b>не</b>	56 (64,4%)	32 (66,7%)	0,748 (0,688)**
	<b>да</b>	8 (9,2%)	6 (12,5%)	
	<b>бивши пушачи</b>	23 (26,4%)	10 (20,8%)	
<b>Дужина пушења (преко 10 год.)</b>		29 (93,5%)	15 (93,8%)	0,000 (1,000)**
<b>Број цигарета/дневно</b>	<b>до 10 (1)</b>	6 (19,4%)	2 (12,5%)	0,842 (0,400)*
	<b>10-20 (2)</b>	20 (64,5%)	10 (62,5%)	0,732 (0,694)**
	<b>преко 20 (3)</b>	5 (16,1%)	4 (25,0%)	
<b>Да ли конзумира кафу (да)</b>		54 (62,1%)	25 (52,1%)	0,893 (0,345)**
<b>Број кафа/дневно</b>		2,06±0,60	2,28±0,61	1,542 (0,127)***
<b>Место становања (село)</b>		35 (40,2%)	20 (41,7%)	0,000 (1,000)**
<b>С ким живи (сам)</b>		33 (37,9%)	12 (25,0%)	1,782 (0,182)**
<b>Образовање</b>	<b>без (0)</b>	21 (24,1%)	10 (20,8%)	<b>2,114 (0,035)*</b>
	<b>основно (1)</b>	32 (36,8%)	9 (18,8%)	7,656 (0,054)**
	<b>средње (2)</b>	22 (25,3%)	15 (31,3%)	
	<b>високо (3)</b>	12 (13,8%)	14 (29,2%)	

\* Ман-Витнијев *U* тест

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\*\* Студентов *t* тест независних узорака

ТАБЕЛА 54. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ДУЖИНУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА, СТЕПЕН ХБИ И КВАЛИТЕТ КОМУНИКАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКАРА И ПАЦИЈЕНАТА

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	<i>t</i> ( <i>p</i> )* или $\chi^2$ ( <i>p</i> )**
<b>Пацијент чита упутство о леку (да)</b>		51 (58,6%)	31 (64,6%)	0,245 (0,621)**
<b>Пацијент поставља питања о леку (да)</b>		27 (31,0%)	21 (43,8%)	1,663 (0,197)**
<b>Лекар даје информације о леку (да)</b>		55 (63,2%)	36 (75,0%)	1,455 (0,228)**
<b>Степен ХБИ</b>		2,80±0,76	2,83±0,86	0,201 (0,841)*
<b>Степен ХБИ</b>	<b>1</b>	4 (4,6%)	3 (6,3%)	1,631 (0,803)**
	<b>2</b>	22 (25,3%)	11 (22,9%)	
	<b>3</b>	49 (56,3%)	27 (56,3%)	
	<b>4</b>	11 (12,6%)	5 (10,4%)	
	<b>5</b>	1 (1,1%)	2 (4,2%)	
<b>Број хоспитализација у протеклих годину дана</b>		1,11±0,33	1,14±0,38	0,184 (0,854)***
<b>Хоспитализација у протеклих годину дана</b>		9 (10,3%)	7 (14,6%)	0,204 (0,652)**

\* Студентов *t* тест независних узорака

\*\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

Појава *PIP*-а статистички није била повезана са бројем коморбидитета ( $t=1,850$ ,  $p=0,066$ ). Међутим, у статистички значајну везу са појавом *PIP*-а доведени су хронична опструктивна болест плућа ( $\chi^2=6,066$ ,  $p<0,05$ ), аритмије ( $\chi^2=3,904$ ,  $p<0,05$ ), хипертриглицеридемија ( $\chi^2=5,962$ ,  $p<0,05$ ), дијабетес мелитус ( $\chi^2=5,346$ ,  $p<0,05$ ) и гихт ( $\chi^2=5,055$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 55). Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова било је чешће код пацијената са већим бројем прописаних лекова ( $t=2,937$ ,  $p<0,01$ ). Ови пацијенти су чешће узимали дигосин ( $\chi^2=5,026$ ,  $p<0,05$ ), дуго-делујуће нитрате ( $\chi^2=4,127$ ,  $p<0,05$ ), антикоагулансе ( $\chi^2=6,860$ ,  $p<0,01$ ), спиронолактон ( $\chi^2=10,931$ ,  $p<0,001$ ), бензодиазепине ( $\chi^2=12,598$ ,  $p<0,001$ ), алопуринол ( $\chi^2=3,872$ ,  $p<0,05$ ) и оралне антидијабетике ( $\chi^2=5,745$ ,  $p<0,05$ ) (Табела 56).

ТАБЕЛА 55. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ КОМОРБИДИТЕТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или $t (p)^{**}$
<b>Број коморбидитета</b>	5,23±2,07	4,56±1,88	1,850 (0,066)**
<b>Хронична опструктивна болест плућа</b>	16 (18,4%)	1 (2,1%)	<b>6,066 (0,014)*</b>
<b>Анемија</b>	10 (11,5%)	6 (12,5%)	0,000 (0,992)*
<b>Акутни инфаркт миокарда</b>	23 (26,4%)	6 (12,5%)	2,784 (0,095)*
<b>Аритмије</b>	23 (26,4%)	5 (10,4%)	<b>3,904 (0,048)*</b>
<b>Гојазност</b>	35 (40,2%)	12 (25,0%)	2,526 (0,112)*
<b>Хипертриглицеридемија</b>	1 (1,1%)	6 (12,5%)	<b>5,962 (0,015)*</b>
<b>Хиперлипидемија</b>	24 (27,6%)	13 (27,1%)	0,000 (1,000)*
<b>Дијабетес мелитус</b>	28 (32,2%)	26 (54,2%)	<b>5,346 (0,021)*</b>
<b>Дијабетесна нефропатија</b>	6 (6,9%)	9 (18,8%)	3,282 (0,070)*
<b>Хипотиреоидизам</b>	12 (13,8%)	6 (12,5%)	0,000 (1,000)*
<b>Цистична болест бубрега</b>	27 (31,0%)	12 (25,0%)	0,294 (0,588)*
<b>Уринарне инфекције</b>	6 (6,9%)	5 (10,4%)	0,150 (0,699)*
<b>Хиперплазија простате</b>	13 (14,9%)	8 (16,7%)	0,000 (0,987)*
<b>Гихт</b>	20 (23,0%)	3 (6,3%)	<b>5,005 (0,025)*</b>
<b>Калкулоза жучне кесе</b>	13 (14,9%)	9 (16,7%)	0,000 (0,987)*

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака

ТАБЕЛА 56. ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА У ОДНОСУ НА БРОЈ И ВРСТУ ПРОПИСАНИХ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

		<i>PIP</i> (да)	<i>PIP</i> (не)	$\chi^2 (p)^*$ или $Z (p)^{**}$ или $t (p)^{***}$
<b>Број лекова (N)</b>		7,61±2,62	6,27±2,36	<b>2,937 (0,004)***</b>
Дужина лечења	(1)	8 (9,2%)	3 (6,3%)	1,039 (0,595)* 0,304 (0,761)**
	(2)	16 (18,4%)	12 (25,0%)	
	(3)	63 (72,4%)	33 (68,8%)	
<b>АСЕ инхибитори</b>		27 (31,0%)	16 (33,3%)	0,007 (0,935)*
<b>Бета-блокатори</b>		74 (85,1%)	39 (81,3%)	0,109 (0,741)*
<b>Блокатори калцијумових канала</b>		42 (48,3%)	30 (62,5%)	1,976 (0,160)*
<b>Дигоксин</b>		11 (12,6%)	0 (0,0%)	<b>5,026 (0,025)*</b>
<b>Дугоделујући нитрати</b>		21 (24,1%)	4 (8,3%)	<b>4,127 (0,042)*</b>
<b>Статини</b>		23 (26,4%)	16 (33,3%)	0,420 (0,517)*
<b>Тиазидни диуретици</b>		42 (48,3%)	25 (52,1%)	0,059 (0,807)*
<b>Диуретици Хенлеове петље</b>		48 (55,2%)	20 (41,7%)	1,749 (0,186)*
<b>Спиринолактон</b>		26 (29,9%)	2 (4,2%)	<b>10,931 (0,001)*</b>
<b>Антикоагуланс</b>		23 (26,4%)	3 (6,3%)	<b>6,860 (0,009)*</b>
<b>Ацетилсалицилна киселина</b>		48 (55,2%)	30 (62,5%)	0,414 (0,520)*
<b>Инхибитори протонске пумпе</b>		22 (25,3%)	7 (14,6%)	1,515 (0,218)*
<b>Левотироксин</b>		12 (13,8%)	5 (10,4%)	0,087 (0,768)*
<b>Бензодиазепини</b>		36 (41,4%)	5 (10,4%)	<b>12,598 (0,000)*</b>
<b>Алопуринол</b>		18 (20,7%)	3 (6,3%)	<b>3,872 (0,049)*</b>
<b>Инсулин</b>		8 (9,2%)	8 (16,7%)	1,015 (0,314)*
<b>Орални антидијабетици</b>		21 (24,1%)	22 (45,8%)	<b>5,745 (0,017)*</b>

\*  $\chi^2$  тест независности (са корекцијом непрекидности по Јејтсу) или Фишеров тачан показатељ вероватноће

\*\* Ман-Витнијев  $U$  тест

\*\*\* Студентов  $t$  тест независних узорака

ТАБЕЛА 57. УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНОГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

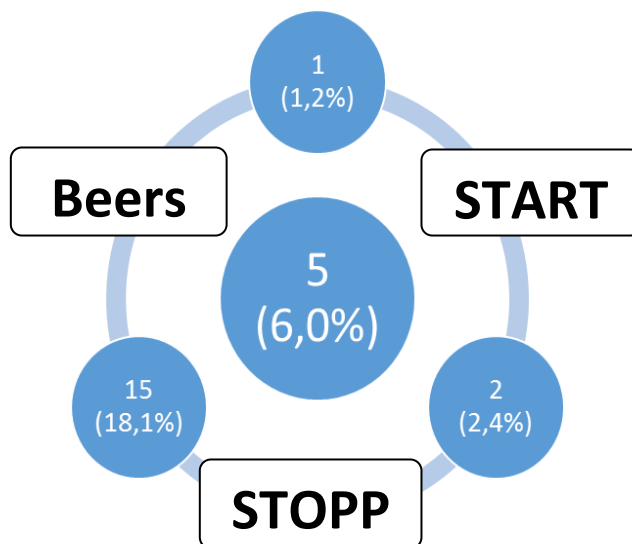
	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
Степен образовања	0,033-0,046	-0,374	0,178	4,441	<b>0,035</b>	<b>0,688</b>	0,486-0,974
Хронична опструктивна болест плућа	0,068-0,093	2,360	1,048	5,073	<b>0,024</b>	<b>10,592</b>	1,359-82,573
Аритмије	0,038-0,052	1,128	0,531	4,509	<b>0,034</b>	<b>3,091</b>	1,091-8,757
Дијабетес мелитус	0,045-0,062	-0,912	0,370	6,095	<b>0,014</b>	<b>0,402</b>	0,195-0,829
Дијабетесна нефропатија	0,031-0,042	-1,136	0,562	4,089	<b>0,043</b>	<b>0,321</b>	0,107-0,966
Хипертриглицериде мија	0,057-0,079	-2,508	1,096	5,123	<b>0,022</b>	<b>0,081</b>	0,009-0,698
Гихт	0,050-0,069	1,499	0,648	5,345	<b>0,021</b>	<b>4,478</b>	1,256-15,959
Спиринолактон	0,106-0,145	2,283	0,759	9,037	<b>0,003</b>	<b>9,803</b>	2,213-43,423
Антикоагуланс	0,067-0,092	1,685	0,644	6,844	<b>0,009</b>	<b>5,391</b>	1,526-19,044
Бензодиазепини	0,110-0,151	1,803	0,520	12,018	<b>0,001</b>	<b>6,071</b>	2,190-16,829
Алопуринол	0,040-0,055	1,364	0,652	4,373	<b>0,037</b>	<b>3,913</b>	1,089-14,055
Орални антидијабетици	0,048-0,065	-0,978	0,383	6,522	<b>0,011</b>	<b>0,376</b>	0,178-0,797
Дугоделујући нитрати	0,041-0,057	1,253	0,579	4,678	<b>0,031</b>	<b>3,500</b>	1,125-10,892
Број лекова	0,063-0,086	0,220	0,079	7,798	<b>0,005</b>	<b>1,246</b>	1,068-1,454

