



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

Ивана В. Пројовић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА
НЕОДГОВАРАЈУЋИМ ПРОПИСИВАЊЕМ ЛЕКОВА
ПАЦИЈЕНТИМА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015. године

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Старење становништва као глобални демографски феномен и његове последице по јавно здравље	1
1.2. Нерационална употреба лекова	3
1.2.1. Дефиниција и значај проблема	3
1.2.2. Врсте неодговарајућег прописивања лекова	5
1.3. Неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби	6
1.3.1. Значај проблема неодговарајућег прописивања лекова пацијентима старије животне доби	7
1.4. Инструменти за процену неодговарајућег прописивања лекова	14
1.4.1. Експлицитни критеријуми за процену НПЛ код старих особа	14
1.4.2. Имплицитни критеријуми за мерење НПЛ.....	18
1.5. Фактори ризика који су повезани са НПЛ код старијих пацијената	19
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	24
3. МАТЕРИЈАЛ.....	25
4. МЕТОДОЛОГИЈА	27
4.1. Дизајн студије	27
4.2. Студијска популација	28
4.3. Прорачун величине узорка.....	29
4.4. Фактори ризика за НПЛ	30
4.5. Статистичка обрада података	34
5. РЕЗУЛТАТИ	35
5.1. Студија 1: исход од интереса – прописивање РИМ	35
5.1.1. Фактори ризика за прописивање РИМ	52
5.2. Студија 2: исход од интереса – непрописивање РРО	55

5.2.1. Фактори ризика за прописивање РРО	73
6. ДИСКУСИЈА	75
7. ЗАКЉУЧАК	83
8.ЛИТЕРАТУРА	85

1.УВОД

1.1. Старење становништва као глобални демографски феномен и његове последице по јавно здравље

Сусрет човека са старењем популације, заузимање ставова и тражење решења, на сваком степену развитка и независно од начина организације заједнице у којој живи је неизбежан¹. Старост становништва представља важан здравствени фактор који је од великог значаја за анализу биолошке структуре становништва и одређује се према учешћу популације старих у укупном броју становника на одређеној територији. Старост од 65 и више година се у савременим условима живота сматра социјалном границом старости².

Старење становништва представља један од највећих и најважнијих друштвених преображаја у 21. веку на глобалном нивоу, што се посебно одражава и у нашој земљи³⁻⁵. Према попису из 2011. године, са просечном старосћу становника од 41,6 година Република Србија представља једну од „најстаријих“ земаља у свету². У Србији је забележен тренд да су после Другог светског рата на 100 младих долазиле 22 старије особе, да би 1971. године тај број је био увећан на 42, а 1991. на чак 66 старих људи¹. Новији подаци који прате тренд старења становништва у Србији у пописним годинама у периоду (1971–2002.) показују да се учешће старијих од 65 година увећало скоро 2 пута, уз већу заступљеност жена у односу на мушкарце у овој старосној доби². Очекивања су да ће се у релативно блиској будућности десити апсолутна доминација старих особа у демографској структури становништва, односно да ће бити више старих људи него деце. У периоду од 2008-2060. у Европској унији се предвиђа продужење просечног животног века за мушкарце за 8,5 година (76→84,5), а за жене за 6,9 година (82,1→89)^{3, 4, 5}. Процене су и да ће до 2100. године у централној Србији услед процеса старења, уз континуитет веома ниског наталитета („бела куга“), живети свега 2,1 милион становника свих старосних структура¹. До 2030. године проценат особа преко 65 година у Србији ће износити најмање 22%, што је скоро једна четвртина укупног броја становника².

Незауостављиви процес старења становништва са собом носи значајне импликације на јавно здравље, а главни разлози су садржани у следећим чињеницама:

- Повећана је заступљеност пацијената са хроничним обољењима (кардиоваскуларним болестима, дијабетесом, малигнитетима и др.) и функционално зависних особа
- Повећан је број особа са телесном и/или психичком онеспособљеношћу
- У старости расте број дементних (когнитивно измењених) особа
- Старије особе углавном имају више удружених обољења (мултиморбидитет)
- Све наведено има велики негативан утицај на економску стабилност здравственог система и друштва у целини.

Због интензивног старења популације у данашње време, старије особе се намећу и као највећи корисници лекова, превасходно услед знатно веће учесталости различитих обољења у том животном добу. Неретко, ови пацијенти пате од више удружених поремећаја, што намеће потребу за применом већег броја лекова истовремено, било да се ради о каузалном или симптоматском лечењу⁶. Додатни изазов представља и чињеница да се старија популација одликује одређеним особеностима у погледу примене лекова⁶. Код старих особа честа је комедикација, али и употреба већег броја лекова него што је објективно потребно по пацијенту, односно полифармација. Услед физиолошког процеса старења, али и утицаја болести, измењене су фармакокинетика и фармакодинамика лекова у организму у односу на млађу одраслу популацију пацијената. Чињеница је и да демографска старост није увек поуздан показатељ биолошке старости. Између старих особа постоје значајне индивидуалне разлике у степену оштећења здравља и функционалне способности, тако да је теже предвидети одговор на примењени лек у појединачним случајевима него код млађих особа. При томе, недостају и ваљани докази из квалитетних клиничких студија о ефектима лекова код старих пацијената. Због свега наведеног, код старих пацијената су честе грешке у прописивању лекова и грешке приликом саме употребе лекова (лоша комплијанса)³⁻⁵. Коначно, старији пацијенти су под већим ризиком од неповољних исхода лечења у смислу изостанка терапијског ефекта, повећане учесталости нежељених реакција на лекове, као и увећаних трошкова лечења³⁻⁵.

1.2. Нерационална употреба лекова

1.2.1. Дефиниција и значај проблема

Још давне 1985. године Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала рационалну употребу лекова као процес у коме „пацијенти добијају лекове који одговарају њиховим потребама, у дозама које су одговарајуће за њих, у одговарајућем трајању и по најнижој цени за њих и друштво у коме живе“⁷. Другим речима, рационално лечење подразумева примену ефикасних, безбедних и исплативих лекова. С друге стране, појам нерационалана употреба лекова подразумева процес који карактерише негација горе наведене дефиниције СЗО, у коме пацијенти добијају лекове који не одговарају њиховим потребама, у дозама и дужини терапије које нису прилагођене њиховим карактеристикама, и по цени која није најнижа за њих и друштво у коме живе⁷. Из ове дефиниције јасно произилази да је нерационална фармакотерапија непосредно повезана са лошим здравственим, хуманистичким и економским исходима лечења.

Примена мера превенције, које представљају „златни стандард“ у циљу смањења појаве нерационалне примене лекова, и поред значајне подршке регулаторних и стручних тела, није дала задовољавајуће резултате. То се посебно односи на сегмент грешака у прописивању лекова, као првој и кључној карики у ланцу нерационалне фармакотерапије. Наиме, у данашње време, нерационална употреба лекова, са свим својим негативним последицама, представља процес који и даље траје и поприма све масовније размере, те се зато сматра једним од највећих глобалних проблема јавног здравља⁸. Овим проблемом посебно су захваћене земље у развоју и социоекономској транзицији, где се процењује да се 60% лекова у државном сектору, односно 70% у приватним здравственим установама, пропише или изда на неодговарајући начин⁹. То неминовно указује на смањену безбедност и квалитет здравствене заштите, као и на знатно расипање ограничених материјалних ресурса здравствених система⁹.

Прописивање лекова сматра се централном активношћу у општој пракси. Одлуку да ли и који лек да пропише лекар доноси много пута сваког дана, па постоје реалне могућности за појаву грешке¹⁰. У нашој земљи претходна истраживања су указала на значајне недостатке у процесу прописивања лекова. Показано је да је време које лекари опште праксе проводе у консултацији са пацијентом недовољно, али такође и да прописују већи број лекова него што је реално потребно пацијенту^{11,12}. Једна

трећина пацијената који се обрете лекару напушта ординацију без потребне (неопходне) терапије, док од терапијских поступака који су прописани пацијенту, заправо трећина није одговарајућа, тј. повезана је са потенцијално већим ризиком од користи¹⁰. Зато се може рећи да је прописивање лекова, посебно старијим пацијентима, процес који захтева индивидуални приступ сваком болеснику заснован на компромису између реалних медицинских доказа и његових практичних потреба¹³.

Узевши у обзир да старији људи најчешће посећују лекаре и да имају специфичне карактеристике које са собом носе године живота, примена потенцијално неодговарајућих лекова (енг. *potentially inappropriate medication - PIM*) код ове популације пацијената, може повећати учесталост и озбиљност нежељених реакција на лек, укључујући и изостанак жељеног терапијског ефекта, а самим тим и значајно утицати на већи морбидитет, морталитет, број хоспитализација, као и на повећање трошкова лечења¹⁴. На пример, у земљама Западне Европе нежељене реакције на лек представљају велики медицински проблем, јер узрокују од 3 до 5 % нових пријема у болницу и уједно повећавају болничке трошкове за 5 до 10%, и неминовно воде ка повећању морбидитета и морталитета¹⁵⁻¹⁸. У студији коју су извели *Hamilton* сар. на пацијентима старијим од 65 година хоспитализованим због акутних болести, утврђено је да су од свих забележених нежељених догађаја после примене лекова, у 66,6% случајева они били главни узрок хоспитализације или су значајно допринели пријему у болницу; при томе, 68,9% ових нежељених догађаја су дефинитивно могли бити избегнути или су се потенцијално могли избећи¹⁹. *Reich* и сар. су у студији рађеној у Швајцарској, на узорку од 1,2 милиона пацијената старијих од 65 година који су били подвргнути стационарном лечењу или који су опсервирани и лечени у ургентним центрима, открили да се стопа хоспитализација повећавала са бројем неодговарајуће прописаних лекова које су пацијенти користили, и износила је 1,13 код оних који су терапији имали један *PIM*, 1,27 код оних са два *PIM*, 1,35 са три *PIM*, односно 1,64 код оних који су имали више од 3 таква лека у терапији²⁰. У студији коју су спровели *Tosato* и сар. код хоспитализованих пацијената у Италији, закључено је да су преваленца нежељених реакција на лек и смањење физичких функција били знатно већи код пацијената који су добијали *PIM* у терапији у поређењу са онима који нису користили такве лекове (тј. они са најмање једним *PIM* имали су 2,36 пута већу шансу да буду изложени нежељеним реакцијама на лекове, односно тачно 2 пута већу шансу да доживе смањење физичких функција), те да је забележена прогресија ових нежељених

исхода сходно укупном броју *PIM* које је пацијент узимао²¹. Показано је и да особе старости ≥ 65 година, резиденти 31 старачког дома у Италији, који су користили већи број *PIM*, имали су генерално већу шансу да буду хоспитализовани у поређењу са онима који нису примали такве лекове, а код оних са два или више *PIM* значајно се повећавала могућност хоспитализације у наредних 12 месеци²². Велика студија која је урађена код особа смештених у старачким домовима у Сједињеним Америчким Државама (САД), показала је да су корисници који су узимали један *PIM* имали веће шансе да буду хоспитализовани у наредном месецу у поређењу са онима који су користили одговарајућу терапију²³. Ова студија је показала да су испитаници који су користили *PIM* били и под већим ризиком од смртог исхода у том или наредном месецу у односу на оне који су на одговарајући начин лечени²³. Подаци до којих су дошли бразилски научници, такође говоре у прилог чињеници да нежељене реакције на лекове код старијих пацијената утичу на повећање броја хоспитализација: оне су се често јављале током саме хоспитализације (чак у 46,2% случајева), биле су присутне у тренутку пријема али нису резултирале хоспитализацијом код 17,2% пацијената у студији, док су код 11,3% испитаника биле узрок пријема у болницу; четвртина пацијената који су доживели нежељене реакције на лек имали су у терапији бар један *PIM*²⁴. Тако се неодговарајуће прописивање лекова (НПЛ) код старих, поред броја дијагноза и броја лекова које узимају, уврстило у један од три најзначајнија фактора ризика који доводе до хоспитализације услед појаве нежељених дејстава лекова²⁴.

1.2.2. Врсте неодговарајућег прописивања лекова

У сложеном процесу доношења одлуке о лечењу пацијента релативно често се јављају грешке у прописивању лекова, које се са фармаколошког аспекта могу сврстати у следеће три категорије:

а) сувишна примена лекова (енг. *overprescribing*), тј. прописивање више лекова него што је објективно потребно²⁵;

б) нетачно прописивање лекова у ситуацијама где је њихова примена потпуно оправдана (енг. *misprescribing*):

- (1) кад је лек прописан без јасне индикације, засноване на доказима;
- (2) неправилно дозирање лека;
- (3) неадекватан начин примене лека;
- (4) неадекватна дужина трајања терапије;

(5) неповољне интеракције (у комбинацији са другим лековима из исте терапијске класе или у комбинацији са другим лековима за које се зна да могу довести до значајних лек-лек или лек-болест интеракције);

(6) превисока цена лека, када на тржишту постоје финансијски исплативији лекови који су најмање једнако ефикасни у терапији;

(7) пропусти у праћењу ефеката терапије^{25,26}.

в) недовољна примена лекова (енг. *underprescribing*): подразумева да није прописан апсолутно индикован лек за превенцију или лечење конкретне болести, а да притом не постоје контраиндикације за његову примену²⁷.

За све претходно наведене врсте грешака, у литератури је генерално усвојен термин **неодговарајуће прописивање лекова** (енг. *inappropriate drug prescribing*), као показатељ лошијег квалитета прописивања у односу на оптимални ниво који треба постићи у клиничкој пракси^{25,28}. Сумирано, НПЛ се дефинише као прописивање које је повезано са потенцијално већим ризиком од користи, односно као прописивање које није у сагласности са опште прихваћеним медицинским стандардима²⁷.

1.3. Неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби

Већ је напоменуто да рационално прописивање лекова старијим особа представља велики изазов у савременој клиничкој пракси. Геронтолошки принцип, познат као старосна хетерогеност, обједињује интериндивидуалне варијације у општем здравственом стању, болести и инвалидности код старих људи. Управо оваква хетерогеност у здравственом статусу рангира старе, од оних који су веома витални до оних који су веома лошег здравственог стања, што посебно отежава процес генерализације у доношењу одлуке лекара приликом прописивања лекова²⁵. При томе, рационална употреба лекова је код ове популације пацијената, који су како је већ речено, и највећи корисници лекова, повезана са бројним препрекама које проистичу пре свега из особености старијих особа у смислу смањене функције органа/органских система са могућим значајним утицајем на диспозицију и ефекте лекова у организму и великих индивидуалних варијација у погледу степена оштећења здравља и функционалне способности²⁵.

1.3.1 Значај проблема неодговарајућег прописивања лекова пацијентима старије животне доби

Значај проблема НПЛ код старијих особа огледа се у његовој високој преваленци која се креће у распону од око 15% па скоро до 80% у зависности од места спровођења студије (држава, регион, примарни, секундарни или терцијерни ниво здравствене заштите) и свеукупног методолошког приступа у испитивању (посебно врсте инструмента којим је идентификована НПЛ)^{14,19-22,25,29,30-42}, али и повезаности са већим ризиком од нежељених терапијских исхода, попут повећања морбидитета^{19,22,28} и морталитета²³, као и високим трошковима лечења^{19-23,25,28,36,40-43}.

Посебно значајне разлике у учесталости НПЛ забележене су у зависности од региона и нивоа здравствене заштите где су претходна испитивања спроведена^{21,30,32,35,37,41,42}. На пример, преваленца прописивања *PIM* код старих пацијената у примарној здравственој заштити у географски блиским регионима (Велика Британија – Република Ирска) кретала се између 21,4% и 36%^{31,32,41,42}, док је укупна преваленца идентичне појаве код старих хоспитализованих пацијената у студијама које су махом обухватиле друге земље Европске уније (Италија, Швајцарска, Шпанија, Белгија, Чешка) износила нешто више од 50% (у распону од 34,7% у Прагу до 77,3% у Женеви)^{21,30}. Када је реч о другом облику потенцијално неодговарајућег прописивања, тј. изостајању примене клинички индикованих лекова (енг. *potentially prescribing omission-PPO*), забележена преваленца ове појаве у примарној здравственој заштити у Републици Ирској износила је 22,7%³², и слично појави *PIM* била је нижа од оне регистроване код болничких пацијената у другим европским земљама (59,4%)³⁰. При томе, преваленца НПЛ код старих пацијената на болничком лечењу у Тајвану била је нижа од оне забележене у Европи (*PIM* - 36,2%, *PPO* - 41,9%)³⁵, иако су коришћени исти критеријуми за процену потенцијално неодговарајућег прописивања. И у нашој земљи, у недавној студији у примарној здравственој заштити, показана је значајна учесталост коришћења *PIM* (27,3%) и *PPO* (50,5%) код пацијената старије животне доби³⁷, која се није много разликовала од стопе забележене у остатку Европе. Код пацијената корисника старачких домова у Републици Ирској, уочена је посебно висока преваленца НПЛ (*PIM* - 59,8%, *PPO* - 42,2%)³³, која је такође била виша је од преваленце ове појаве код старих амбулантних пацијената широм Европе^{31,32,37,41,42}.

Када су нежељене реакције на лекове у питању, у студији спроведеној у Републици Ирској, приликом пријема у болницу, чак 51,7% нежељених реакција на

лекове је регистровано код старих пацијената који су у терапији имали прописан барем један *PIM*¹⁹. Већ су поменуте студије у Бразилу на старим хоспитализованим болесницима са коморбидитетима, односно Италији и САД на испитаницима-корисницима услуга старачких домова, које су показале јасну везу између прописивања *PIM* и појаве нежељених реакција на лекове, односно употребе *PIM* и ризика од хоспитализација²²⁻²⁴. Додатно, рандомизована контролисана студија у САД на испитаницима у примарној здравственој заштити, такође је утврдила значајну повезаност неодговарајућег прописивања мереног имплицитним показатељима и појаве нежељених догађаја после примене лекова²⁸.

Све до сада наведено свакако указује на чињеницу да се услед коришћења неодговарајућих лекова код пацијената старије животне доби трошкови лечења знатно повећавају. У САД, у студији из 2000-2001. (*Medical Expenditure Panel Survey*), укупни здравствени расходи настали услед употребе НПЛ износили су 7,2 билиона долара⁴⁴. У истој земљи, примена *PIM* била је узрок 100 000 ванредних хоспитализација код особа старости ≥ 65 година старости⁴⁵, док су у Канади током 2007. године, забележени огромни трошкови (процењени на укупном годишњем нивоу на 35,7 милиона долара) настали услед пријема, болесника старијих од 66 година, у службе хитне медицинске помоћи (ургентне центре) или накнадних продужених хоспитализација које су уследиле, а које су последица нежељених реакција на лекове⁴⁶. Велики трошкови услед НПЛ забележени су и у Европи; нпр. у 2007. години, *Cahir* и колеге су објавили да су укупни годишњи нето трошкови због употребе *PIM* износили просечно 318 еура по пацијенту старости 70 и више година; испитаници су селектовани за ову студију на основу Ирске националне базе пацијената *Health Service Executive Primary Care Reimbursement Service (HSE-PCRS)*, којом су обухваћене здравствене услуге и лекови који се издају на терет обавезног здравственог осигурања⁴². Такође, *Byrne* и сар. су утврдили да су трошкови због коришћења *PIM* идентификовани код старих пацијената корисника услуга старачких домова, износили 263 еура по пацијенту годишње (не узимајући у обзир лекове који су продати без рецепта)⁴⁷. Тридесетодневни укупни трошкови настали због *PPO*, идентификовани код 600 старијих пацијената приликом отпуста из болнице где су били хоспитализовани због акутне болести, износили су 9364,34 еура⁴⁸.

Проблеми у вези са прописивањем одговарајуће медикаментозне терапије код старијих су многобројни. У зависности од порекла, могу се поделити на проблеме повезане са:

1. карактеристикама пацијената;
2. карактеристикама прописивача;
3. начином организације и функционисања здравствених система (укључујући и националну политику о лековима);
4. карактеристикама лекова.

1.3.1.1. Проблеми са терапијом код старијих повезани са карактеристикама пацијената

Због удружених хроничних болести, старији болесници генерално конзумирају више лекова од млађих пацијената. Као резултат тога често се у овом животном добу јавља полифармација, која доводи до повећаног ризика од нежељених ефеката и већег броја интеракција међу лековима. Циљана и контролисана полифармација представља очигледан приступ смањењу НПЛ. Међутим, разлика између контролисане и неконтролисане (пожељне и непожељне полифармације) није тако јасно дефинисана⁴⁹. Према неким ауторима, под појмом полифармације подразумева се употреба најмање једног сувишног лека (лека за који не постоји недвосмислено клиничко оправдање за примену); ипак, у пракси се полифармација најчешће дефинише као симултана употреба најмање 5 различитих лекова по пацијенту независно од тога да ли је избор медикамената одговарајући или не^{29,38,50-58}. Дакле, у складу са наведеном дефиницијом, полифармација је најзаступљенија код старијих болесника^{29,38,51,53-57,59}, при чему ова појава доминира код пацијената женског пола^{56,57}.

Праћењем трендова у прописивању лекова током више 20 година у САД, у периоду 1988-2010. година, медијана лекова прописаних пацијентима старијим од 65 година се удвостручила са два на четири, а проценат оних који узимају ≥ 5 лекова свакодневно увећао се за више од три пута (са 12,8% на 39,0%)⁶⁰.

Преваленца полифармације до које су дошли Шкотски научници је 28,6% ако пацијенти узимају истовремено четири до девет лекова, односно 7,4% уколико користе десет или више лекова истовремено, а припадају старосној групи 60 до 69 година и расте са годинама старости⁶¹. Што се тиче ситуације у нашој земљи, најновија истраживања *Газибаре* и сарадника показало је да је полифармацији изложено 10,4% старих Београђана (који узимају ≥ 5 лекова свакодневно), те да је појава полифармације

најчешће повезана са кардиоваскуларним поремећајима и дијабетес мелитусом тип 2, али и са већим бројем удружених болести⁶².

Стари људи су под ризиком од неодговарајућег прописивања лекова јер се фармакодинамика и фармакокинетика, а последично и ефикасност и безбедност лекова мењају зависно од старости пацијента и могу значајно да варирају између појединаца истог старосног доба⁶². Наиме у старијој животној доби могуће су значајне промене у свим фазама судбине лека у организму, тј. апсорпцији, дистрибуцији, метаболизму (биотрансформацији) и елиминацији (излучивању). На апсорпцију лекова код старих особа утичу недовољно сажвакана храна због недостатка зуба, смањена брзина пражњења желуца и секреције киселине услед атрофије слузнице, ослабљена спланхнична циркулација односно проток крви кроз црева, успорена перисталтика и честе опстипације. Због свега претходно наведеног, долази до успорене апсорпције орално примењених лекова, али углавном нема значајнијег смањења обима њихове апсорпције из гастроинтестиналног тракта. Дистрибуција лекова код старих особа зависи од процентуалног смањења укупне телесне воде и повећања удела масног ткива, смањења мишићне масе и смањења концентрације албумина. На метаболизам лекова код старих особа утичу смањена маса и запремина јетре, затим смањен проток крви кроз јетру и смањена активност јетрених ензима и то тако што ензими прве фазе биотрансформације показују смањење активности у старости (посебно оксидационе реакције), док се активност ензима друге фазе (коњугација) не мења значајно. Међутим, због великог функционалног капацитета јетре њена метаболичка и елиминациона функција у старости се не смањује значајно за већину лекова^{3,4,5}. На елиминацију лекова код старих особа утичу смањена екскреторна функција бубрега (смањење протока крви кроз бубреге, смањење брзина гломеруларне филтрације, смањење секреторне активности тубула, мањи број функционалних нефрона), уз чињеницу да од 36. године живота клиренс креатинина сваке године опада за око 1%^{3,4,5}. На пример, поремећај бубрежне функције забележен је код 35,8% особа старије животне доби, у поређењу са млађим одраслим људима где је присутан у 7,2% случајева, и утиче значајно на фармакокинетичку многих лекова⁶³. Фармакодинамске специфичности лекова код старих особа огледају се у карактеристичној појачаној осетљивости пацијената на дејство лекова услед ослабљене функције органа и квалитативних и квантитативних измена рецептора. При томе, код старије популације постоји и велика индивидуална варијабилност у погледу осетљивости на лекове³⁻⁵.

Непоштовање препорученог режима примене терапије и административне грешке се повећавају са годинама старости пацијента. Ово произилази из чињенице да старији пацијенти обично узимају више лекова дневно, имају лошије памћење, оштећен вид и умањену мануелну спретност. Лоше упаковани лекови такође могу утицати на лошу комплијансу код старијих пацијената. Међутим, можда још битнији разлози лоше комплијансе код старих пацијената се огледају у чињеницама да пацијенти и чланови њихових породица најчешће не разумеју инструкције лекара и/или упутства о примени лека, затим да често доживљавају неприхватљиве нежељене реакције на лек, или нису у могућности да плате лек^{3-5, 64}. Стари људи су такође више склони да узимају лекове којима је прошао рок, да позајмљују лекове једни другима или да узму лек на своју руку, без претходне препоруке лекара или фармацеута⁶⁴.

1.3.1.2. Проблеми са терапијом код старијих везани за лекара -прописивача

Један од најзначајнијих проблема са којим се сусрећу прописивачи јесте неадекватно знање везано за разлике у примени медикаментозне терапије код млађих и код старијих пацијената. То је посебно испољено када су у питању новији лекови (нове активне супстанце или формулације са различитим начином примене) због недовољно литературних доказа о ефикасности и безбедности њихове примене код старих⁶⁴.

Удружене болести су честе код старих пацијената, што отежава прописивачу избор медикаментозне терапије, као и одлуку коју болест треба прво лечити и колико дуго, уважавајући тренутно здравствено стање и потребе пацијента⁶⁴. Рецимо, код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом у склопу постојећих коморбидитета, неопходно је подешавати дозе лекова чије се излучивање обавља углавном преко бубрега у циљу спречавања акумулације ових лекова или њихових активних метаболита или бирати лекове који се превасходно елиминишу преко јетре⁶⁵.

Још један карактеристичан аспект јесте терапијски циљ који прописивач жели да постигне. Под терапијским циљем подразумева се дефинисање жељеног исхода и времена које је потребно да би се тај циљ постигао. Код старих особа терапијски циљеви могу бити: продужење живота, побољшање или одржавање постојећег (задовољавајућег) здравственог стања и квалитета живота пацијента, односно палијативно збрињавање ако се ради о терминалној фази обољења⁶⁶.

Тakoђе, веома је битан индивидуалан приступ сваком старијем пацијенту, при чему лекар не само да треба да испоштује смернице за лечење (терапијске протоколе),

већ и да предвиди дужину животног века пацијента, време које је потребно да прође да би се остварио бенефит од прописане терапије и систем вредности (очекивања од примењене терапије, бриге, жеље и др.) самих пацијента⁶⁷.

Прописивачи би требало да терапију прописују према приоритету. Некада за одређене болести не постоје адекватни лекови и тада би прописивачи требало да прихвате да постоје одређени услови који се не могу третирали лековима код старијих пацијената. Такође, неретко је, уз сагласност пацијента, боље применити нефармаколошке мере превенције и лечења, посебно ако су најмање подједнако ефикасне и безбедне као и фармакотерапија. Удружене болести код старијих људи обично изискују прописивње већег броја лекова по пацијенту, али проблем је увек већи када је прописана додатна медикаментозна терапија ради лечења нежељених реакција на лекове које је старији пацијент већ користио или и даље користи. Тада настаје тзв. „прописивачка каскада“, која даље води у „зачарани круг“ и неминовно резултира неповољним исходим лечења^{3-5,8, 51,64}.