ТАБЕЛА 58. МУЛТИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕАДЕКВАТНОГ ПРОПИСИВАЊА ЛЕКОВА ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI (HR)</i>
Спиринолактон	2,455	0,864	8,082	<b>0,004</b>	<b>11,650</b>	<b>2,144-63,315</b>
Антикоагуланс	2,334	0,803	8,446	<b>0,004</b>	<b>10,324</b>	<b>2,138-49,844</b>
Бензодиазепини	2,747	0,626	19,227	<b>0,000</b>	<b>15,597</b>	<b>4,568-53,249</b>

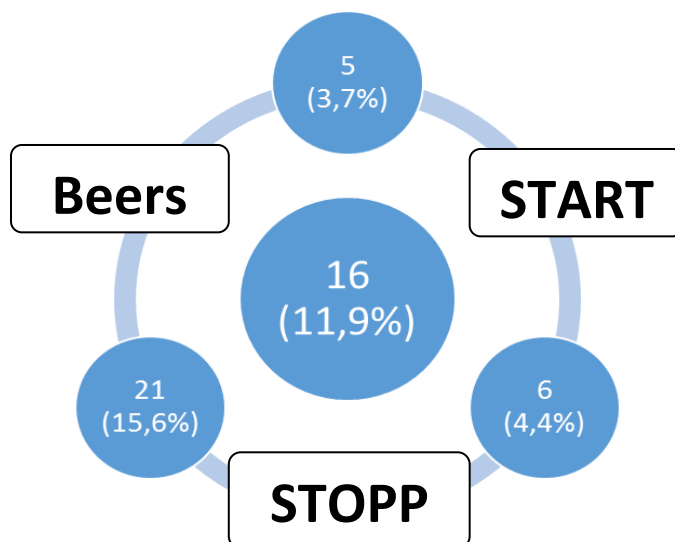
Коришћењем униваријантне логистичке регресије издвојено је 14 независних променљивих које могу имати улогу у предвиђању потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код пацијената са ХБИ испитиваних у дневној болници. Након укључивања свих ових варијабли, добијен је статистички значајан мултиваријантни модел ( $\chi^2=65,869$ ,  $p<0,001$ ) који објашњава 38,6-53,0% варијанси зависно променљивих. Независну прогностичку вредност задржале су три променљиве. Код пацијената којима су прописани спинолактон, бензодиазепини, односно антикоагуланси, ризик од *PIP*-а је већи 12 пута ( $p<0,01$ ), 16 пута ( $p<0,001$ ), односно 10 пута ( $p<0,01$ ), редом.

Слика 3 показује преваленцију *PIP*-а према сва три критеријума код пацијената на хемодијализи. 5 (6,0%) пацијената је имало *PIP* према сва три критеријума. 1 пацијент је имао *PIP* и према *Beers*-у и према *START*-у, 2 пацијента су имала *PIP* према *START*-у и *STOPP*-у и 15 (18,1%) пацијената је имало *PIP* према *Beers*-у и *STOPP*-у.



СЛИКА 3. ПРЕВАЛЕНЦИЈА *PIP*-А ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

Слика 4 показује преваленцију *PIP*-а према сва три критеријума код пацијената из дневне болнице. 16 (11,9%) пацијената је имало *PIP* према сва три критеријума. 5 пацијената је имало *PIP* и према *Beers*-у и према *START*-у, 6 пацијената је имало *PIP* према *START*-у и *STOPP*-у и 21 (15,6%) пацијент је имао *PIP* према *Beers*-у и *STOPP*-у.



СЛИКА 4. ПРЕВАЛЕНЦИЈА *PIP*-А ПРЕМА СВА ТРИ КРИТЕРИЈУМА КОД ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ДНЕВНЕ БОЛНИЦЕ





## 6. ДИСКУСИЈА

Нерационална употреба лекова код старијих пацијената тема је бројних студија објављених у врхунским светским часописима (47,56,59,61,70,78,111,145). Међутим, већина ових студија бавила се испитивањем инциденције потенцијално неодговарајућег прописивања лекова, док су подаци о потенцијалним факторима ризика за *PIP* прилично оскудни и непоуздани. Детаљним прегледом биомедицинских база података „*Medline*“ и „*CoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*rational prescribing*“, „*kidney failure*“, „*potentially inappropriate prescribing*“, „*potentially inappropriate medications*“, „*potentially prescribing omissions*“, „*elderly people*“, „*Beers criteria*“, „*STOPP&START criteria*“ наишли смо само на пар студија које су истраживале потенцијално неадекватно прописивање управо код старијих са бубрежном инсуфицијенцијом (35,36,146), при чему су у овим студијама коришћени критеријуми *Beers* и *STOPP*, док је према нашем увиду ово прво истраживање на тему *PIP*-а код бубрежних пацијената коришћењем *START* критеријума, а прво истраживање у Србији које се бави овом проблематиком.

Бубрежна инсуфицијенција је честа код старијих пацијената, код којих је ризик од појаве „проблема“ везаних за лекове нарочито висок услед смањеног излучивања и стога повећаних нивоа лекова у плазми, као и њихових метаболита (147,148).

Неколико скорашњих студија указују да је свест о хроничној бубрежној болести, као и терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције, међу лекарима и пацијентима недовољна, уз чињеницу да до данас није уобичајено дозирање лекова према нивоу гломеруларне филтрације (149–151). *Breton* наводи да се код његових испитаника са смањењем нивоа ГФ повећавао број лекова које су пацијенти узимали, а да се са повећањем броја лекова повећавао и ризик од појаве *PIP*-а (74). Он је такође забележио пораст морталитета за чак 40% код пацијената са хроничном бубрежном болешћу, када примена лекова није прилагођена ослабљеној функцији бубрега. Код хоспитализованих пацијената са оштећеном функцијом бубрега 15 до 74% од лекова који захтевају подешавање дозе дати су у неодговарајућим дозама или интервалима (147,152–156). *Balthasar Hug* и сарадници (157) су показали да су нежељена дејства лекова уобичајена међу старијим хоспитализованим пацијентима са смањеном функцијом бубрега. Од 900 испитаника, колико је било укључено у њихову студију,

нађено је чак 498 потенцијалних НРЛ и 90 НРЛ, од којих је половина класификована као озбиљна или опасна по живот. Они, такође, наводе да је чак 91% тих нежељених реакција на лек било могуће превенирати кориговањем дозе. *Harold Manley* и сарадници (158) су у својој студији открили да на сваких 2,7 пацијената на дијализи постоји један проблем у вези са лековима које пацијент узима. У једној европској студији (159) је нађено да је скоро 85% од свих лекова које су пацијенти узимали било нефротоксично и да више од 20% тих лекова није било прилагођено према степену бубрежне функције. У једној индијској студији (160) о процени одговарајућег прописивања лекова пацијентима са реналном дисфункцијом утврђено је да је од укупног броја лекова које су узимали пацијенти за 13,45% било потребно прилагодити дозу, те да је међу њима само 18,89% било адекватно прилагођено, а остатак од 81,11% није био прилагођен. Резултати студије спроведене у Канади (161) о процени придржавања смерница за дозирање лекова код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега указују на чињеницу да је готово половина испитаника имала прописан макар један лек који није у складу са нивоом клиренса креатинина код датог пацијента. Предиктивни фактори за грешке у дозирању били су старији пацијенти, број прописаних лекова и број лекара који су прописивали лекове.

Брига о прописивању лекова пацијентима са бубрежним обољењем није ограничена само на непридржавање смерница за прилагођавање дозе на основу нивоа бубрежне функције, већ се односи и на лекове који се сматрају потенцијално неадекватним за старије особе. Дакле, да би се осигурало одговарајуће прописивање лекова пацијентима са ослабљеном функцијом бубрега није довољно само се придржавати ових смерница, већ се препоручује и придржавање скрининг алата који ће омогућити да прописивање лекова буде што оптималније. Усвајање здравствених информационих технологија као што је *Clinical Decision Support System (CDSS)* – софтвер који аутоматски детектује *PIP* уз помоћ *STOPP* и *START* критеријума, може бити од помоћи за смањење потенцијалних „грешака“ у прописивању лекова (162). Америчка студија (163) о процени прописивања лекова пацијентима са бубрежном инсуфицијенцијом управо говори о значају употребе *CDSS* софтвера, јер је у овој студији показано да је одговарајуће прописивање лекова хоспитализованим пацијентима са смањеном функцијом бубрега порасло са 30% на 51% након примене овог софтвера, а смањено је и време боравка у болници за 0,5 дана.

Што се наших пацијената тиче, главна разлика између пацијената на хемодијализи и пацијената из дневне болнице је та да су пацијенти из дневне болнице имали значајно већи број коморбидитета, просечно  $4,99 \pm 2,02$ , при чему ниједан пацијент није био без коморбидитета, а максималан број, код једног пацијента, износио је 11. Најчешћи коморбидитети код обе групе пацијената биле су кардиоваскуларне болести. И још једна важна разлика је у томе да су пацијенти из дневне болнице узимали већи број лекова, сходно већем броју коморбидитета, и то просечно  $7,13 \pm 2,61$  (максимално 16).

Постоје разлике у преваленцији *PIP*-а у зависности од коришћеног критеријума, од географске регије, као и у зависности од тога на ком нивоу здравствене заштите је вршена студија.