1.3.1.3. Проблеми са терапијом код старијих пацијената повезани са организацијом и функционисањем здравственог система

Стари људи често се лече у више различитих здравствених установа које припадају различитим нивоима здравствене заштите, од примарне до терцијарне. Сваки одлазак у другу здравствену установу ствара додатни ризик за НПЛ, због информација о историји болести које долазе из различитих извора и/или због незадовољавајуће комуникације међу здравственим радницима, као и између здравствених радника и пацијената⁶⁸⁻⁷⁴. Понекад се дешава да је до НПЛ код старих људи дошло због административних грешака, али и због тога што није било адекватне едукације кадрова на свим нивоима здравственог система⁶⁴.

1.3.1.4. Проблеми са терапијом код старијих пацијената повезани са карактеристикама лекова

Посебни проблеми који се јављају у старости укључују:

1. промене у фармакокинетици лекова,
2. промене у фармакодинамици лекова,
3. интеракције међу лековима (које су учесталије код пацијената који пију више лекова свакодневно),

4. физиолошке ефекте настале услед процеса старења, односно патолошке феномене због утицаја постојећих болести.

Код старих пацијената се услед повећаног волумена дистрибуције липосолубилних лекова они дуже задржавају у организму, па им и ефекат дуже траје (као што су нпр. одређени психотропни лекови или амоксицилин), док се са друге стране, смањује волумен дистрибуције хидросолубилних лекова, што може довести до повећања њихове концентрације у крви (нпр. поједини антибиотици). Смањење мишићне масе у старости утиче на пораст плазматске концентрације лекова који се везују за мишиће, те тако може доћи до појачаног фармаколошког ефекта лекова као што је нпр. дигоксин. Смањена концентрација албумина утиче на пораст слободне фракције лекова који се у високом проценту везују за протеине плазме, што уз квалитатвне измене "лек-везујућих" места, теоретски може појачавати дејство таквих лекова (варфарина, аспирина, петидина и др.). У процесу метаболизма лекова, који стварају активне метаболите путем разградње у јетри (нпр. неки бензодиазепини или опиоидни аналгетици), ензимска активност цитохрома П450 у старости може бити смањена. Код старих пацијената би требало повести рачуна и приликом примене лекова који се веома брзо метаболишу у јетри, тако да им брзина елиминације највише зависи од протока крви кроз јетру (нпр. пропранолол, верапамил, лидокаин, морфијум, амитриптилин и сл.). С друге стране, треба водити рачуна и о про-лековима који постају активни након трансформације у јетри. За лекове који се већински елиминишу преко бубрега, као што су пеницилин, цефалоспорини, аминокгликозиди и сл., код старих пацијената постоји општи принцип према коме би требало смањити дозу за онолико процената за колико старост пацијента прелази четрдесету годину, уз посебан опрез ако је у питању лек који у јетри ствара активне метаболите који се такође излучују преко бубрега.

Опет, код ове вулнерабилне групе пацијената постоји потенцијална опасност због повећане осетљивости на могућа озбиљна нежељена дејства. Лекови који имају снажно дејство на централни нервни систем (ЦНС) представљају посебну категорију на које су нарочито осетљиве старе особе у смислу прекомерне седације и депресивног дејства на виталне центре, и ту спадају: седативи и хипнотици (бензодиазепини, "З" лекови, барбитурати), други лекови са седативним дејством (антипсихотици, антидепресиви, антиепилептици, опиоидни аналгетици, Х-1 антихистаминици прве генерације); повећана је осетљивост и на лекове који делују на кардиоваскуларни

систем: антихипертензивни, лекови који доводе до пораста крвног притиска, лекови са проаритмогеним деловањем, са позитивним, односно негативним инотропним дејством, као и анти тромботичка терапија³⁻⁵. Кардиоваскуларни лек дигоксин може довести до психотичне реакције код старијих пацијената³⁻⁵.

Због оваквих неизвесности, примена лекова код старих људи увек треба да позива прописивача на максималан опрез, нарочито ако је реч о лековима „новијег датума“ на тржишту⁶⁴.

1.4. Инструменти за процену неодговарајућег прописивања лекова

У циљу спречавања далекосежних негативних последица како по здравље пацијента, тако и по друштво у целини, откривање грешака у прописивању лекова и проналажење најбољих начина којима се може извршити процена обима и разлога проблема НПЛ у различитим околностима, поставља се као један од највећих приоритета научне и стручне делатности свих учесника у здравству у данашње време^{15,19,50,51,75-82}. Ако се у обзир узме и чињеница да лекови представљају највећи део здравствених технологија сваремених здравствених система, на таквим показатељима заснива се ефективност мера и активности за унапређење здравствених, економских и хуманистичких исхода лечења.

Да би се проблем НПЛ код старијих особа могао открити и измерити у свакодневној пракси, сачињени су бројни инструменти. тј. критеријуми за процену адекватности прописане медикаментозне терапије²⁵. Ови критеријуми, који заправо мере потенцијално неодговарајуће прописивање, као показатељ његовог квалитета у одређеној средини (установи) могу се поделити на: (1) експлицитне и (2) имплицитне⁸³.

Један од основних недостатака обе врсте критеријума је што су базирани на искључиво фармаколошким мерилима, при чему не уважавају субјективни став пацијената по питању прописане терапије. То може бити проблем при генерализацији резултата и закључака, нарочито када су у питању интервенцијске студије, спроведене у различитим окружењима и околностима.

1.4.1. Експлицитни критеријуми за процену НПЛ код старих особа

Експлицитни критеријуми за мерење НПЛ настали су обједињавањем литературних података и субјективних мишљења експерата, а уз помоћ технике експертског консензуса у складу са основним принципима медицине засноване на

доказима⁸⁴. Они представљају листу лекова које треба избегавати код старијих људи због ограничене ефикасности или ризика од нежељених дејстава²⁵.

Карактеристично за експлицитне критеријуме јесте да су орјентасини или према леку и/или према болести и могу бити примењени уз мало или без клиничког искуства²⁵, као и да не узимају у обзир индивидуалне карактеристике и потребе сваког појединачног пацијента⁸⁴, односно степен тежине његових коморбидитетних болести²⁵. Ови критеријуми такође не узимају у обзир ни све факторе који дефинишу висок квалитет здравствене заштите за појединца²⁵. За истраживачки рад посебно је битно да на великим компјутерским базама података могу бити примењени експлицитни критеријуми који не захтевају много клиничких детаља²⁵.

У пракси и истраживачком раду раније су нашироко примењивани *Beers* експлицитни критеријуми²⁵. Ови критеријуми су развијени и валидирани у Америци, првобитно у циљу мерења НПЛ код старих пацијената корисника старачких домова (*Beers* и сар. 1991)^{29, 84}, да би 1997. били ревидирани у сврху коришћења и код старих пацијената из друштвене заједнице⁸⁴. Затим је уследила још једна ревизија 2003. године²⁵, а након тога и последња - 2012. године⁸⁵. Најновији ажурирани *Beers* критеријуми заправо представљају три листе у које је уврштено 53 лека (група лекова), које не би требало прописивати пацијентима старије животне доби (≥ 65 година старости)⁸⁵, а то су:

1. потенцијално неодговарајући лекови и групе лекова које никада не би требало примењивати код старих особа независно од постојећих болести и поремећаја,
2. потенцијално неодговарајући лекове и групе лекова које не би требало примењивати код старих особа са одређеним болестима и синдромима,
3. потенцијално неодговарајуће лекове које се могу примењивати код старих особа, али уз максималан опрез (ова листа је додата у склопу последње ревизије)⁸⁵.

Beers критеријуми из 2012. се могу користити и као едукативни алат, односно у сврху интервенције за побољшање квалитета прописивања. Применом ових критеријума смањује се изложеност старијих пацијента да у терапији добију потенцијално неодговарајући лек, јер побољшање бриге о старима и јесте примарна намена овог инструмента⁸⁵. Иако садрже листу потенцијално „штетних“ лекова за старе, *Beers* критеријуми имају и одређене недостатке који се састоје у следећем: примарно су намењени за примену на америчком тржишту лекова, постоје контраверзни ставови или нема довољно доказа о могућој повезаности неких лекова и

лоших терапијских исхода код старих људи, изостављена је категорија непрописивање клинички индикованих лекова, као и праћење лек-лек интеракција и појава „дуплирања“ терапије (прописивање два различита лека из исте фармаколошке групе истом пацијенту)^{25,85,86}.

Данас у САД НПЛ чине саставни део здравствене политике и праксе у медицинским центрима и службама здравственог осигурања. Користе се као мера квалитета прописивања у *National Committee for Quality Assurance (NCQA)*, *Healthcare Effectiveness Data u Information Set (HEDIS)*, а заинтересованиза њихову практичну примену су и *Centres for Medicare and Medicaid Services (CMS)*, односно *The Pharmacy Quality Alliance (PQA)*. У неколико интервенцијских студија *Beers* критеријуми су били имплементирани у компјутерске програме као помоћ у електронском прописивању лекова у циљу унапређења клиничких исхода^{85,87}.

Поред најшире примењиваних *Beers* критеријума, у САД се за процену квалитета прописивања најчешће користе критеријуми *McLeod*, као и *Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE)* инструмент²⁵.

Релативно нови критеријуми ипримарно намењени европским прописивачима, под називом *STOPP* (енг. акроним од *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) и *START* (енг. акроним од *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) су критеријуми које су развијени у Ирској и први пут публиковани 2008. године^{88,89}. *STOPP* и *START* као експлицитни критеријуми за мерење НПЛ, сачињени су и валидирани како би се кориговали недостаци, до тада највише коришћених инструмената у поменутој сврху, *Beers* критеријума⁸⁸. Они заправо представљају две одвојене листе показатеља потенцијално неодговарајућег прописивања, којима су обухваћени лекови намењени углавном за дужу, хроничну терапију, а који се најчешће прописују и користе у свакодневној клиничкој пракси; ове листе су притом структурисане према физиолошким системима где наведени лекови остварују дејство у организму⁸⁸. Одликује их мала међупосматрачка варијабилност (релативно висока поузданост), као и могућност примене на различитим институционалним нивоима здравственог система^{30,32,89}.

STOPP критеријуми садрже укупно 65 индикатора примене лекова код којих потенцијални ризик од нежељених исхода знатно премашује могуће користи за пацијента, при чему су доступне безбедније алтернативе најмање подједнаке ефикасности⁸⁹. Слично *Beers* критеријумима, и *STOPP/START* критеријуми уважавају

одређене хроничне болести пацијената, али су комплетнији од поменутих јер укључују и потенцијалне лек-лек интеракције, као и “дуплирање терапије”, препознајући посебно и ризичне групе старијих пацијената (пацијенте склоне паду, оболеле од деменције и сл.)⁸⁹. С друге стране, *START* критеријуми обухватају 22 индикатора који се односе на изостајање прописивања лекова неопходних за превенцију или лечење најчешћих хроничних болести, а да при томе не постоје контраиндикације за њихову примену; тиме је обухваћен још један важан фармаколошки аспект нерационалног прописивања кога нема у *Beers* критеријумима⁸⁹.

Осим наведених, инструмент *STOPP/START* има још неколико предности у односу на *Beers* критеријуме: наиме, већина лекова обухваћена двема листама већином је регистрована и налази се у промету у европским земљама укључујући и Србију; *STOPP* критеријуми су показали и знатно већу осетљивост за детекцију грешака у прописивању повезаних са настанком озбиљних нежељених дејстава лекова^{19,42,89}. Како је показано, процена НПЛ помоћу *STOPP/START* критеријума може бити недовољно прецизна ако се занемаре специфичне клиничке карактеристике пацијента⁹⁰, те је најбоље да се при примени овог инструмента, уколико је могуће, води рачуна о релевантним показатељима здравственог стања сваког пацијената понаособ до детаља.

Махони и сар. су 2014. године публиковали ревидирану Верзију 2 *STOPP/START* критеријума, у којој су листе лекова ажуриране према релевантним новијим сазнањима, а све у циљу смањења преваленце НПЛ код пацијената старије животне доби. На основу валидних литратурних података и мишљења 19 експерата из 13 Европских земаља, том приликом ревидирани су *STOPP/START* критеријуми из 2008. године, тако што су додати нови показатељи НПЛ засновани на јасним доказима, а уклоњени поједини критеријуми који се према актуелним ставовима могу занемарити у смислу клиничког значаја. Верзија 2. *STOPP/START* критеријума из 2014. године обухвата укупно 114 инстанци, и то: 80 *STOPP* и 34 *START* индикатора⁹¹.

Из свега до сада изложеног, проблема везаних за примену лекова код старих људи има пуно, али се на њих може деловати превентивно и на тај начин се могу смањити, што практично значи да се може утицати и на побољшање квалитета живота старих људи. Процене из претходних студија су да се код старих пацијената може спречити 27% нежељених догађаја на лекове у примарној здравственој заштити и чак 46% на вишим нивоима здравствене заштите^{92,93}. С обзиром да је показана чврста веза између полифармације и негативних клиничких исхода код старих пацијената⁹⁴,

детаљном анализом квалитета прописаних лекова код старих пацијената са полифармацијом помоћу *STOPP* критеријума у једној рандомизованој контролисаној студији, дошло је до значајног смањења употребе неодговарајућих лекова, употребе лекова у неодговарајућим дозама и могућих интеракција између лекова⁹⁵. Дакле, може се рећи да примена *STOPP/START* критеријума у сврху интервенције помаже лекарима у свакодневной прописивачкој пракси, као пацијентима да буду третирани одговарајућим лековима, што свеукупно подиже квалитет јавног здравља на виши ниво.

У досадашњим истраживањима која су се бавила поређењем разлике између осетљивости *Beers* и *STOPP* критеријума у детекцији потенцијално неодговарајућег прописивања, показана је супериорност ових последњих: наиме, *Ryan* и сарадници су открили да је на истој групи старијих пацијената у општој пракси у Републици Ирској, применом *STOPP* критеријумима учесталост *PIM* забележена у 21,4% случајева, док је применом *Beers* критеријумима из 2003. исти догађај регистрован код 18,3% испитаника³²; код старих пацијената корисника старачких домова у региону Корк у истој земљи (други по величини град у Републици Ирској), учесталост прописивања најмање једног *PIM* регистрована је код 70% испитаника коришћењем *STOPP* критеријума, док је иста појава забележена у 53,4% случајева уз употребу *Beers* критеријума³⁴.

Сличним поређењима заправо су се доста бавили ирски научници који су и творци *STOPP/START* критеријума, тако да су у свом истраживању *Gallagher* и сарадници открили да су применом *STOPP* и *Beers* критеријума приликом пријема старих пацијената са акутним болестима на болничко лечење, управо *STOPP* критеријуми детектовали већи проценат хоспитализација до којих је дошло услед нежељених реакција на лек код пацијената који су узимали *PIM*, него када су у ту сврху коришћени *Beers* критеријуми 2003⁸⁸. До сличног закључка су дошли и *Hamilton* и сар. у својој студији¹⁹, док су *Tosato* и сар. открили да се највећи број пацијената који у терапији имају *PIM* може идентификовати коришћењем оба сета критеријума, али и да су *STOPP* критеријуми сензитивнији од *Beers* критеријума у предвиђању нежељених реакција на лек код старијих хоспитализованих пацијената²¹.

1.4.2. Имплицитни критеријуми за мерење НПЛ

Имплицитни критеријуми за мерење НПЛ подразумевају индивидуалну процену за сваког пацијента засновану на детаљним клиничким подацима и литературним

сознањима, а делом укључују индивидуалну, субјективну оцену проценитеља²⁵. Најчешће коришћен имплицитни критеријум је "MAI" индекс (енг. *MedicationAppropriatenessIndex*). MAI индекс је инструмент који за сваки лек засебно процењује квалитет прописивања, обухватајући следећих десет елемената: индикацију, ефективност, дозни режим, упућеност пацијента како да користи лек засновану на информацијама које добије од лекара, интеракције између лекова, лек-болест интеракције, практичност упутстава датих пацијенту, „дуплирање“ лекова, трајање терапије и избор најјефтинијег лека у оквиру фармаколошке групе према одобреној индикацији^{25,96}. Сваки од претходно наведених елемената може се оценити као: „одговарајуће“ и „донекле одговарајуће“ које увек носе 0 поена, односно „неодговарајуће“ који носи од 1 до 3 поена у зависности од потенцијалног значаја проблема (врсте елемента-питања). Укупни MAI скор за сваки појединачни лек се добија сабирањем поена и може бити у распону од 0 до 18, при чему мањи квалитет прописивања идентификује већа вредностовог скор^{8,96}. MAI скор се показао као веома погодан и за праћење тренда квалитета прописивања лекова: наиме, уколико се понови мерење MAI скор⁸ у више наврата може се видети да ли су прописивачи „поправили грешке“ у прописивању након примене неке интервенције⁸.

Иако комплетнији инструмент за процену НПЛ, MAI индекс не укључује категорију изостанка примене клинички индикованих лекова, као ни исходе грешака у прописивању у смислу нежељених реакција на лекове, комплијансе пацијената, односно њиховог квалитета живота⁹⁶.

1.5. Фактори ризика који су повезани са НПЛ код старијих пацијената

У савременој клиничкој пракси, осим испитивања преваленце НПЛ, посебан значај у планирању мера и активности за сузбијање овог проблема има и испитивање фактора који доприносе његовој појави. Готово највећи број студија који се бавио проучавањем фактора ризика повезаних са НПЛ, урађен је управо у Републици Ирској, што не чуди јер су ирски научници и творци *STOPP/START* критеријума, који се данас широко примењују у Европи и свету у сврху откривања НПЛ.

До данас је урађено много опсервационих студија које су бавиле овом проблематиком, али због значајних разлика у врсти и дизајну истраживања, врсти коришћених критеријума за процену адекватности прописивања, врсти НПЛ као испитиваног исхода (сувишно/нетачно прописивање наспрам изостанка прописивања

индикованих лекова), географској регији (државе, региони и сл.) и нивоу система здравствене заштите где су таква испитивања спроведена, тешко је упоредити њихове резултате и извући поуздане закључке^{14,19,20,22,29,30-39,41,42}. Наиме, највећи број ових студија дизајниран је по типу студије пресека, који је инхерентно неадекватан у смислу прецизне процене узрочности испитиваног феномена. Додатни недостатак представља и чињеница да у овим студијама значај идентификованих фактора ризика за НПЛ није процењиван у контексту утицаја многих потенцијално релевантних збуњујућих варијабли, које се односе на карактеристике пацијента, лекара-прописивача, односно функционисања здравственог система. При томе, доследна и значајна позитивна повезаност показана је само између полифармације и употребе *PIM*^{14,20,22,29-37,41,42}, али је у појединим студијама утицај овог фактора био од скромног или без клиничког значаја³²⁻³⁴. Насупрот томе, резултати истраживања која су испитивала утицај полифармације на појаву *PPO* су прилично контрадикторни, како у погледу показане јачине везе, тако и по питању смера повезаности^{14,30,32,33,35,37}; слична запажања су пријављена и у вези са другим најчешће проучаваним потенцијалним факторима ризика за НПЛ, као што су старост пацијента^{22,29,30,32,33,35,37,42}, пол^{30,33,36,42} и коморбидитет^{22,30,32,34,39}.

У ретроспективној студији пресека (*Fialova* и сар., 2005.) спроведеној на 2707 старијих амбулантно лечених пацијената у осам европских земаља, коришћењем експлицитних *Beers* и *McLeod* критеријума откривено је шест фактора повезаних са карактеристикама пацијента које доприносе појави НПЛ²⁹. При томе, у Чешкој је код 32,7% пацијената регистрована лоша материјална ситуација, док је у другим земљама забележена код 2,9% испитаника, што је указало да такав фактор скоро да удвостручава релативни ризик ($RR=1,96$) од прописивања *PIM* код пацијената који су му били изложени. У истој студији, RR од прописивања *PIM* био је и 1,9 пута већи код пацијената са полифармацијом (који су свакодневно узимали 6 и више лекова), односно 1,8 пута већи код испитаника који су користили неки од анксиолитика, у односу на испитанике који овим факторима нису били изложени²⁹. С друге стране, испитаници старији од 85 година и они који живе сами, имали знатно мање шансе да добију *PIM* у терапији ($RR=0,78$, односно $RR=0,76$)²⁹. У свим наведеним ситуацијама 95% интервал поверења (95% *CI*) није обухватао јединицу²⁹. Ова студија је према нашим досадашњим сазнањима једина која је испитивала и потенцијалне интеракције између фактора ризика који су утицали на појаву прописивања *PIM*, при чему је показано да

вероватноћа поменутог исхода експоненцијално расте са бројем удружених предиктора, достижући вредност око 11 код пацијената са најмање 4 идентификована предиктора *PIM*²⁹.

Фактори ризика за НПЛ код старих пацијената хоспитализованих због акутних болести у 6 европских земаља, испитивани су у проспективној студији *Gallager*-а и сар. на узорку од 900 пацијената, коришћењем *STOPP/START* и *Beers* критеријума симултано³⁰. Резултати изражени вредношћу *Odds ratio (OR)* са припадајућим *95% CI*, указали су на значајан утицај редовне употребе већег броја лекова у терапији на појаву *PIM* и према *STOPP* листи и на основу *Beers* критеријума³⁰. Заправо, пацијенти који су у терапији имали 6-10 лекова су имали 2,3 пута већу шансу да добију *PIM*, а код оних који су свакодневно користили >10 лекова та вероватноћа је била нешто више од 7 пута већа (*OR*= 7,22; *95%CI* 4,30-12,12) када су коришћени *STOPP* критеријуми; уз идентификацију *PIM* према *Beers* критеријумима, вероватноћа прописивања *PIM* била је скоро идентична код пацијената који су имали у терапији 6-10 лекова (односно 2,5 пута већа), док је код оних који су редовно узимали >10 лекова, занемарљиво мања (*OR*= 4,87; *95%CI* 3,00-7,90) него уз употребу *STOPP* индикатора³⁰. Осим тога, већа старост пацијента (≥ 85 година) и посебно, вредност Чарлсоновог индекса коморбидитета (енг. *Charlson comorbidity index-CCI*) од најмање два (као показатељ озбиљнијег ризика због постојећих удружених болести), у овој студији су показали значајан утицај на појаву *PPO* (*OR* 3,25; *95% CI* 2,01–5,26)³⁰.

Једна од највећих ретроспективних студија пресека која је урађена у Великој Британији (*Bradley* и сар., 2014.) на пацијентима ≥ 70 година старости, селективаних из националне базе података (*UK Clinical Practice Research Datalink*), показала је такође значајну везу између НПЛ и полифармације. Старији који су у терапији имали 4 или више лекова, били су чак 18 пута више изложени ризику да добију *PIM* (на основу *STOPP* критеријума) у односу на оне који су свакодневно користили до три лека³¹.

И у великој популационој студији спроведеној у Републици Ирској на испитаницима старости 65 и више година који су селективани из базе националне проспективне кохорте под називом “*The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)*”, показан је значајан утицај полифармације и на прописивање *PIM* и на појаву *PPO*, идентификоване помоћу *STOPP/START* критеријума, с тим да је повезаност са *PIM*– исходом била доста јача у односу на *PPO*¹⁴.

Код старијих ирских пацијената (≥ 65 година) у примарној здравственој заштити, са пребивалиштем у урбаној и руралној средини, број прописаних лекова по пацијенту и старост испитаника идентификовани су као значајни фактори ризика за *PIM* - исход и према *Beers* и према *STOPP* критеријумима, док је за већу вредност *CCI* скорa значајна повезаност са прописивањем *PIM* утврђена ако је такав исход детектован само помоћу *STOPP* критеријума³².

Број прописаних лекова по пацијенту код корисника седам старачких домова у провинцији Минстер у Републици Ирској био је значајно повезан ($r_s = 0.303$, $P < 0.001$) са ризиком од прописивања *PIM* на основу *STOPP* критеријумима, али не и са *PPO* према *START* критеријумима³³. Делом слични резултати добијени су и у студији у којој су праћени корисници 14 од 15 старачких домова у региону града Корк у истој земљи, изузимајући терминално оболеле пацијенте и оне који дуже бораве у поменутих установама, где је показана значајна позитивна веза између броја прописаних лекова и *PIM*- исхода и према *STOPP* и према *Beers* критеријумима, али с друге стране и значајан негативан утицај вредности *CCI* скорa и поменутог исхода идентификованог помоћу оба наведена сета критеријума; при томе, утицај поменутих фактора на прописивање *PIM* у овој студији, било позитиван или негативан, достигао је ниво статистичке, али не и клиничке значајности (за број лекова које пацијент узима редовно показана је 1,2 пута већа шанса да добије *PIM* у терапији, док би се *CCI* скор могао сматрати слабим протетктивним фактором који је за око 15% је смањивао вероватноћу појаве поменутог исхода)³⁴.

Код старих хоспитализованих пацијената у Тајвану откривено је да су на НПЛ статистички значајно утицали следећи фактори: већа старост пацијента и број лекова које пацијент редовно узима³⁵. С друге стране, код старијих амбулантно лечених пацијената у истој земљи, који су изабрани из националне евиденције електронских картона, утврђено да је од карактеристика пацијената једино женски пол статистички значајно утицао на појаву НПЛ³⁶. У овој студији су идентификовани и значајни фактори ризика за НПЛ који се односе на карактеристике лекара-прописивача, попут мушког пола (који је за нешто више од 1,2 повећавао вероватноћу НПЛ), али и њихове старости (> 51 године), односно радног места (окружења) у службама опште праксе, који су у готово истом степену повећавали шансу да пацијент добије поменути исход³⁶. Када су у питању фактори повезани са функционисањем здравственог система, утврђено је да су пацијенти који су имали већи број посета лекару опште праксе имали

за око 1,8 пута већу шансу да им буде прописан *PIM*; штавише, и они са већим бројем опсервација у ургентном центру и већим бројем хоспитализација чешће су добијали НПЛ у терапији³⁶. Поред тога, и пацијенти који су узимали више лекова дневно, имали су већу склоност за неодговарајуће прописивање, с тим што је већа значајност показана код испитаника који су редовно користили ≥ 7 лекова: наиме, вероватноћа да код ових пацијената буде забележена НПЛ, била је нешто више од 4,5 пута већа у односу на оне који су адекватно лечени³⁶.

У америчкој студији спроведеној код старих пацијената који су отпуштени са болничког лечења, утврђено је да су фактори који доводе до појаве непрописивања клинички индикованих лекова: ограничења у обављању уобичајених дневних активности ($OR= 2,17$; $95\% CI 1,27-3,71$), припадност белој раси ($OR=1,70$; $95\% CI 1,06-2,71$) и *CCI* скор ($OR =1,13$; $95\% CI 1,00-1,27$)³⁹. Насупрот томе, пацијенти који су отпуштани са интернистичких одељења били су изложени мањем ризику да не добију индикован лек у терапији у односу на оне отпуштене са хируршке клинике ($OR= 0,61$; $95\% CI 0,38-0,98$)³⁹.

И студија пресека коју су урадили фармацеути у Србији на узорку од 509 пацијената ≥ 65 година старости, којима су лекови издавани у 5 државних апотека у 3 различита региона, открила је да на појаву *PIM*– исхода са *STOPP* листе значајно утиче број прописаних лекова по пацијенту: шанса да им буде прописан *PIM* била је око 7,5 пута већа код испитаника који су редовно узимали ≥ 9 лекова у односу на оне који су узимали до 4 лека свакодневно³⁷. Када је у питању *PPO*, идентификован помоћу *START* критеријума, утврђена је статистички значајна повезаност овог негативног исхода са већом старашћу пацијента (наиме, испитаници између 75 и 84 година старости имали су 1,47, а они са ≥ 85 година 1,79 пута већу шансу за да им из терапије буде изостављен клинички индикован лек), али и удруженим хроничним болестима: забележена вероватноћа *PPO* била је близу 70 пута већа ако је пацијент боловао од дијабетес мелитуса, код оних са ранијим инфарктом миокарда или остеопорозом она је била око 15 пута већа, код испитаника са ранијим цереброваскуларним инзултом 12 пута, са хроничном опструктивном болести плућа близу 6 пута, а са ангином пекторис око 4 пута већа у односу на пацијенте који нису патили од наведених обољења³⁷.

Како се из претходно наведеног може видети, највећи број досадашњих истраживања био је спроведен по дизајну студије пресека које су превходно утврђивале преваленцу појаве НПЛ, дајући при томе и прилично опречне информације

о значају опсервираних фактора ризика, неминовно се намеће потреба за спровођењем додатних испитивања која би могла да дају одговор на спорна питања и отклоне постојеће недоумице у смислу узрочности поменутог феномена. С тим у вези, намера истраживача у овој студији је да се по први пут у нашој земљи, на нивоу примарне здравствене заштите - где се дефинише коначна медикаментозна терапија коју ће пацијент користити, идентификују фактори повезани са НПЛ старим особама, чиме би се омогућило ефикасније спровођење превенције могућих озбиљних нежељених здравствених и друштвено-економских последица таквог начина лечења.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ ове клинчке студије је да на узорку пацијената старије животне доби са удруженим патолошким стањима који су на амбулантном режиму лечења, помоћу експлицитних *STOPP/START* критеријума из 2008., утврди значајне факторе ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова.

Сходно томе, дефинисани су следећи примарни циљеви истраживања:

1. Утврдити факторе повезане са сувишним и/или нетачним прописивањем, односно са изостављањем из терапије клинички индикованих лекова.
2. Одредити њихов релативни значај и испитати узајамне интеракције (могуће синергистичко дејство), са посебним освртом на недовољно испитиване потенцијалне факторе ризика и оне факторе за које постоје опречни литературни подаци о повезаности са поменутих исходима.
3. Утврдити да ли посебне социодемографске и клиничке карактеристике пацијената значајно утичу на потенцијално неодговарајуће прописивање лекова старијим особама.
4. Утврдити да ли посебне карактеристике лекара-прописивача, као и специфичности организације и функционисања здравственог система у Србији, значајно доприносе потенцијално неодговарајућем прописивању лекова старим људима.
5. Утврдити да ли одређени фактори ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима показују клиничко смислено значајно синергистичко деловање.

6. Утврдити да ли постоје разлике у врсти и значају идентификованих фактора ризика за сувишно и/или нетачно прописивање, односно за изостављање клинички индикованих лекова у терапији.

7. Утврдити да ли се на највећи број идентификованих фактора ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова старијим особама може ефикасно деловати како би се спречиле могуће озбиљне негативне последице до којих ова појава може да доведе.

8. На основу добијених резултата, дати предлог мера за превазилажење проблема неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима, у складу са условима који владају у Републици Србији.

3. МАТЕРИЈАЛ

Клиничко истраживање спроведено је на узорку узастопно одабраних, хронично оболелих, амбулантно лечених пацијентата старости ≥ 65 година, са различитим социодемографским и клиничким карактеристикама, који здравствене услуге остварују о трошку фонда обавезног здравственог осигурања.

Истраживање је обављено у шест од девет установа опште праксе који послују оквиру Службе опште медицине Дома здравља (ДЗ) Крагујевац, у периоду септембар 2013 –септембар 2014. ДЗ Крагујевац је државна институција која пружа услуге из домена примарне здравствене заштите популацији од око 200.000 становника града Крагујевца. Према званичним резултатима последњег пописа у Србији из 2011. године, старији људи чине 15,6% укупног становништва у граду Крагујевцу, односно 18,8% свих одраслих становника⁹⁷. Установе Службе опште медицине изабране за потребе овог истраживања пружају здравствене услуге највећем броју старијих лица који живе у четири највеће од укупно пет општина у саставу града Крагујевца, обухватајући пацијенте како из урбане, тако и из руралне средине локалне друштвене заједнице.

Извођење овог истраживања одобрено од стране Етичког одбора Дома здравља Крагујевац (одлука број 01-2491-2 од 18. марта 2013. год.). Како је сваком потенцијалном учеснику, пре укључења у студију презентована информација о сврси, могућим користима и ризицима од испитивања у усменој и писаној форми, у студију су укључени само пацијенти који су добровољно дали писани пристанак за учешће у истраживању или је такав пристанак дао њихов законски заступник. Студија је

спроведена уз уважавање начела Хелсиншке декларације о заштити права испитаника, као и у складу са принципима Добре клиничке праксе.

Сви потребни подаци прикупљени су детаљним увидом у здравствене картоне пацијената који се воде у општој пракси (у папирној форми), затим прегледом отпусних листа са ранијих хоспитализација (ако су спровођене) и специјалистичких извештаја (уколико су били доступни), као и документације доступне у Одељењу плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ Крагујевац. Осим тога, у циљу прикупљања што квалитетнијих података, урађен је и неструктурирани упитник за пацијенте или њихове старатеље (уколико су пацијенти имали говорне или језичке сметње, конфузију, значајне когнитивне поремећаје или друга ментална обољења која би омела прикупљање објективних и поузданих података), односно и за њихове изабране лекаре који су претходно проучили протокол истраживања и пристали да у њему учествују. Прикупљање података је обављено у једном маху (времену), пошто је од испитаника претходно добијена сагласност за учешће у студији. Подаци прикупљани из упитника односили су се на следеће варијабле: социо-демографске карактеристике пацијената (године старости, пол, место становања, ниво образовања и месечне приходе од пензије), број прописаних лекова у хроничној терапији, животне навике пацијената, затим радно место (радно окружење), године радног искуства у општој пракси и ниво основног медицинског образовања изабраног лекара пацијента (**иЛОП**), као и број посета стручних сарадника запослених у маркетингу фармацеутских кућа (**МР**) иЛОП-у у одређеном претходном периоду. Анкетирање је било анонимно, спроведено директним контактом са испитаницима (техником „лицем у лице“). Сваки пацијент је добио лични идентификациони број који је коришћен и приликом интервјуисања његовог изабраног лекара. Интервјуисање су спроводили различити истраживачи у студији који су попуњавали упитнике сходно њиховој доступности, претходно обучавани током једночасовног тренинга. Сви понуђени упитници су у потпуности били испуњени на крају студијског периода.

4. МЕТОДОЛОГИЈА

4.1. Дизајн студије

Да би се испитали фактори ризика који значајно утичу на различите типове потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код старих амбулантно лечених пацијента, тј. прекомерно и/или нетачно прописивање, односно изостављање или непрописивање клинички оправданих, есенцијалних лекова у терапији, идентификоване помоћу *STOPP* и *START* критеријума, истовремено су спроведене две одвојене опсервационе студије типа „случај-контрола“. На основу исхода од интереса, „случајеви“ су дефинисани као пацијенти са најмање једним прописаним леком (*PIM*) са *STOPP* листе (студија 1), односно пацијенти који су имали најмање један есенцијални лек који је недостајао у терапији (*PPO*) према *START* критеријумима (студија 2), док су контролне групе формиране од пацијената из истих здравствених установа код којих нису учињени наведени пропусти у прописивању. У обе студије, однос „контрола“ и „случајева“ био је 2:1, тј. по две „контроле“ су упарене и понаособ усклађене са сваком од „случајева“ према старости (+/- 1 година) и полу. „Случајеви“ и „контроле“ су затим упоређивани према степену изложености посматраним факторима ризика током претходних 12 месеци, који су обухватили социо-демографске и клиничке карактеристике пацијената, њихове животне навике и карактеристике здравствене неге (заштите) коју су добијали у поменутом пређашњем периоду, као и личне и професионалне карактеристике њихових изабраних лекара. Током прикупљања података о претходној изложености опсервираним факторима ризика, сваки од учесника у испитивању је био „слеп“ у смислу сопствене распоређености у групу „случајева“, односно „контрола“.

Да бисмо укључили што је могуће више новооткривених случајева у дефинисаном студијском периоду, *PIM* и *PPO* догађај је узиман као релевантан само уколико је пацијенту прописан неодговарајући рецепт током посета избраном лекару у последња 3 месеца. Имајући у виду закључке које су у свом истраживању дали *Ryani* *et al.*⁹⁰, који указују на повећану ефективност *STOPP* и *START* критеријума када засновани на релевантним клиничким информацијама, *PIM* и *PPO* су процењивани користећи све расположиве клиничке податке пацијената добијене у сарадњи са њиховим иЛОП. Поред тога, примењени *STOPP/START* критеријуми су прилагођени у

смислу изостављања инстанци које се односе на лекове који нису доступни (нису регистровани) у Србији, као што су "дипиридамол као монотерапија за секундарну превенцију кардиоваскуларних болести" или лекове који се рутински не користе у амбулантним условима (примарној здравственој заштити) као што су "дифеноксилат, лоперамид или кодеин фосфат за лечење тешких заразних гастроентеритиса, тј. кржаве дијареје, високе температуре или тешке системске токсичности". Штавише, за процену *PPO* нису узимани у обзир лекови са *START* листе који су контраиндиковани код конкретног пацијента у складу са одобреним Сажетком карактеристика лека у Србији. Ако је у терапији изостављен лек (*PPO* исход), који у Србији према важећим здравственим прописима не могу прописати изабрани лекари опште праксе без извештаја (предлога) специјалисте из одређене области медицине или надлежне здравствене установе, одговорност лекара опште праксе за такав негативан исход није била одбачена. Наиме, у складу са недавним здравственим реформама у Србији, иЛОП треба да имају кључну улогу у интегрисаном здравственом систему и управо да од њих зависи ефикасна координација у лечењу пацијената на различитим нивоима здравствене заштите. Зато су и следећи лекови са *START* листе узети у обзир за селекцију потенцијалних случајева у студији 2: варфарин, инхалациони бета-2 адренергички агонисти или антихолинергици, инхалациони кортикостероиди, кисеоник, леводопа, антиреуматици који утичу на клинички ток запаљенских реуматских болести и бисфосфонати.

4.2. Студијска популација

На основу процене исхода од интереса (прописан *PIM*, односно *PPO*) и усклађујућих критеријума, како је већ поменуто, током 1-годишњег периода истраживања укупно 366 пацијената (122 „случаја“ и 244 „контроле“) укључено је у студију 1, односно 324 пацијента (108 „случајева“ и 216 „контрола“) у студију 2. Међу њима, 98 од укупно 362 пацијента сврстаних у контролне групе (27,1%), представљало је заједничке „контроле“ и за *PIM*- и за *PPO*-случајеве (40,2% у студији 1, односно 45,4% у студији 2).

Сходно недавним реформама примарне здравствене заштите у Србији, пацијенти у студији су рутински „вођени“ од својих 27 иЛОП који су прихватили да учествују у истраживању, и уз чију помоћ су потенцијални испитаници регрутовани. Ови лекари су чинили 55,1% (27/49) од укупног броја лекара опште праксе који су радили у

„централним“ објектима, односно огранцима и амбулантама Службе опште медицине у ДЗ Крагујевац у којима је истраживање спроведено. У складу са „унутрашњом организацијом“ ДЗ Крагујевац и нивоом стручног образовања изабраних лекара учесника у студији, 17 (63%) од њих су у студијском периоду били запослени у два "централна" објекта Службе опште медицине, и то 9 лекара специјалиста опште медицине и 8 доктора медицине без специјализације, док је преосталих 10 изабраних лекара, од којих 6 са звањем специјалисте опште медицине а 4 без специјализације, радило у другим огранцима или амбулантама ДЗ. При томе, сваки од ова два "централна" објекта запошљава више лекара и пружа услуге већем броју пацијената него било која друга здравствена установа опште праксе која послује у оквиру исте институције.

Са циљем да се прикупи што више „случајева“, тј. пацијената који у терапији имају неодговарајуће прописане лекове, обухватајући и домене потенцијалних лек-лек и лек-болест интеракција, као и прописивање „дуплиране медикаментозне терапије“, приликом регрутовања и избора испитаника поштовани су следећи критеријуми за укључивање у студију: да су пацијенти на амбулантном режиму лечења у примарној здравственој заштити, да имају најмање две хроничне болести које захтевају свакодневну употребу лекова, да свакодневно користе најмање два лека прописана на рецепт и да су им исти лекови на рецепт прописани у последња три месеца, те да је добијен датан и потписан информисани пристанак о учешћу и испитивању. Искључујући критеријуми обухватили су пацијенте млађе од 65 година, пацијенте који се ниједном нису јавили лекару у последњих 6 месеци, пацијенте који су умрли у периоду регрутовања испитаника, затим терминално или тешко оболеле пацијенте који здравствену заштиту остварују преко службе кућног лечења, пацијенте хоспитализоване у периоду спровођења истраживања, пацијенте са малигним обољењима код којих је у току била примена хемио и/или радиотерапије, пацијенте са некомплетном документацијом, пацијенте који су већ укључени у неку другу студију и пацијенте који се самоиницијативно лече у приватним здравственим установама.

4.3. Прорачун величине узорка

Прорачун величине узорка априори, заснован је на очекиваној разлици између „случајева“ и „контрола“ у преваленци изложености главним факторима ризика за *PIM* и *PPO* забележеној у претходним студијама (као што су редовна употреба 5 или више

лекова свакодневно за *PIM*, односно $CCI \geq 2$ за *PPO*) од најмање 20%, уз њихову учесталост у свакој од контролних група од 50%. Разлика од 20% је сматрана за минималну клинички значајну величину ефекта, док су претпоставке које се односе на контролне групе узете на основу података из две недавне студије спроведене на старијим амбулантно леченим пацијентима у примарној здравственој заштити у Србији³⁷, односно на старијим пацијентима из шест европских земаља селектираним приликом пријема у болницу због акутне болести³⁰. Узимајући у обзир и однос расподеле пацијената међу упоређиваним групама од 2: 1 у корист „контрола“, снагу студије од 0,95 (величину грешке типа 2 од 5%), као и ниво статистичке значајности (алфа) од 0,05 (величину грешке типа 1 од 5%), а за тестирање нулте хипотезе, тј. упоређивање две независне пропорције једносмерним Z- тестом, укупно 286 пацијената (95 „случајева“ и 191 „контрола“) било је потребно у смислу минималног броја учесника за сваку од две симултано спроведене студије типа „случај-контрола“. Потребна величина узорка је израчуната коришћењем *G*Power* софтвера⁹⁸.

4.4. Фактори ризика за НПЛ

Ово истраживање се посебно бавило испитивањем следећих фактора за које се претпостављало да могу допринети појави НПЛ код старијих особа који се амбулантно лече у примарној здравственој заштити:

а) *Степен тежине коморбидитета*

Ова варијабла мерена је помоћу инструмента "*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*" (*CIRS-G*), на основу свих релевантних дијагностичких показатеља узетих из доступне медицинске документације пацијената (физикални налази, основне и допунске лабораторијске анализе, радиолошка испитивања, разноврсни функционални тестови и др.), а по потреби су консултовани и доступни специјалисти са виших нивоа здравствене заштите који су били непосредно укључени у лечење пацијената. У поступку мерења стриктно су праћена упутства водича за правилно коришћење инструмента^{99,100} уз обавезно укључивање мишљења изабраних лекара.

CIRS-G скала која се данас користи код старијих пацијената, настала је ревизијом првобитне *CIRS* скале која је публикована давне 1968. године⁹⁹. *CIRS-G*, заправо представља методу којом се мери утицај удружених хроничних болести на свеукупно здравствено стање и функционисање пацијента, вредновањем степена тежине појединих обољења разврстаних у следећих 14 категорија (анатомских домена)

према органу/органском систему који примарно захватају: болести срца, крвних судова, крви и крвотворних органа, респираторног система, оториноларинголошке (ОРЛ) регије, горњих партија гастроинтестиналног система, доњих делова гастроинтестиналног тракта, јетре, бубрега, урогениталног тракта, коже и мишићно-скелетног система, затим неуролошка обољења, ендокринолошке болести и болести дојке, и психијатријски поремећаји⁹⁹⁻¹⁰¹. Тежина сваког појединачног хроничног поремећаја мери се на скали од 0 до 4, где се оцена 0 даје уколико нема очигледних симптома/знакова болести, нити постоји било какав поремећај функције конкретног органа/органског система, 1 – ако је у питању тренутно блажи поремећај или раније значајно обољење (у анамнези), 2 - када је реч о умереном поремећају/болести, која захтева лечење терапијом првог избора (нпр. потребна је редовна примена нестероидних антиинфламаторних лекова у сузбијању симптома артритиса или свакодневна употреба дигоксина у симптоматској терапији конгестивне срчане инсуфицијенција), 3 – ако постоји теже обољење које није под задовољавајућом контролом (нпр. ангина пекторис у погоршању и поред примене „прве линије“ фармакотерапије или карцином који је лечен хемиотерапијом, зрачном и/или хормонском терапијом у претходних 5 година, или ако је пацијент био подвргнут операцији током неведеног периода) или перманентна значајна функционална онеспособљеност, и 4 – када је реч о веома тешком стању или терминалној органској инсуфицијенцији, где је неопходно хитно лечење (нпр. пара/квадриплегија, потпуно слепило или глувоћа и сл.)⁹⁹⁻¹⁰¹. При томе, ако је исти органски систем истовремено захваћен више од једним обољењем, увек је вредновано само најозбиљније патолошко стање (поремећај са највишом датом оценом)⁹⁹. Сабирањем вредности за сваки ниво поменуте анатомске класификације добија се **укупни скор тежине коморбидитета (CIRS-G скор)**, који теоретски може имати вредност 0-56 (већа вредност скорa указује на теже стање пацијента, с тим да је скор од 56 практично неспојив са животом). Ако се сада овај скор подели са бројем категорија (анатомских домена) код којих је тежина болести оцењена са ≥ 1 добија се **индекс тежине коморбидитета (CIRS-G индекс)**, који заједно са **бројем категорија где је дата оцена 3 или 4** (постоји озбиљан здравствен проблем), омогућава прецизније сагледавање разлика међу пацијентима у погледу повезаности одређених коморбидитета са општим здравственим стањем и функционалном способности⁹⁹⁻¹⁰¹. За сваког пацијента у овој студији, осим прорачунавања CIRS-G укупног скорa и индекса, опсервиран је и број категорија на

CIRS-G скали са оценом 3, односно 4 (тј. оних које одражавају најтеже поремећаје), како би се смањила могућност потцењивања укупног здравственог оптерећења услед удружених хроничних болести, због могуће преминације појединачних оцена домена 1 и 2 (које одражавају актуелне благе и умерене поремећаје)¹⁰².

б) Лоше (нездраве) животне навике пацијената -

Ово обележје је опсервирано као категоријска, дихотомна променљива. Она је обухватила најмање две навике повезане са ризиком од погоршања здравственог стања и уопште лошим здравственим исходима, од следећих које су наведене:

- седентерни начин живота, тј. физичка неактивност, дефинисана као изостанак свакодневних најмање једночасовних шетњи или вежбања најмање једном недељно, односно бављење физичком активношћу у мањој мери него што то објективно здравствено стање пацијента дозвољава (уколико пацијент није био у могућности да шета или вежба сходно наведеној учесталости и трајању због присуства тежих обољења);

- неодговарајућа исхрана, када пацијент не узима воће и поврће најмање једном дневно;

- активно пушење;

- екстензивно конзумирање алкохола (односно уношење више од три алкохолна пића дневно за мушкарце и више од два алкохолна пића дневно за жене).

Критеријуми за одређивање нездравих животних навика преузети су из недавно спроведне велике кохортне студије на популационом нивоу у Француској, у којој је утврђено да постоји значајна повезаност између одређених, овде наведених нездравих животних навика и повећаног ризика од телесне неспособљености код старијих амбулантних пацијената¹⁰³.

в) Број лекова прописаних за редовну симултану употребу

Како би се испитао утицај различитих нивоа полифармације, дефинисане као свакодневно узимање 5 или више лекова, а у складу са недавном студијом спроведеном у Србији³⁷, ова варијабла је подељена у три категорије:

1. употреба 2-4 лека,
2. употреба 5-8 лекова,
3. употреба ≥ 9 лекова.

г) Процент лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу

д) Број посета иЛОП у последњих 12 месеци

ђ) Број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци

е) Број хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне опсервације (третмане) у ургентном центру

ж) Број допунских дијагностичких процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања, итд...) обављених у претходних 12 месеци

з) Радно место (окружење) изабраног лекара опште праксе, према установи опште медицине у којој ради, а у складу са поменутом „унутрашњом организацијом“ ДЗ Крагујевац; ова варијабла је опсервирана као дихотомна: "Централни" објект ДЗ, наспрам други огранак или амбуланта.

и) Степен стручног усавршавања изабраног лекара опште праксе; и ова варијабла је праћена кроз поделу на две категорије: специјалиста опште медицине, односно доктор медицине без специјализације.

ј) Радно (професионално) искуство изабраног лекара опште праксе, тј. број година радног стажа изабраног лекара у пракси.

к) Просечан број посета представника фармацеутских кућа (МР) изабраном лекару опште праксе у претходних 12 месеци; праћен је такође као дихотомно обележје: најмање једном недељно, односно ређе од једном недељно.

Утицај поменутих фактора на *PIM*, односно *PPO*, прилагођен је за ефекте потенцијалних збуњујућих варијабли, које се односе на социодемографске карактеристике пацијената, као што су:

- старост (подељена у две категорије: 65-74 године, односно ≥ 75 година),
- пол,
- место становања (подељено у три категорије: град, приградско насеље и село),
- живот у заједници са неком другом особом (нпр. чланови породице, родбина, пријатељи, итд), или самосталан начин живота

- стручна спрема (подељена у пет категорија: са дипломом факултета, са завршеном вишом школом, са завршеном средњом школом, са завршеном основном школом, односно без завршене основне школе),
- износ месечних прихода од пензије (подељен у две категорије: мања, односно већа пензија од просечне пензије у Србији, која је према званичним подацима у 2014. износила 24.085 динара)¹⁰⁴.

4.5. Статистичка обрада података

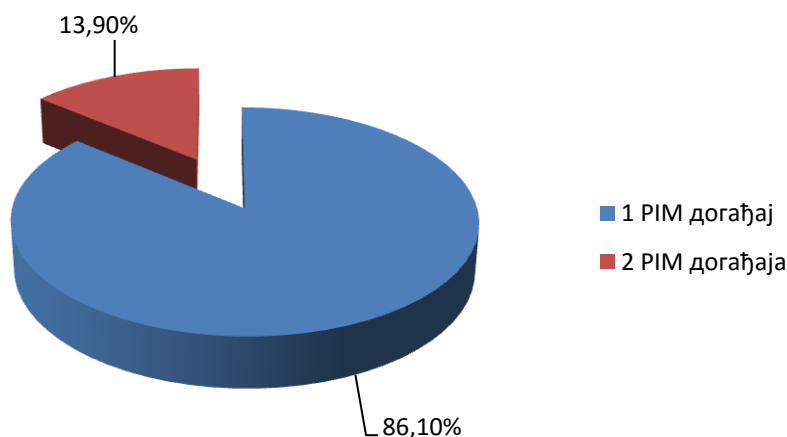
Будући да измерене вредности континуалних варијабли нису пратиле нормалну расподелу на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста ($p < 0,05$), за њихово сумирање коришћене су следеће мере централне тенденције и варијабилитета: медијана, интерквартилни ранг (*IQR* 25-75) и интервал варијабилности (дистрибуције), а анализирани су у односу на разлике између „случајева“ и „контрола“ применом *Mann-Whitney U* теста. Категоријске варијабле приказане су кроз фреквенцију јављања и процентулану заступљеност појединих категорија, а разлике у дистрибуцији између упоређиваних група анализирани су помоћу Хи-квадрат теста (χ^2). Процена значајних фактора ризика, односно протективних фактора повезаних са посматраним дихотомним исходима (*PIM*, односно *PPO*), као и испитивање значаја њихових међусобних клинички смислених интеракција, урађена је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије (БЛР), а резултати изражени као сирови (*crude*) и прилагођени (*adjusted*) *OR* са припадајућим 95% *CI* ($95\% CI = 1,96 * SE$). При томе, коришћени су и „*conditional*” (без укључивања „мечујућих“ варијабли, старости и пола) и „*unconditional*“ (уз укључивање старости и пола као „мечујућих“ варијабли) модели, али како су резултати анализа били веома слични, приказане су само вредности добијене помоћу „*unconditional*“ модела БЛР. За све анализе, резултати су сматрани статистички значајним уколико је посматрана двосмерна вероватноћа нулте хипотезе имала мању вредност од 5% ($p < 0,05$), док је вредност *OR* узимана као значајна уколико 95% *CI* није обухватао јединицу. Сви тестови су урађени помоћу статистичког софтвера *SPSS* верзија 18.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL*). Резултати су приказани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Студија 1: исход од интереса – прописивање PIM

На основу *STOPP* критеријума, у првој студији „случај-контрола“, код 122 пацијента сврстаних према исходу од интереса у групу „случајева“, идентификовано је укупно 138 *PIM* догађаја. То практично значи да је код највећег броја „случајева“ забележена примена само једног *PIM* (86,1%), док је 13,9% испитаника из исте групе истовремено имало два прописана *PIM* у редовној терапији постојећих хроничних обољења (график 1). За идентификацију „случајева“ коришћено је 26 (41,3%) од укупно 63 *STOPP* критеријума, колико је сходно условима који владају у Србији могло бити примењено.

График 1. Процентуална заступљеност броја *PIM* догађаја са *STOPP* листе по пацијенту



У погледу дистрибуције употребе *PIM* према органским системима наведеним у *STOPP* критеријумима, најчешће су били заступљени лекови који делују на централни нервни систем и психотропни лекови (23,2%), затим „дуплирани“ лекови из исте фармаколошке групе (18,8%), лекови за болести респираторног система (15,9%), па тек онда кардиоваскуларни лекови (15,2%), односно лекови за мишићно-коштана обољења (10,2%), док је учесталост *PIM* у групи лекова који изазивају склоност ка падовима код предиспонираних пацијената, лекова за лечење ендокриношких, односно

гастроинтестиналних поремећаја, а посебно учесталост у групи аналгетика, била знатно мања од 10% (Табела 1).

Табела 1. Дистрибуција *PIM* по органским системима

<i>STOPP</i> критеријуми (класификација по органским системима)	% (укупан број <i>PIM</i> догађаја)
Централни нервни систем и психотропни лекови	23,2 % (32/138)
Дуплирање лекова из исте групе	18,8 % (26/138)
Респираторни систем	15,9 % (22/138)
Кардиоваскуларни систем	15,2 % (21/138)
Локомоторни систем	10,2 % (14/138)
Лекови који могу довести до падова код предиспонираних пацијената	7,3% (10/138)
Ендокрини систем	6,5% (9/138)
Гастроинтестинални систем	2,2% (3/138)
Аналгетици	0,7% (1/138)

Када је реч о расподели *PIM* међу засебним фармаколошким групама лекова, најчешће је бележена примена дугоделујућих бензодиазепина дуже од месец дана (22,5%), затим поменуто „дуплирање“ терапије (18,8%), док је трећа по учесталости употреба теофилина као монотерапије за лечење хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), регистрована код 10,1% „случајева“ (Табела 2).