Према недавно објављеним подацима (62) преваленција *PIP*-а код старијих особа који се амбулантно лече, према *Beers* критеријуму, креће се од 14%-37% у САД и Канади, док је европска студија спроведена у 8 земаља пријавила нижу стопу преваленције *PIP*-а, 19,8%. Студија спроведена у Републици Ирској, у коју су били укључени старији пацијенти који се лече амбулантно, утврдила је присуство *PIP*-а у односу на *STOPP* код 14,6% испитаника и код 30% испитаника у односу на *START* (78). Велика француска студија о потенцијално неадекватном прописивању лекова код старијих пацијената који се лече амбулантно утврдила је преваленцију *PIP*-а у односу на *Beers* код 40% испитаника (75). У старачким домовима у Републици Ирској преваленција *PIM*-а је нешто већа и износи 59,8% и 42,2% *PPO* (111), а слично је и у Француској, где је 47,4% испитаника имало макар један *PIM* (84), при чему је неадекватно прописивање било детектовано уз помоћ *Laroche* критеријума (125). У Великој Британији преваленција *PIP*-а према *Beers*-у код старијих у примарној здравственој заштити износи 28% (164), а идентични су резултати добијени и у односу на *STOPP* критеријум (62), док је у Републици Ирској, такође у примарној здравственој заштити, преваленција *PIP*-а у односу на *STOPP* нешто већа и износи 36% (58). Резултати норвешке студије (165) указују да је *PIP* био присутан код више од 1/3 испитаника према *STOPP*-у, а да потенцијално индиковани лекови нису били прописани код чак 8 од 10 пацијената (84,8%) према *START* критеријуму. Када је реч о нашој земљи, наишли смо само на пар студија које су испитивале преваленцију *PIP*-а код старијих пацијената на нивоу примарне здравствене заштите. Једна је већ поменута студија спроведена у Крагујевцу, где преваленција *PIP*-а износи 27,3% према *STOPP*-у

и 50,5% према *START*-у (9), а друга је студија спроведена у Београду, где су Сандра Везмар и сарадници (47) добили готово идентичне резултате. Резултати европске студије о преваленцији *PIP*-а код старијих хоспитализованих пацијената спроведена у 6 европских болница указују на различиту преваленцију *PIP*-а у зависности од врсте коришћеног критеријума. Тако је према *STOPP*-у варијала од 34,7% у Прагу до 77,3% у Женеви, према *Beers*-у се кретала од 22,7% у Прагу до 43,3% у Женеви, а према *START*-у *PPO* се кретао у распону од 51,3% у Корку до 72,7% у Перуђи (166). Резултати студије спроведене у Индији указују на високу преваленцију *PIP*-а код старијих хоспитализованих пацијената, где је 66% испитаника имало макар један *PIM* у односу на *Beers* (167). И у Чилеу (69) је висока преваленција *PIP*-а ,79% према *Beers* критеријуму и 48% према *STOPP*-у.

Када је реч о бубрежним пацијентима, још увек су подаци о преваленцији *PIP*-а и факторима ризика за његову појаву недовољно познати. Пацијенти са ослабљеном функцијом бубрега су под већим ризиком од појаве потенцијалних „проблема“ везаних за лекове у односу на општу популацију из више разлога: 1) смањен клиренс лекова, 2) повећана учесталост полифармације, 3) повећан број коморбидитета и 4) повећан проценат лекова који захтевају терапијски мониторинг. Неколико студија је пријавило високу преваленцију *PIP*-а код пацијената са хроничном болешћу бубрега (153,159,163). *Manley* и сарадници су показали да је од 133 пацијента на хемодијализи, 98%, имало најмање један проблем везан за лекове (168). Наишли су на чак 475 НРЛ, при чему су открили позитивну корелацију са нежељеним реакцијама на лек и бројем коморбидитета, а најчешћи проблеми везани за лекове били су лекови без индикације (30,9%), неодговарајући мониторинг (27,6%), индикација без употребе лека (17,5%) и грешке у дозирању (15,4%). Енглеска студија, која је укључила 100 хоспитализованих пацијената са смањеном функцијом бубрега старијих од 70 година, открила је да је више од пола испитаника имало макар један *PIP* према *Beers*-у и према *British National Formulary (BNF)* упутству за прописивање лекова код пацијената са оштећењем бубрега, а на основу *ClCr* израчунатог уз помоћ *Cockcroft–Gaultove* формуле (146). Студија спроведена у Јапану (35) на 1367 старијих пацијената на третману хемодијализе је утврдила такође високу преваленцију *PIP*-а уз помоћ *Beers* критеријума код чак 57% испитаника, при чему су пацијенти који су дуже времена на дијализи имали већу шансу за појаву *PIP*-а, док резултати наше студије не указују да је дужина хемодијализног стажа била од статистичког значаја за појаву *PIP*-а. Студија

спроведена у Норвешкој (36), која је укључила 51 пацијента на хемодијализи који су старији од 65 година, утврдила је укупну преваленцију *PIP*-а уз помоћ *STOPP* критеријума код 63% пацијената и код 43% пацијента уз помоћ *Beers*-а, што је, што се *STOPP* критеријума тиче, duplo више од резултата које смо ми добили код пацијената на хемодијализи. У овој студији није нађена повезаност између броја лекова које пацијент узима, година старости, пола и броја коморбидитета са појавом *PIP*-а, као што је случај у већини других студија (81,169–171), а и ми смо у нашој студији код пацијената на хемодијализи наишли на повезаност између *PIP*-а и броја коморбидитета ( $p < 0,001$ ), као и броја лекова које пацијент узима ( $p < 0,001$ ).

Према резултатима досадашњих студија као главни фактор ризика за појаву *PIP*-а сматра се полифармација (9,59,60,71,83,102,104,132). И резултати наше студије су у складу с тим, тј. пацијенти који су узимали већи број лекова имали су већу шансу да имају макар један *PIP*. И *Tommelein* (79) у свом ревијском раду, који је укључио 52 европске студије о потенцијално неадекватном прописивању лекова, наводи полифармацију као кључни фактор повезан са појавом *PIP*-а. Због већег потенцијала обољевања од хроничних болести, старија популација спада у највеће потрошаче лекова. Око 40% старијих од 65 година узима између 5 и 9 лекова дневно, 10% узима више од 10, са просечном потрошњом од 4,2-8 лекова по особи (83). Како становништво широм света наставља да стари, преваленција полифармације и просечног броја лекова које узимају старији расте. И док већина ових лекова има потенцијал да постигне значајну корист, они, такође, могу довести до значајних штета (85). Полифармација је повезана са нежељеним догађајима, као што су поремећај когнитивних функција, слабост, нежељене реакције на лек, као и повећана стопа хоспитализација (172). *Moffhammer* наводи да постоји скоро линеарна веза између повећања броја лекова које пацијент узима и проблема везаних за лекове (67), што је потврдио и *Viktil* (173). *Moffhammer* и сарадници (67) су утврдили присуство полифармације код чак 42% особа старијих од 65 година, од којих 20-25% ових пацијената има потенцијално неодговарајуће прописан лек. Међутим, како и они тврде у свом раду, одлука да ли да се настави са давањем лека или да се оно ипак обустави мора да се донесе на основу индивидуалних карактеристика пацијената, као и на основу тренутних циљева лечења, јер оно што је по неком од критеријума за утврђивање *PIP*-а потенцијално неодговарајуће прописан лек, можда, ипак, неком пацијенту у том тренутку спасава живот.

У студији о преваленцији полифармације и *PIP*-а код геријатријских пацијената (174), која је укључила 426 испитаника, 282 (66,2%) су узимала 5 и више лекова, при чему су пацијенти од 70 до 79 година старости имали највећу преваленцију полифармације, 81,6%, у односу на 45,3% код пацијената између 60 и 69 година и 46,7% код пацијената од 80 до 89 година, што је у складу са резултатима студије спроведене у Индији (175). Аутори наводе да је један од важних разлога за велику полифармацију у геријатрији њена повезаност са великим бројем коморбидитета. Утврдили су позитивну корелацију између преваленције полифармације и броја коморбидитета, али не и статистички значајну разлику у преваленцији полифармације између особа мушког и женског пола. Једна италијанска студија (176) наводи да је шанса да пацијент има полифармацију била већа уколико болује од већег броја болести истовремено, иначе, мушкарци си узимали већи број лекова од жена, као и они који живе у урбаним крајевима. Преваленција полифармације код њихових пацијената била је 39,4%. Просечан број лекова које су пацијенти узимали у једној корејској студији износио је 14 (од 6 до 25 лекова), што је итекако много лекова по пацијенту, па је самим тим и већа шанса да пацијент има макар један *PIP*, као и нежељени догађај везан за употребу лекова (110).

У једном раду (87) је полифармација заступљена код 70% испитиваних пацијената. Као главни разлог за то аутори наводе повећање морбидитета са старењем. Они, такође, наводе као важну ставку то да лекари прате смернице клиничких истраживања које не укључују старије особе. Друга студија је показала да висока преваленција полифармације код старијих води ка већој стопи нежељених реакција на лек, већој могућности да пацијент има бар један *PIP*, а самим тим и већој вероватноћи неуспешног лечења (117). У већини случајева је јасно да „више“ није увек синоним за „боље“ (11). Велика ретроспективна студија рађена у Великој Британији, која је укључивала пацијенте старије од 70 година, показала је значајну повезаност између полифармације и *PIP*-а. Пацијенти који су узимали четири или више лекова имали су 18 пута већу шансу за појаву *PIP*-а у односу на пацијенте који су узимали до три лека дневно (62). Студија рађена у Београду указује на преваленцију полифармације (5 и више лекова) код 10,4% амбулантно лечених старијих пацијената (177), што је скоро за три четвртине мање од резултата које су добили у студији рађеној на истој студијској популацији у Сао Паулу (178). Чињеница да је смањење броја лекова које пацијент узима повезан са смањењем шанси за *PIP* у складу је и са многим другим студијама

(63,103,126,137). Студија (164) спроведена у Великој Британији говори у прилог томе да је прилагођавање броја лекова драматично смањило проценат јављања *PIP*-а.

Велика француска студија (74) о потенцијално неадекватном прописивању лекова старијим пацијентима са ослабљеном функцијом бубрега указује на чињеницу да се просечна употреба лекова повећавала са смањењем нивоа гломеруларне филтрације: 4,2+2,9 за ГФ $\geq$ 60; 5,5+2,9 за ГФ од 30–59 и 7,1+2,7 за ГФ <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Резултати ове студије да је старије животно доба важна детерминанта за појаву *PIP*-а у складу су са нашим резултатима о преваленцији *PIP*-а према *START*-у, код старијих пацијената са различитим степенима БИ који се лече амбулантно.

Не постоји јасна дефиниција полифармације, с обзиром да неки аутори под појмом полифармације подразумевају употребу макар једног сувишног лека, односно лека за који не постоји недвосмислено клиничко оправдање за примену, док се у пракси под полифармацијом сматра употреба најмање 5 различитих лекова по пацијенту, независно од тога да ли је избор лекова одговарајући или не, укључујући и *OTC* (*over the counter drugs*) лекове (56,58,80–82). *Patterson* дефинише полифармацију као „давање више лекова него што је то клинички индиковано“ (81). Међутим, иако се полифармација парадоксално повезује са лошијим третманом лечења, треба најпре проценити укупан квалитет адекватности прописаних лекова, а не само укупан број лекова које пацијент узима (172).

Према резултатима досадашњих студија, што потврђују и наши резултати, још један важан фактор повезан са присуством *PIP*-а је мултиморбидитет, с обзиром на то да када особа болује од већег броја болести, узима и већи број лекова, а што већи број лекова узима, прилично су веће шансе да има макар један потенцијално неадекватно прописан лек (9,38,58,59,70,139,181,182).

Растући тренд мултиморбидитета забележен је код старије популације са преваленцијом која се креће од 62% код особа старости 65-74 године, до 81,5% код старијих од 85 година (96,177). *Barbara* и сарадници (100) су наишли на податак да 55 до 98% старијих има две или више хроничних болести. Већина студија дефинише мултиморбидитет као истовремено присуство две и више или три и више хроничних болести, при чему је друга дефиниција погоднија за идентификацију пацијената са сложеним здравственим проблемима (98). Потенцијални негативни утицаји мултиморбидитета на здравље обухватају смањење квалитета живота и функционалне

способности, неадекватно коришћење здравствених услуга, следствене компликације и повећање трошкова (99,101,102). *Gallagher* и сарадници (166) управо говоре да већи број коморбидитета, као и следствена полифармација, воде ка већој шанси за појаву *PIP*-а. И резултати студије спроведене у Шпанији указују на јасну корелацију између броја коморбидитета и појаве *PIP*-а (41).