Табела 2. Дистрибуција *PIM* према фармакошким групама лекова

<i>STOPP</i> критеријуми	% (укупан број <i>PIM</i> догађаја)
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Диуретици Хенлеове петље за периферне отоке код пацијената који немају клиничке знаке хроничне срчане слабости	0,7% (1/138)
Тиазидни диуретици код пацијената са гихтом у анамнези	3,6% (5/138)
Неселективни бета-блокатори код удружене ХОБП	1,5% (2/138)
Бета-блокатор у комбинацији са верапамилом	1,5% (2/138)

Блокатори калцијумових канала код хроничне опстипације	1,5% (2/138)
Коришћење аспирина или варфарина у комбинацији, без истовремене примене Н ₂ -блокатора (осим циметидина, због интеракције са варфарином) или инхибитора протонске пумпе	0,7% (1/138)
Аспирин код пацијената са пептичком улкусном болести у анамнези, без Н ₂ -блокатора или инхибитора протонске пумпе	0,7% (1/138)
Аспирин код пацијената који немају у историји коронарну, церебралну или периферну артеријску болест, односно оклузивни догађај	1,5% (2/138)
Варфарин као први избор за лечење некомплицоване дубокевенске тромбозе у трајању дужем од 6 месеци	2,9% (4/138)
Варфарин као први избор за некомплицовану плућну емболију у трајању дужем од 12 месеци	0,7% (1/138)
<i>Централни нервни систем и психотропни лекови</i>	
Трициклични антидепресиви у комбинацији са опиоидним аналгетичима или блокаторима калцијумових канала	0,7% (1/138)
Дугорочна примена (> 1 месец дана) дугоделујућих бензодиазепина: хлордиазепоксида, флуразепама, нитразепама, хлоразепама и бензодиазепина са дугоделујућим метаболитима, попут диазепама и сл.	22,5% (31/138)
<i>Гастроинтестинални систем</i>	
Прохлорперазин (Stemetil [®]) или метоклопрамид код пацијената са паркинсонизмом	1,5% (2/138)
Инхибитори протонске пумпе за пептичку улкусну болест у пуној дневној дози дужем од 8 недеља	0,7% (1/138)
<i>Респираторни систем</i>	
Теофилин као монотерапија за ХОБП	10,1% (14/138)
Системски кортикостероиди уместо инхалаторних кортикостероида у терапији одржавања код умерене-тешке ХОБП	5,8% (8/138)
<i>Локомоторни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни лекови са умереном-тешком хипертензијом	1,5% (2/138)

Дугорочна употреба нестероидних антиинфламаторних лекова (>3 месеца) за ублажавање симптома благог остеоартритиса	7,3% (10/138)
Нестероидни антиинфламаторни лекови код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом	0,7% (1/138)
Дуготрајна примена нестероидних антиинфламаторних лекова или колхицина за хронично лечење гихта, у одсуству контраиндикација за примену алопуринола	0,7% (1/138)
<i>Ендокрини систем</i>	
Глибенкламид или хлорпропамид код пацијената са дијабетес мелитусом тип II	1,5% (2/138)
Бета-блокатори код пацијената са дијабетесом и учесталим епизодама хипогликемије	5,1% (7/138)
<i>Лекови који негативно утичу на пацијенте склоне падовима</i>	
Бензодиазепини	6,5% (9/138)
Дугоделујући опиоидни аналгетици	0,7% (1/138)
<i>Аналгетици</i>	
Дугорочно коришћење снажних опиоидних аналгетика, попут морфина или фентанила, као прва терапијска линија за блага до умерена болна стања	0,7% (1/138)
<i>Дуплирање лекова из исте класе</i>	
Дуплирање лекова из исте класе, као што су на пример опиоидни аналгетици, нестероидни антиинфламаторни лекови, селективни блокатори поновног преузимања серотонина, диуретици Хенлеове петље, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и др.	18,8 % (26/138)

Основне социодемографске и клиничке карактеристике пацијената у студији, као и карактеристике њихових изабраних лекара опште праксе, укључујући и разлике између „случајева“ и „контрола“ у изложености опсервираним факторима ризика, приказане су у табели 3 и графиконима 2-22. У студији 1, било је нешто више пацијената ≥ 75 старости, и двоструко више жена. Већина пацијената је водила самосталан живот у градској средини, имала је завршену средњу школу, а пензије су им биле ниже од просечне пензије у Србији у 2014. години. Такође, већина их је била релативно доброг здравственог стања према посматраном *CIRS-G* скору, али су имали

лоше животне навике, и прописивано им је између 5 и 8 лекова за свакодневну употребу.

Табела 3. Основне карактеристике „случајева“ и „контрола“ и разлике у учесталости опсервираних фактора ризика за PIM

Обележја	Случајеви (n=122)	Контроле (n=244)	Вредност статистичког теста и значајност нултехипотезе	Сирови OR са 95% CI(1.96*SE)
Старост (године) Медијана (IQR), Минимум-максимум	75 (70-80) 65-92	75 (71-80) 65-92	U=14645,50 [§] Z=-0,250 p=0,802	1,00 (0,97, 1,04)
Старост (Број/процент) 65-74 година ≥75 година	57 (46,7) 65 (53,7)	114 (46,7) 130 (53,7)	$\chi^2=0,00$ p=1,00	1,00 (0,65, 1,55)
Пол (Број/процент) Мушки Женски	40 (32,8) 82 (67,2)	80 (32,8) 164 (67,2)	$\chi^2=0,00$ p=1,00	1.00 (0,63, 1.59)
Место становања (Број/процент) Град Приград Село	80 (65,6) 19 (15,6) 23 (18,8)	171 (70,1) 43 (17,6) 30 (12,3)	$\chi^2=2,858$ p=0,240	ref. (Град) 0,94 (0,52, 1,72) 1,64 (0,90, 3,00)
Самосталан начин живота (Број/процент) Да Не	93 (76,2) 29 (23,8)	197 (80,7) 47 (19,3)	$\chi^2=0,749$ p=0,387	1,31 (0,77, 2,21)
Стручна спрема (Број/процент) Универзитет Виша школа Средња школа Основна школа Без основне школе	9 (7,4) 10 (8,2) 60 (49,2) 22 (18,0) 21 (17,2)	33 (13,5) 25 (10,2) 92 (37,7) 47 (19,3) 47 (19,3)	$\chi^2=5,864$ p=0,210	ref. (Универзитет) 1,47 (0,52, 4,15) 2,39 (1,07, 5,36)* 1,72 (0,70, 4,20) 1,64 (0,67, 4,03)
Виша месечна пензија од просечне у Србији (Број/процент) Да Не	47 (38,5) 75 (61,5)	106 (43,4) 138 (56,6)	$\chi^2=0,619$ p=0,431	0,82 (0,52, 1,27)
Укупни скор тежине коморбидитета (CIRS-G укупан скор Медијана (IQR), Минимум-максимум)	10 (8-11) 1-19	8 (7-10) 4-18	U=11319,50 [§] Z=3,764 p<0,001*	1,17 (1,07, 1,27)*
Индекс тежине коморбидитета (CIRS-G индекс) Медијана (IQR), Минимум-максимум	1.8 (1.6-2) 1.2-3	1.8 (1.6-2) 1-3	U=13258,50 [§] Z=1,713 p=0,087	0,59 (0,31, 1,09)

Број категорија где је дата оцена 3 (CIRS-G) Медијана (IQR), Минимум-максимум	1 (0-1) 0-3	1 (0-1) 0-4	U=14640,50 [§] Z=-0,280 p=0,780	1,03 (0,77, 1,38)
Број категорија где је дата оцена 4 (CIRS-G) Медијана (IQR), Минимум-максимум	0 (0-0) 0-2	0 (0-0) 0-2	U=14729,50 [§] Z=-0,270 p=0,787	1,00 (0,59, 1,71)
Лоше (нездраве) животне навике Да Не (Број/процент)	106 (86,9) 16 (13,1)	180 (73,8) 64 (26,2)	$\chi^2=8,190$ p=0,006*	2,36 (1,30, 4,28)*
Број лекова прописаних за редовну симултану употребу 2-4 5-8 ≥ 9 (Број/процент)	18 (14,7) 74 (60,7) 30 (24,6)	100 (40,9) 120 (49,2) 24 (9,9)	$\chi^2=30,481$ p<0,001*	ref. (2-4) 3,46 (1,94, 6,20)* 6,71 (3,21, 14,04)*
Процент лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу Медијана (IQR), Минимум-максимум	100 (100-100) 60-100	100 (100-100) 50-100	U=14829,00 [§] Z=-0,082 p=0,935	1,01 (0,98, 1,03)
Број посета иЛОП-у у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум	14 (11-20) 6-54	15 (12-18) 6-46	U=14503,50 [§] Z=-0,40 p=0,689	1,02 (0,99, 1,05)
Број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум	3.5 (2-6) 0-42	3 (1-6) 0-23	U=13798,00 [§] Z=-1,146 p=0,252	1,04 (0,99, 1,09)
Број хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне опсервације (третмане) у ургентном центру Медијана (IQR), Минимум-максимум	0 (0-0) 0-4	0 (0-0) 0-6	U=14311,00 [§] Z=-0,854 p=0,393	0,90 (0,66, 1,23)
Број допунских дијагностичких медицинских процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања) обављених у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум	3 (1-7) 0-27	3 (1-6) 0-21	U=14544,00 [§] Z=-0,359 p=0,720	1,02 (0,98, 1,07)

Радно место (окружење) иЛОП-а (Број/процент)	“Централна” Здравствена станица Други одељак	88 (72,1) 34 (27,9)	166 (68,0) 78 (32,0)	$\chi^2=0,465$ $p=0,495$	0,82 (0,51, 1,33)
Степен стручног усавршавања иЛОП-а (Број/процент)	Специјалиста Без специјализације	71 (58,2) 51 (41,8)	132 (54,1) 112 (45,9)	$\chi^2=0,40$ $p=0,527$	0,85 (0,55, 1,31)
Радно (професионално) икуство иЛОП-а Медијана (IQR), Минимум-максимум		19 (14-28), 3-34	19 (9-28), 3-34	$U=14035,00^{\S}$ $Z=-0,893$ $p=0,372$	1,01 (0,99, 1,04)
Просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци (Број/процент)	Најмање једном недељно Ређе од једном недељно	107 (87,7) 15 (12,3)	192 (78,7) 52 (21,3)	$\chi^2=4,421$ $p=0,035^*$	1,93 (1,04, 3,60)*

иЛОП- Изабрани лекар опште праксе

МР – Стручни сарадници из фармацеутских кућа

χ^2 -Хи квадрат тест

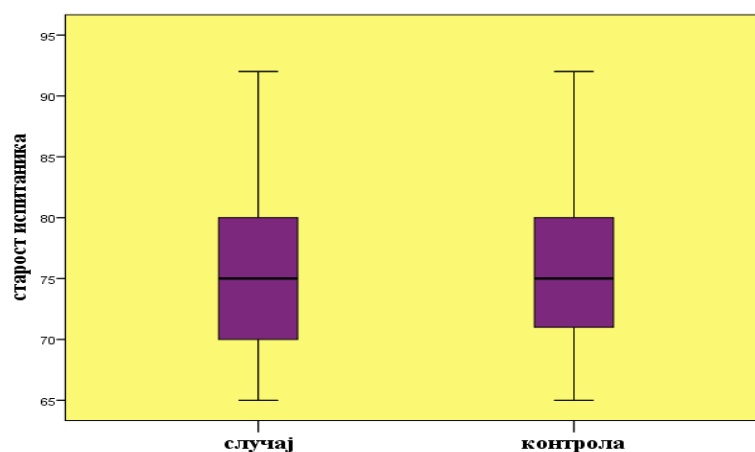
§ Mann-Whitney тест

IQR- Интерквartilни ранг

ref. – кодирано нулом у анализи БЛР

*Статистичка значајност

График 2. Разлика између упоређиваних група у дистрибуцији старости испитаника



$p>0,05$

График 3. Разлика између упоређиваних група у дистрибуцији полова испитаника

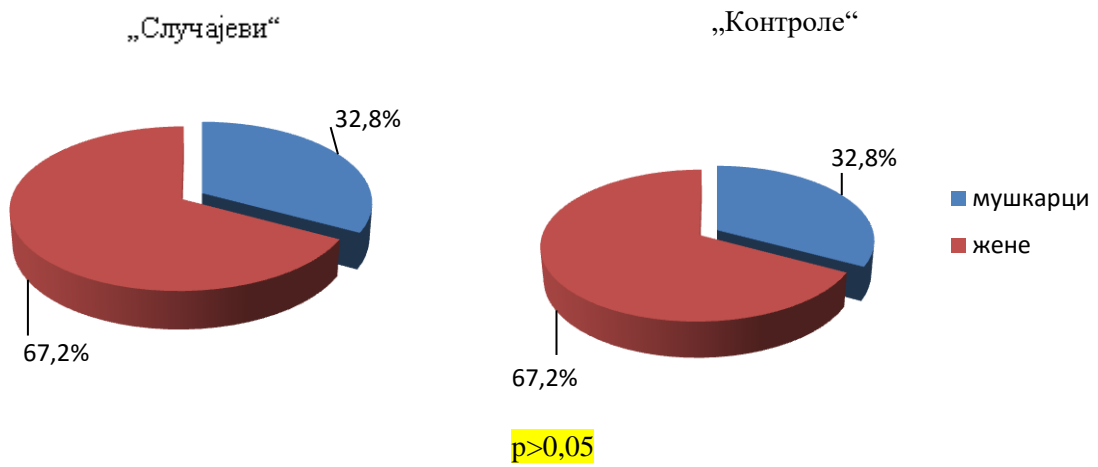


График 4. Разлика између упоређиваних група у погледу места становања испитаника

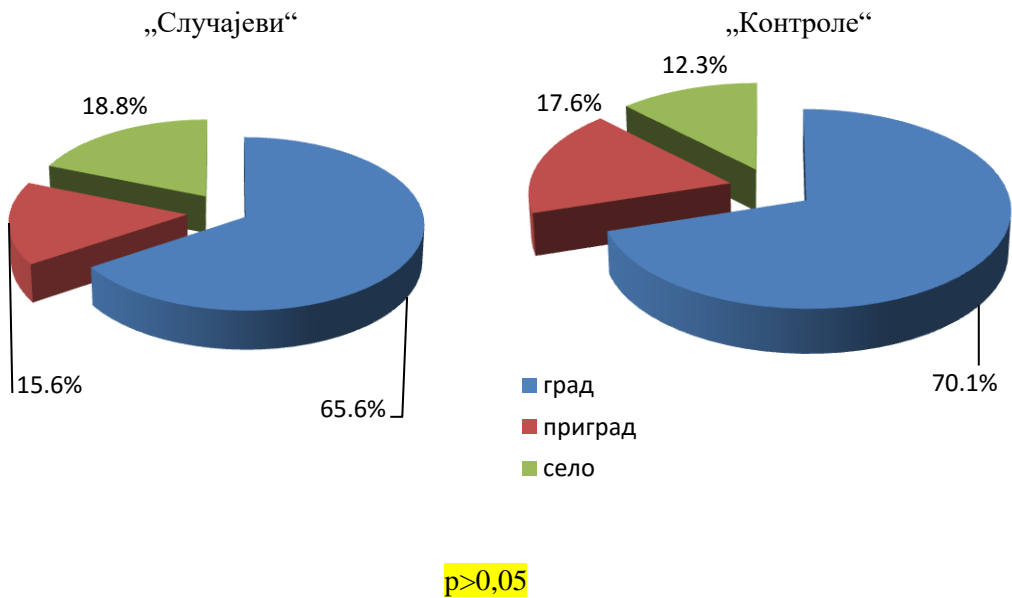
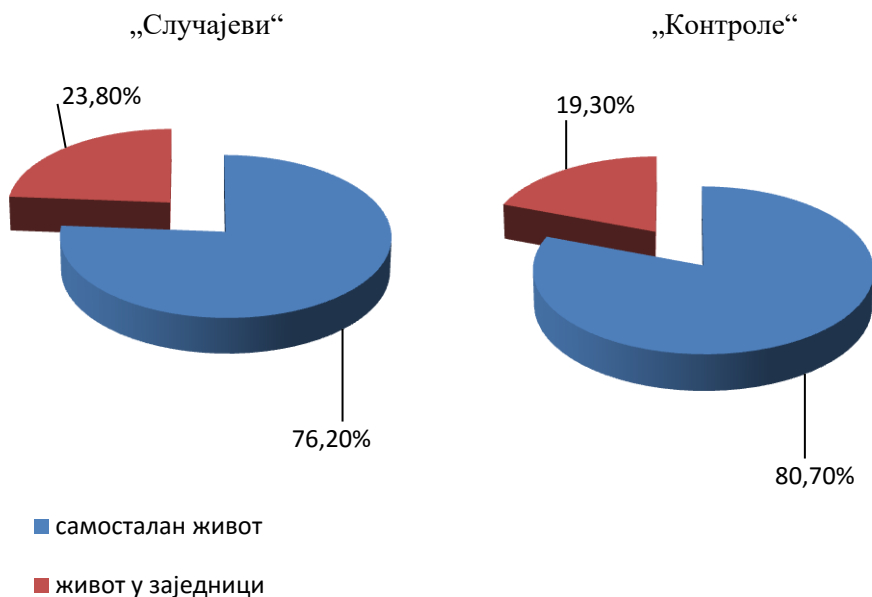
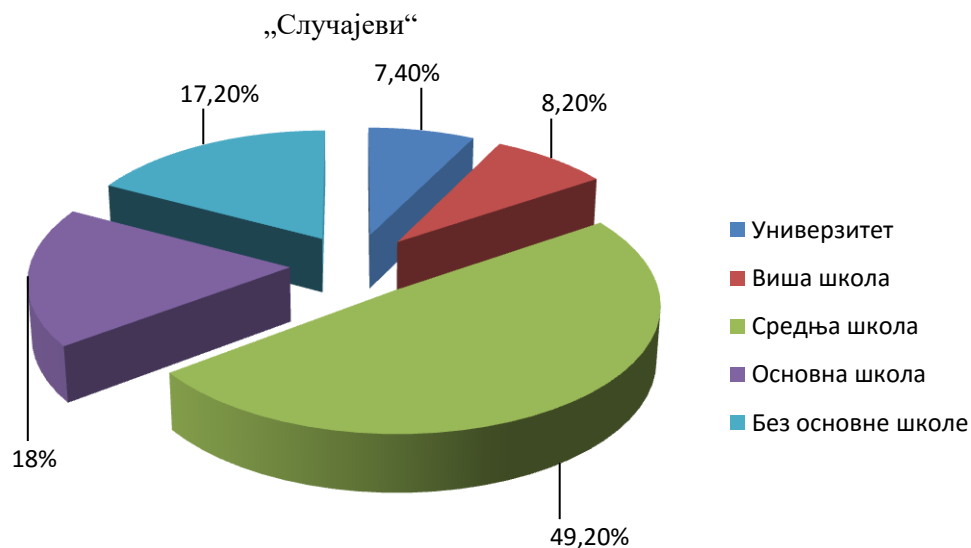


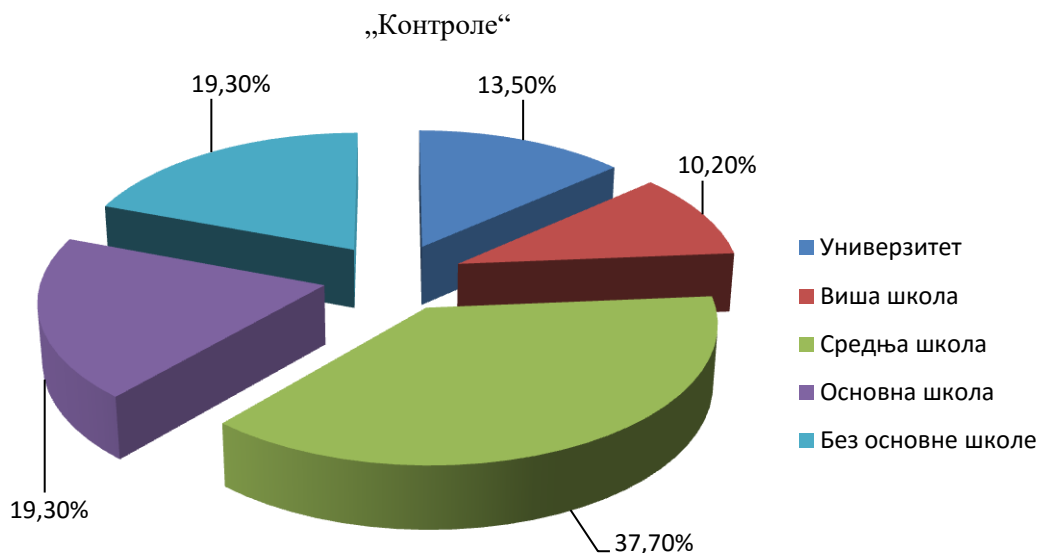
График 5. Разлика између упоређиваних група у погледу самосталног начина живота испитаника



$p > 0,05$

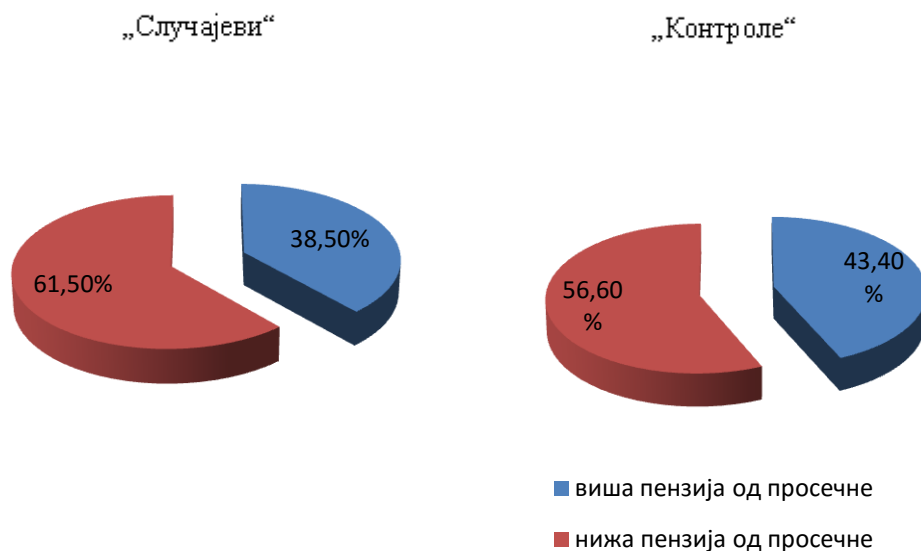
График 6. Разлика између упоређиваних група у погледу степена образовања испитаника





$p > 0,05$

График 7. Разлика између упоређиваних група у погледу висине износа месечних прихода од пензије у односу на просечну пензију у Србији



$p > 0,05$

График 8. Разлике у CIRS-G укупном скору између упоређиваних група

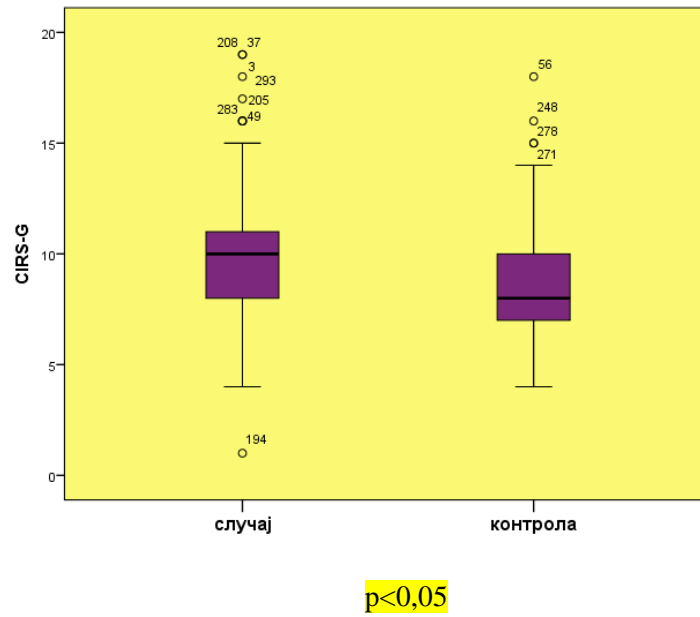


График 9. Разлике у CIRS-G индексу тежине коморбидитета између упоређиваних група

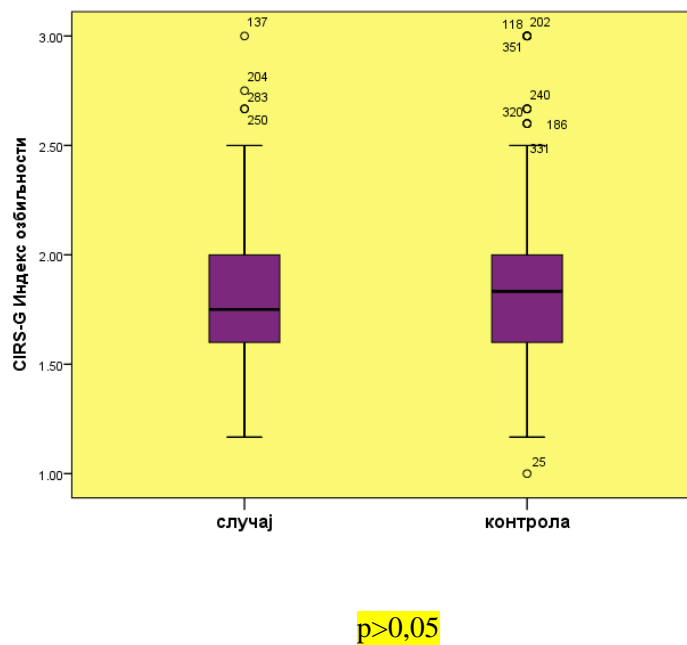
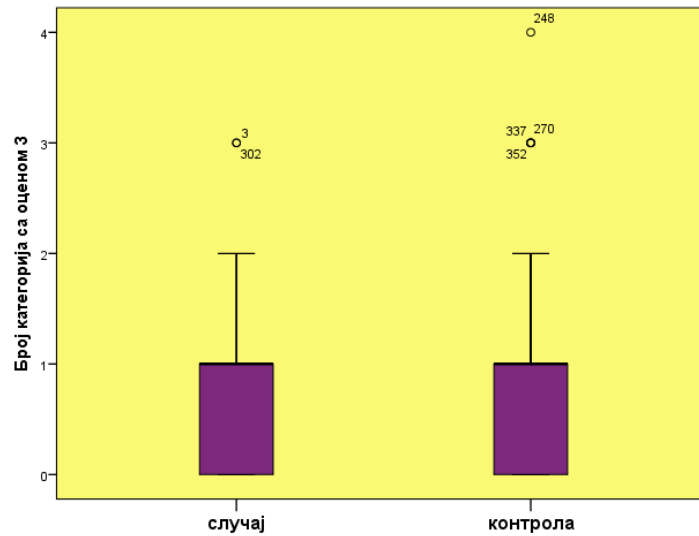
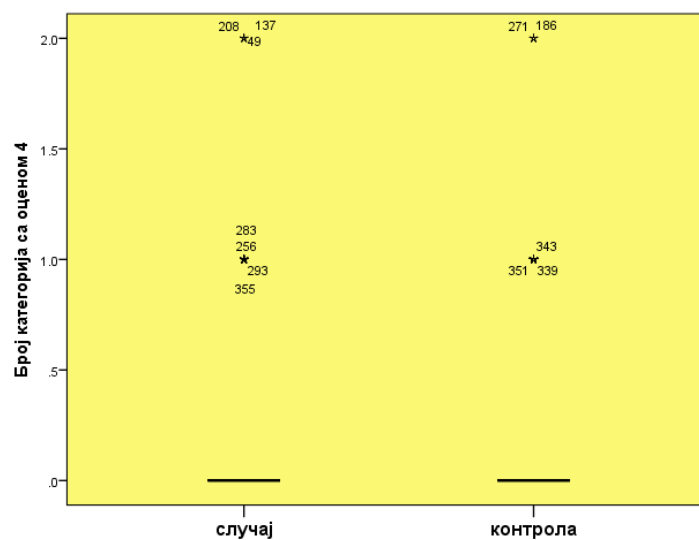


График 10. Разлике у броју категорија са оценом 3 на CIRS-G скали између упоређиваних група



$p > 0,05$

График 11. Разлике у броју категорија са оценом 4 на CIRS-G скали између упоређиваних група



$p > 0,05$

График 12. Разлика између упоређиваних група у погледу лоших (нездравих) животних навика

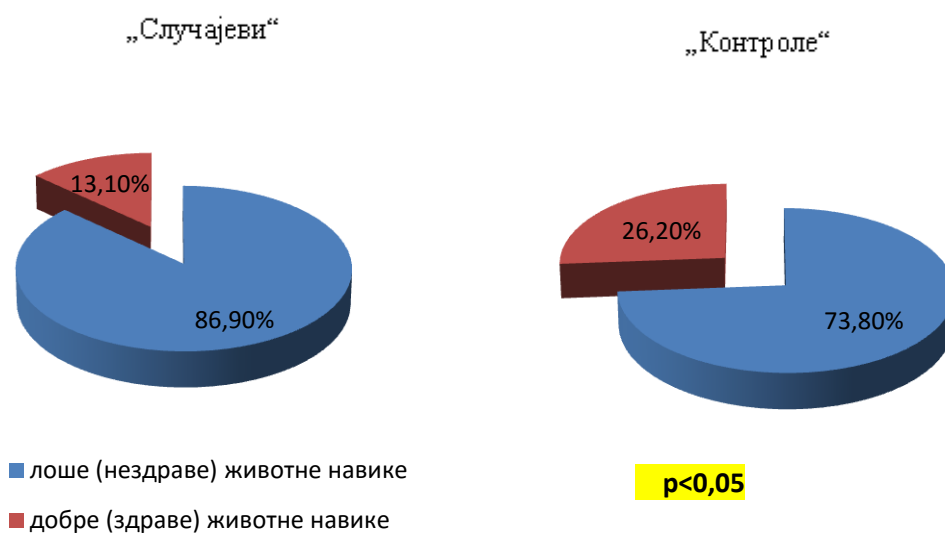


График 13. Разлике између упоређиваних група у погледу броја лекова прописаних за редовну симултану употребу

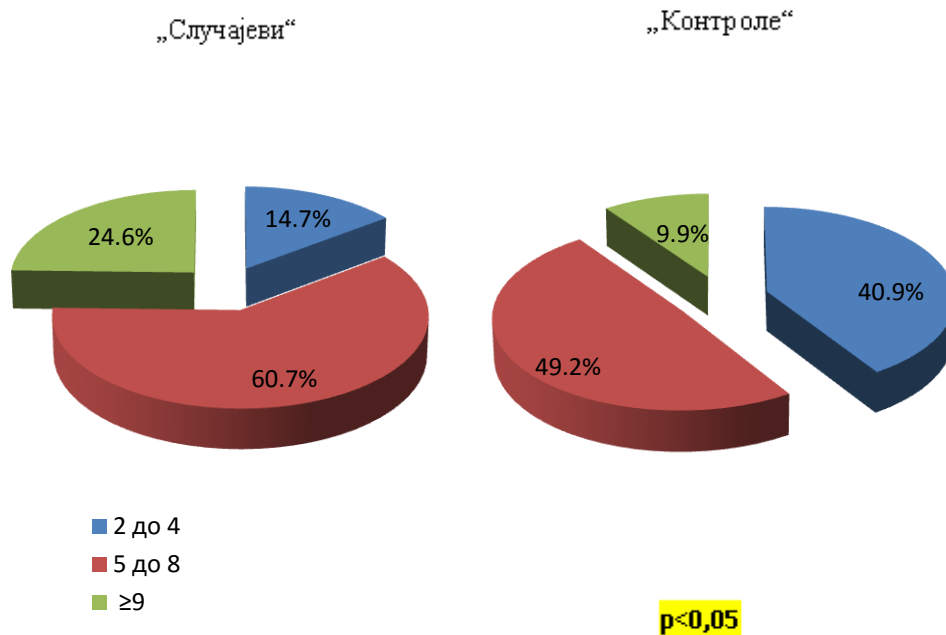
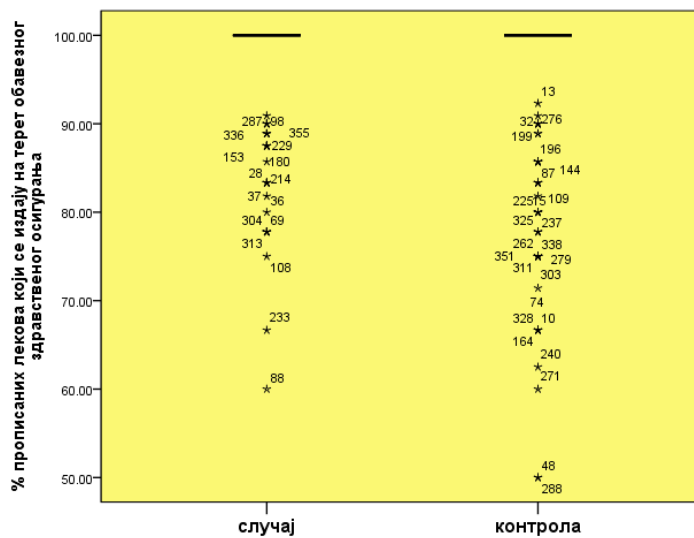
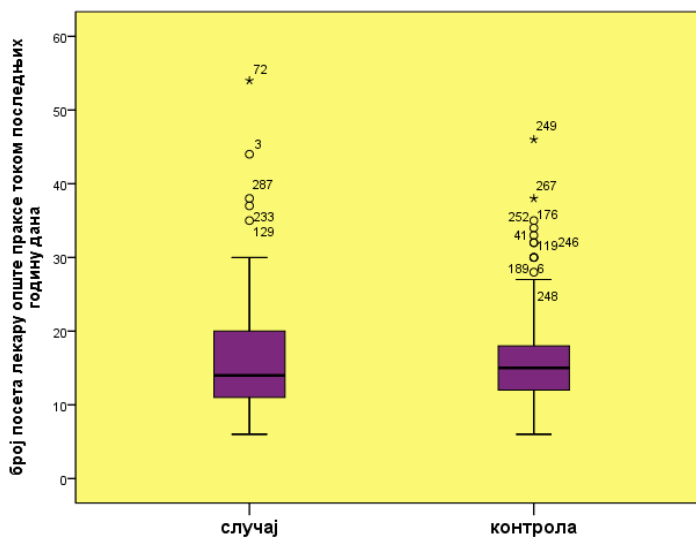


График 14. Разлике између упоређиваних група у погледу процента лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу



$p > 0,05$

График 15. Разлике између упоређиваних група у броју посета иЛОП-у у претходних 12 месеци



$p > 0,05$

График 16. Разлике између упоређиваних група у броју амбулантних прегледа лекара специјалиста у току последњих годину дана

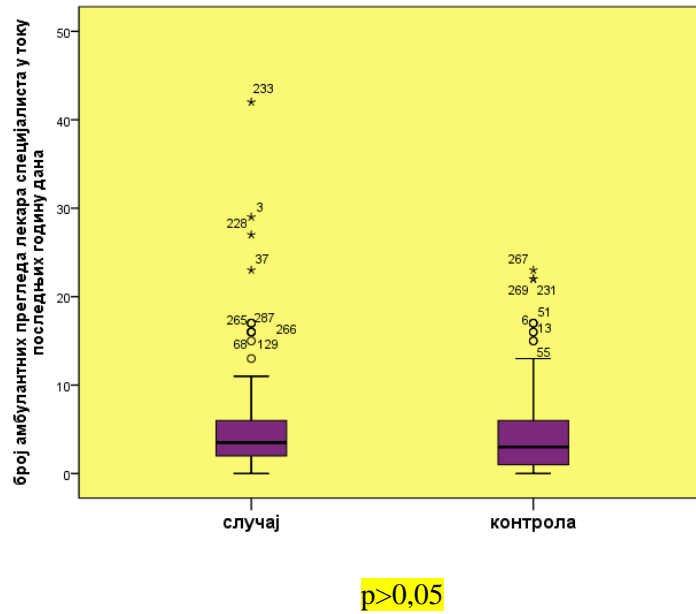


График 17. Разлике између упоређиваних група у броју хоспитализација у претходних 12 месеци

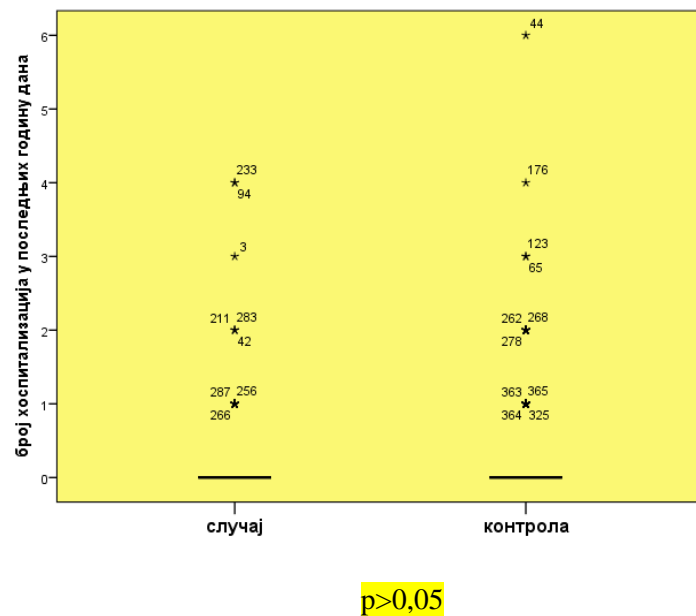
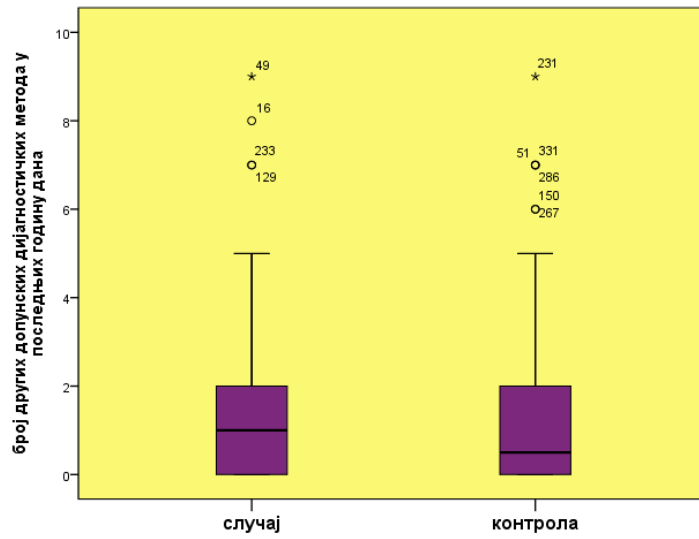


График 18. Разлике између упоређиваних група у броју допунских дијагностичких процедура обављених у претходних 12 месеци



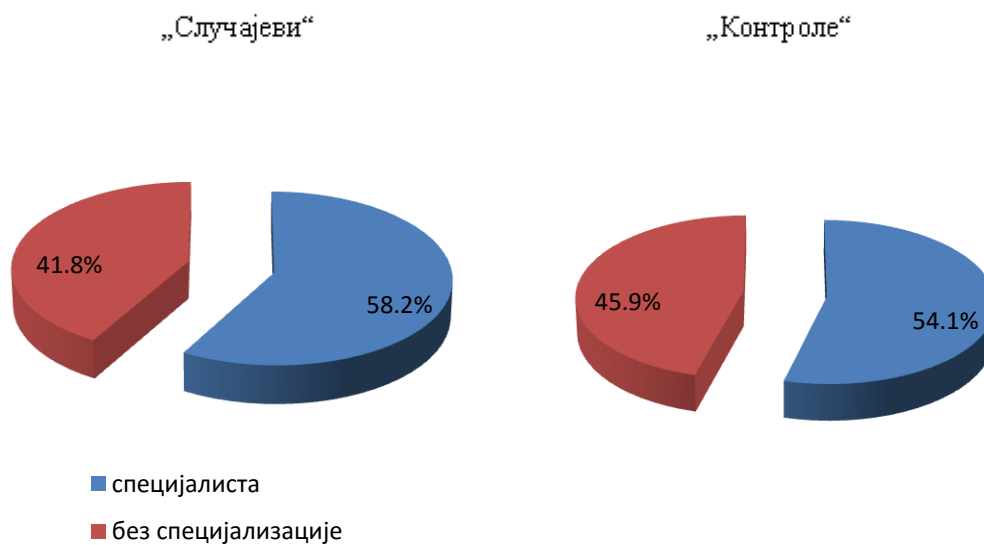
p>0,05

График 19. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу радног места (окружења) ИЛОП-а



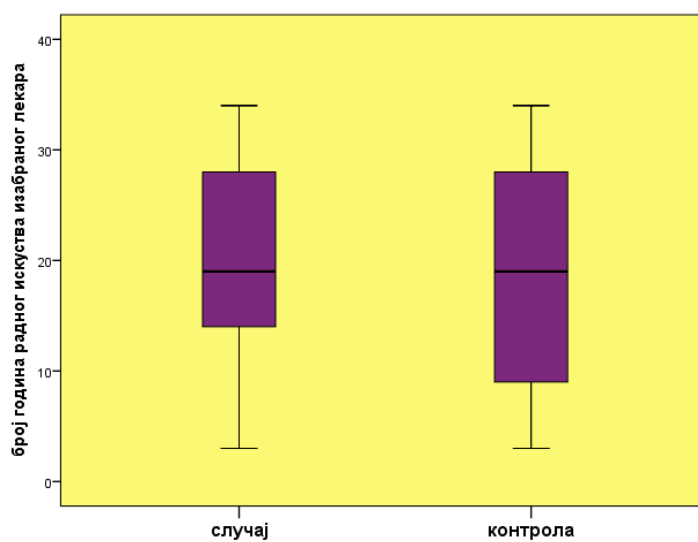
p>0,05

График 20. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу степена стручног усавршавања иЛОП-а



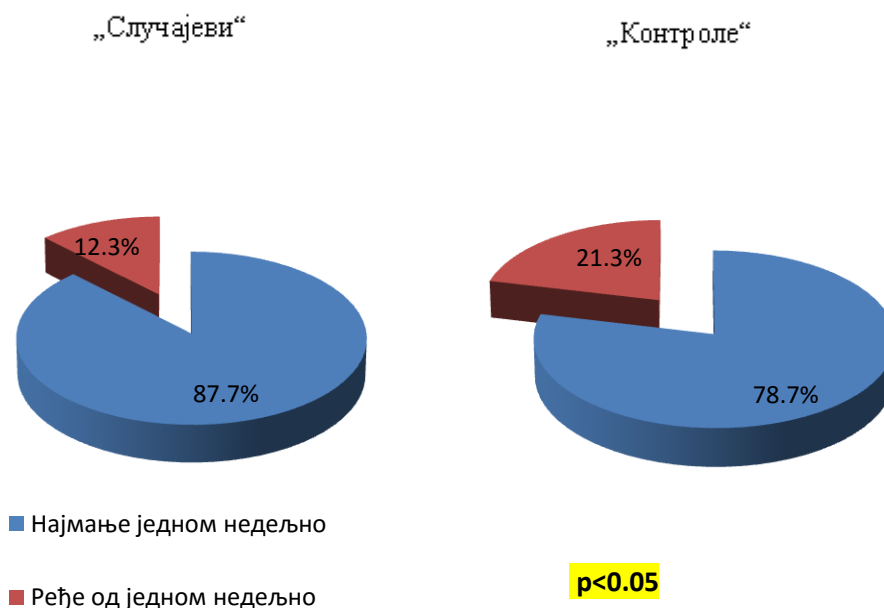
$p > 0,05$

График 21. Разлике између упоређиваних група у погледу радног (професионалног) искуства иЛОП-а



$p > 0,05$

График 22. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу просечног броја посета МР иЛОП-у у претходних 12 месеци



5.1.1. Фактори ризика за прописивање PIM

Резултати логистичке регресионе анализе који повезују испитиване факторе ризика и збуњујуће варијабле са PIM –исходом, као и значај њихових клинички смислених интеракција приказани су у табелама 3, 4. и 5. Како је приказано у табели 3. узимајући студијске варијабле понаособ, „случајеви“ и „контроле“ су били веома сличних карактеристика не само по питању пола и старости као „усклађујућих“ („мечујућих“) варијабли, већ и у погледу осталих збуњујућих варијабли узетих у обзир, као и у погледу већине испитиваних фактора ризика за прописивање PIM (95%CI за сирови OR обухватао је јединицу). Значајне разлике између упоређиваних група опсервиране су једино у смислу вредности укупног CIRS-G скорa, учесталости лоших (нездравих) животних навика, затим броја лекова прописаних за редовну симултану употребу и у просечног броја посета стручних сарадника фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци. Ови резултати су потврђени и у анализи мултиваријантне логистичке регресије, коришћењем одговарајућег модела (Cox & Snell R square 0.179, Nagelkerke R square 0.249, Hosmer-Lemeshow Chi square 8.167, df=8, p=0.417, укупна

тачноста модела 74.0%), где је показано да након кориговања за утицај збуњујућих варијабли и осталих испитиваних фактора ризика, једино већа вредност укупног *CIRS-G* скорa, лоше животне навике, 5 или више лекова прописаних за редовну симултану употребу (полифармација) и честе посете стручних сарадника фармацеутских кућа иЛОП-у (најмање једном недељно) значајно доприносе појави појави *PIM* – исхода (кориговани $OR > 1$, 95% *CI* не обухвата јединицу; Табела 4. При томе, „велика“ полифармација, у смислу прописивања ≥ 9 лекова за свакодневну симултану примену, издвојила се као фактор који у највећој мери утиче на *PIM* – исход, повећавајући преко 7 пута шансу да се такав исход оствари. С друге стране, иако вредност *CIRS-G* индекса у униваријантном моделу није показала значајну повезаност са опсервираним исходом, након кориговања за утицај других варијабли, утврђено је да овај фактор смањује вероватноћу да пацијент добије *PIM* у терапији за 67%, тј. да делује као протективни (заштитини) фактор у смислу појаве *PIM* - исхода (табела 4).

Табела 4. „Сирови“ и кориговани *odds ratio* фактора ризика за прописивање *PIM*

Фактори ризика		Сирови OR (95% CI)	Кориговани OR (95% CI)
Старост (године)	65-74 година ≥ 75 година	1,00 (0,65, 1,55)	0,62 (0,35, 1,11)
Пол	Мушки Женски	1,00 (0,63, 1,59)	0,70 (0,40, 1,27)
Место становања	Град	ref. (Град)	ref. (Град)
	Приград	0,94 (0,52, 1,72)	1,20 (0,52, 2,77)
	Село	1,64 (0,90, 3,00)	1,59 (0,72, 3,53)
Самосталан начин живота	Да Не	1,31 (0,77, 2,21)	1,53 (0,80, 2,90)
Стручна спрема	Универзитет	ref. (Универзитет)	ref. (Универзитет)
	Виша школа	1,47 (0,52, 4,15)	1,63 (0,51, 5,21)
	Средња школа	2,39 (1,07, 5,36)*	1,99 (0,74, 5,32)
	Основна школа	1,72 (0,70, 4,20)	1,28 (0,38, 4,30)
	Без основне школе	1,64 (0,67, 4,03)	1,29 (0,34, 4,95)
Вишамесечна пензија од просечне у Србији	Да Не	0,82 (0,52, 1,27)	0,73 (0,37, 1,42)
Укупни скор тежине коморбидитета (<i>CIRS-G</i> укупан скор)		1,17 (1,07, 1,27)*	1,14 (1,01, 1,30)*
Индекс тежине коморбидитета (<i>CIRS-G</i> индекс)		0,59 (0,31, 1,09)	0,33 (0,11, 0,96)*
Број категорија где је дата оцена 3 (<i>CIRS-G</i>)		1,03 (0,77, 1,38)	1,02 (0,65, 1,59)
Број категорија где је дата оцена 4 (<i>CIRS-G</i>)		1,00 (0,59, 1,71)	0,99 (0,42, 2,34)
Лоше (нездраве) животне навике	Да Не	2,36 (1,30, 4,28)*	2,57 (1,28, 5,20)*

Број лекова прописаних за редовну симултану употребу	2-4 5-8 ≥9	ref. (2-4) 3,46 (1,94, 6,20)* 6,71 (3,21, 14,04)*	ref. (2-4) 3,05 (1,59, 5,85)* 7,17 (3,07, 16,74)*
Процент лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу		1,01 (0,98, 1,03)	1,01 (0,98, 1,04)
Број посета иЛОП-у у претходних 12 месеци		1,02 (0,99, 1,05)	0,99 (0,95, 1,04)
Број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци		1,04 (0,99, 1,09)	1,01 (0,94, 1,08)
Број хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне опсервације (третмане) у ургентном центру		0,90 (0,66, 1,23)	0,79 (0,53, 1,18)
Број допунских дијагностичких медицинских процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања) обављених у претходних 12		1,02 (0,98, 1,07)	0,99 (0,93, 1,06)
Радно место (окружење) иЛОП-а	“Централна” Здравствена станица Други одељак	0,82 (0,51, 1,33)	1,01 (0,56, 1,83)
Степен стручног усавршавања иЛОП-а	Специјалиста Без специјализације	0,85 (0,55, 1,31)	0,82 (0,44, 1,53)
Радно (професионално) икуство иЛОП-а		1,01 (0,99, 1,04)	1,01 (0,97, 1,05)
Просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци	Најмање једном недељно Ређе од једном недељно	1,93 (1,04, 3,60)*	2,28 (1,10, 4,75)*

иЛОП – Изабрани лекар опште праксе

МР- Стручни сарадник из фармацеутске куће

ref. – кодирано нулом у анализи БЛР

***Статистичка значајност**

Испитивањем клинички смислених међусобних интеракција између фактора ризика за које је сматрано да би могли имати удружени утицај на појаву *PIM*, јасно је показано снажно синергистичко дејство између полифармације и честих посета сарадника фармацеутских компанија лекарима опште праксе као и између полифармације и лоших животних навика (Табела 5.). При томе, уколико је пацијенту прописано 9 и више лекова које треба свакодневно да узима и ако уз то, његовог изабраног лекара посећују сарадници фармацеутских компанија најмање једном

недељно, исти је имао близу 7,4 пута већу шансу да му буде прописан најмање један *PIM* у терапији. А ако је пацијент имао између 5 и 8 лекова у редовној терапији и при томе водио нездрав начин живота, вероватноћа да ће му бити прописан *PIM* била је око 3,5 пута већа.

Табела 5. Значајне интеракције између фактора ризика за *PIM*

Фактори ризика		„Сирови“ OR (95% CI)	Кориговани OR (95%CI)
Само број лекова прописаних за редовну симултану употребу	2-4	ref. (2-4)	ref. (2-4)
	5-8	3,46 (1,94, 6,20)	3,05 (1,59, 5,85)
	≥9	6,71 (3,21, 14,04)	7,17 (3,07, 16,74)
Само просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци	Најмање једном недељно Ређе од једном недељно	1,93 (1,04, 3,60)	2,28 (1,10, 4,75)
Заједно: Број лекова прописаних за редовну симултану употребу и просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци		ref. (2-4, ређе од 1 недељно) 2,86 (1,73, 4,73) 6,60 (3,15, 13,83)	ref. (2-4, ређе од 1 недељно) 2,59 (1,46, 4,59) 7,36 (3,16, 17,14)
Само лоше (нездраве) животне навике	Да Не	2,36 (1,30, 4,28)	2,57 (1,28, 5,20)
Заједно: Број лекова прописаних за редовну симултану употребу и лоше (нездраве) животне навике		ref. (2-4, број) 3,45 (2,08, 5,73) 5,73 (2,79, 11,77)	ref. (2-4, број) 3,45 (1,94, 6,12) 6,50 (2,81, 15,04)

иЛОП – Изабрани лекар опште праксе

МР- Стручни сарадник из фармацеутске куће

ref. – кодирано нулом у анализи БЛР

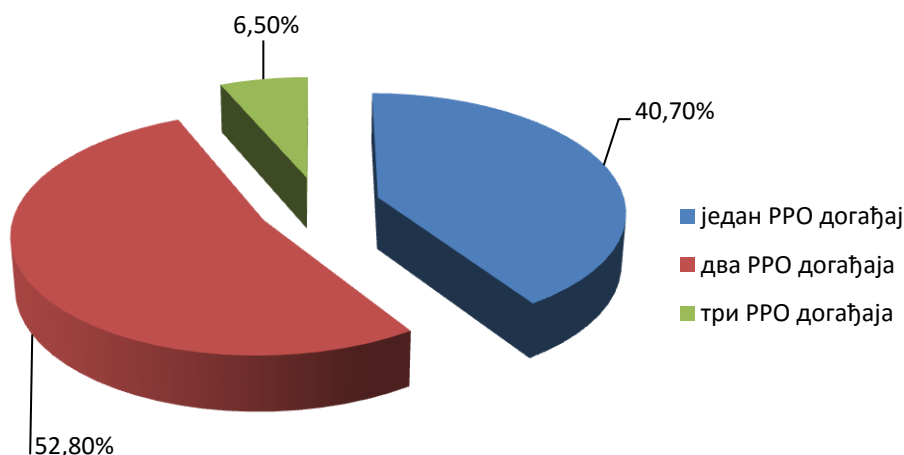
*Статистичка значајност

5.2. Студија 2: исход од интереса – непрописивање *PPO*

Коришћењем *START* критеријума у другој спроведеној студији „случај-контрола“ идентификован је укупно 161 *PPO* догађај код 108 пацијента сврстаних у групу „случајева“. При томе, код 40,7% ових испитаника изостављен је један клинички индикован лек у терапији, код 52,8% два таква лека нису прописана, док је код 6,5% „случајева“ забележено изостављање чак 3 неопходна лека у терапији (графикон 23).

Од укупно 22 *START* критеријума, у нашој другој студији, „случајеви“ су идентификовани уз помоћ 17 критеријума, што је чинило 77,3% свих показатеља *PPO* са *START* листе.

Графикон 23.Процентуална заступљеност броја *PPO* догађаја са *START* листе по пацијенту



Применом *START* критеријума у испитиваној популацији пацијената идентификовано је да су најчешће били изостављани неопходни лекови за лечење болести ендокриног система (52,2%), затим лекови за лечење кардиоваскуларних обољења, (32,9%), лекови за лечење болести локомоторног система (6,8%), лекови за респираторна обољења (6,21%) и на крају, лекови за лечење поремећаја централног нервног система (1,86%) (Табела 6). *PPO* догађаји су у овој студији идентификовани у оквиру 5 наведених од укупно 6 органских система обухваћених *START* критеријумима.

Табела 6. Дистрибуција *PPO* по органским системима

Критеријум	% (#/укупан број случајева)
Ендокрини систем	52.17% (84/161)
Кардиоваскуларни систем	32.91% (53/161)
Мускулоскелетни систем	6.83% (11/161)
Респираторни систем	6.21% (10/161)
Централни нервни систем	1.86% (3/161)

Када је реч о расподели *PPO* међу засебним фармаколошким групама лекова најчешће је бележено изостављање из терапије антиагрегационих лекова код пацијената са дијабетесом и присутним кардиоваскуларним факторима ризика (27,3%), затим статина код пацијената са дијабетесом и присутним кардиоваскуларним факторима ризика (21,7%), па аспирин или клопидогрел код пацијената са документованом коронарном, церебралном или периферном атеросклерозом који немају поремећаје срчаног ритма (15,5%), док је изостанак бета-блокатора код пацијената са хроничном стабилном ангином пекторис, регистрован код 8,7% случајева (Табела 7).