Различите студије су наишле на различиту повезаност између *PIP*-а и година старости, као и пола пацијента, али ми у нашој студији нисмо наишли на статистички значајну разлику у појави *PIP*-а између особа мушког и женског пола. Што се година старости тиче, једино смо утврдили да је код пацијената из друге групе преваленција *PPO* била највећа од 75. до 84. године, што потврђују и резултати Ковачевића и сарадника (183). У студији *Arellana* и сарадника (69) *PIP* се чешће јављао код старијих пацијената и то старијих од 80 година, док је *Marie* (58) наишла на чешћу појаву *PIP*-а код оних од 70 до 74 године, 37,4%, у односу на 16% код старијих од 85 година. У једној ирској студији (70) *PIP* се чешће јављао код жена, а што се година старости тиче, старији од 75 година су били склонији појави *PIP*-а у поређењу са онима од 70 до 74 године. Студија (182) спроведена у Тајвану је такође наишла на податак да је *PIP* био чешћи код старијих од 75 година, али је за разлику од претходно поменуте студије био чешћи код мушкараца. Резултати европске студије (166) указују да је *PIP* био чешћи код особа женског пола и старијих од 85 година.

### **6.1. *Beers* критеријум**

Према резултатима наше студије број пацијената са потенцијално неодогуварajuће прописаним леком, или лековима, није се значајно разликовао између пацијената са ХБИ лечених хемодијализом и оних испитиваних у дневној болници. У првој групи пацијената *PIP* је забележен код 32,5% (укупно 39 потенцијално неадекватно прописаних лекова), а у другој групи код 32,6% пацијената (али је било укупно 56 потенцијално неадекватно прописаних лекова). Што се пацијената на хемодијализи тиче, 19 је имало један *PIP*, 5 је имало два *PIP*-а, два су имала три и један пацијент четири *PIP*-а, док су у другој групи пацијената 34 имала један *PIP*, 8 је имало два и један пацијент три *PIP*-а.

За разлику од наше студије, студија спроведена у Тајвану (184) на 200 испитаника старијих од 65 година наишла је на јако високу преваленцију *PIP*-а према



три критеријума: према *Beers*-у 82,67%, према *PIM-Taiwan* листи (185) 63,04% и 68,49% према *PRISCUS* листи, док су резултати америчке студије (186) сличнији нашим, где је преваленција *PIP*-а износила 38%, а што се Европе тиче (59): Источна Европа 41,1% (Чешка) и Западна Европа од 5,8% (Данска) до 26,5% (Италија). У Индији је преваленција *PIP*-а према *Beers*-у у једној студији (174) износила свега 8,45%, односно од 426 испитаника колико је учествовало у студији, само је 36 имало *PIP*, и то 24 мушкарца и 12 жена. Према *Beers*-у је у Ирској *PIP* идентификован код 18,3% пацијената старијих од 65 година (187), при чему је био чешћи код пацијената мушког пола (17,9%) у односу на женски пол (16,1%). 15,8% пацијената је имало један *PIP*, а 2,5% више од једног. У овој студији је пронађена значајна корелација између броја прописаних лекова и појаве *PIP*-а, а и број идентификованих *PIP*-а био је знатно мањи уз коришћење *Beers* критеријума у односу на *STOPP*. Скорашња студија спроведена у *UK* (107) указује на преваленцију *PIP*-а код више од трећине људи старијих од 65 година према *Beers*-у. Аутори наводе и да су “млађи” старији, женски пол и они који су узимали већи број лекова били под већим ризиком да имају *PIP*; они такође наводе да место становања није утицао на појаву *PIP*-а. Резултати ове студије су у складу са још једном студијом, такође спроведеном у *UK* (109), где је као и у претходној студији *PIP* био присутан код око трећине испитаника, а главни предиктори за *PIP* били су полифармација и женски пол.

Очигледно је да је фреквенција *PIP*-а висока у различитим ситуацијама, али ХББ посебно не повећава ризик за његов настанак, вероватно зато што су такви пацијенти третирани од стране специјалиста нефрологије квалификованих за дозирање лекова код бубрежне инсуфицијенције.

Најчешће потенцијално неодговарајуће прописани лекови према резултатима наше студије су: из групе бензодиазепина (18,8%), НСАИЛ (7,3%), дигоксин (3,7%) и метилдопа (3,7%). Осим у случају НСАИЛ, који су чешће потенцијално неадекватно прописивани пацијентима на хемодијализи, фреквенција јављања *PIP*-а била је слична у обе испитиване групе.

Када су у питању лек-лек интеракције према *Beers* критеријумима, за које је документовано да могу бити штетне за старије особе, укупно су два пацијента на хемодијализи имала овај вид интеракција и то истовремена употреба варфарина и НСАИЛ-а, коју би требало избегавати због опасности од крварења, док је у другој

групи пацијената укупно 12 имало лек-лек интеракције и то: 6 пацијената је узимало истовремено *ACE* инхибиторе и амилорид, што би требало да се избегава због опасности од хиперкалијемije; четири пацијента су узимала истовремено амјорадон и варфарин, што би требало такође избегавати код старијих због опасности од крварења; два пацијента су, као и пацијенти из прве групе, узимала истовремено варфарин и НСАИЛ. У првој групи пацијената лечених хемодијализом укупно су била два пацијента и са потенцијално неодговарајуће прописаним леком и могућим интеракцијама, док их је у другој групи укупно било четири.

Истовремена употреба више лекова у комбинацији са физиолошким променама које настају с годинама повећавају ризик од интеракција лекова (188). Интеракције лекова се јављају када се терапијски ефекат лека модификује истовременом применом других лекова. Ове интеракције могу бити корисне и штетне (21). Са повећањем броја лекова које пацијент узима, повећава се и ризик од лек-лек интеракција. Вероватноћа да се јави лек-лек интеракција је више од пет пута већа код пацијената који узимају 5 или више лекова у односу на оне који узимају мање од три лека (116). Пацијент који узима 5-9 лекова има вероватноћу за лек-лек интеракцију 50%, а тај проценат иде до 100% када пацијент узима 20 и више лекова (189). Лекови који су обично укључени у интеракције лекова укључују НСАИЛ, *ACE* инхибиторе, калцијумске антагонисте, антикоагулансе, оралне антидијабетике и бета блокаторе (190). Интеракције међу лековима су чест узрок нежељених догађаја везаних за лекове и хоспитализације услед НРЛ-а (191). Са повећањем броја лекова, расте и ризик од лек-болест интеракција (192). Стога би практичари требало да воде рачуна о интеракцијама лекова приликом прописивања нових лекова старијим пацијентима који болују од више хроничних болести истовремено и захтевају терапију. Потенцијално опасне интеракције би требало избећи, а истовремено прописивати више лекова једино у случају кад постоје позитивне интеракције међу њима.

Лекар који прописује лекове увек мора водити рачуна о могућим интеракцијама, а нарочито када се ради о пацијентима са ослабљеном функцијом бубега. Ток ХББ карактеришу бројне компликације (анемија, промењени нивои калцијума и фосфора, метаболичка ацидоза, хиповитаминоза Де...) и коморбидитети (кардиоваскуларне болести, дислипидемија, дијабетес...) који фаворизују појаву полифармације и интеракције лекова. У једној бразилској студији о потенцијалним интеракцијама лекова код пацијената са ХББ (193) две трећине пацијената је имало потенцијалне лек-

лек интеракције, 20% ових интеракција било је озбиљно, а у 0,4% случајева било је апсолутних контраиндикација за комбинације лекова које су пацијенти користили. Аутори су приметили и да је вероватноћа лек-лек интеракција повећана за 2,5 пута са сваким новим леком и да су пацијенти са гојазношћу, дијабетесом, хипертензијом и смањеном ГФР били склонији суочавању са негативним ефектима интеракција лекова. Лек-лек интеракције повећавају морбидитет, морталитет и могу довести до хоспитализације (194).

Интересантно је да ниједан пацијент из прве групе није имао потенцијално неадекватно прописан лек из листе лекова који би према *Beers*-у требало да се избегавају или им се треба редуковати доза према степену бубрежне функције, док је у другој групи само један пацијент имао један пример *PIP*-а из ове листе лекова, а то је била употреба спиронолактона код старијих пацијената када је  $ClCr < 30mL/min$  (може доћи до хиперкалијемije). Ово одражава чињеницу да специјалисте нефрологије посвећују више пажње лековима који су ренално елиминисани код пацијената са ХББ, него на лекове које би требало избећи код старијих због других разлога, као нпр. обољења гастроинтестиналног тракта или повећане осетљивости рецептора на мозгу.

Асоцијација између *PIP*-а и броја лекова које је узимао пацијент, као и број коморбидитета код пацијената на ХД пронађен у нашој студији, у контрасту је са резултатима објављеним од стране Кондоа и сарадника (35) који су такође истраживали *PIP* код пацијената који су били на ХД и нису нашли никакву везу између *PIP* и броја коморбидитета, као и броја лекова које пацијент узима. Оно што се показало значајним за појаву *PIP*-а код њихових пацијената јесте дужина хемодијализног стажа, тј. пацијенти који су дуже на дијализи имали су већу шансу за потенцијално неадекватно прописан лек. Ни две студије спроведене у Бразилу (195,196) не указују на било какву повезаност полифармације и појаве *PIP*-а.

У другој групи пацијената, број прописаних лекова био је у корелацији са стопом *PIP*-а и то сваки додати лек повећава ризик 1,6 пута, а исти однос између *PIP*-а и полифармације код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом добили су и *Ahsan Saleem* и сарадници (197).

Још једна интересантна чињеница која је утицала на појаву *PIP*-а код наших пацијената је да су пацијенти који нису били хоспитализовани у протеклих годину дана чешће имали неадекватно прописан лек. Вероватно то има везе с тим што код

хоспитализованих пацијената лекари имају јасан увид у све лекове које пацијент узима и на тај начин пружају својим пацијентима оптималну фармакотерапију, док код куће пацијенти често узимају лекове на “своју руку”, а често се и не придржавају у потпуности препоручене терапије. Самомедикација је потенцијални узрок полифармације, а доступност различитих лекова без рецепта, нарочито потенцијално неодговарајућих, погоршавају овај проблем. Резултати наше студије о преваленцији *PPO*-а код пацијената на хемодијализи, као и о преваленцији *PIP*-а према *STOPP*-у код пацијената из дневне болнице, такође говоре у прилог томе да су пропусти у терапији чешћи код пацијената који не читају упутства о лековима, а код ових других потенцијално неадекватно прописивање лекова је било чешће и код пацијената нижег степена образовања. Један од значајних проблема јесте управо ниска писменост уопште или ниска здравствена писменост (77,198).

Значајан проблем при употреби лекова представља управо лоша адхеренца (11,199,200), која не само што озбиљно компромитује терапеутске исходе и безбедност пацијената, већ резултира и додатним трошковима (201,202). Непридржавање упутстава о употреби лекова код старијих особа повезано је са компликованим режимом лечења и полифармацијом. У једној студији стопа пацијентовог непоштовања терапије била је 35%, када је пацијент узимао четири или више лекова (89). Ненамерно непоштовање је повезано са вештинама пацијената или њиховом способношћу да се придржавају терапије, док је намерно непоштовање повезано са мотивацијом и веровањем пацијената, као и забринутости у погледу употребе лекова (203). Како би се решио проблем лоше адхеренце, практичари треба да стекну дубљи увид у индивидуалну перцепцију пацијената и однос према медикаментозној терапији (204).

## **6.2. *STOPP/START* критеријуми**

Резултати наше студије указују да се учесталост потенцијално неадекватног прописивања лекова према *STOPP* критеријуму није статистички значајно разликовала између пацијената на хемодијализи и лечених у дневној болници ( $\chi^2=0,032$ ,  $p=0,859$ ). У првој групи су 32 пацијента (38,6%) имала макар један потенцијално неадекватно прописан лек, што је скоро дупло мање од резултата студије о *PIP*-у код пацијената на хемодијализи, где је потенцијално неодговарајуће прописан лек имало чак 63% испитаника (36), док је у другој групи 55 пацијената (40,7%) имало *PIP* према *STOPP*-у. Међу пацијентима на хемодијализи максималан број потенцијално неодговарајуће

прописаних лекова износио је четири код једног пацијента, при чему је највећи део пацијената, 75%, имао један *PIP*, док је у другој групи један пацијент имао максимално три, а највећи део пацијената, 87,3%, имао је један неадекватно прописан лек.

Лекови који су се најчешће јављали као *PIP* код наших пацијената били су из групе бензодиазепина и то код обе групе пацијената (дугоделујући бензодиазепини и са дугоделујућим метаболитима > 1 месеца). Поред њих, најчешће неодговарајуће прописани лекови код пацијената на хемодијализи били су аспирин, без историје коронарне, церебралне или периферне васкуларне болести и аспирин код пацијената са улкусом без истовремене употребе инхибитора протонске пумпе или *H2* антихистаминика, као и антагонисти калцијумових канала код пацијената са опстипацијом. Сличне резултате добили су Ковачевић и сарадници (47), с тим што су њихови пацијенти са ХОБП узимали и теофилин као монотерапију. У групи из дневне болнице као *PIP* често су се јављали и тиазидни диуретици код пацијената са гихтом, дигоксин > 125  $\mu\text{g}$ /дневно код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега, нестероидни антиинфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина.

Ни у једној групи није било статистички значајне разлике што се појаве *PIP*-а тиче, како у односу на старост пацијената тако и у односу на пол. У првој групи пацијената неодговарајуће прописан лек су чешће имали пацијенти који живе у урбаној средини. Вероватно због “брзог” начина живота у граду људи не иду редовно на контроле, па дуго користе прописане лекове у дозама које више нису прикладне, узимају нове лекове који би требало да замене неки од лекова које они већ користе. Иначе, карактеристике самог процеса дијализе нису биле од статистичког значаја за појаву *PIP*-а.

Главни предиктори *PIP*-а код пацијената на хемодијализи према *STOPP*-у били су већи број коморбидитета (пацијенти који болују од опстипације имају 10 пута већи ризик ( $p < 0,01$ )), као и следствена полифармација, при чему сваки додатно прописан лек повећава ризик 1,3 пута ( $p < 0,05$ ). Смањење броја лекова које пацијент узима повезано је са смањењем могућности за потенцијално неадекватно прописивање, што је у складу са резултатима многих претходних студија (9,71,78,97,179). У скорашњем ревијском раду о полифармацији код пацијената на дијализи наглашено је да је просечан број лекова по пацијенту био 10-12 (укључујући и прописане и лекове без рецепта), и чак 4,7 прописивача је укључено по пацијенту. Аутори су закључили да пацијенти на

дијализи треба да имају редовну контролу прописаних лекова, као и активно управљање терапијом кроз бољу комуникацију између прописивача (205). За разлику од пацијаната на хемодијализи, код пацијената из дневне болнице број коморбидитета није био од значаја за појаву *PIP*-а, већ само полифармација ( $p < 0,05$ ), а посебан ризик за појаву *PIP*-а имају пацијенти којима су прописани дигоксин, бензодиазепини, односно нестероидни антиинфламаторни лекови, ризик је већи 7,2 пута ( $p < 0,01$ ), 3,6 пута ( $p < 0,01$ ), односно 3,8 пута ( $p < 0,05$ ).

Чак и у најбољем сценарију, користећи добру клиничку праксу и прихваћене смернице за прописивање лекова, лекар је дужан да користи више упутстава за лечење различитих тегоба код истог пацијента. С друге стране, обично су постојеће смернице са фокусом на појединачну болест, и предвиђају могућност коморбидитета и потрошње других додатних лекова. Ово повећава шансе за НРЛ, лек-лек интеракције и лек-болест интеракције, и на крају, представља већи ризик за пацијента као резултат каскаде прописивања нових лекова.

У већини случајева, старији пацијенти узимају више лекова него што је потребно. То је оно што се прво запажа. Али пропусти као што су нпр. непрописивање лекова за лечење кардиоваскуларних болести (КВС), који значајно смањују морбидитет и морталитет, не би смели остати незапажени.

Према резултатима наше студије учесталост потенцијално неадекватног прописивања лекова према *START* критеријуму се није статистички значајно разликовала између пацијената на хемодијализи и пацијената са нижим степеном ХБИ ( $\chi^2=2,492$ ,  $p=0,114$ ). У првој групи, код 18 пацијената (21,7%) је уочено да индикован лек није прописан, док је у другој групи одсуство индикованог лека уочено код 44 пацијента (32,6%), што је у оба случаја скоро дупло мање од преваленције *PPO* на коју су наишли *Van der Stelt* и сарадници (179) – 57,7%, а и много мање од резултата једне студије спроведене у нашој земљи (9) на нивоу примарне здравствене заштите (50,5%). Међу пацијентима на хемодијализи максималан број *PPO*-а износио је три, код укупно четири пацијента, док је у другој групи, такође максималан број непрописаних, а индикованих лекова, износио три, али је то забележено само код два пацијента. Статистички, број *PPO*-а према *START* критеријуму био је већи код пацијената на хемодијализи ( $2,11 \pm 0,58$ ) у поређењу са пацијентима леченим у дневној болници ( $1,36 \pm 0,57$ ). Како нисмо наишли на студију идентичног дизајна, која је за

идентификовање потенцијално неадекватно прописаних лекова користила *START* критеријум, нисмо могли да поредимо наше резултате са истом групом пацијената, односно пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

У студији *Rakesha* и сар. (174) преваленција *PPO*-а према *START*-у била је 13,1%, што је доста мање од резултата које смо ми добили. Мушкарци су имали скоро четири пута већу преваленцију *PPO* од жена (44 мушкарца и 12 жена). Пацијенти који су имали *PPO* су узимали мање лекова од осталих. Корејска студија (110) указује да је од 117 пацијената колико је учествовало у студији, 31 имао *PPO* (29,2% мушкараца и 23% жена) и то укупно 46 *PPO*-а, а 24 пацијента је имало *PIP* према *STOPP*-у (21,5% мушкараца и 19,2% жена), укупно 29 лекова је било неадекватно прописано. Један *PIP* је имало 23% пацијената, а 3,3% два или више *PIP*-а. *Ryan* и сар. (187) су идентификовали укупно 346 *PIP*-а према *STOPP*-у код 284 пацијента (21,4%), при чему је нешто више *PIP*-а идентификовано код женске популације у односу на мушку (22,5% према 19,6%). Један *PIP* имало је 17,5% пацијената и 3,9% два и више *PIP*-а. Аутори су идентификовали укупно 333 *PPO*-а код 302 (22,7%) пацијента, и инциденција *PPO* је била дупло већа код жена (27,8%) него код мушкараца (14,8%). Ми нисмо наишли на разлике међу половима као ни између старосних структура код пацијената када је у питању потенцијално неадекватно прописивање лекова код групе на хемодијализи према *START* критеријуму, док је код друге групе пацијената *PPO* био чешћи код старијих пацијената.

Што се наших пацијената тиче, највећи део пацијената из прве групе имао је два *PPO*-а, док је у другој групи највећи део пацијената имао само један *PPO*.

Најчешће су били у питању статини, који нису били прописани, а постојала је индикација за њихово прописивање (нпр. примена статина код пацијената са историјом коронарне, церебралне или периферне васкуларне болести, где функционални статус остаје независан за свакодневне активности, а очекивани животни век је > 5 година, секундарна превенција), код 54 пацијента (24,8%), и антиагрегациони лекови (код пацијената са дијабетесом и придодатим кардиоваскуларним факторима ризика, а то се односи и на статине), код 24 пацијента (11,0%). Код чак 21 пацијента (38,9%) ниједан од ова два лека није био прописан. У знатно мањем броју случајева нису били прописани, и поред индикација, лекови из групе *ACE* инхибитора или инхибитора ангиотензинских рецептора (код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега), затим

бета-блокатори (код пацијената са стабилном ангином пекторис), калцијум или витамин Де (код пацијената са остеопорозом), и у по једном случају антидепресиви и инхибитори протонске пумпе (код пацијената са *GERB*-ом или улкусом). Није било разлике у непрописивању статина између две испитиване групе, међутим, непрописивање антиагрегационих лекова, када је постојала индикација за њихово прописивање, било је чешће код пацијената на хемодијализи ( $p < 0,05$ ). Резултати нашег истраживања показују да је највећа преваленција пропуста прописивања код пацијената са кардиоваскуларним болестима, што је наведено у другим студијама (97,111,145).

У складу са нашим резултатима су и резултати *Rakesha* и сар. (174) који су уочили да се *PPO* најчешће односио на лекове за лечење КВС болести код њихових пацијената (антиагрегациони лекови и антихипертензиви). Идентичне резултате су добили *Lee* и сар. (110), који потврђују *PPO* код лекова за лечење КВС обољења и то 37%, од којих се највише издвајају аспирин (10,9%) и статини (10,9%), а од *PIP*-а најзаступљенији су били лекови за лечење КВС болести (37,9%) и то највише калцијумски антагонисти код хроничне опстипације (17,2%), лекови за лечење урогениталног система (34,5%) и гастроинтестиналног тракта (17,2%). Резултате претходних студија, као и наше студије, потврђује и студија спроведена у Ирској (187), где је аспирин био најчешћи *PPO* за лечење КВС болести, затим, статини, као и калцијум и витамин Де код болести мускулоскелетног система, при чему није било никакве везе између *PPO*-а и броја лекова које пацијент узима. Што се тиче *STOPP*-а, највећи број *PIP*-а били су лекови за лечење болести гастроинтестиналног тракта (нарочито ИПП – инхибитори протонске пумпе), праћени лековима за лечење болести централног нервног система и мускулоскелетног система, као и кардиоваскуларног система, а 29 *PIP*-а били су дупликати лекова.

Код пацијената на хемодијализи, један од фактора који може утицати на преваленцију *PPO*-а је навика пацијената да пију кафу и то већи број кафа у току дана. Већ је познато да конзумирање кафе код старијих узрокује проблеме са спавањем, што захтева додатно прописивање лекова за несаницу (206). Више од 19% старијих пацијената користи лекове за несаницу, а овај број се повећава са повећањем уноса кафе (207). На крају, унос кафе повећава укупан број лекова које користе старији људи, што доприноси ризику од потенцијално неадекватног прописивања. Изненађујуће је што је читање информативног упутства за лек повезано са пропуштањем прописивања



индикованог лека: једино веродостојно објашњење могло би бити да преокупација већ прописаним лековима може одузети пажњу пацијената и лекара. *Gordon* и сарадници (208) су у својој студији показали како су пацијенти део процеса доношења одлука у вези са њиховом терапијом, али, такође, наводе како је познато да је саветовање од стране лекара само једна фаза учешћа пацијената у вођењу своје терапије према сопственим потребама.