Табела 7. Дистрибуција *PPO* према фармаколошким групама лекова

START критеријум	% (#/укупан случајева)	број
Антиагрегациона терапија код пацијента са дијабетесом и присутним кардиоваскуларним факторима ризика	27.3%(44/161)	
Статин код пацијента са дијабетесом и присутним кардиоваскуларним факторима ризика	21,7%(35/161)	
Аспирин или клопидогрел код пацијената са документованом коронарном, церебралном или периферном атеросклерозом, који немају поремећаје срчаног ритма	15.5%(25/161)	
Бета-блокатор код пацијената са хроничном стабилном ангином пекторис	8.7%(14/161)	
Суплементација калцијумом и витамином Д код пацијената са дијагностикованом остеопорозом (са остеопоротичним преломима костију, кифозом)	5.6%(9/161)	
Редовна инхалаторна примена бета-2 адренергичких агониста или антихолинергика код пацијената са благом до умереном бронхијалном астмом или ХОБП	5.0%(8/161)	
Варфарин код пацијената са хроничном атријалном фибрилацијом	3.7%(6/161)	
Инхибитор ангиотензин-конвертујућег ензима код пацијената након акутног инфаркта миокарда	2.5%(4/161)	
Метформин код пацијената са дијабетесом тип II са или без метаболичког синдрома, а у одсуству бубрежне инсуфицијенције (тј. ако	2.5%(4/161)	

је процењена величина гломерулске филтрације <50 ml/min)	
Леводопа код пацијената са Паркинсоновом болешћу праћеном функционалним оштећењима и инвалидитетом	1.9%(3/161)
Инхибиторангиотензин-конвертујућегензима код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом	1.9%(3/161)
Редовна употребаинхалаторних кортикостероида код пацијената са умереном-тешкомастмом или ХОБП и вредношћу FEV1<50%	1.2%(2/161)
Статини код пацијената са документованом историјом коронарне, церебралне или периферне артеријске болести који су независни у обављању уобичајених дневнихактивности, а очекује се да живе још најмање 5 година	0.6%(1/161)
Антиреуматски лекови који успоравају прогресију болести код пацијената са активним реуматоидним артритисом који траје дуже од 12 месеци	0.6%(1/161)
Инхибитори ангиотензин-конвертујућегензима или блокатори рецептора за ангиотензин 2 код пацијената са дијабетесном нефропатијом (тј. протеинурујом или микроалбуминуријом са или без бубрежне инсуфицијенције)	0.6%(1/161)
Бисфосфонати код пацијената који су на терапији одржавања кортикостеродима	0.6%(1/161)

Основне карактеристике испитаника и њихових изабраних лекара, као и разлике у дистрибуцији испитиваних фактора ризика између упоређиваних група, приказане су у табели 8 и графиконима 24-44. Слично као у првој студији, било је нешто више пацијената старости 75 и више година, доминирале су жене, већина испитаника су били самци који су живели у урбаној средини, са средњом стручном спремом и пензијом мањом од просечне пензије у Србији. Такође, већина пацијената је била релативно доброг здравственог стања према *CIRS-G* параметрима, али са нездравим животним навикама и са 5-8 прописаних лекова за свакодневну симултану употребу.

Табела 8. Основне карактеристике „случајева“ и „контрола“ и разлике у учесталости опсервираних фактора ризика за *PPO*.

Обележја	Случајеви (n=108)	Контроле (n=216)	Вредност статистичког теста и значајност нултехипотезе	Сирови <i>OR</i> са 95% <i>CI</i> (1.96* <i>SE</i>)	
Старост (године) <i>Медијана (IQR),</i> <i>Минимум-максимум</i>	75 (70-79), 65-90	75 (70-79), 65-90	U=11610,00 [§] Z=-0,068 p=0,946	1,00 (0,97, 1,04)	
Старост (<i>Број/процент</i>)	65-74 година ≥75 година	49 (45,4) 59 (54,6)	99 (45,8) 117 (54,2)	$\chi^2=0,00$ p=1,00	1,02 (0,64, 1,62)
Пол (<i>Број/процент</i>)	Мушки Женски	42 (38,9) 66 (61,1)	84 (38,9) 132 (61,1)	$\chi^2=0,00$ p=1,00	1,00 (0,62, 1,61)
Место становања (<i>Број/процент</i>)	Град Приград Село	83 (76,9) 15 (13,9) 10 (9,2)	146 (67,6) 35 (16,2) 35 (16,2)	$\chi^2=3,623$ p=0,163	ref. (Град) 0,75 (0,39, 1,46) 0,50 (0,24, 1,07)
Самосталан начин живота (<i>Број/процент</i>)	Да Не	90 (83,3) 18 (16,7)	168 (77,8) 48 (22,2)	$\chi^2=1,049$ p=0,306	0,70 (0,38, 1,27)
Стручна спрема (<i>Број/процент</i>)	Универзитет Виша школа Средња школа Основна школа Без основне школе	11 (10,2) 15 (13,9) 44 (40,7) 20 (18,5) 18 (16,7)	22 (10,2) 19 (8,8) 89 (41,2) 47 (21,8) 39 (18)	$\chi^2=2,228$ p=0,694	ref. (Универзитет) 1,58 (0,59, 4,25) 0,99 (0,44, 2,20) 0,85 (0,39, 2,08) 0,92 (0,37, 2,30)
Виша месечна пензија од просечне у Србији (<i>Број/процент</i>)	Да Не	50 (46,3) 58 (53,7)	86 (39,8) 130 (60,2)	$\chi^2=0,990$ p=0,320	1,30 (0,82, 2,08)
Укупни скор тежине коморбидитета (CIRS-G укупан скор) <i>Медијана (IQR),</i> <i>Минимум-максимум</i>	9 (7-11), 4-19	8 (6-10), 1-19	U=9208,00[§] Z=-3,112 p=0,002*	1,14 (1,05, 1,24)*	
Индекс тежине коморбидитета (CIRS-G индекс) <i>Медијана (IQR),</i> <i>Минимум-максимум</i>	1,8 (1,6-2), 1,2-3	1,7 (1,5-2), 1-3	U=10769,00 [§] Z=-1,131 p=0,258	1,24 (0,67, 2,30)	
Број категорија где је дата оцена 3 (CIRS-G) <i>Медијана (IQR),</i> <i>Минимум-максимум</i>	1 (0-1), 0-3	1 (0-1), 0-3	U=9622,00[§] Z=-2,816 p=0,005*	1,59 (1,15, 2,20)*	
Број категорија где је дата оцена 4 (CIRS-G)	0 (0-0), 0-1	0 (0-0), 0-2	U=10777,50[§] Z=-1,896	0,48 (0,23, 0,98)*	

Медијана (IQR), Минимум-максимум			p=0,043*		
Лоше (нездраве) животне навике (Број/процент)	Да Не	90 (83,3) 18 (16,7)	156 (72,2) 60 (27,8)	$\chi^2=4,274$ p=0,039*	1,92 (1,07, 3,46)*
Број лекова прописаних за редовну симултану употребу (Број/процент)	2-4 5-8 ≥ 9	36 (33.6) 57 (53.3) 14 (13.1)	84 (38.9) 106 (49.1) 26 (12.0)	$\chi^2=0,843$ p=0,656	ref. (2-4) 1,25 (0,76, 2,08) 1,26 (0,59, 2,68)
Процент лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу Медијана (IQR), Минимум-максимум		100 (100-100), 60-100	100 (100-100), 50-100	U=11146,00 [§] Z=-0,896 p=0,370	1,02 (0,99, 1,05)
Број посета иЛОП-у у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум		15 (12-18), 6-46	14 (10-19), 6-35	U=10882,50 [§] Z=-0,985 p=0,325	1,02 (0,98, 1,06)
Број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум		3 (1-5), 0-29	4 (2-6), 0-27	U=10371,00 [§] Z=-1.637 p=0.102	0,97 (0,92, 1,03)
Број хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне опсервације (третмане) у ургентном центру Медијана (IQR), Минимум-максимум		0 (0-0), 0-3	0 (0-0), 0-6	U=11444,00 [§] Z=-0,402 p=0,688	0,84 (0,57, 1,22)
Број допунских дијагностичких медицинских процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања) обављених у претходних 12 месеци Медијана (IQR), Минимум-максимум		4 (1-7.5), 0-23	4 (1-7), 0-21	U=11537,00 [§] Z=-0,161 p=0,872	1,01 (0,96, 1,06)
Радно место (окружење) иЛОП-а (Број/процент)	“Централна” Здравствена станица Други одељак	80 (74,1) 28 (25,9)	133 (61,6) 83 (38,4)	$\chi^2=0,455$ p=0,035*	1,78 (1,07, 2,97)*

Степен стручног усавршавања иЛОП-а (Број/процент)	Специјалиста Без специјализациј е	61 (56,5) 47 (43,5)	123 (56,9) 93 (43,1)	$\chi^2=0,00$ $p=1,00$	0,98 (0,62, 1,56)
Радно (професионално) иЛОП-а Медијана (IQR), Минимум-максимум	икуство	25,5 (14- 28,5), 3-34	19 (14-29), 3-34	$U=11149,50^{\S}$ $Z=-0,649$ $p=0,516$	1,01 (0,98, 1,03)
Просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци (Број/процент)	Најмање једном недељно Ређе од једном недељно	88 (81,5) 20 (18,5)	172 (79,6) 44 (20,4)	$\chi^2=0,061$ $p=0,805$	1,13 (0,63, 2,03)

иЛОП- Изабрани лекар опште праксе

МР – Стручни сарадници из фармацеутских кућа

χ^2 -Хи квадрат тест

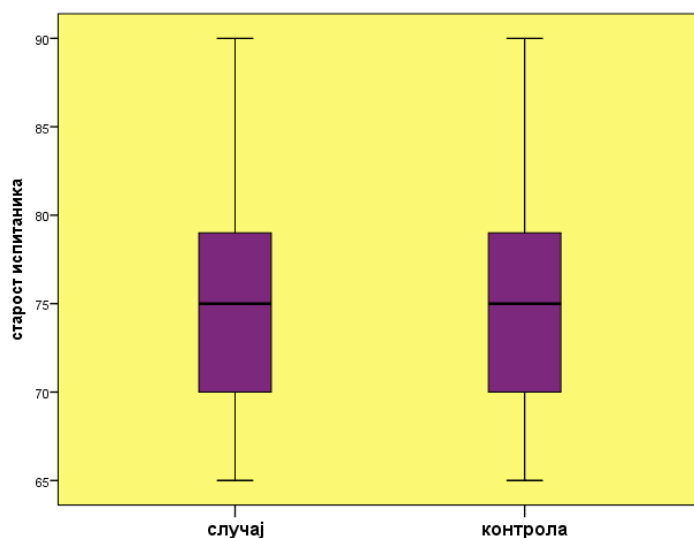
§ Mann-Whitney тест

IQR- Интерквартилни ранг

ref. – кодирано нулом у анализи БЛР

***Статистичка значајност**

График 24. Разлика између упоређиваних група у дистрибуцији старости испитаника



$p>0,05$

График 25. Разлика између упоређиваних група у дистрибуцији полова испитаника

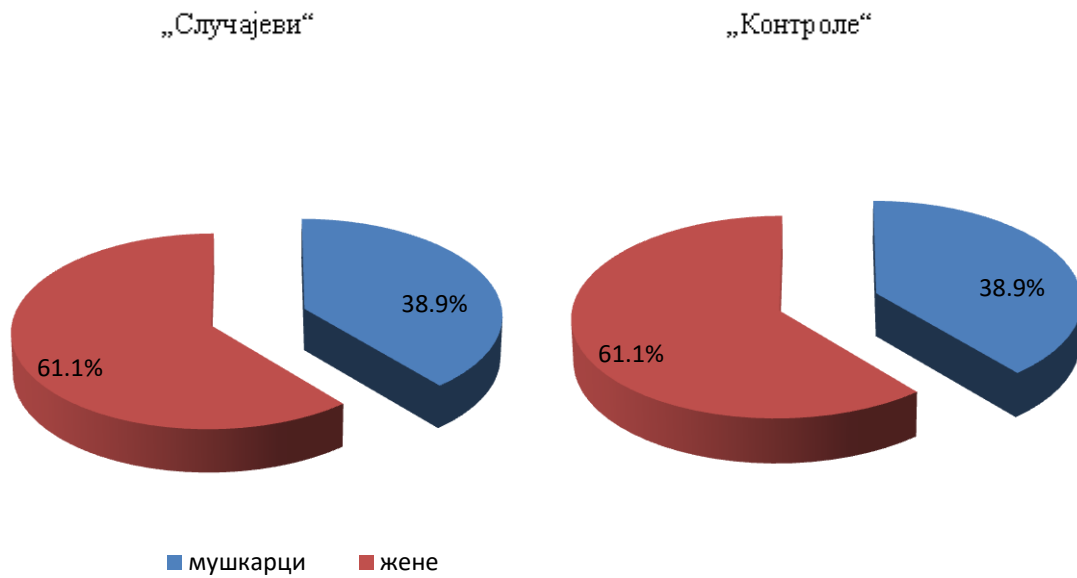
 $p > 0,05$

График 26. Разлика између упоређиваних група у погледу места становања испитаника

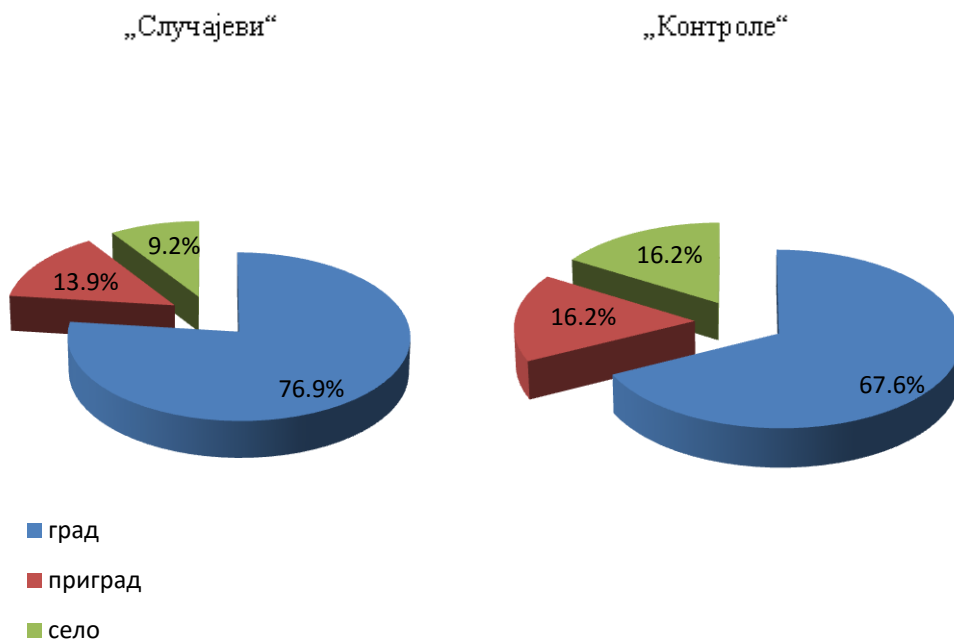
 $p > 0,05$

График 27. Разлика између упоређиваних група у погледу заједничког или самосталног живота испитаника

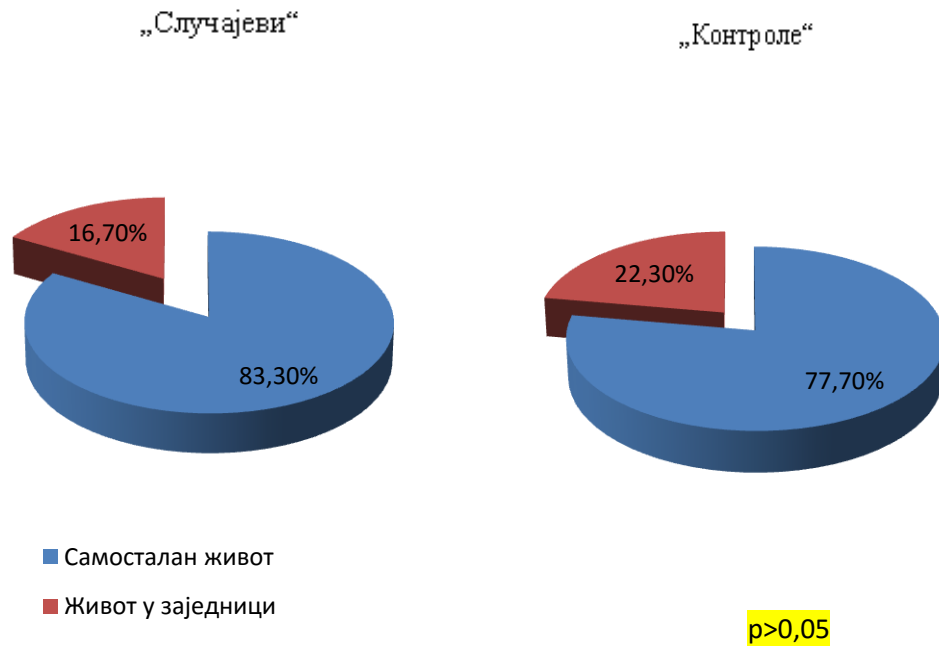
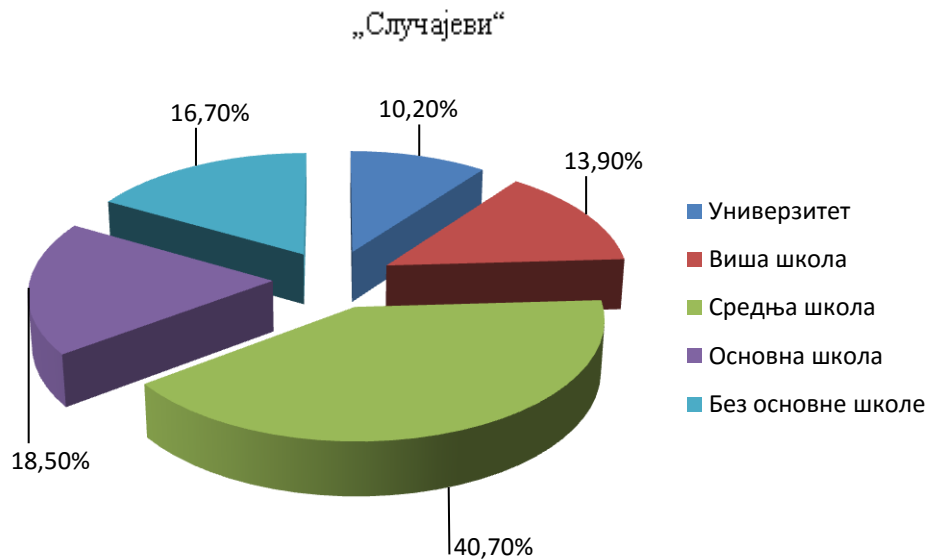
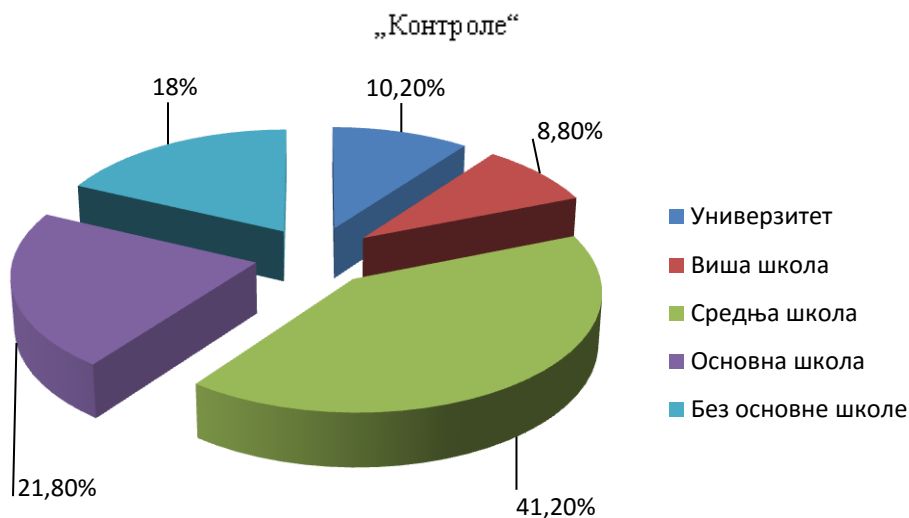


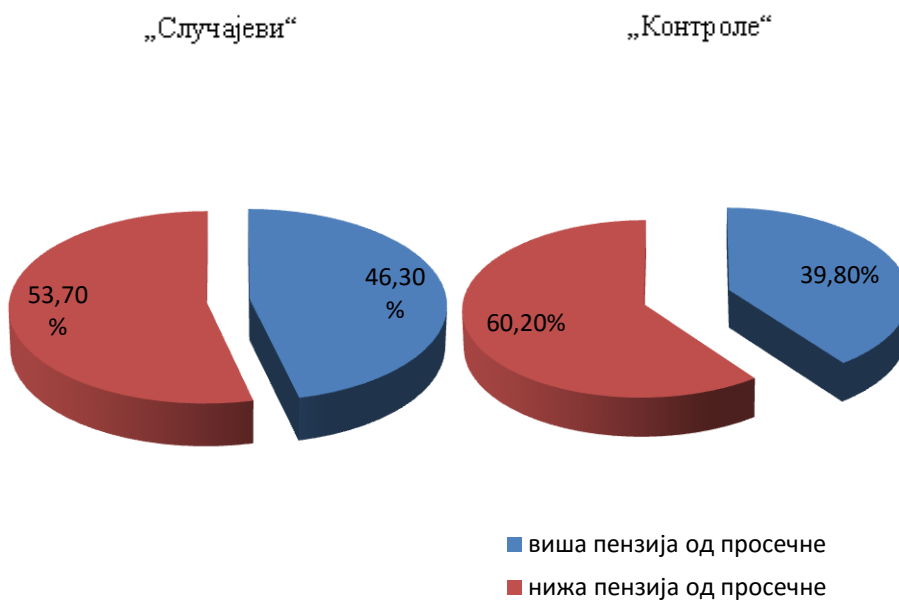
График 28. Разлика између упоређиваних група у погледу степена образовања испитаника





p>0,05

График 29. Разлика између упоређиваних група у погледу висине износа месечних прихода од пензије у односу на просечну пензију у Србији



p>0,05

График 30. Разлике у CIRS-G укупном скору између упоређиваних група испитаника

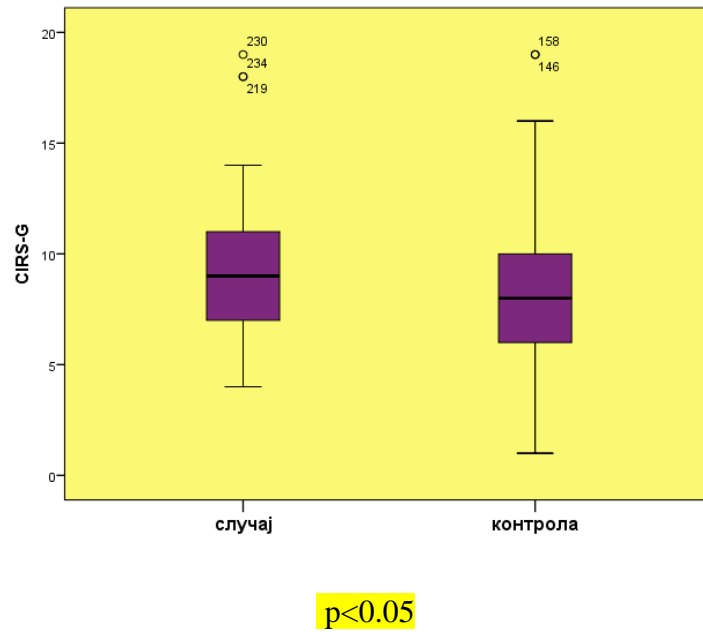


График 31. Разлике у CIRS-G индексу тежине коморбидитета између упоређиваних група испитаника

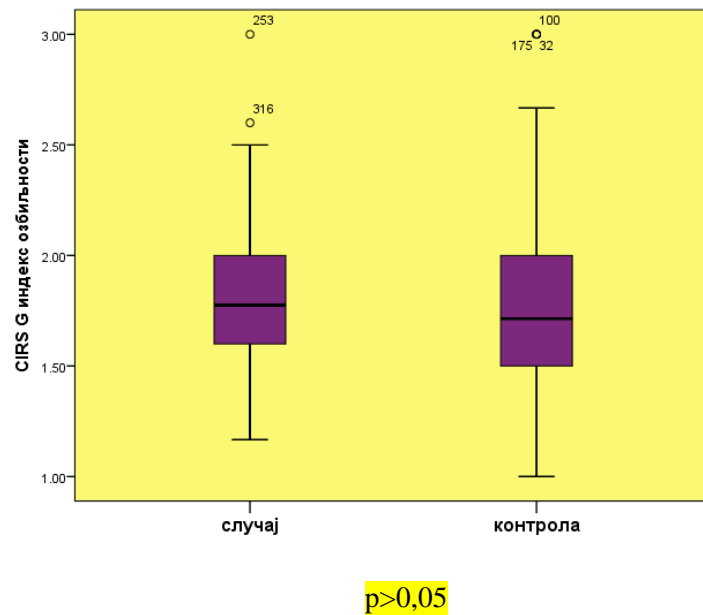


График 32. Разлике у броју категорија где је дата оцена 3 (CIRS-G) између упоређиваних група испитаника

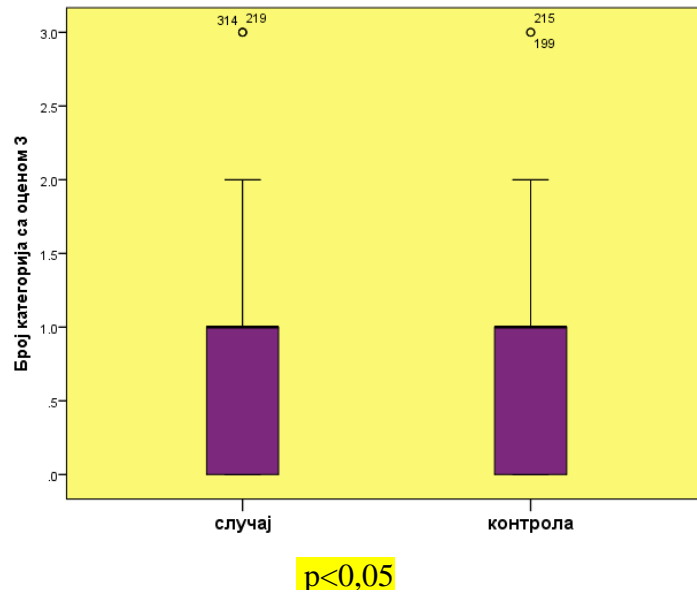


График 33. Разлике у броју категорија где је дата оцена 4 (CIRS-G) између упоређиваних група испитаника

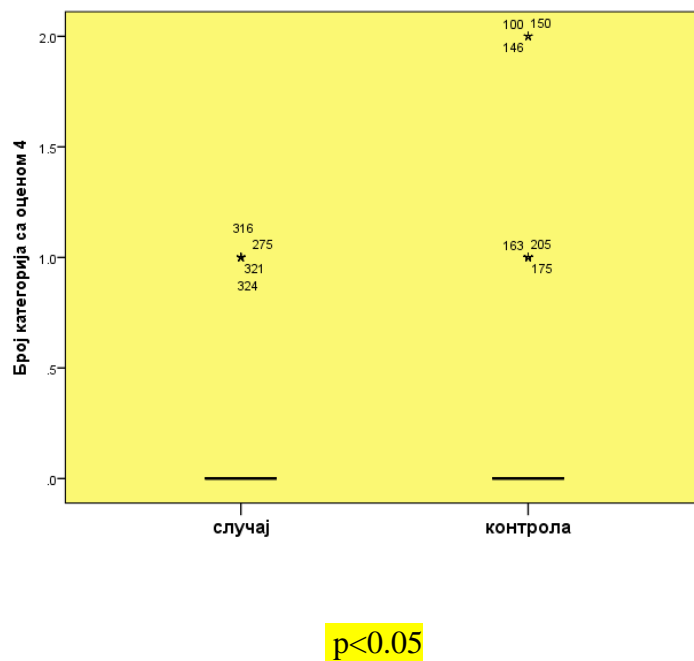
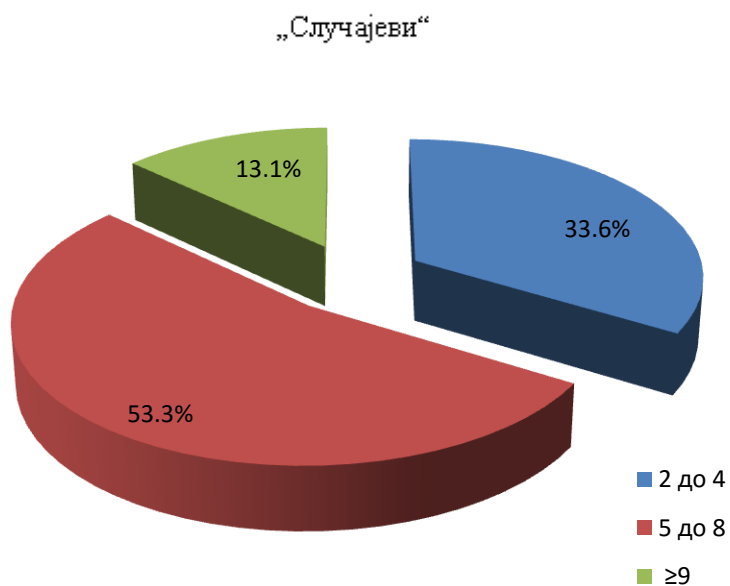
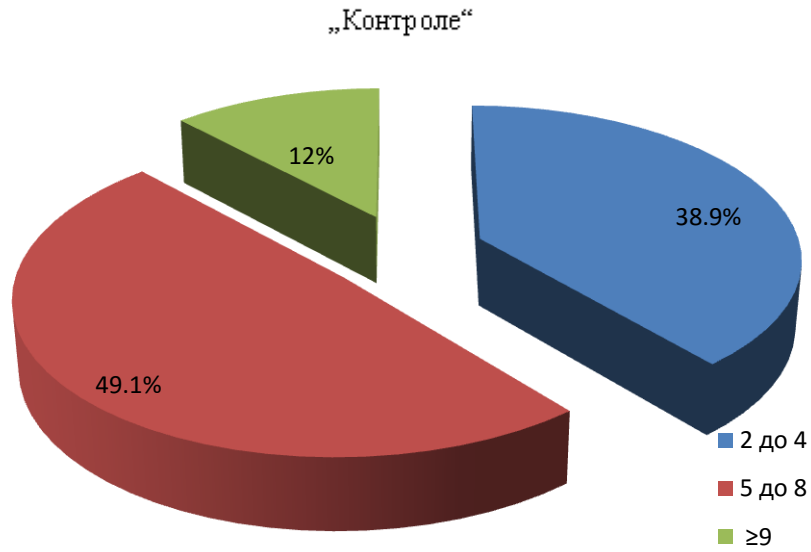


График 34. Разлика између упоређиваних група у погледу лоших (нездравих) животних навика



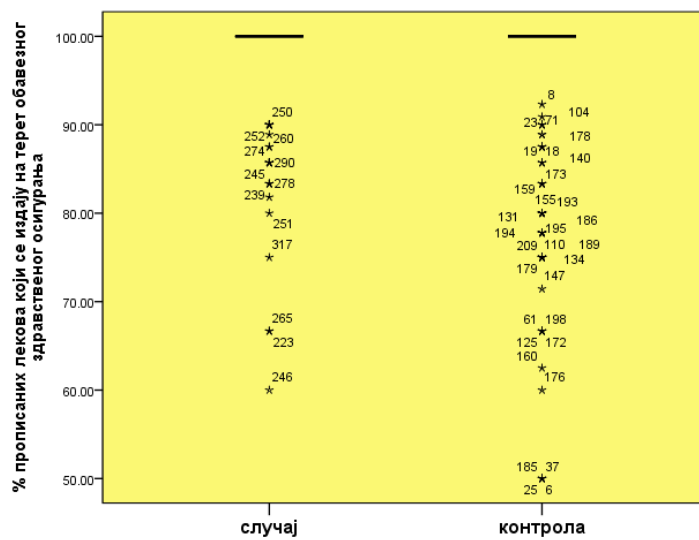
График 35. Разлике између упоређиваних група у погледу броја лекова прописаних за редовну симултану употребу





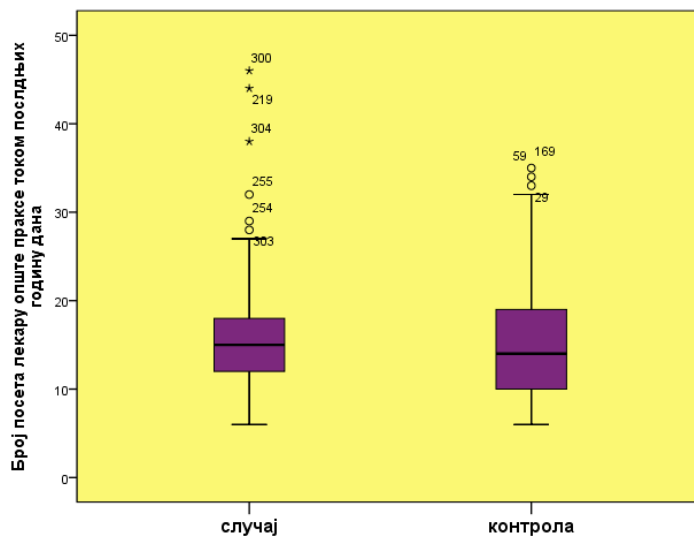
p>0,05

График 36. Разлике у погледу процента лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу између упоређиваних група испитаника



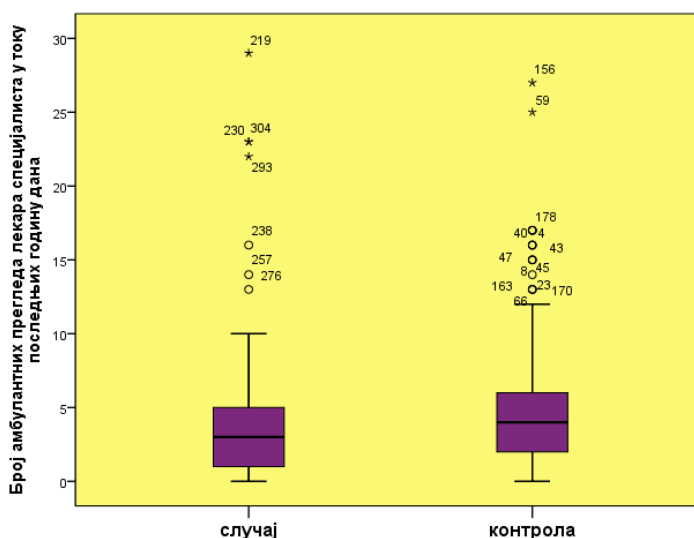
p>0,05

График 37. Разлике у броју посета иЛОП-у у претходних 12 месеци између упоређиваних група испитаника



$p > 0,05$

График 38. Разлике у броју амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци између упоређиваних група испитаника



$p > 0,05$

График 39. Разлике у броју хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне операције (третмане) у ургентном центру између упоређиваних група испитаника

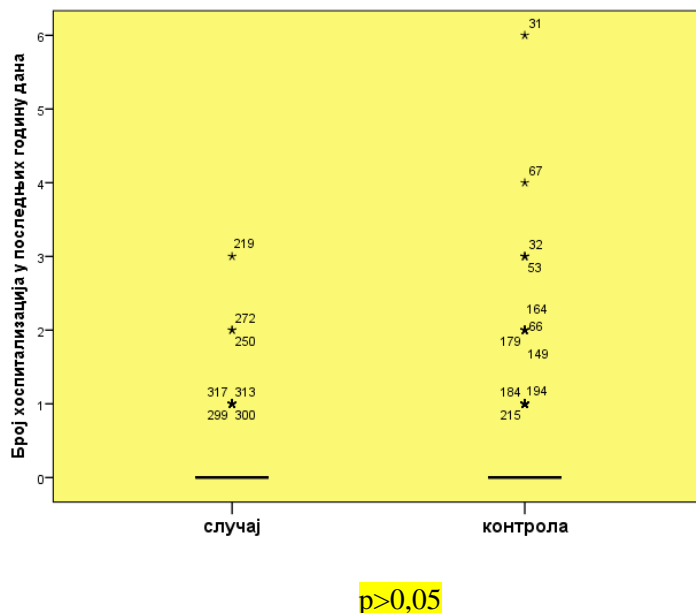


График 40. Разлике у броју допунских дијагностичких медицинских процедура обављених у претходних 12 месеци између упоређиваних група испитаника

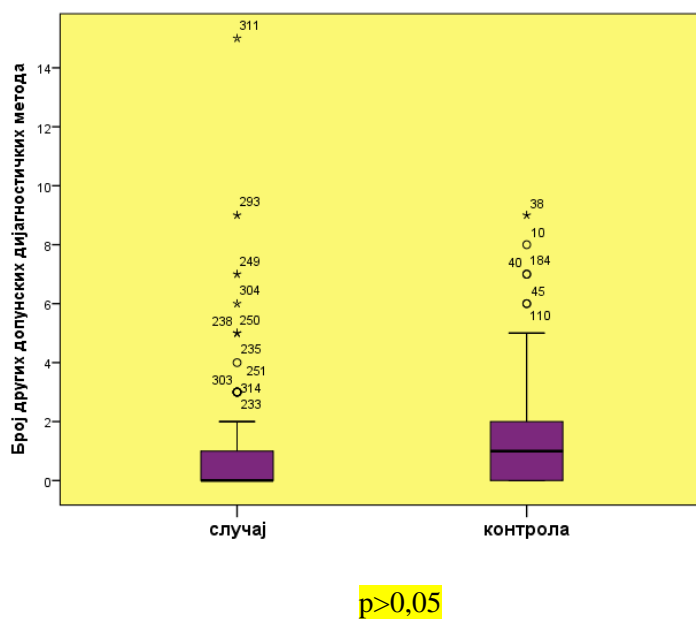
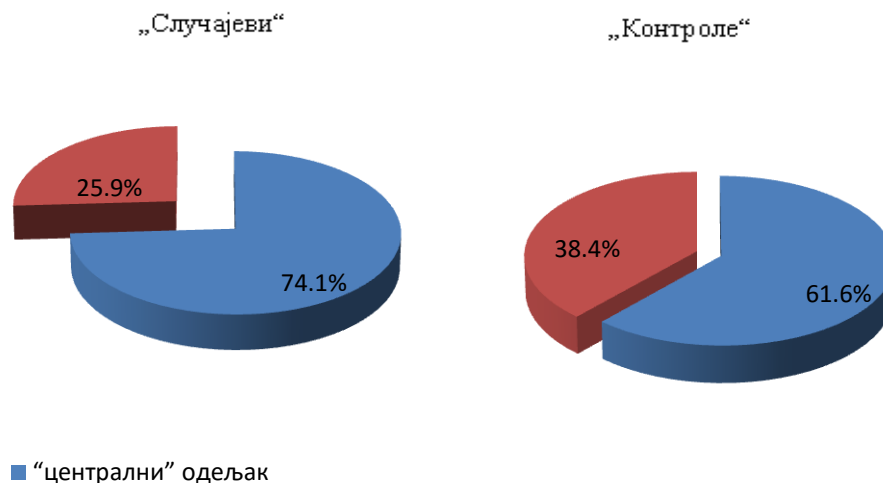
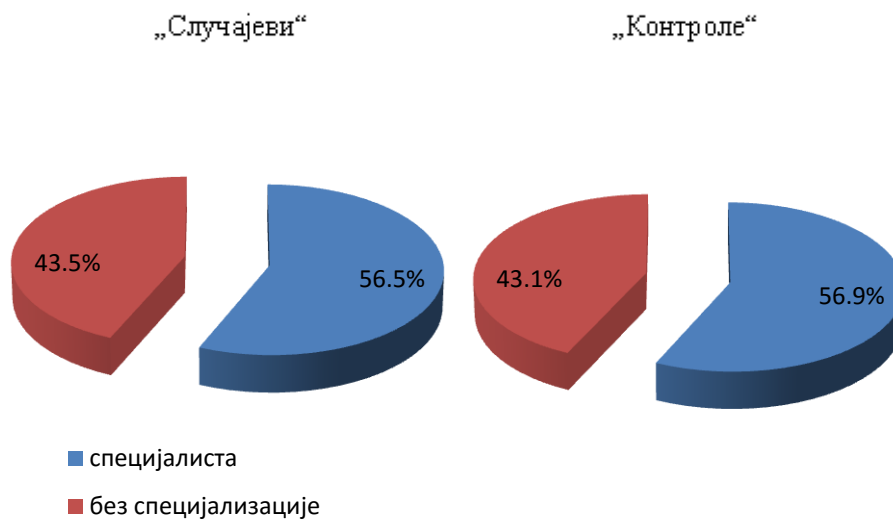


График 41. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу радног места (окружења) иЛОП-а



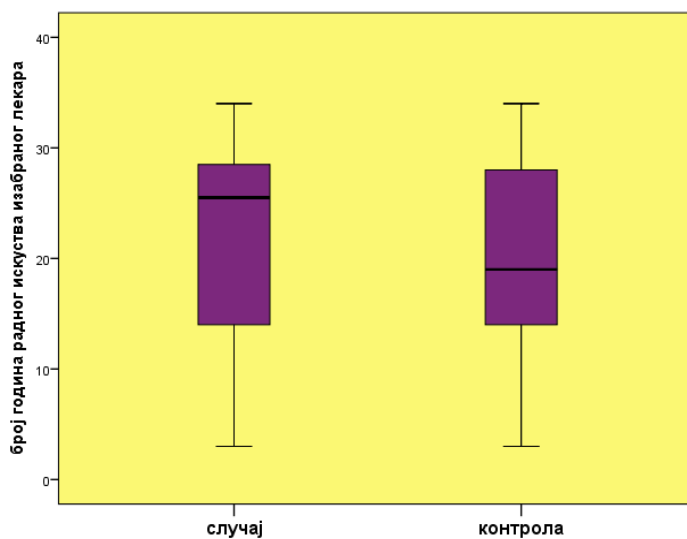
$p < 0.05$

График 42. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу степена стручног усавршавања и ЛОП-а



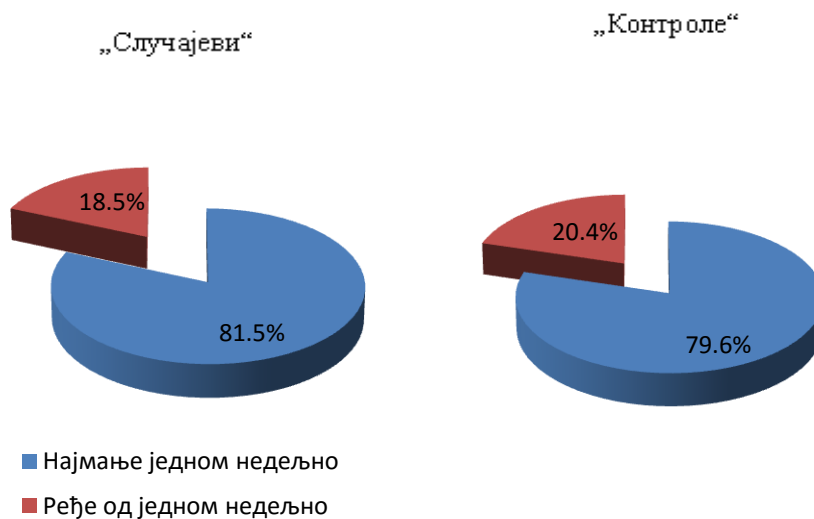
$p > 0,05$

График 43. Разлике између упоређиваних група у погледу радног (професионалног) искуства иЛОП-а



$p > 0,05$

График 44. Разлике између упоређиваних група испитаника у погледу просечног броја посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци



$p > 0,05$

5.2.1. Фактори ризика за прописивање PPO

Упоредивост „случајева“ и „контрола“ сходно опсервираном PPO – исходу, у погледу свих збуњујућих и независних варијабли, приказана је у табелама 8 и 9. Мултиваријантна логистичка регресија са применом одговарајућег модела (*Cox & Snell R square 0.160, Nagelkerke R square 0.223, Hosmer-Lemeshow Chi square 4.059, df=8, p=0.852,* укупна прецизност модела 71.0%) показала је да су пацијенти са већим укупним CIRS-G скором и који су се лечили код иЛОП-а који раде у „централној“ служби ДЗ Крагујевац, били под значајним ризиком да им у терапији не буде прописан барем један индикован лек (Табела 8). При томе, у случају оних чији су изабрани лекари запослени у „централној“ служби ДЗ Крагујевац, вероватноћа PPO – исхода била је скоро двоструко већа у односу на пацијенте које су „водили“ лекари у другим огранцима или амбулантама. С друге стране, пацијенти са већим бројем најтежих поремећаја/обољења према CIRS-G скали (односно, већим бројем домена са оценом 4), као и они који су имали више амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних годину дана, били под знатно мањим ризиком од PPO. Забележено смањење ризика за PPO било је нарочито изражено за већи број категорија са оценом 4 на CIRS-G скали (вероватноћа поменутог исхода била је за 85% мања него код пацијената који нису имали клинички најтежа обољења). Иако је на основу вредности „сировог OR за број категорија на CIRS-G скали где је дата оцена 3 и за лоше (нездраве) животне навике показана значајна позитивна повезаност са PPO, након корекције за утицај других варијабли, у мултиваријантном моделу регресије, таква веза није могла бити доказана.

Посматрајући разлике између упоређиваних група у претходној изложености факторима као што су: године старости, пол испитаника, место становања, живот у заједници или самостално, стручна спрема, износ месечних прихода од пензије, проценат лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу, број лекова прописаних за редовну симултану употребу, затим број посета иЛОП-у, број хоспитализација и број допунских дијагностичких медицинских процедура у претходних 12 месеци, као и степен стручног усавршавања иЛОП, радно (професионално) искуство иЛОП-а и просечан број посета MP фармацеутских компанија иЛОП-у у претходних годину дана,

утврђено је да не постоји статистички значајна повезаност са *PPO*, што је приказано вредностима „сировог“ и коригованог *OR* у табелама 8 и 9.

Табела 9., „Сирови“ и кориговани odds ratio (*OR*) фактора ризика за прописивање *PPO*

Фактори ризика		Сирови <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	Кориговани <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Старост (године)	65-74 година ≥75 година	1,02 (0,64, 1,62)	0,83 (0,46, 1,47)
Пол	Мушки Женски	1,00 (0,62, 1,61)	1,04 (0,60, 1,80)
Место становања	Град Приград Село	ref. (Град) 0,75 (0,39, 1,46) 0,50 (0,24, 1,07)	ref. (Град) 0,72 (0,30, 1,77) 0,65 (0,25, 1,68)
Самосталан начин живота	Да Не	0,70 (0,38, 1,27)	0,72 (0,35, 1,48)
Стручна спрема	Универзитет Виша школа Средња школа Основна школа Без основне школе	ref. (Универзитет) 1,58 (0,59, 4,25) 0,99 (0,44, 2,20) 0,85 (0,39, 2,08) 0,92 (0,37, 2,30)	ref. (Универзитет) 1,90 (0,61, 5,94) 0,98 (0,36, 2,71) 0,77 (0,22, 2,78) 0,94 (0,24, 3,67)
Виша месечна пензија од просечне у Србији	Да Не	1,30 (0,82, 2,08)	0,91 (0,45, 1,85)
Укупни скор тежине коморбидитета (CIRS-G укупан скор)		1,14 (1,05, 1,24)*	1,30 (1,13, 1,49)*
Индекс тежине коморбидитета (CIRS-G индекс)		1,24 (0,67, 2,30)	1,93 (0,67, 5,55)
Број категорија где је дата оцена 3 (CIRS-G)		1,59 (1,15, 2,20)*	0,96 (0,58, 1,59)
Број категорија где је дата оцена 4 (CIRS-G)		0,48 (0,23, 0,98)*	0,15 (0,05, 0,43)*
Лоше (нездраве) животне навике	Да Не	1,92 (1,07, 3,46)*	1,56 (0,79, 3,07)
Број лекова прописаних за редовну симултану употребу	2-4 5-8 ≥9	ref. (2-4) 1,25 (0,76, 2,08) 1,26 (0,59, 2,68)	ref. (2-4) 0,86 (0,47, 1,60) 0,67 (0,26, 1,75)
Процент лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу		1,02 (0,99, 1,05)	1,01 (0,98, 1,04)
Број посета иЛОП-у у претходних 12 месеци		1,02 (0,98, 1,06)	1,04 (0,99, 1,10)
Број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци		0,97 (0,92, 1,03)	0,88 (0,81, 0,95)*
Број хоспитализација у претходних 12 месеци, укључујући и једнодневне опсервације (третмане) у ургентном центру		0,84 (0,57, 1,22)	0,73 (0,45, 1,19)
Број допунских дијагностичких медицинских		1,01 (0,96, 1,06)	1,05 (0,98, 1,13)

процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања) обављених у претходних 12			
Радно место (окружење) иЛОП-а	“Централна” Здравствена станица Други одељак	1,78 (1,07, 2,97)*	1,99 (1,06, 3,74)*
Степен стручног усавршавања иЛОП-а	Специјалиста Без специјализације	0,98 (0,62, 1,56)	1,24 (0,66, 2,34)
Радно (професионално) икуство иЛОП-а			1,02 (0,99, 1,06)
Просечан број посета МР из фармацеутских кућа иЛОП-у у претходних 12 месеци	Најмање једном недељно Ређе од једном недељно	1,13 (0,63, 2,03)	0,84 (0,42, 1,67)

иЛОП – Изабрани лекар опште праксе

МР- Стручни сарадник из фармацеутске куће

ref. – кодирано нулом у анализи БЛР

***Статистичка значајност**

На основу претходно наведених резултата, није било могуће испитати клинички смислене интеракције између фактора ризика, односно заштитних фактора за појаву *PRO*.

6. ДИСКУСИЈА

Одређивање преваленце и фактора ризика који доводе до неодговарајућег прописивања лекова пацијентима старије животне доби могу значајно утицати на оптимизацију неге и побољшање клиничких и економских исхода лечења ове осетљиве (вулнерабилне) популације пацијената. Клиничке потребе сваког пацијента засебно би требало да буду основна детерминанта приликом доношења одлуке који ће му лек бити прописан. Одговарајуће прописивање лекова има за циљ да промовише фармакотерапију засновану на доказима, али и да се избегава примена лекова која није прилагођена индивидуалним карактеристикама пацијената или чија је ефикасност мала¹⁰⁵.

Појава НПЛ присутна је данас на свим нивоима здравствене заштите у земљама са различитим нивоима друштвено-економског развоја, а фактори који на њу утичу прате се и испитују годинама уназад. Према сазнањима које имамо, ово је прва студија типа „случај-контрола“ која је испитивала потенцијално модификујуће факторе ризика за НПЛ и њихов релативни значај код пацијената старије животне доби (≥ 65 година), који су били у режиму амбулантног лечења у примарној здравственој заштити у

Србији. За детектовање НПЛ коришћени су прилагођени, широко прихваћени, експлицитни *STOPP/START* критеријуми из 2008. године, чија је примена у овој студији била заснована на свеобухватним и детаљним клиничким подацима испитаника. Како је недавна студија спроведена у старијој српској популацији коришћењем идентичних *STOPP/START* критеријума, открила је значајну преваленцу појаве *PIM* односно *PPO* (27,3%, односно 50,5%)³⁷ на нивоу примарне здравствене заштите, где се према важећим прописима у Србији одређује коначна терапија коју ће пацијент узимати, неминовно је била наметнута потреба за додатним испитивањем фактора повезаних са појавом НПЛ у сличним условима и окружењу, а у студији адекватнијег дизајна за процену узрочности овог негативног феномена..

Најважнији резултати ове студије односе се на идентификацију полифармације, лоших (нездравих) животних навика и честих посета сарадника фармацеутских кућа изабраним лекарима опште праксе као главних фактора ризика за прописивање *PIM*, док је с друге стране, за *CIRS-G* индекс тежине коморбидитета показана могућа заштитна улога. Када је реч о појави *PPO*, радно место (окружење) иЛОП-а у „централној“ служби ДЗ Крагујевац повећава вероватноћу таквог исхода, док се већи број органских система по пацијенту захваћеним најтежим обољењима/поремећајима на основу *CIRS-G* скале, показао као најјачи заштитни фактор.

Утврђивање „велике“ полифармације (≥ 5 лекова по пацијенту) као назначајнијег фактора ризика за употребу *PIM* код старијих пацијената, како је показано у овој студији, не представља ново откриће, без обзира на то који је од експлицитних критеријума коришћен за детектовање исхода и у ком клиничком окружењу^{14,20,22,29-37,41,42}. Овакав налаз је у складу са доказано највећом преваленцом полифармације код старих људи превасходно услед постојања удружених патолошких стања, али и могућег „преовладавања прописивачког понашања по коме се радије лече симптоми болести и дијагностички налази уместо самог пацијента“ што је претходна интервенцијска студија спроведена у Србији изнела као претпоставку која објашњава забележену широку распрострањеност полифармације у примарној здравственој заштити¹⁰⁶. Сходно томе, прописивање више лекова него што је потребно пацијенту неизоставно води у *PIM*. С обзиром на то да постоји јасна веза између полифармације и негативних клиничких исхода код старијих особа⁹⁴, код пацијената који свакодневно узимају већи број лекова требало би спроводити детаљну процену квалитета прописивања помоћу *STOPP* критеријума, за коју је у пракси показано да може значајно смањити сувишну

употребу лекова, примену лекова у погрешној дози, као и учесталост потенцијалних интеракција лекова⁹⁵. Са друге стране, наше истраживање је показало да истовремена употреба више лекова не утиче значајно на ризик од *PPO* - исхода, односно да лекари због присуства полифармације нису били „обесхрабрани“ да додају нове лекове у терапији старијим пацијентима уколико је такав поступак био апсолутно клинички оправдан. Претходна истраживања дала су опречне резултате о утицају полифармације на појаву недовољне употребе индикованих лекова: у неким студијама је показана значајна позитивна веза^{14,35,38}, док је у другим изостао значајан утицај, било позитиван или негативан^{30,32,33,37,38}.

У недостатку релевантних литературних доказа, веза између променљивог фактора - лоших (нездравих) животних навика и повећаног ризика за прописивање *PIM*, могла би се једноставно објаснити утицајем „велике“ полифармације на посматрани исход, као снажним збуњујућим фактором. Међутим, пошто мултиколинearност у примењеном моделу логистичке регресије није била уочена (на основу мале вредности стандардне грешке), а с обзиром да су додатно, „велика“ полифармација и лоше животне навике показале јасне синергистичке ефекте у нашој студији, утицај ових фактора на појаву *PIM* – исхода би требало посматрати независно. Могуће разјашњење ове дилеме почива на чињеници да у овој студији нисмо уважили разлику између потребне и непотребне полифармације, користећи једино укупан број прописаних лекова приликом дефинисања овог феномена. Лоше животне навике повећавају ризик од морбидитета, морталитета, односно смањења психо-физичких функција организма^{103,107}, што може водити ка сувишној употреби лекова на рачун примене далеко ефикаснијих и безбеднијих нефармаколошких мера лечења у циљу смањења поментих ризика.

Најинтересантнији налаз наше студије је идентификација честих контаката сарадника фармацеутских кућа и изабраних лекара опште медицине (најмање једном недељно) као независног фактора ризика за прописивање *PIM*, за који је утврђено и адитивно деловање са прописивањем 9 и више лекова за свакодневну симултану употребу. Велика популациона студија у Великој Британији показала је да су лекари који су имали идентичну учесталост директних контаката са сарадницима фармацеутских компанија показали већу склоност да прописују нове лекове и да удовоље захтевима пацијената за прописивањем лекова који нису клинички индиковани у односу на лекаре који се нису тако често сусретали са *MP*; они су такође

показали већу склоност ка коришћењу промотивног материјала фармацеутских компанија као извора информација о лековима које прописују у рутинској пракси¹⁰⁸. Такво понашање прописивача може резултирати прекомерним и/или погрешним прописивањем лекова¹⁰⁹ с обзиром да промотивни материјал фармацеутских компанија обично садржи тумачења података о ефикасности и безбедности лека која нису довољно јасна или прецизна, стварајући тако забуну или недовољно разумевање достављених информација код прописивача, нарочито у земљама код којих не постоји строга контрола и поштовање прописа у вези садржаја промотивног материјала о лековима^{110,111}. Такве, потенцијално збуњујуће информације о леку достављене прописивачима од стране фармацеутских компанија могу довести до прекомерне употребе лекова и на тај начин негативно утицати на буџет за лекове¹¹², који је данас, у ери економске кризе, у већини земаља доста ограничен. Недавно публиковани систематски прегледни чланак даје препоруке да у одсуству доказа о користи употребе промотивног материјала о лековима у смислу смањења учесталости прописивања, трошкова лечења, као и свеукупног унапређења квалитета прописивања, лекари не би требало да користе такве врсте информација приликом доношења одлуке о избору медикаментозне терапије код својих пацијената¹⁰⁹. Такође, на основу резултата своје прелиминарне студије, *Јанковић и сар.*¹¹³ указују да би лекари могли бити мање изложени непотпуним или потенцијално нетачним информацијама о лековима уколико би постојала редовна претходна провера промотивног материјала о лековима од стране клиничких фармаколога и клиничких фармацеута, професионалаца који поседују неопходно знање и вештине потребне за обављање такве врсте посла. Коначно, овде се може радити и о (не)поштовању законских одредница с обзиром да су према важећим прописима у Србији¹¹⁴, фармацеутске компаније у обавези да све информације у промотивним материјалима ускладе са одобреним Сажетком о карактеристикама лека.

Утицај на опште здравствено стање пацијената услед постојећих удружених хроничних обољења, изражен вредношћу укупног *CIRS-G* скорa, у нашој студији испољен је благим повећањем ризика и за прописивање *PIM* и за *PPO*– исход, који је достигао ниво статистичке, али не и клиничке значајности. Могући разлог за овакав резултат лежи у чињеници да испитаници нису били захваћени озбиљним мултиморбидитетом (медијана укупног *CIRS-G* скорa била је између 8 до 10 у различитим упоређиваним групама, у зависности од опсервираног исхода), што је један од фактора који би могао да доведе до клинички значајног повећаног ризика од

неодговарајућег прописивања. Посебно су интересантни резултати који указују на значајну заштитну улогу *CIRS-G* индекса тежине коморбидитета за *PIM* – исход, односно броја категорија (органских система) захваћених клинички најтежим поремећајима на основу *CIRS-G* скале (оцена 4) за појаву *PPO*, с обзиром да ова два параметра дајудоста поузданију процену укупног оптерећења због удружених болести^{99,115}. Упркос чињеници да благи до умерени индекс тежине коморбидитета, који је добијен и у овој студији, може потценити озбиљност мултиморбидитета⁹⁹, верујемо да је свесност лекара о утицају удружених болести на општи здравствено стање пацијента и ризик од даљих компликација, посебно ако је више органских система било захваћено озбиљним поремећајима, знатно допринело прописивању одговарајући, клинички индикованих лекова.

Радно место пацијентовог изабраног лекара у „централној“ служби дома здравља, као најјачи фактор ризика за изостављање у терапији неопходних, клинички индикованих лекова, може се објаснити разликом у укупном броју пацијената за које је изабрани лекар у поменутом радном окружењу надлежан. Наиме, изабрани лекари који раде у другим огранцима и мањим здравственим станицама (амбулантама) ДЗ Крагујевац, имају знатно мање пацијената о којима се старају (1489.64 ± 252.10 наспрам 1593.15 ± 40474 ; $p=0.035$), тако би требало да су боље упознати са актуелним и потенцијалним здравственим проблемима, односно животним навикама својих пацијената, што је могући разлог показаног смањења ризика за *PPO* – исход код ове групе прописивача.

У Србији је тренутно на снази уредба којом је до јануара 2016. године уведена привремена забрана запошљавања радника у јавном сектору, тако да лекари у већини домова здравља, природним одливом одлазе у пензију, а њихова места нису попуњена новим лекарима, те се сав посао „прелива“ на оне који остају да раде. То условљава да се тренутно код мањег броја лекара опште праксе лечи више пацијената, услед чега изабрани лекари имају много мање времена за комплетан преглед и саветовање пацијената. Поред тога, лекари опште праксе данас имају и ограничену могућност благовременог консултовања колега – експерата из области рационалне примене лекова, као и мање времена за консултовање савремених независних и објективних публикација које усвајају основне принципе медицине засноване на доказима, што уз велики број лекова у промету али и њихову ограничину доступност за сваког пацијента (у складу са важећим прописима), доводи до тога да често исту терапију по инерцији

прописију пацијентима из месеца у месец, или ако попуњавају електронски картон продужавају лечење по систему „копирај-налепи“, иако су се код пацијента можда у међувремену појавиле индикације за промену терапије. Ни компјутерска подршка у доношењу одлуке лекара да пропише одговарајући лек, у студији *Tamblyn* и сар., није имала великог ефекта јер су лекари наилазили на отпор пацијената да им промене досадашњу терапију или је прописивачу било нелагодно да промени терапију коју је неко други од колега већ увео¹¹⁶.

Посматрано са аспекта наведених препрека и изазова са којима се данас суочавају лекари опште праксе у Србији у смислу одговарајућег прописивања лекова као почетног и веома важног корака који обезбеђује њихову рационалну употребу у пракси, а на основу резултата ове студије, могућа решења у сузбијању проблема НПЛ код старијих пацијената и спречавању његових негативних здравствених, хуманистичких и економских последица, сажета су у следећим мерама:

(1) Имплементација *STOPP/START* критеријума у рутинску клиничку праксу, наиме *STOPP/START* би требало имплементирати на комплетним клиничким подацима и у комбинацији са имплицитним критеријумима (рецимо *MAI*) у процени НПЛ¹¹⁷ у смислу интервенције која би помогла прописивачима у решавању сложених терапијских проблема код старих особа;

(2) Израда и практична имплементација „фармаколошког профила пацијента“ (ФПП), релативно нове здравствене услуге клиничких фармаколога из Клиничког центра у Крагујевцу, засноване на индивидуалном приступу сваком пацијенту у којој су у писаној форми дате опште и специфичне препоруке лекарима опште праксе и специјалистима за рационалну примену релевантих лекова (група лекова) који се најчешће користе у рутинској пракси; у недавној студији која је процењивала практичне ефекте ове интервенције, спроведеној у истој установи примарне здравствене заштите, где је трећина испитаника припадала популацији старије животне доби, показана је њена висока употребна вредност у смислу значајног унапређења квалитета прописивања лекова, као и значајног побољшања различитих категорија клиничких исхода лечења¹⁰⁶. Посебан разлог за предлог ове мере је показан статистички значајан утицај употребе ФПП на смањење броја прописаних лекова које пацијенти свакодневно користе (као сурогат показатељ квалитета прописивачке праксе) с обзиром да је и у овде презентованој студији, полифармација идентификована као један од главних фактора који доприноси прописивању ПИМ;

(3) Појачање контроле промотивног материјала и информација о лековима које фармацевтске компаније достављају здравственим радницима на институционалном нивоу, уз ангажовање клиничких фармаколога или фармацеута, али и других стручњака компетентних за процену објективности и тачности ових информација и њихове усклађености са начелима медицине засноване на доказима;

(4) Активнији приступ свих здравствених радника и сарадника у промовисању здравог начина живота уз масовније укључивање и подршку регулаторних тела и других институција здравственог система; у домену превентивних мера фармацеута, у наведеном контексту, очекује се веће учешће у промовисању ефикасне, безбедне и исплативе употребе лекова.

Без обзира на поменуте предности и значај, ова студија има и одређене недостатке који махом произилазе из њеног ретроспективног дизајна. Пошто су подаци прикупљани из постојеће медицинске документације пацијената и неструктурираних упитника пацијената или њихових старатеља, односно и њихових изабраних лекара, све непрецизности или погрешно разумевање информација из ових извора могли су довести до грешака у интерпретацији посматраног исхода. Поред тога, слепост истраживача није била обезбеђена приликом прикупљања података о претходној изложености опсервираним факторима ризика. Мада смо користили одређене корисне стратегије како би се избегла склоност у узорковању, попут избора „случајева“ и „контрола“ из исте установе примарне здравствене заштите, као и коришћења двоструко веће контролне групе где је свака од „контрола“ индивидуално „мечована“ са сваким од „случајева“ према снажним збуњујућим факторима као што су старост и пол испитаника, искључивање из студије терминално или тешко оболелих (немоћних) пацијената који палијативну негу остварују преко службе кућног лечења и пацијената подвргнутих онколошкој терапији, за које је одговарајуће прописивање лекова доста захтевније и изазовније, чини студијску популацију мање репрезентативном. Постојала је и могућност склоности у прикупљању података (енг. *information bias*) и то склоност због методе интервјуисања (енг. *interviewer bias*) и коришћења упитника (енг. *questionnaire bias*), као и склоност због разлика у сећању испитаника (енг. *recall bias*), с тим да верујемо да подложност таквим склоностима у овој студији завређује мањи значај сходно следећим чињеницама: (1) структурирана тест листа је унапред припремљена за сваког испитаника и одобрена да се користи у студији од надлежног Етичког одбора; (2) здравствени картони пацијената у општој пракси, као примарни

извор података, коришћени су не само за идентификацију НПЛ (*PIM*, односно *PPO* – исхода), већ и за идентификацију претходне изложености испитаника опсервираним факторима ризика; (3) сви упитници су спроведени анонимно, попуњавани су од стране различитих истраживача у студији и били су у потпуности комплетирани на крају студијског периода; (4) упитници за све пацијенте и њихове старатеље садржали су идентична питања, што је било примењено и приликом анкетања изабраних лекара испитаника; (5) у смислу изложености опсервираним факторима ризика за НПЛ обухваћен је период од 12 месеци пре него што се исход појавио; (6) примарни исход од интереса у овој студији је био потенцијални здравствени проблем (тј. *PIM*, односно *PPO*), а не актуелна озбиљна болест или поремећај; (7) обезбеђена је слепост испитаника у смислу дистрибуције по упоређиваним групама („случајеви“ наспрам „контроле“) приликом прикупљања података о претходној изложености опсервираним факторима ризика; (8) дефинисање испитиваних потенцијалних фактора ризика за НПЛ било је у складу са прихваћеним стандардима на основу ранијих истраживања, а сва мерења већине кључних независних варијабли су заснована на подацима добијеним из неколико извора (нпр. за мерење броја лекова прописаних за редовну симултану употребу и животних навика пацијената коришћени су подаци из здравствених картона, али и подаци из упитника добијени од пацијената/њихових старатеља, при чему су обавезно консултовани и изабрани лекари пацијената. Без обзира на то што су многе карактеристике пацијената испитиване у смислу потенцијалне повезаностиса опсервираним исходима (*PIM*, односно *PPO*), значајан проценат одступања (варијансе) у моделу логистичке регресије остао је неразјашњен. То је вероватно последица чињенице да у модел нису укључене многе потенцијално релевантне карактеристике изабраних лекара, као што су степен прихватања терапијских протокола и смерница у процесу прописивања лекова, прописивање засновано на објективним и независним информацијама о ефектима лекова, затим претходна обученост у погледу рационалне употребе лекова, коришћење електронског прописивања, степен придржавања препорука и терапијских савета лекара специјалиста који су учествовали у лечењу пацијената у студији, обим консултација са клиничким фармкологом или клиничким фармацеутом приликом избора лека и режима дозирања, што све могу бити значајни разлози за наведене варијације. И на крају *STOPP/START* критеријуми су недавно ажурирани⁹¹ тако да би резултате ове студије требало потврдити у будућим испитивањима и шире анализирати користећи ревидиране критеријуме.

7. ЗАКЉУЧАК

У ове две, симултано спроведене, ретроспективне студије типа „случај-контрола“ које су се бавиле испитивањем фактора ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби у примарној здравственој заштити у Србији, а у циљу побољшања квалитета лечења ове вулнерабилне популације пацијената, показано је следеће:

- Одређивање значајних фактора који значајно утичу на потенцијално неодговарајуће прописивање лекова и њихових међусобних интеракција може бити од велике помоћи лекарима у процесу доношења одлуке о лечењу и смањењу нерационалне употребе лекова код пацијената старије животне доби.

- Један од најзначајнијих променљивих фактора ризика за прописивање потенцијално неодговарајућих лекова старијим пацијентима је полифармација. Избегавање „велике“ полифармације од стране изабраних лекара опште праксе може смањити грешке у прописивању лекова, а тиме имати и далекосежне позитивне последице по јавно здравље и друштво у целини.

- Лоше (нездраве) животне навике старијих пацијената су такође значајно утицале да они добију у терапији потенцијално погрешан лек, тако да коришћење нефармаколошких мера у циљу побољшања здравствено-економских исхода лечења на рачун смањења употребе лекова, може знатно умањити ризик од нерационалног прописивања.

- Изабрани лекари опште праксе који су остваривали честе директне контакте са стручним сарадницима фармацеутских компанија (најмање једном недељно) имали су већу склоност да својим старијим пацијентима пропишу лек који потенцијално није био одговарајући, тако да би и смањење маркетиншког утицаја промотивног материјала о лековима на изабране лекаре опште праксе било од великог значаја за унапређење квалитета прописивања лекова.

- Једини променљиви фактори ризика за изостанак прописивања есенцијалних, клинички индикованих лекова били су радно окужење изабраних лекара опште праксе и учесталији амбулантни прегледи лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите. Поред тога, заштитни ефекат на појаву потенцијалних грешака у прописивању и изостанак прописивања индикованих лекова

могу имати већи степен тежине коморбидитета, посебно ако је већи број органских система код пацијента захваћен најтежим поремећајима (обољењима), што је и био случај код непрописивања есенцијалних лекова у терапији.

- Ово истраживање утврдило је факторе који су позитивно утицали на примену потенцијално нерационалне фармакотерапије, односно факторе који су „штитили“ старије пацијенте од појаве таквог негативног исхода, међу којима постоје разлике у релативном значају.

- На основу резултата ове студије, могућа решења у сузбијању проблема потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код старијих пацијената и спречавању његових негативних последица, била би: (1) имплементација *STOPP* и *START* критеријума у рутинску клиничку праксу; (2) израда и практична имплементација „фармаколошког профила пацијента“ посебно на нивоу примарне здравствене заштите; (3) појачање контроле промотивног материјала и информација о лековима које фармацеутске компаније достављају здравственим радницима на институционалном нивоу, уз примарно ангажовање клиничких фармаколога или фармацеута; (4) активнији приступ свих здравствених радника и сарадника у промовисању здравог начина живота уз масовније укључивање и подршку регулаторних тела и других институција здравственог система.

- Иако је ова студија спроведена на релативно малом узорку старијих пацијената у Србији коју карактеришу одређене специфичности у погледу процеса одлучивања о прописивању лекова и општег функционисања здравственог система, узевши у обзир и друге недостатке спроведеног истраживања, верујемо да идентификација променљивих фактора ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова завређује посебну пажњу с обзиром на то да добијени резултати могу бити корисни и у другим срединама у циљу квалитетнијег прописивања лекова. Међутим, наредне проспективне студије су неопходне не само да утврде могућност генерализације налаза ове студије, већ и да прецизније анализирају клиничке, хуманистичке и економске исходе лечења код старијих пацијената са потенцијално неодговарајућим прописивањем лекова сходно *STOPP* и *START* критеријумима.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Спасић Б. Зашто Срби нестају?. 9. издање. Крагујевац: Штампариија Сквер; 2009.
2. Институт за јавно здравље Србије "др Милан Јовановић Батут". Одабрани здравствени показатељи за 2010. годину. Београд: Институт за јавно здравље Србије "др Милан Јовановић Батут"; 2011. Доступно на <http://www.batut.org.rs/download/aktuelno>, последњи пут посећено 30.07.2015.
3. Јанковић С, уредник. Фармакологија и токсикологија. 3. издање. Крагујевац: Медицински факултет; 2011.
4. Јанковић С, уредник. Основе клиничке фармације. 1. издање. Крагујевац: Медицински факултет; 2010.
5. Ugrešić N, urednik. Farmakoterapijski vodič. 5. izdanje. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Helicon Publishing d.o.o.; 2011.
6. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. Ageing Res Rev 2011; 10(4):430-439.
7. World Health Organization. Policy Perspectives on Medicines - Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: World Health Organization; 2002. (WHO/EDM 2002.3)
8. Стефановић С. Анализа утицаја фармаколошког профила пацијената на ефекте лечења [дисертација]. Крагујевац: Медицински факултет; 2010 (Србија).
9. Mao W, Vu H, Xie Z, Chen W, Tang S. Systematic Review on Irrational Use of Medicines in China and Vietnam. PLoS ONE 2015; 10(3):e0117710.
10. Đorđević N, Janković S. Characteristics of decision-making process during prescribing in general practice. Vojnosanit Pregl 2006; 63(3):279-285.

11. Stojanović B, Janković S. Analysis of drug use indicators in primary health care in Jagodina. *Medicus* 2002; 3(30):6-8.
12. Jankovic SM, Vasic LjM, Maksimovic MR, Cupurdija VB, Kostic IR, Kovacevic ZN. An analysis of drug use indicators in primary care health facilities operating in the city of Kragujevac. *General Practice* 1999; 1:14. Доступно на: <http://www.priory.com/fam/Kosovo.htm>, последњи пут посећено 15.05.2015.
13. Đorđević N, Janković S. Propisivanje lekova u opštoj praksi. *Med Čas (Krag)* 2008; 2:26-30.
14. 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.
15. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. 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):1962-1968.
16. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse Drug Events as a Cause of Hospitalization in Older Adults. *Drug Saf* 2012; 35(S1):29-45.
17. Onder G, van der Cammen T, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing* 2013; 42(3):284-291.
18. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41(2):67-76.
19. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2011; 171(11):1013-1019.

20. 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.
21. Tosato M, Landi F, Martone A, 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):767-773.
22. Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially Inappropriate Drug Prescriptions and Risk of Hospitalization among Older, Italian, Nursing Home Residents. *Drugs Aging* 2010; 27(9):747-758.
23. Lau D, Kasper J, Potter D, Lyles A, Bennett R. Hospitalization and Death Associated With Potentially Inappropriate Medication Prescriptions Among Elderly Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 2005; 165(1):68-74.
24. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22(9):767-777.
25. Spinewine A, Schmader K, Barber N, Hughes C, Lapane K, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370(9582):173-184.
26. O'Connor M, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable?. *Age Ageing* 2012; 41(6):771-776.
27. Hanlon J, Schmader K, Ruby C, Weinberger M. Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(2): 200-209.
28. Lund B, Carnahan R, Egge J, Chrischilles E, Kaboli P. Inappropriate Prescribing Predicts Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6):957-963.

29. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11):1348.
30. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinkova E, Crus-Jentoft A, Montero Errasquin 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):1175-1188.
31. 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 Geriatr* 2014; 14:72.
32. 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):936-947.
33. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottrell E, Heffeman M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. *Age Ageing* 2013; 42(1):116-120.
34. 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.
35. Liu CL, Peng LN, Chen YT, Lin MH, Liu LK, Chen LK. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55(1):148-151.
36. Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther* 2009; 31(8):1859-1870.

37. Vezmar Kovačević S, Simišić M, Stojkov Rudinski S, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. PLoS ONE 2014 ;9(4):e95536.
38. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PA, The Oldy Study Group (Old People Drugs & Dysregulations) Relationship between polypharmacy and underprescribing. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(1):130-133.
39. Wright RM, Sloane R, Pieper CF, Ruby-Scelsi C, Twersky J, Schmader KE, et al. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7(5):271-280.
40. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. Drugs Aging 2012; 29(10):829-837.
41. 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):1425-1433.
42. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. Br J Clin Pharmacol 2010; 69(5):543–552.
43. Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. Am J Manag Care 2010; 16(1):e1-10.
44. Fu A, Jiang J, Reeves J, Fincham J, Liu G, Perri M. Potentially Inappropriate Medication Use and Healthcare Expenditures in the US Community-Dwelling Elderly. Med Care 2007; 45(5):472-476.

45. Budnitz D, Lovegrove M, Shehab N, Richards C. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365(21):2002-2012.
46. Wu C, Bell C, Wodchis W. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments. *Drug Saf* 2012; 35(9):769-781.
47. Byrne S, O'Mahony D, Hughes CM, Parsons C, PS M, McCormack B, et al. An evaluation of the inappropriate prescribing in older residents in long term care in the greater Cork and Northern Ireland regions using the STOPP and Beers criteria. Dublin: Centre for ageing research and development in Ireland (CARDI); 2011.
48. Barry P, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007; 36(6):632-638.
49. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD008165.
50. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(2):113-121.
51. Gallagher P, Barry P, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2007; 37(1): 96-101.
52. Zhan C, Sangl J, Bierman A, Miller M, Friedman B, Wickizer S, et al. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. *JAMA* 2001; 286(22):2823-2829.

53. Steinman M, Seth Landefeld C, Rosenthal G, Berthenthal D, Sen S, Kaboli P. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(10):1516-1523.
54. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pra* 2000; 17(3):261-267.
55. Barat I, Andreasen F, Damsgaard E. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(6-7):501-509.
56. Kaufman D, Kelly J, Rosenberg L, Anderson T, Mitchell A. Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States. *JAMA* 2002; 287(3):337-344.
57. Gorard D. Escalating polypharmacy. *QJM* 2006; 99(11):797-800.
58. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2006; 24(1):14-19.
59. Gurwitz J. Polypharmacy. *Arch Intern Med* 2004; 164(18):1957-1959.
60. Charlesworth C, Smit E, Lee D, Alramadhan F, Odden M. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(8):989-995.
61. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders C, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(5):575-581.
62. Gazibara T, Nurković S, Kisić-Tepavcević D, Kurtagić I, Kovačević N, Gazibara T et al. Pharmacotherapy and over-the-counter drug use among elderly in Belgrade, Serbia. *Geriatr Nurs* 2013; 34(6):486-490.

63. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:117.
64. Offerhaus L. editor. *Drugs for the elderly*. 2nd ed. Copenhagen: WHO regional office for Europe; Centraltrykkeriet Skive A/S 1997.
65. Kooman JP. Estimation of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(6):1341-1346.
66. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006 ;166(6):605-609.
67. de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *Guide to Good Prescribing A practical manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 1994.
68. Louis-Simonet M, Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, Gabriel V, Perneger TV, et al. Effects of a structured patient-centered discharge interview on patients' knowledge about their medications. *Am J Med* 2004; 117(8):563-568.
69. Manning DM, O'Meara JG, Williams AR, Rahman A, Myhre D, Tammel KJ, et al. 3D: a tool for medication discharge education. *Qual Saf Health Care* 2007; 16(1):71-76.
70. Makowsky MJ, Koshman SL, Midodzi WK, Tsuyuki RT. Capturing outcomes of clinical activities performed by a rounding pharmacist practicing in a team environment: the COLLABORATE study [NCT00351676]. *Med Care* 2009; 47(6):642-650.
71. Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Dis Mon* 2002;48 (4):239-248.
72. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, van den Bemt PM. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci* 2010; 32(6):759-766.

73. Scullin C, Hogg A, Luo R, Scott MG, McElnay JC. Integrated medicines management - can routine implementation improve quality?. *J Eval Clin Pract* 2012; 18(4):807-815.
74. Schnipper JL, Liang CL, Hamann C, Karson AS, Palchuk MB, McCarthy PC, et al. Development of a tool within the electronic medical record to facilitate medication reconciliation after hospital discharge. *J Am Med Inform Assoc* 2011; 18(3):309-313.
75. Goulding M. Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Ambulatory Care Patients. *Arch Intern Med* 2004; 164(3):305-312.
76. Curtis LH, Åstbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate Prescribing for Elderly Americans in a Large Outpatient Population. *Arch Intern Med* 2004; 164(15):1621-1625.
77. Fick D, Waller J, Maclean J, Heuvel R, Tadlock J, Gottlieb M, et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher cost and utilization. *J Manag Care Pharm* 2001; 7(5):407-413.
78. Golden AG, Preston RA, Barnett SD, Llorente M, Hamdan K, Silverman M. Inappropriate Medication Prescribing in Homebound Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(8):948-953.
79. Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate Medication Prescribing in Residential Care/Assisted Living Facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(6):1001-1011.
80. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly?. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2):177-186.
81. De Wilde S, Carey IM, Harris T, Richards N, Victor C, Hilton SR, et al. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(6):658-667.

82. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med* 2003; 163(22):2716–2724.
83. Brook RH. Quality - Can We Measure It. *N Engl J Med* 1977; 296(3):170-172.
84. Campbell S, Cantrill JA. Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(1):5-14.
85. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4):616-631.
86. 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):360-372.
87. Hume AL, Quilliam BJ, Goldman R, Eaton C, Lapane KL. Alternatives to potentially inappropriate medications for use in e-prescribing software: triggers and treatment algorithms. *BMJ Qual Saf* 2011; 20(10):875-884.
88. 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(02):72-83.
89. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 2010; 1(1):45-51.
90. Ryan C, O'Mahony D, O'Donovan DO, O'Grady E, Weedle P, Kennedy J et al. A comparison of the application of STOPP/START to patients drug lists with and without clinical information. *Int J Clin Pharm* 2012; 35(2):230-235.

91. 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):213-218.
92. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA* 2003; 289(9):1107-1116.
93. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118(3):251-258.
94. Maher R, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1):57-65.
95. 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):845-854.
96. Samsa GP, Hanlon JT, Schmadre KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(8):891-896.
97. Република Србија, Републички завод за статистику. Попис становништва, домаћинства и станова 2011. у Републици Србији: Старост и пол (подаци по насељима). Доступно на: <http://pod2.stat.gov.rs/ObjavljenePublikacije/Popis2011/Starostipol-Age20and20sex.pdf> , последњи пут посећено 17.06.2015.
98. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Beh Res Methods* 2007; 39(2):175-191

99. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41(3):237-248.
100. Miller MD, Towars A (1991) A Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRSG-G) Pittsburg Pa: University of Pittsburgh http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDFile/CIRSG.PDF?Archive=102955792013&File=CIRSG_PDF. Последњи пут посећено 05.07.2015.
101. Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(8):849-855.
102. Brett T, Arnold-Reed DE, Popescu A, Soliman B, Bulsara MK, Fine H, et al. Multimorbidity in Patients Attending 2 Australian Primary Care Practices. *Ann Fam Med* 2013; 11(6):535-542.
103. Artaud F, Dugravot A, Sabia S, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. *BMJ* 2013; 347:f4240-f4240.
104. Annual Statistical Bulletin 2014, Pension and Disability Insurance Fund, Belgrade ; 2014. Доступно на: <http://pio.rs/images/dokumenta/statistike/2014/GODISNJI%20BILTEN%202014.pdf>, последњи пут посећено 21.07.2015.
105. Bradley CP. Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. *BMJ* 1992; 304(6822):294-296.
106. Stefanovic SM, Jankovic SM. Knowledge of the pharmacological profile of a patient improves the quality of prescribing, the outcomes of treatment, and the utilization of health services in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11):1091-1101.

107. Haveman-Nies A, de Groot LC, van Staveren WA. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: the SENECA study. *Age Ageing* 2003; 32(4):427-434.
108. 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):1178-1179.
109. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med* 2010; 7(10):e1000352.
110. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician* 1997; 43:941-945.
111. Mali SN, Dudhgaonkar S, Bachewar NP. Evaluation of rationality of promotional drug literature using World Health Organization guidelines. *Indian J Pharmacol* 2010; 42(5):267-272.
112. Hemminki E, Karttunen T, Hovi SL, Karro H. The drug industry and medical practice - the case of menopausal hormone therapy in Estonia. *Soc Sci Med* 2004; 58(1):89-97.
113. Jankovic SM, Radonjic V, Cupara S, Stefanovic S. Preventing exposure of hospital staff to incorrect drug information. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(12):652-653.
114. Република Србија, Министарство здравља. Rulebook on the method of advertising and marketing of medicines and medical devices (Article in Serbian). The Official Gazette of the Republic of Serbia No. 79/2010; 2010. Доступно на <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Pravilnici/PravilnikONacinuOglasavanjaLekaOdnosnoMedicinskogSredstva.pdf>. Accessed 21 June 2015 , последњи пут посећено 17.08.2015.
115. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* 2012; 10(2):134-141.

116. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003; 169(6):549–556.
117. Verdoorn S, Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Majority of drug-related problems identified during medication review are not associated with STOPP/START criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(10):1255-1262.