Код обе групе пацијената, они са већим бројем коморбидитета имали су већи ризик за пропуст у непрописивању индикованог лека или имају неадекватно прописан лек. Ово је вероватно повезано са већим бројем лекова које узимају пацијенти са неколико коморбидитета. Већ је познато да када пацијенти пију више лекова, вероватније је да добију макар један непримерен лек или да буду лишени лека од суштинског значаја за њихово стање (9,58,59,70,139,181).

Када су у питању пацијенти из дневне болнице, *PPO* је био чешћи код старијих пацијената и то код оних од 75 до 84 године. На појаву *PPO* је утицао и начин живота, јер је ова појава чешћа код оних који живе сами. То је повезано једно с другим, јер може доћи до неспоразума између старијих пацијената и лекара због нпр. когнитивних поремећаја. Старије особе које живе саме немају никога у кући ко би им помогао око лекова, да их подсети у које време и који лек треба да узму, јер старији могу с годинама постати заборавни, могу имати тремор који им отежава дозирање лекова, могу помешати лекове због сличности у облику или у боји. И *Mortazavi* у свом ревијском раду (198) говори о томе да лоша комплианса и адхеренца због комплексног режима лечења могу погоршати већ постојеће услове и на крају повећати потребу за лековима.

*Gallagher* и сар. (171) су у својој студији о превенцији *PIP*-а утврдили знатно нижи степен непотребне полифармације, употребе лекова у неисправним дозама, потенцијалних лек-лек и лек-болест интеракција након употребе *STOPP* и *START* критеријума у року од 48 сати по пријему у болницу (апсолутно смањење ризика за 35,7%), а смањио се и број *PPO* (апсолутно смањење ризика за 21,2%). *Frankenthal* и сар. (71) су такође показали да је примена *STOPP* и *START* критеријума код старијих значајно смањила просечан број лекова, месечне трошкове лекова и инциденцију грешака у поређењу са стандардном терапијом. *Dalleur* и сар. (209) су испитивали примену *STOPP* и *START* критеријума код старијих акутно болесних болничких пацијената и показали да је проценат пацијената са *PIP*-ом у тренутку излажења из

болнице смањен на приближно пола код пацијената код којих су примењивани ови критеријуми у односу на оне где они нису примењивни (19,3% у односу на 39,7).

На основу свега можемо рећи да унапређење управљања терапијом код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом укључује избегавање нефротоксичних лекова, одабир и дозирање лекова на основу процене гломерулске филтрације, као и повећање фреквенције терапијског мониторинга, уз употребу валидних критеријума за процену ризика за потенцијално неадекватно прописивање лекова.

Треба имати на уму да су критеријуми који указују на потенцијално неадекватно прописивање лекова уопштени. Они не узимају у обзир индивидуалне карактеристике пацијената, актуелно стање и друге релевантне параметре (клиничке, биохемијске, фармакогенетске) (210). Интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности у одговору од посебног су значаја у терапијском приступу. Оно што је према важећим критеријумима потенцијално неадекватно прописан лек, може да представља већу корист у односу на ризик за одређене пацијенте са бубрежном инсуфицијенцијом у зависности од њихових индивидуалних карактеристика. Актуелне препоруке су терапијска основа, а персонализована терапија је императив савремене рационалне фармакотерапије.

## 7. ЗАКЉУЧАК

Пацијенти са хроничном болешћу бубрега имају повећану учесталост нежељених догађаја, углавном због измењене фармакокинетики и фармакодинамики лекова (211).

Хронична болест бубрега има неколико карактеристика које захтевају посебан режим дозирања лекова:

1. смањена гломеруларна филтрација утиче на клиренс многих лекова;
2. хронична болест бубрега је најчешће повезана са другим коморбидитетима као што су дијабетес, кардиоваскуларне болести, анемија и др;
3. електролитски и ацидобазни поремећаји, хипоалбуминемија.

Пацијенти са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције који захтевају дијализу или трансплантацију имају већи потенцијал за нежељене догађаје због бројних коморбидитета и истовремене употребе већег броја лекова, а самим тим и потенцијалних лек-лек интеракција. Стога, дозирање лекова код пацијената са хроничном болешћу бубрега захтева посебну пажњу.

Потенцијално неадекватно прописивање лекова може имати озбиљне последице, нарочито код вулнерабилних популација као што су старије особе или пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом. Потенцијално погрешан лек или неприкладан режим дозирања може да погорша постојеће услове или да створи нове здравствене проблеме који захтевају додатне лекове, гурајући такве пацијенте у зачарани круг са неповољним резултатима.

Глобално се повећава старија популација са мултиморбидитетима, а то неизбежно значи раст комплексне полифармације и следствених проблема – потенцијално неадекватно прописивање лекова, као и нежељени догађаји који су у вези са употребом лекова. Препознавање лекова који носе велики ризик од НРЛ-а је могућа стратегија за управљање проблемима везаних за лекове, а смањујући вероватноћу прописивања таквих лекова, последично се смањује учесталост проблема у вези са

лековима.

Медицину засновану на доказима (evidence based medicine) *Sackett* дефинише као “систематски приступ решавању клиничких проблема који омогућава интеграцију најбољих расположивих истраживачких доказа са клиничким искуством и поштовања пацијентове личности”.

На крају, наша студија је показала следеће:

- ✓ Потенцијално неадекватно прописивање лекова је честа појава код старијих пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом и то како код оних који се лече хемодијализом услед терминалног стадијума БИ тако и код оних са различитим стадијумима БИ који још увек не захтевају замену бубрежне функције као терапију.
- ✓ Број пацијената са потенцијално неодговарајуће прописаним леком, или лековима, није се значајно разликовао између пацијената са ХБИ лечених на хемодијализи и оних испитиваних у дневној болници.
- ✓ Није било статистички значајне разлике у преваленцији *PIP*-а у односу на степен ХБИ.
- ✓ Главни предиктори *PIP*-а су код наших пацијената, како код пацијената на хемодијализи тако и код оних са различитим степенима БИ, били већи број коморбидитета и полифармација. Код старијих са хроничном болешћу бубрега присуство многих коморбидитета, од којих сваки захтева посебну терапију, доводи до могућег прописивања великог броја лекова. Неки од њих су можда индиковани за једну болест, али контраиндиковани у присуству друге болести или другог лека. Према томе, списак потенцијално неодговарајућих лекова је можда сложен, али неопходан да би се избегли нежељени догађаји.
- ✓ Није било статистички значајне разлике у појави потенцијално неодговарајућег прописивања лекова у односу на различите демографске податке, осим у случајевима код пацијената из дневне болнице код којих су према *START*-у пацијенти од 75 до 84 године имали највећу преваленцију *PPO*-а.
- ✓ Пацијенти који живе у урбаној средини имали су већи проценат потенцијално неадекватно прописаних лекова, као и пацијенти нижег степена образовања.

- ✓ Пацијенти који не читају упутства о леку у већем су ризику да имају макар један потенцијално неадекватно прописан лек.
- ✓ Старији са ХБИ и придодатим кардиоваскуларним обољењима су група пацијената која можда од свих зехтева највећу пажњу, јер према *START*-у највише пропусти у терапији, у смислу непрописивања индикованог лека, односи се на лекове за лечење кардиоваскуларних болести.
- ✓ Посебно треба обратити пажњу на старије пацијенте који узимају бензодиазепине, јер су старији осетљивији на дејство ових лекова, а резултати наше студије показују да су на првом месту потенцијално неодговарајуће прописаних лекова према *Beers* и *STOPP* критеријуму.
- ✓ Лоше животне навике такође утичу на потенцијалне „грешке“ у прописивању лекова и то посебно навика пацијената да пију кафу и то већи број кафа у току дана.
- ✓ Што се тиче лек-лек интеракција према *Beers*-у, за које је доказано да могу бити штетне код старијих, оне су биле чешће код пацијената из дневне болнице у односу на пацијенте на хемодијализи.

Оптимизација прописивања лекова код старијих је од суштинског значаја због значајних клиничких и економских импликација болести изазваних лековима.

Одређивање фактора који утичу на потенцијално неадекватно прописивање лекова може бити од велике помоћи у клиничкој пракси приликом комплексног доношења одлуке о лечењу, са циљем оптимизације рационалног прописивања лекова код вулнерабилне популације болесника са бубрежном инсуфицијенцијом.

Иако скрининг алати за адекватно прописивање лекова никада не могу заменити клиничку процену, могу се користити за побољшање прописивања и праћење употребе лекова код старијих. С обзиром да очекивани животни век расте у читавом свету, што за собом носи и повећање мултиморбидитета, полифармације, повећаног коришћења здравствених услуга и трошкова, развој и коришћење свеобухватних, практичних и компјутеризованих алата за адекватно, безбедно и ефикасно прописивање лекова је од кључног значаја.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Davidovic M, Sevo G, Svorcan P, Milosevic DP, Despotovic N, Erceg P. Old age as a privilege of the “selfish ones”. *Aging Dis* 2010;1(2):139–46.
2. McMaster ML, Kristinsson SY, Turesson I, Bjorkholm M, Landgren O. NIH Public Access. *Clin Lymphoma* 2010;9(1):19–22.
3. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common. *Science* 1954;119(3097):623–6.
4. Harman D. Free radicals in aging. *Mol Cell Biochem* 1988;84(2):155–61.
5. World health organization | Mental health and older adults. WHO. 2016; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/>. Accessed 5 Sep 2017.
6. United Nations. World Population Ageing 2013. In: Department of Economic and Social Affairs: Population Division. United Nation. 2013. Available from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>. Accessed 26 Aug 2017.
7. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2015. Beograd; 2016. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2015.pdf>. Accessed 5 Oct 2017.
8. Shahezwan M, Wahab A. The relevance of educating doctors, pharmacists and older patients about potentially inappropriate medications. *Int J Clin Pharm* 2015;37(6):971–4.
9. Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(1):93–107.
10. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug– drug interactions. *Eur J Intern Med* 2014;25(9):843–6.
11. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad* 2015;44(2):159–68.
12. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):187–95.
13. Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):43–9.
14. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive Costs and Benefits of Psychotropic Medications in Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20(4):199–214.
15. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(2):183–99.
16. Noble RE. Drug Therapy in the Elderly. *Metabolism* 2003;52(10):27–30.
17. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001;18(11):837–51.

18. Epstein M. Aging and the kidney: Clinical implications. *Am Fam Physician* 1985;31(4):123–37.
19. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: Preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int* 2003;63(83):S31–7.
20. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2014;14:65–80.
21. Bastos MG. Drug-drug interaction. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):8–9.
22. Arora P, Elkin PL, Eberle J, Bono JJ, Argauer L, Murray BM, et al. An observational study of the quality of care for chronic kidney disease: a Buffalo and Albany, New York metropolitan area study. *BMC Nephrol* 2015;16(1):199–207.
23. Kooman JP, Van Der Sande FM, Leunissen KML. Kidney disease and aging: A reciprocal relation. *Exp Gerontol* 2016;87:156–9.
24. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80(11):1122–37.
25. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):S17–26.
26. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for Chronic Kidney Disease: A Position Statement From the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):169–80.
27. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260–72.
28. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–128.
29. Cheng H-T, Huang J-W, Chiang C-K, Yen C-J, Hung K-Y, Wu K-D. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance as Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease and Rapid Decline in Renal Function in Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1268–76.
30. Duarte D, Santos-Araújo C, Leite-Moreira AF. Hypertension and angiogenesis in the aging kidney: A review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011;52(3):e93–e102.
31. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31(5):1153–9.
32. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379(9811):165–80.
33. Abdel-Kader K, Palevsky P. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2009; 25(3):331–58.
34. Perkovic V, Craig J, Chailimpamontree W, Fox C, Garcia-Garcia G, Gharbi BM, et al. Action plan for optimizing the design of clinical trials in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017;7(2):138–44.
35. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, et al.

- Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: Prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):498–505.
36. Parker K, Aasebø W, Stavem K. Potentially Inappropriate Medications in Elderly Haemodialysis Patients Using the STOPP Criteria. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3(3):359–63.
  37. Franklin BD. Potentially inappropriate medication in elderly patients with chronic renal disease-is it a problem? *Postgrad Med J* 2013;89(1051):245–6.
  38. Cullinan S, Fleming A, O'Mahony D, Ryan C, O'Sullivan D, Gallagher P, et al. Doctors' perspectives on the barriers to appropriate prescribing in older hospitalized patients: A qualitative study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(5):860–9.
  39. Barber N. What constitutes good prescribing? *BMJ* 1995;310(6984):923–5.
  40. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370(9582):173–84.
  41. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr* 2015;15:42–50.
  42. Celsus, De Medicina, Book I, Prooemium. Available from: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Cels>. Accessed 5 Nov 2017.
  43. Akhtar MA. Rational prescribing. *Pakistan J Med Sci* 2009;25(4):523–5.
  44. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(1):1–6.
  45. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
  46. Đorđević N, Janković S. Prescribing in general practice. *Med Čas* 2008;2:26–30.
  47. Kovačević SV, Simišić M, Rudinski SS, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PLoS One* 2014;9(4):e95536. doi:10.1371/journal.pone.0095536
  48. Kovačević SV, Miljković B, Čulafić M, Kovačević M, Golubović B, Jovanović M, et al. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *J Eval Clin Pract* 2017;23(4):860–5.
  49. Stojanović BB, Janković MS. An analysis of drug use indicators within primary care health facilities in Jagodina. *Medicus* 2002;3(2):30–6.
  50. Guide to Good Prescribing - a practical manual (WHO/DAP/94.11). TPG De Vries, RH Henning, HV Hogerzeil, DA Fresle. WHO Action Programme on Essential Drugs. WHO, Geneva, 1994. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>. Accessed 19 Nov 2017.
  51. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(1):1–11.
  52. World Health Organization (2002) Promoting rational use of medicines: Core



- components. Available: <http://archives.who.int/tbs/rational/h3011e.pdf>. Accessed 15 May 2017.
53. Cockburn J, Pit S. Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations—a questionnaire study. *BMJ* 1997;315(7107):520-3.
  54. Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, Kazanjian A, Bassett K, Lexchin J, et al. Influence of direct to consumer pharmaceutical advertising and patients' requests on prescribing decisions: two site cross sectional survey. *BMJ* 2002;324(7332):278-9.
  55. Watkins C, Moore L, Harvey I, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ* 2003;326(7400):1178-9.
  56. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalisation in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1382-92.
  57. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37(2):138–41.
  58. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(10):1425–33.
  59. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson P V., Carpenter I, et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005;293(11):1348-58.
  60. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D, MH B, et al. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2011;171(11):1013-9.
  61. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: Results from the CRIME study. *Age Ageing* 2014;43(6):767–73.
  62. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, Cahir C, Williams T, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatrics* 2014;14:72-80.
  63. Bjerre LM, Halil R, Catley C, Farrell B, Hogel M, Black CD, et al. Potentially inappropriate prescribing (PIP) in long-term care (LTC) patients: validation of the 2014 STOPP-START and 2012 Beers criteria in a LTC population—a protocol for a cross-sectional comparison of clinical and health administrative data. *BMJ Open* 2015;5(10):e009715. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009715
  64. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm* 2017;39(4):818-25.
  65. Gallieni M, Cancarini G. Drugs in the elderly with chronic kidney disease: Beware of potentially inappropriate medications. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):342–4.

66. Mendes-Netto RS, Silva CQ V, Oliveira Filho AD, Rocha CE, Lyra-Junior DP. Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): A pilot study. *African J Pharm Pharmacol* 2011;5(7):812–8.
67. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(38):627–33.
68. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N. A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017;30(1):53-60.
69. Arellano C, Saldivia G, Córdova P, Fernández P, Morales F, López M, et al. Using two tools to identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in elderly patients in Southern Chile. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;67:139–44.
70. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543-52.
71. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: A randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(9):1658–65.
72. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons’ potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(2):158–69.
73. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD, Ramsay EN, Killer G, Gilbert AL, et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: An opportunity to reduce harm. *Int J Qual Heal Care* 2012;24(3):239–49.
74. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26(9):2852–9.
75. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60(11):813-9.
76. Millar A, Hughes C, Ryan C. Evaluating the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults in intermediate care facilities: a cross-sectional observational study. *Int J Clin Pharm* 2017;39(3):527-35.
77. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17(4):123–32.
78. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(5):599–606.

79. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(12):1415–27.
80. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(9):901–10.
81. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Zamora-Pasadas M, Gutiérrez-Cabello F, Esteva-Fernández D, Luna-Del Castillo JD, et al. Potentially inappropriate prescribing according to STOPP-2 criteria among patients discharged from Internal Medicine: prevalence, involved drugs and economic cost. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;74:150-4.
82. Kuijpers MA, Van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(1):130-3.
83. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Díez-Manglano J. Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. *Rev Clin Esp* 2017;217(5):289-95.
84. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(5):601-8.
85. Ong G-J, Page A, Caughey G, Johns S, Reeve E, Shakib S. Clinician agreement and influence of medication-related characteristics on assessment of polypharmacy. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5(3):e00321. doi: 10.1002/prp2.321
86. Ie K, Felton M, Springer S, Wilson SA, Albert SM. Physician Factors Associated with Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use. *J Am Board Fam Med* 2017;30(4):528–36.
87. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80 +: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One* 2015;10(11):e0142123. doi: 10.1371/journal.pone.0142123
88. Oliveira MG, Amorim WW, De Jesus SR, Heine JM, Coqueiro HL, Passos LCS. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care. *J Eval Clin Pract* 2015;21(2):320-5.
89. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(1):57-65.
90. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med* 2015;13(1):74-83.
91. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open* 2015;5(9):e008656. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008656
92. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use

- in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(2):146–60.
93. Balogun S, Preston M, Evans J. Potentially Inappropriate Medications in Nursing Homes: Sources and Correlates. *Internet J Geriatr Gerontol* 2004;2(2):1–7.
  94. Thompson W FB. Deprescribing: What Is It and What Does the Evidence Tell Us? *Can J Hosp Pharm* 2013;66(66):201–2.
  95. Schuling J, Gebben H, Veehof LJ, Haaijer-Ruskamp FM. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. *BMC Fam Pract* 2012;13:56-62.
  96. Salive ME. Multimorbidity in Older Adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75-83.
  97. Gallagher P, Olivier Lang P, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(11):1175–88.
  98. Harrison C, Britt H, Miller G. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open* 2014;4:e004694. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004694
  99. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois MF, Vanasse A. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res* 2006;15(1):83-91.
  100. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, Johnson G, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *JAGS* 2017;65(4):747–53.
  101. Prazeres F, Santiago L. Relationship between health-related quality of life, perceived family support and unmet health needs in adult patients with multimorbidity attending primary care in Portugal: a multicentre cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14(1):156-166.
  102. Prados-Torres A, Del Cura-González I, Prados-Torres D, López-Rodríguez JA, Leiva-Fernández F, Calderón-Larrañaga A, et al. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients with multimorbidity and polypharmacy: study protocol of a cluster randomized clinical trial (Multi-PAP project). *Implement Sci* 2017;12(1):54-63.
  103. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially Inappropriate Prescribing and Vulnerability and Hospitalization in Older Community-Dwelling Patients. *Ann Pharmacother* 2014;48(12):1546–54.
  104. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(20):604-12.
  105. Kovačević SV, Simišić M, Rudinski SS, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Older Primary Care Patients. *PLoS One* 2014;9(4):e95536. doi.org/10.1371/journal.pone.0095536
  106. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(6):1073–82.

107. Barnett K, Mccowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf* 2011;20(3):275-81.
108. Faustino CG, De Arruda Martins M, Jacob-Filho W. Potentially inappropriate medication prescribed to elderly outpatients at a general medicine unit. *Einstein* 2011;9(1):18–23.
109. Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, Cook DG. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging* 2008;25(8):693–706.
110. Lee S-J, Cho SW, Lee YJ, Choi JH, Ga H, Kim YH, et al. Survey of Potentially Inappropriate Prescription Using STOPP/START Criteria in Inha University Hospital. *Korean J Fam Med* 2013;34(5):319–26.
111. Ryan C, O'mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottrell E, Heffernan M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in irish nursing homes. *Age Ageing* 2013;42(1):116–20.
112. Aronson JK. Medication errors: Definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):599–604.
113. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-Related Problem Classification Systems. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):859–67.
114. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions *BMJ*. 1998; 316(7140):1295–8.
115. Evans JG. Geriatric medicine: a brief history. *BMJ* 1997;315(7115):1075–7.
116. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(5):507–19.
117. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):957–63.
118. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2000;34(12):1373–9.
119. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1962–8.
120. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010;304(14):1592-601.
121. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(11):825-30.

122. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):S1-266.
123. Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(4):473–82.
124. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227–46.
125. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):725-31.
126. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs and Aging* 2014;31(2):131–40.
127. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31–32):543–51.
128. Askari M, Wierenga PC, Eslami S, Medlock S, de Rooij SE, Abu-Hanna A. Assessing quality of care of elderly patients using the ACOVE quality indicator set: A systematic review. *PLoS One* 2011;6(12):e28631. doi: 10.1371/journal.pone.0028631
129. Nauta KJ, Groenhof F, Schuling J, Hugtenburg JG, van Hout HPJ, Haaijer-Ruskamp FM, Denig P. Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(10):1242-7.
130. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
131. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1531-6.
132. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716-24.
133. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616–31.
134. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227–46.
135. Agostini JV, MD, Zhang Y, Inouye SK. Use of a Computer-Based Reminder to Improve Sedative–Hypnotic Prescribing in Older Hospitalized Patients. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(1):43–8.
136. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O’Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: A systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):360–72.
137. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of

- Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72–83.
138. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213–8.
  139. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(8):1558–66.
  140. Anrys P, Boland B, Degryse J-M, De Lepeleire J, Petrovic M, Marien S, et al. STOPP/START version 2—development of software applications: easier said than done? *Age Ageing* 2016; 45(5):589-92.
  141. Meulendijk MC, Spruit MR, Drenth-van Maanen AC, Numans ME, Brinkkemper S, Jansen PA, et al. Computerized Decision Support Improves Medication Review Effectiveness: An Experiment Evaluating the STRIP Assistant's Usability. *Drugs Aging* 2015;32(6):495–503.
  142. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
  143. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(6):737–44.
  144. Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook*, 4<sup>th</sup> edition, Radcliffe Publishing, London, 2014.
  145. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in swiss managed care plans: Prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One* 2014;9(8):e105425. doi: 10.1371/journal.pone.0105425
  146. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgr Med J* 2013;89(1051):247–50.
  147. Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with Dosing Guidelines in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):853–8.
  148. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J* 1998;74:420-2.
  149. Rothberg MB, Kehoe ED, Courtemanche AL, Kenosi T, Pekow PS, Brennan MJ, et al. Recognition and Management of Chronic Kidney Disease in an Elderly Ambulatory Population. *J Gen Intern Med* 2008;23(8):1125–30.
  150. Plantinga LC, Ebony Boulware L, Coresh J, Stevens LA, Miller ER, Saran R, et al. Patient Awareness in Chronic Kidney Disease: Trends and Predictors. *Arch Intern Med* 2008;168(20):2268–75.
  151. Frimat L, Siewe G, LoosAyav C, Briançon S, Kessler M, Auberge A. Insuffisancerénalechronique: connaissances et perception par les médecinsgénéralistes.

- Néphrologie & Thérapeutique 2006;2(3):127-35.
152. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Jansen PA, Zwart JE, van Solinge WW, Egberts TC. Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge. *PLoS One* 2015;10(6):e0128237. doi: 10.1371/journal.pone.0128237
  153. Hassan Y, Al-Ramahi J, Abd Aziz N, Ghazali R. Impact of a Renal Drug Dosing Service on Dose Adjustment in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1598-605.
  154. Van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijtbosch M, De Smet PAGM. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother* 2006;40(7):1254-60.
  155. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SH, Sabri IA, et al. Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(8):908-12.
  156. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract* 2017;71(7):e12960. doi: 10.1111/ijcp.12960
  157. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 2009;76(11):1192-8.
  158. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-Related Problems in Ambulatory Hemodialysis Patients: A Pooled Analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4):669-80.
  159. Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care* 2003;15(4):331-5.
  160. Prajapati A, Ganguly B. Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5(2):136-40.
  161. Papaioannou A, Clarke JA, Campbell G, et al. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1470-3.
  162. Aronoff GR, Aronoff JR. Drug Prescribing in Kidney Disease: Can't We Do Better? *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):382-3.
  163. Chertow GM, Lee J, Gilad J, Kuperman GJ, et al. Guided Medication Dosing for Inpatients With Renal Insufficiency. *JAMA* 2001;286(22):2839-44.
  164. Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, et al. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging* 2008;25(8):693-706.
  165. Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, van Weert HCPM, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: a retrospective longitudinal study. *Age Ageing* 2017;46(4):614-9.
  166. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín



- B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(11):1175-88.
167. Narvekar RS, Bhandare NN, Gouveia JJ, Bhandare PN. Utilization Pattern of Potentially Inappropriate Medications in Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital: A Retrospective Observational Study. *J Clin Diagn Res* 2017;11(4):FC04–FC08.
168. Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):386–93.
169. Onatade R, Auyeung V, Scutt G, Fernando J. Potentially Inappropriate Prescribing in Patients on Admission and Discharge from an Older Peoples? Unit of an Acute UK Hospital. *Drugs Aging* 2013;30(9):729–37.
170. O’Sullivan DP, O’Mahony D, Parsons C, Hughes C, Murphy K, Patterson S, et al. A Prevalence Study of Potentially Inappropriate Prescribing in Irish Long-Term Care Residents. *Drugs Aging* 2013;30(1):39–49.
171. Gallagher PF, O’Connor MN, O’Mahony D. Prevention of Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/START Criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):845–54.
172. Hilmer SN, Gnjdic D. The Effects of Polypharmacy in Older Adults. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(1):86-8.
173. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):187–95.
174. Rakesh KB, Chowta MN, Shenoy AK, Shastry R, Pai SB. Evaluation of polypharmacy and appropriateness of prescription in geriatric patients: A cross-sectional study at a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2017;49(1):16–20.
175. Dutta M, Prashad L. Prevalence and risk factors of polypharmacy among elderly in India: Evidence from SAGE Data. *Int J Public Ment Health Neurosci* 2015;2(2):11-4.
176. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting. *Drugs Aging* 2010;27(12):1019–28.
177. Gazibara T, Nurkovic S, Kistic-Tepavcevic D, Kurtagic I, Kovacevic N, Gazibara T, et al. Pharmacotherapy and over-the-counter drug use among elderly in Belgrade, Serbia. *Geriatr Nurs* 2013;34(6):486-90.
178. Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, Duarte YA. Polypharmacy among the elderly in the city of São Paulo, Brazil – SABE Study. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15(4):817–27.
179. van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, van den Bemt PM, Leendertse AJ, Hermens WA, van Marum RJ, Derijks HJ. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug Saf* 2016;39(1):79–87.
180. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O ’mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers’ Criteria. *Age*

- Ageing 2008;37(1):96–101.
181. Ruggiero C, Dell G, Beatrice A, Graziano G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially Inappropriate Drug Prescriptions and Risk of Hospitalization among Older, Italian, Nursing Home Residents. The ULISSE Project. *Drugs Aging* 2010;27(9):747-58.
  182. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, et al. Application of three different sets of explicit criteria for assessing inappropriate prescribing in older patients: a nationwide prevalence study of ambulatory care visits in Taiwan. *BMJ Open* 2015;5(11):e008214. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008214
  183. Kovačević SV, Miljković B, Čulafić M, Kovačević M, Golubović B, Jovanović M, Vučićević K, de Gier JJ. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *J Eval Clin Pract* 2017;23(4):860-5.
  184. Chang CB, Lai HY, Yang SY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, Hwang SJ, Chan DC. Patient- and clinic visit-related factors associated with potentially inappropriate medication use among older home healthcare service recipients. *PLoS One* 2014;9(4):e94350. doi: 10.1371/journal.pone.0094350
  185. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(12):1269–79.
  186. Bao Y, Shao H, Bishop TF, Schackman BR, Bruce ML. Inappropriate medication in a national sample of US elderly patients receiving home health care. *J Gen Intern Med* 2012;27(3):304–10.
  187. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(6):936–47.
  188. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing In Elderly People 2 The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370(9582):185–91.
  189. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and Risk of Potential Cytochrome P450–Mediated Drug-Drug Interactions in Older Hospitalized Patients with Polypharmacy. *Ann Pharmacother* 2013;47(3):324–32.
  190. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(3):153–8.
  191. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652–8.
  192. Gnjjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40(5):320–5.
  193. Marquito AB, Fernandes NM da S, Colugnati FAB, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):26–34.
  194. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1331–6.
  195. Mori AL, Carvalho RC, Aguiar PM, de Lima MG, Rossi MD, Carrillo JF, et al. Potentially inappropriate prescribing and associated factors in elderly patients at hospital discharge in Brazil: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm* 2017;39(2):386–

- 93.
196. Martins Gonzaga NM, Queiroz RA, Linhares PM, Soares AC, Loyola Filho AI, Dias-Junior Carlos CA. Identification of inappropriate prescribing in a Brazilian nursing home using STOPP/START screening tools and the Beers' Criteria. *Braz J Pharm Sci* 2014;50(4):911-8.
197. Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug – drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. *Integrated Pharmacy Research and Practice* 2017;6:71–7.
198. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2016;6(3):e010989. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010989
199. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs* 2005;31(9):4–11.
200. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, Weissman JS. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010;25(4):284–90.
201. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013;8(12):e80633. doi: 10.1371/journal.pone.0080633
202. DiMatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Med Care* 2004;42(3):200–9.
203. Clifford BS, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity–Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008;64(1):41-6.
204. Barry CA, Bradley CP, Britten N, Stevenson FA, Barber N. General practice Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ* 2000;320(7244):1246-50.
205. St Peter WL. Management of Polypharmacy in Dialysis Patients. *Semin Dial* 2015;28(4):427–32.
206. Brown SL, Salive ME, Pahor M, Foley DJ, Corti MC, Langlois JA, et al. Occult Caffeine as a Source of Sleep Problems in an Older Population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(8):860–4.
207. Englert S, Linden M. Differences in self-reported sleep complaints in elderly persons living in the community who do or do not take sleep medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):137–44.
208. Gordon K, Smith F, Dhillon S. Effective chronic disease management: Patients' perspectives on medication-related problems. *Patient Educ Couns* 2007;65(3):407–15.
209. Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Wouters D, Speybroeck N, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging* 2014;31(4):291–8.
210. Nielsen AL, Henriksen DP, Marinakis C, Hellebek A, Birn H, Nybo M, et al. Drug Dosing in Patients with Renal Insufficiency in a Hospital Setting using Electronic

- Prescribing and Automated Reporting of Estimated Glomerular Filtration Rate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114(5):407–13.
211. Weir MR, Fink JC. Safety of Medical Therapy in Patients With CKD and ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(3):306–13.

## Биографија

Горана Недин Ранковић је рођена 18. септембра 1985. у Нишу, где је са одличним успехом завршила основну школу и гимназију као носилац Вукове дипломе. Дипломирала је на Медицинском факултету у Нишу 2009. године са просечном оценом 10.0.

У току студија била је добитник бројних награда и признања. Два пута је била проглашена за најбољег студента године 2005. и 2008. 2005. године добила је стипендију Италијанске Владе. 2008. године добила је награду за најбоље младе студенте, коју је доделила ЕФГ Банка Србије, а исте године је добила и награду Републичке Фондације за развој научног и уметничког подмлатка. 2010. године добила је стипендију Министарства за науку и технолошки развој.

Докторске академске студије Медицинског факултета у Нишу, смер молекуларна медицина, уписала је 2009. године. Своје последипломско истраживање под називом „Анализа фактора који утичу на рационално прописивање лекова код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом“ обавила је на Клиници за Нефрологију, Клинички центар Ниш.

2013. године уписала је Специјалистичке академске студије, Клиничка фармакологија.

У току докторских студија волонтирала је на предмету Фармакологија са токсикологијом 2010/2012 и била учесник два пројекта на Катедри за биохемију. Од 2012. године ради, најпре као сарадник у настави, а од 2015. као асистент на Катедри за Фармакологију и токсикологију, Медицинског факултета у Нишу.

Члан је Српског Фармаколошког Друштва и Секције за Клиничку фармакологију Српског Лекарског Друштва.

У току своје досадашње професионалне каријере била је аутор и коаутор двадесет и три (23) научна рада који су штампани у домаћим и интернационалним часописима. На пољу свог континуираног стручног усавршавања била је учесник на бројним међународним и регионалним симпозијумима и конгресима. Један је од аутора уџбеника „Физиологија са физиологијом спорта“.



## Изјава 1.

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

„Анализа фактора који утичу на рационално прописивање лекова код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом“

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Горана Г. Неди Рауковић  
(Име, средње слово и презиме)





**Изјава 2.**

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

„Анализа фактора који утичу на рационално прописивање лекова код пацијената са  
бубрежном инсуфицијенцијом“

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам  
предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**,  
истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

*Горана Г. Недић Рауковић*  
(Име, средње слово и презиме)



### Изјава 3:

#### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Анализа фактора који утичу на рационално прописивање лекова код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом“

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**

2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**

5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**

6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)<sup>1</sup>**

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

*Горана Г. Неди Рауковић*  
(Име, средње слово и презиме)

<sup>1</sup> Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста.