



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија Д. Пеулић

**ФАКТОРИ КОЈИ СУ ПОВЕЗАНИ СА
НЕАДЕКВАТНИМ ПРОПИСИВАЊЕМ ЛЕКОВА
КОД ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА
ПРОСТАТЕ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija D. Peulić

**FAKTORI KOJI SU POVEZANI SA NEADEKVATNIM
PROPISIVANJEM LEKOVA KOD PACIJENATA
OBOLELIH OD KARCINOMA PROSTATE**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2025.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija D. Peulić

**FACTORS ASSOCIATED WITH POTENTIALLY
INAPPROPRIATE PRESCRIBING IN PATIENTS WITH
PROSTATE CANCER**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Марија Пеулић
Датум и место рођења: 7.1.1979. Крагујевац
Садашње запослење: УКЦ Крагујевац, Центар за интернистичку онкологију
Докторска дисертација
Наслов: Фактори који су повезани са неадекватним прописивањем лекова код пацијената оболелих од карцинома простате
Број страница: 113
Број слика: 1
Број библиографских података: 254
Установа и место где је рад израђен: УКЦ Крагујевац, Центар за интернистичку онкологију
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: титула, име и презиме, звање, назив факултета/института и универзитета- проф. др Радица Живковић Зарић; Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: 18.06.2025. године; одлука број IV-03-383/25

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Marija Peulić
Datum i mesto rođenja: 7.1.1979. Kragujevac
Sadašnje zaposlenje: Centar za internističku onkologiju, UKC Kragujevac
Doktorska disertacija
Naslov: Faktori koji su povezani sa neadekvatnim propisivanjem lekova kod pacijenata obolelih od karcinoma prostate
Broj stranica: 113
Broj slika: 1
Broj bibliografskih podataka: 254
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: UKC Kragujevac, Centar za internističku onkologiju
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
Mentor: titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta prof. dr Radica Živković Zarić, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: 18.06.2025. године, odluka broj IV-03-383/25

Doctoral dissertation identification page

Author
Name and surname: Marija Peulić
Date and place of birth: January 7, 1979. Kragujevac
Current employment: Center for medical oncology, University Clinical Center Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: Factors associated with inadequate prescribing of medications in patients with prostate cancer
No. of pages: 113
No. of images: 1
No. of bibliographic data: 254
Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac, Center for medical oncology
Scientific area (UDK): Medical Sciences
Mentor: title, name and surname, position, name of faculty / institute and university: Prof Dr Radica Živković Zarić, Faculty of medical sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: Jun 18 th , 2025. Decision number IV-03-383/25

Захваљујем се својој менторки, проф.др Радици Живковић Зарић на посвећеном вођству, разумевању и неусисрпној подршци током целог процеса израде ове дисертације. Њена отвореност, савети и одговорност са којом је обављала улогу ментора значајно су допринели мом професионалном развоју.

Поред захвалности својој менторки проф.др Радици Живковић Зарић, желела бих да изразим посебну захвалност доц.др Неди Милосављевић на подршци, охрабрењу и несебичној помоћи током процеса истраживања. Њена помоћ била је важан подстицај ка уласку у овај процес.

Највећу захвалност дугујем својој породици, супругу и деци, Ангелини, Димитрију и Вукашину јер су дали смисао читавом труду. Вечиту захвалност дугујем својим родитељима који су одувек увиђали значај знања и образовања и тако усмеравали своју децу.

Докторску дисертацију посвећујем свом оцу Душану и мајци Зорици.

Сажетак

Увод: Неадекватно прописивање лекова је појава која је заступљена код пацијената који имају малигне болести. Популација пацијената оболелих од карцинома простате обухвата највећим делом пацијенте старије од 65 година и самим тим пацијенте са већим бројем коморбидитета и последично, бројем лекова које користе.

Циљ: Циљ нашег истраживања био је да утврдимо учесталост неодговарајућег прописивања лекова код пацијената оболелих од карцинома простате као и факторе који на то утичу.

Метод: Истраживање је спроведено као опсервациона студија пресека која је укључила 334 испитаника, оболелих од карцинома простате, који су приказани уроонколошком конзилијуму у Центру за интернистичку онкологију, УКЦ Крагујевац. Испитивана је адекватност прописане терапије кроз имплицитне (*MAI*-енг. *Medication appropriateness index*) и експлицитне критеријуме (*Beers* критеријуме). Анализирани су предиктори неадекватног прописивања лекова.

Резултати: Анализа је показала да значајан утицај на *MAI* скор имају интервенције, неoadјувантни ЛХРХ, интермитентно у неметастатској болести ЛХРХ, хормонска терапија и број лекова које пацијент пије. Међутим, највећи јединствени статистички значајан утицај на *MAI* скор има број лекова које пацијент пије ($p=0,000$; $\beta=0,381$).

Закључак: Фактори који су највише доприносили потенцијално неадекватном прописивању, код пацијената оболелих од карцинома простате били су већи број прописаних лекова, андроген депривациона терапија (интермитентна), већи број коморбидитета. Фактор који смањује фреквенцију потенцијално неадекватног прописивања лекова јесте секундарна хормонска терапија. Постоји значајна повезаност између броја прописаних лекова, броја коморбидитета и броја лекара који су прописивали терапију.

Кључне речи: неадекватно прописивање лекова, карцином простате, коморбидитети, полифармација.

Sažetak

Uvod: Neadekvatno propisivanje lekova je pojava koja je zastupljena kod pacijenata koji imaju maligne bolesti. Populacija pacijenata obolelih od karcinoma prostate obuhvata najvećim delom pacijente starije od 65 godina i samim tim, pacijente sa većim brojem komorbiditeta i posledično, brojem lekova koje koriste.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo učestalost neodgovarajućeg propisivanja lekova kod pacijenata obolelih od karcinoma prostate kao i faktore koji na to utiču.

Metod: Istraživanje je sprovedeno kao opservaciona studija preseka koja je uključila 334 ispitanika, obolelih od karcinoma prostate, koji su prikazani uroonkološkom konzilijumu u Centru za internističku onkologiju, UKC Kragujevac. Ispitivana je adekvatnost propisane terapije kroz implicitne (*MAI*-eng. *Medication appropriateness index*) i eksplicitne kriterijume (*Beers* kriterijume). Analizirani su prediktori neadekvatnog propisivanja lekova.

Rezultati: Analiza je pokazala da značajan uticaj na *MAI* skor imaju intervencije, neoadjuvantni LHRH, intermitentno LHRH u nemetastatskoj bolesti, hormonska terapija i broj lekova koje pacijent pije. Međutim, najveći jedinstveni statistički značajan uticaj na *MAI* skor ima broj lekova koje pacijent pije ($p=0,000$; $\beta=0,381$).

Zaključak: Faktori koji su najviše doprinosili potencijalno neadekvatnom propisivanju kod pacijenata obolelih od karcinoma prostate bili su veći broj propisanih lekova, androgen deprivaciona terapija (intermitentna), veći broj komorbiditeta. Faktor koji smanjuje frekvenciju potencijalno neadekvatnog propisivanja lekova jeste sekundarna hormonska terapija. Postoji značajna povezanost između broja propisanih lekova, broja komorbiditeta i broja lekara koji su propisivali terapiju.

Ključne reči: neadekvatno propisivanje lekova, karcinom prostate, komorbiditeti, polifarmacija.

Abstract

Introduction: Inadequate medication prescribing is a common occurrence among patients with malignant diseases. The population of patients with prostate cancer mostly includes individuals older than 65 years, who therefore have a greater number of comorbidities and consequently use a higher number of medications.

Aim: The aim of this study was to determine the frequency of inappropriate medication prescribing in patients with prostate cancer and to identify the factors that influence it.

Methods: This observational cross-sectional study included 334 patients with prostate cancer who were presented to a uro-oncology multidisciplinary team at the Center for Medical Oncology, University Clinical Center Kragujevac. The adequacy of the prescribed therapy was assessed using implicit criteria (Medication Appropriateness Index – MAI) and explicit criteria (Beers Criteria). Predictors of inappropriate medication prescribing were analyzed.

Results: The analysis showed that interventions, neoadjuvant LHRH therapy, intermittent LHRH therapy in non-metastatic disease, hormone therapy, and the number of medications the patient was taking had a significant impact on the MAI score. However, the number of medications the patient was taking had the strongest statistically significant impact ($p < 0.000$; $\beta = 0.381$).

Conclusion: The factors that contributed most to potentially inappropriate prescribing in patients with prostate cancer were a higher number of prescribed medications and a higher number of comorbidities, while intermittent androgen deprivation therapy reduced the frequency of potentially inappropriate prescribing. There is a significant association between the number of prescribed medications, the number of comorbidities, and the number of physicians involved in prescribing the therapy.

Keywords: inappropriate medication prescribing, prostate cancer, comorbidities, polypharmacy

САДРЖАЈ

1. Увод.....	1
1.1. Карцином простате, етиологија и епидемиологија	1
1.2. Фактори ризика	2
1.3. Класификација карцинома простате	3
1.4. Лечење карцинома простате	5
1.5. Потенцијално неадекватно прописивање лекова	7
1.5.1. Дефиниција и учесталост	7
1.5.2. Фактори који могу допринети неадекватном прописивању лекова.....	8
1.5.3. Економски аспект неадекватног прописивања лекова	11
1.6. Алати за идентификовање и смањење потенцијално неадекватно прописаних лекова	12
1.6.1. <i>STOPP/START</i> критеријуми за неадекватно прописивање лекова.....	13
1.6.2. <i>Beers</i> критеријуми.....	14
1.6.3. <i>PROMPT</i> критеријуми (енг. <i>Prescribing Optimally in Middle- aged People’s Treatments</i>).....	14
1.6.4. <i>FORTA</i> (енг. <i>Fit fOR The Aged</i>).....	15
1.6.5. <i>REMEDIS</i> критеријуми (енг. <i>Rewiev of potentially inappropriate MEDication pr(e)scribing in Seniors- (REMEDI(e)S</i>)	16
1.6.6. Индекс адекватности терапије (енг. <i>Medication appropriatness index, MAI</i>)	16
1.6.7. Алат за „недовољну“ примену лекова- <i>AOU-Assessment of Underutilisation od Medication</i>	18
1.7. Додатни приступи у детекцији неодговарајућег прописивања лекова ...	19
1.7.1. Свеобухватна процена геријатријске популације пацијената- <i>Comprehensive Geriatric Assesment-CGA</i>	19
1.7.2. Алати за откривање ПИП код деце.....	19
1.7.3. Систем за подршку у клиничком одлучивању –енг. <i>Clinical Decision Suport System</i>	20
2. Циљеви рада и хипотезе	23
3. Методологија истраживања.....	24
3.1. Врста студије и испитивана популација	24
3.2. Критеријуми за укључивање и искључивање	24
3.3. Испитиване варијабле	25
3.4. Снага студије и величина узорка	27
3.5. Статистичка обрада података	27

4. Резултати	28
4.1. Опште карактеристике популације	28
4.2. Карактеристике популације у односу на карцином простате.....	48
4.3. Најчешће неодговарајуће прописани лекови узимајући у обзир <i>MAI</i> критеријуме.....	55
4.4. Анализа фактора повезаних са већим бројем прописаних лекова	65
4.5. Анализа фактора који су имали утицај на повишени <i>MAI score</i>	66
5. Дискусија.....	78
5.1. Ограничења и снага студије.....	95
6. Закључак.....	97
7. Библиографија	98

1. Увод

1.1. Карцином простате, етиологија и епидемиологија

Други најчешћи канцер који се дијагностикује широм света је карцином простате. Поред тога, то је пети водећи узрок смрти међу онима који су оболели од канцера. Према подацима GLOBOCAN-а, више од 1,4 милиона оболелих од карцинома простате било је у 2022. години, са око 400 хиљада смртних исхода међу оболелима (1). Нажалост, предвиђа се да ће та цифра бити много већа до 2040.-те, када ће приближно број оболелих бити око 2,4 милиона. Самим тим ће и број смртних исхода, као последице ове болести бити много већи (1,2).

Не треба заборавити чињеницу да се у последње време, карцином простате дијагностикује у ранијим стадијумима болести због програма скрининга у многим државама, као и да се остварује напредак у смислу лечења (3). Све то, ће, временом допринети дужем преживљавању. И стопа морталитета и стопа инциденце веома варира међу државама широм света. Познато је да стопа инциденце варира и до 22 пута између држава. Северна Европа је у 2022. години имала највећу инциденцу (82,8 на 100000 мушкараца) а Јужна Африка највећу стопу морталитета (29,7 на 100000 мушкараца). Јужна-централна Азија има најнижу инциденцу (6,4 на 100000 мушкараца) и морталитет. Уопште узев, државе у Азији имају најмању инциденцу и морталитет, док, највећу имају државе са већим бројем мушкараца афричког порекла. У Европи то су Литванија и Естонија (4).

Што се етиологије тиче, познато је да су етничка припадност и позитивна породична анамнеза удружени са повећаном инциденцом карцинома простате што јасно указује на постојање генетске предиспозиције (5). У поређењу са мушкарцима беле расе, мушкарци афричког порекла имају карцином простате који се дијагностикује чешће, у каснијим стадијумима (6), са лошијим исходима лечења, а поред тога чешће имају релапс након простатектомије (7). Постоји јасна повезаност између ризика за настанак карцинома простате и постојања афричког порекла и то треба имати на уму, те ову групу идентификовати као осетљиву популацију високог ризика (8).

Само мали број оболелих мушкараца има праву, хередитарну основу карцинома простате. Под хередитарном основом подразумевамо, више од три случаја карцинома простате у истој породици, карцином простате у три узастопне генерације или два мушкараца у породици код којих је дијагностикован карцином простате у узрасту млађем од 55 година. Код оних који имају наследну основу, почетак карцинома простате јавља се шест до седам година раније него код оних без постојећег наслеђа (9). Браћа и синови мушкараца који има карцином простате имају 2,5 пута повећан ризик да оболе од карцинома простате (10). Међу мушкарцима који имају метастатски карцином простате постоје мутације у генима који имају улогу у *DNA-repair* механизму (11) са инциденцом од 11,8% и 16,2% код оних који имају метастатски кастрационо резистентни карцином простате (12).

Многа проспективна истраживања показала су да мушкарци који су носиоци мутација BRCA 1 и BRCA2 имају агресивнији облик карцинома простате који се огледа кроз инволвираност лимфних чворова, присуство метастаза при иницијалној презентацији болести и чешћу патохистолошку потврду ISUP gradus 4 (13). Носиоци наведених

мутација, такође имају и лошије исходе лечења након локалне терапије, у поређењу са онима који мутације немају (14).

1.2. Фактори ризика

Старост је фактор ризика потврђен многим истраживањима. Скорија истраживања показују да вероватноћа за настанак карцинома простате (КП) расте с годинама и то од 1.8% код мушкараца који су старосне доби од 60-69 година, до 9% код мушкараца који су старији од 70 година (15). Анализом обдукционих налаза показано је да 40% мушкараца старијих од 60 година има карцином простате, а та цифра се повећава на 60% код старијих од 80 година (16).

Поред генетске предиспозиције и старости, постоји још неколико фактора ризика на које не можемо утицати. Један од њих је и ћелавост. Није пронађена веза између укупне ћелавости и повећаног ризика за карцином простате али је показана веза између ћелавости на темену и повећаног ризика за настанак КП (17,18).

Особе које су вишег раста су у повећаном ризику за настанак КП и то нарочито карцинома високог градуса. Потенцијални механизам којим то евентуално можемо објаснити лежи у нивоима *insulin like* –факторима раста током пубертета (19). У променљиве факторе ризика спадају физичка активност и сан, дијетарне навике, алкохол, пушење. Што се физичке активности тиче, не постоји јасно повећан ризик за настанак КП код оних са седантерним начином живота (20) али морталитет због КП нижи је у групи са већом физичком активношћу (21), уз дуже преживљавање без болести (22). Постоје истраживања која говоре о повезаности између квалитета сна и ризика за агресивнији облик карцинома простате (23) али без удружености са дужином сна. Особе које конзумирају месо су у већем ризику за настанак овог карцинома од особа које су вегетаријанци (24). Исхрана базирана на биљкама показала је позитивне резултате у смислу исхода лечења код већ оболелих особа (25). Хиперинсулинемијске дијете могу бити удружене са повећаним ризиком од агресивнијег облика КП (26,27). Унос протеина није удружен са повећаним ризиком за карцином простате (28,29). Иако се раније сматрало да парадајз, као поврће богато ликопеном има протективну улогу у настанку КП (30–32), новија истраживања говоре у прилог томе да не постоје јасни докази који то потврђују (33). Многобројне мета анализе потврдиле су да је конзумирање кафе могући протективни фактор за развој локализованог карцинома простате (33), али да веза са узрапредовалим стадијумима не постоји (34,35). У већини истраживања показано је да унос алкохола и пушење не повећавају ризик за настанак КП (36,37), иако су ранија истраживања говорила у прилог томе, посебно кад је летална форма карцинома простате у питању (38,39). Подаци из опсервационих студија, чак, потврђују постојање инверзне везе између пушења и инциденце КП, али треба имати на уму да пушачи имају повећан ризик од смртног исхода као последице КП. Овај нижи ризик за пушаче свакако треба тумачити у оквиру чињенице да су пушачи ређе подвргнути скринингу. Сумарно, инциденца карцинома простате је мања међу пушачима, али пушачи који оболе од КП имају лошију прогнозу (40).

Многе болести и видови лечења представљају повећан ризик за карцином простате. Повећан ризик постоји код мушкараца код којих је учињена вазектомија и циркумцизија

(41). Заправо, две мета анализе показале су значајну везу између инфертилитета и КП (42). Неколико студија испитивало је везу између гојазности и карцинома простате и

није утврђена повезаност када је у питању укупни ризик за настанак болести (43–49), али постоји ризик за појаву агресивније форме болести (46).

Од осталих болести или стања које доприносе појави карцинома простате треба поменути метаболички синдром, мада је скорија мета анализа показала је да ту не постоји значајнија повезаност (50,51). Раније се сматрало да су дијабетес тип 2, хипергликемија и висок гликемијски индекс удружени са мањим ризиком за настанак КП, али је данас, након скорашње мета анализе, доказано да наведена стања не утичу на ризик од појаве карцинома простате. Лекови који се користе у терапији дијабетеса тип 2 (метформин, инсулин, сулфонилуреа, дипептидаза 4 инхибитори) такође не утичу на ризик за настанак болести (53–57).

Што се тиче фактора средине, раније је сматрано да изложеност азбесту може имати везе са повећаним ризиком, али мишљења су била опречна (58). Могућа је позитивна повезаност за изложеношћу кобалту и хексавалентном хрому (59). Једна мета анализа епидемиолошких студија показала је повећан ризик код људи одређеног занимања, као што су ватрогасци и полицајци, али не треба заборавити да постоји значајна хетерогеност међу наведеним групама и вероватно, већи број ПСА (простатски специфични антиген) тестирања, чиме се то делимично може објаснити (60).

Мушкарци са умереном и повећаном сексуалном активношћу имају мањи ризик за настанак карцинома простате (61–65), док се позитивна удруженост налази код неких вируса као што су хумани папилома вирус (HPV).

Многи лекови смањују ризик за настанак КП. Међу њима, најзначајнији су инхибитори 5- алфа редуктазе (финастерид, дутастерид) (66), затим неки од суплемената, 25- хидрокси витамин Д (67), селен, мада су скорија истраживања негирала ту везу (68). Аспирин, као и сви нестероидни анти-инфламаторни лекови такође, смањују ризик за настанак карцинома простате (69,70).

1.3. Класификација карцинома простате

Циљ класификације било ког тумора је прављење хомогене популације пацијената, са сличним клиничким исходима како би се могла направити компарација и клиничких и патолошких података, а све ради развоја правих препорука за лечење тих пацијената. Тумор-нодус-метастаза- TNM класификација пружа прецизне податке о томе колики је тумор и инвадираност околних структура, инволвираност лимфних жлезда и присуство удаљених метастаза. У клиничком раду, данас користимо осмо издање TNM класификације из 2017.-те године (71).

TNM класификација карцинома простате	
Т-стадијум	
Tx	Примарни тумор не може бити процењен
T0	Нема евидентираног примарног тумора
T1	Клинички тумор који не даје симптоме, непалпабилан и недетектабилан imaging методама

T1a	Тумор хистолошки случајно откривен у мање од 5% ресектованог ткива
T1b	Тумор хистолошки случајно откривен у више од 5% ресектованог ткива
T1c	Тумор идентификован игленом биопсијом (због повећаног PSA)
T2	Тумор који је ограничен на простату
T2a	Тумор који захвата једну половину једног лобуса и мање
T2b	Тумор који захвата више од једне половине једног лобуса
T2c	Тумор који захвата оба лобуса
T3	Тумор пробија капсулу простате
T3a	Екстракапсуларно ширење тумора са микроскопским захватом врата мокраћне бешике
T3b	Тумор захвата семине везикуле (једну или обе)
T4	Тумор захвата околне структуре поред <i>semina vesicula</i> : спољашњи сфинктер, ректум, <i>m.levator ani</i> , и/или зид карлице
N-стадијум	
Nx	Регионални лимфни чворови не могу бити процењени
N0	Нема захваћених LN (лимфних чворова)
N1	Метастазе у регионалним LN
M-стадијум	
Mx	Удаљене метастазе се не могу проценити
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Присутност удаљених метастаза
M1a	Без метастаза у регионалним LN
M1b	Метастазе у костима
M1c	Метастазе у другим органима

Табела 1. TNM класификација карцинома простате

Како бисмо одредили стадијум болести, поред TNM класификације неопходно је узети у обзир и вредност ПСА (простатични специфични антиген). ПСА тестирање је први

пут одобрено 1986. године и представљало је ефикасан начин за детекцију асимптоматских случајева карцинома простате. Вредност ПСА, нормално расте са годинама, али свака вредност ПСА која је већа од 10 *ng/ml* указује на повећан ризик за карцином простате (већи од 50%) (72).

Уколико постоје повишене вредности ПСА, пацијент се упућује на биопсију. Осим вредности ПСА, битна је и брзина пораста ПСА. Уколико постоји брз пораст ПСА, то упућује на лошију прогнозу као и остеопонтин експресију (73). Брзину пораста ПСА називамо „*PSA doubling time*“.

Сама биоптичка процедура изводи се под контролом ултразвука или магнетне резонанце (74).

Уколико се биопсијом патохистолошки верификује постојање малигног тумора простате, он се даље градира према *Gleason score*-у, као водећем за карцином простате. Градус 1 одговара постојању добро диферентованих ћелија, дисплазичном ткиву ниског градуса, док градус 5 показује постојање абнормалних, недиферентованих ћелија, које практично уопште не личе на жлездано ткиво (75). *Gleason score* је увек збир два броја, од којих је први, градус који је доминантан у биоптичком узорку, а други број, градус који је одмах након њега, најзаступљенији. Како би се сама процена стандардизовала постоје данас многи програми вештачке интелигенције који помажу у томе (76).

Данас постоје додатни хистопатолошки фактори ризика, као независни предиктори агресивности карцинома простате али још увек нису инкорпорирани у *Gleason score* систем (77). 2014.те године уведен је и *ISUP grade* систем (*International Society of Urological Pathology grade system*).

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (3+4)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Табела 2. *Gleason score* и *ISUP grade*

Неколико радиографских процедура се користи у циљу утврђивања постојања секундарних депозита и дисеминације болести, уопште узев. То су мултипараметријски МР (*Magnetic resonance*) преглед простате, компјутеризована томографија и сцинтиграфија скелета (78). Мултипараметријски МР показује обећавајуће резултате када је у питању утврђивање локорегионалне проширености болести и зато постаје стандард, поред вредности ПСА за селекцију пацијента за биопсију. Компјутеризована томографија даје мање информација о степену проширености болести (79).

1.4. Лечење карцинома простате

Приликом доношења одлуке о модалитету лечења КП мора се узети у обзир више фактора. Пре свега очекивани животни век, не само старост већ и постојање коморбидитета, ниво ПСА, TNM стадијум, *Gleason score*. На основу тога пацијенти се класификују у различите групе према ризику и предлаже се терапија узимајући у обзир прогнозу и преференце пацијента.

Активно праћење је опција лечења која практично постоји да би се одложило лечење са куративном намером за локализовани карцином простате, ниског ризика (80). Основна предност овог приступа је избегавање нежељених ефеката сложене и агресивне терапије која у датом тренутку није неопходна (81).

Радикални хируршки захват је одговарајућа опција за пацијенте који су млађи од 70 година, код који је болест ограничена на простату, без постојеће дисеминације болести, са очекиваним животним веком већим од десет година. Практикује се отворена или лапароскопска хирургија (82). Хируршки захват може бити и „*salvage*“, када се спроводи у условима релапса болести након радикалне зрачне терапије.

Радикална зрачна терапија је једна од најефикаснијих терапија данас, са исходима лечења који су апсолутно компарабилни са радикалном хирургијом (83). Користећи различите технике, брахитерапију или *external beam* (спољашњи сноп, транскутани), зрачна терапија усмерава високоенергетске зраке, прецизно на простату без утицаја на околно нормално ткиво. То је сврсисходна опција за лечење пацијента који нису подобни за хируршки захват (због година, коморбидитета или сопствених преференци). Брахитерапија подразумева директну имплементацију извора зрачења у простату под контролом трансректалног ултразвука. Једна од предности брахитерапије је очувана еректилна функција и минималан ризик за инконтиненцију код пацијената код којих није учињена трансуретрална ресекција простате. Основни недостаци односе се на потребу за општом анестезијом, постојање ризика за ретенцију и дизуричне сметње (84).

Транскутана зрачна терапија је техника која подразумева емисију прецизних, високодозних X зрака на ткиво простате, са мањом емисијом на околна ткива, посебно ефикасна за пацијенте са карциномом простате средњег и високог ризика уз андроген депривациону терапију, али и за пацијенте у раним стадијумима. То је свакако терапија која даље наставља да се развија унапређујући и даље, постојеће исходе лечења (85).

Сврха примене хормонске терапије је блокада продукције тестостерона, као основног покретача ћелија карцинома простате. То се може постићи хируршком или хемијском кастрацијом. Хируршка кастрација постиже се билатералном орхиектомијом, а хемијска употребом лутеинизирајући хормон ослобађајућег хормона- LHRH аналога или антагониста. Иницијално, аналог подиже вредност лутеинизирајућег хормона (LH), и фоликулостимулишућег хормона (FSH) стимулишући рецепторе хипофизе, чиме се последично омогућава супресија продукције тестостерона. Антагонисти блокирају хипофизне рецепторе чиме доводе до моменталне инхибиције синтезе тестостерона. Абиратерон ацетат је друга генерација хормонске терапије која таргетира адреналне и туморске андрогене, ирверзибилном инхибицијом 17 алфа хидроксилазе. Иницијално је одобрен за метастатски кастрационо резистентни карцином простате, да би током година нашао своје место и у хормон сензитивној фази болести и то не само као монотерапија већ у комбинацији са хемиотерапијом (86).

Ензалутамид је такође, друга генерација инхибитора андрогена који се компетитивно везује за рецептор андрогена и тиме блокира везивање самог андрогена. Као и абиратерон ацетат, иницијално је одобрен за метастатску кастрационо резистентну фазу болести, и то након хемиотерапије (доцетаксел) да би током времена своју ефикасност показао и у пре- доцетаксел-ском приступу (87) и ранијим фазама лечења, редукујући ризик од ПСА прогресије са одговарајућим безбедносним профилем и ефикасношћу.

У лечењу карцинома простате своје место има и хемиотерапија. Доцетаксел је први лек избора за лечење карцинома простате када су у питању цитотоксични лекови. Његово место у онкологији је добро естаблирано кроз године примене за различите типове тумора. Везивањем за бета-тубулин, инхибира деполимеризацију микротубула, супримирајући на тај начин митотску деобу и иницирајући апоптозу (81). Временом долази до резистенције на лек, што се клинички манифестује као прогресија болести. Кабазитаксел спада у новије антинеопластичне лекове, пореклом из иглица различитих врста Тисе (*Taxus*). Његова примена резервисана је за пацијенте који су имали прогресију болести након примене претходне хемиотерапије (доцетаксел) (88).

У новије време, комбинована терапија, која подразумева и хемиотерапију и хормонску терапију (андроген депривациону и инхибиторе андрогених рецептора), једна је од опција лечења за пацијенте за проширеном болешћу високог ризика (89).

1.5. Потенцијално неадекватно прописивање лекова

1.5.1. Дефиниција и учесталост

Потенцијално неадекватно прописивање лекова (PIP) подразумева прописивање лекова који ће више наудити пацијенту него што ће му помоћи, лекова код којих трошкови лечења неће оправдати постојећу ефикасност или лекова који нису клинички индиковани. Све то, као последицу, има извесне штетне ефекте који се огледају кроз последичне нежељене ефекте лекова, продужену хоспитализацију или пак, потребу за интервенцијом од стране лекара хитних медицинских служби (90). Неодговарајуће прописивање лекова може бити присутно у три основна облика (91).

Погрешно прописивање - односи се на прописивање лекова које значајно повећава ризик за нежељене догађаје. Односи се на прописивање неадекватне дозе, учесталости, пута администрације и трајање лечења. Додатно, укључује и употребу лекова код којих је велика вероватноћа да изазову клинички значајну лек-лек интеракцију или лек-болест интеракцију.

Прекомерно прописивање - односи се на прописивање лекова за које не постоји јасна медицинска индикација.

Недовољно прописивање - односи се на изостављање лекова од којих би пацијент потенцијално имао бенефит, а који су у оквиру медицинске индикације за лечење или превенцију дате болести.

Неодговарајуће прописивање лекова било оно у виду прекомерног прописивања, недовољног прописивања или злоупотребе лекова (погрешног прописивања) свакако

води непотребном трошењу ресурса и повећаном ризику за настанак ефеката штетних по здравље пацијента (92).

Учесталост неадекватног прописивања лекова је највећа међу старијим пацијентима. Процењено је да је број људи старијих од 65 година 727 милиона у 2020.-тој години, а да ће тај број нарасти до 1,5 билиона до 2050.-те године (93). Узимајући у обзир многобројност старије популације, она не треба да представља само предмет друштвене пажње већ постаје и озбиљан здравствени и економски проблем на који треба мислити. Према једној мета анализи која је обухватила укупно 17 земаља широм света и око 371,2 милиона старијих пацијената (ванболнички лечених), показано је да је код 37,7% присутно неадекватно прописивање лекова са тенденцијом да постаје све заступљеније (94).

У студији пресека спроведеној у три европске земље, Ирске, Шведској и Данској, утврђено је да је укупна преваленца РИР нижа код ирске популације (8,7%) у поређењу са Шведском (16,7%) и Данском (12,5%). Укупна преваленца потенцијално неадекватно не прописаних лекова (пропушта у прописивању *potential prescribing omissions*-PPOs) забележена је код приближно једне четвртине испитиваних Швеђана (25,3%) и Данаца (24%) а нешто нижа је била код ирске популације (14%)(95). Африка и Јужна Америка имају највећу преваленцу (47%), а затим Азија (37,2%), Европа (35%), Северна Америка (29%), са напоменом да је запажено да је највећа међу пацијентима који су у областима са најнижим примањима.

Треба узети у обзир да преваленца варира у складу са разликама које постоје у организацији здравственог система, међу популацијама и алатима који се користе за мерење (96).

1.5.2. Фактори који могу допринети неадекватном прописивању лекова

Свесни чињенице да популација стари и да је све већи борј хроничних болести или стања које је временом потребно лечити, не изненађује чињеница да су полифармација и полиморбитет два најчешћа фактора ризика за постојање неадекватног прописивања лекова. Полифармација је по дефиницији употреба више од 5 лекова истовремено. То је појам који се користи уназад више од једног века, како би се указало на проблеме који се јављају код ексцесивне употребе лекова (97). Практична граница која је постављена (5 лекова) као неки вид нумеричке дефиниције, одражава заправо (код старијих особа које је испуњавају) повећани ризик од интеракције између лекова, падова, инвалидитета, слабости и смртности (98). Зато је од изузетног значаја утврдити да ли пацијент добија адекватну терапију, односно да ли су лекови прописани због разлога који не спадају у јасне медицинске индикације. Самим старењем повећава се ризик за мултиморбитет, што је заправо истовремено присуство две хроничне болести или стања (99). Живети дуже, жељени је циљ, сам по себи, али је дужи живот добро познат фактор ризика за бројне незаразне болести, као што су кардиоваскуларне болести, мождани удар, различите малигне болести, остеопорозу, деменцију. Зато је мултиморбитет чест међу старијим људима, са преваленцом која расте са годинама (100). Једна мета анализа која је обухватила 193 интернационалне студије проценила је да 47,6% одраслих узраста између 59 и 73 године, имају мултипла хронична стања, а тај проценат расте на 67% након 74. -те године (101). У хроничним стањима, прописивање лекова има значајну улогу, али осим бенефита који постоји, прописивање лекова код старијих особа носи и звесне ризике (102).

Што је већи број лекова које пацијент користи, већи број дозирања током дана, другачији начини примене, специфичне препоруке везане за исхрану и примену лека, већа је шанса да пацијент неће моћи да „држи корак“ са тим (103). Додатно, томе могу допринети промене лекова у досадашњој терапији јер пацијенти током времена развијају извесну рутину и тешко им је да се прилагоде новим дозним режимима (104).

Социоекономски статус је идентификован као један од потенцијалних фактора ризика за настанак РИР. Систематским прегледом литературе утврђено је да социоекономска депривација има потенцијала да повећа вероватноћу за неадекватно прописивање лекова (102). Прегледом литературе наилазимо на опречне резултате. У дванаест анализираних студија (од укупно двадесет) доказана је значајна повезаност између социоекономског статуса и РИР. Три студије су показале повезаност али само у појединим популационим подгрупама, али не у свим. Четири студије нису доказале да постоји повезаност (105–107), а резултати једне студије показале су инверзан однос (108). И преваленца многих болести се повећава са старењем, па самим тим таква стања можемо окарактерисати као стања која доприносе повећаном ризику за РИР јер захтевају лечење које лако испуњава критеријуме за полифармацију. Атријална фибрилација, као најчешћи вид аритмије присутна је код 8,8% популације старије од 75 година и са годинама расте (109), са бројним хроничним стањима и последичном полифармацијом. У шведској студији која је анализирала постојање РИР код старијих пацијената са атријалном фибрилацијом, показано је да постоји висока преваленца РИР и то РИМ (неадекватно прописаних медикамената) код 22,9% бензодиазепина, 8,7% аналгетика 17,8% хипнотика. Поред тога најчешћи облик РРО-потенцијални пропусти у прописивању (*potential prescribing omissions*) односио се на антикоагуланту терапију и то код 34,3%, затим на статине код 11,1%, витамин Д и калцијум 13,4%. Појава и неадекватног прописивања и непрописивања лекова повећала је ризик за појаву нежељених исхода у поређењу са адекватно прописаним лековима у виду кардиоваскуларног и укупног морталитета.

Људи који болују од дијабетеса често имају и многа придружена стања која захтевају употребу више лекова, што самим тим повећава и ризик за неадекватно прописивање лекова. Анализом 190 студија од којих је већина (63,7%) спроведена у државама са високим дохотком, показано је да је најчешћа неадекватност у прописивању била контраиндикација. У државама са ниским и средњим приходима, најчешћи вид неадекватног прописивања било је непрописивање лекова (110). Деменција се често јавља уз друге постојеће коморбидитете. Постојање истовремено више коегзистирајућих хроничних стања захтева примену великог броја лекова што представља предуслов за РИР. Савременим приступом и анализом радова који су објављени (на енглеском језику) у периоду од 2007. до 2018. године уз постојање деменције и РИР као укључујућих критеријума, дошло се до закључка да се проценат РИР код људи са деменцијом креће у распону од 14% до 64%. Потенцијално неадекватно прописивање односило се на лекове за деменцију (хипнотике, седативе и инхибиторе холиестеразе), као и лекове који су прописани за лечење придружених коморбидитета (за лечење кардиоваскуларних обољења, као и нестероидни антиинфламаторни лекови). Већи број коморбидитета био је удружен са већим ризиком за РИР (111).

Много опсервационих студија упућује на јасно постојање везе између слабости код старијих пацијената и неадекватног прописивања лекова, неадекватног НЕпрописивања и нежељених реакција између лекова. Литература говори у прилог томе да постојећа слабост (фрагилност) код старијих пацијената предиспонира појави неадекватне

полифармације и удружена је са нежељеним догађајима. Зато је неопходан консензус за примену метода адекватних за процену слабости и идентификацију старијих пацијената који су у ризику. Том приликом, сви клиничари који учествују у лечењу пацијената са бројним комобидитетима, могли би да узму у обзир значајну повезаност која постоји између неадекватног прописивања лекова и фрагилности старије популације (112).

Према истраживању спроведеном у нашој земљи (УКЦ Крагујевац), неадекватно прописивање лекова је феномен који је умногоме заступљен код особа са бубрежном слабошћу које су на програму перитонеумске дијализе. Главни фактори који додатно томе доприносе били су повећан број коморбидитета, повећана телесна маса, хипертензија и број прописаних лекова. Негативни предиктори били су конзумирање алкохола и виши систолни крвни притисак (113). Старост, супротно очекиваном, није била у позитивној корелацији за неадекватним прописивањем лекова, а негативну корелацију показала је и са бројем прописаних лекова. Најчешће неадекватно прописани лекови били су седативи у категорији индикације и ефективности. Највише лек-лек интеракција било је у групи антихипертензива. Број прописаних лекова био је најзначајнији предиктор потенцијално неадекватног прописивања лекова.

Један од значајних проблема везан је и за непотребно и небезбедно прописивање опиоида код пацијената са присутним хроничним болом, који није последица канцера. У Сједињеним Америчким Државама (САД), спроведена је опсервациона ретроспективна студија која је укључила приближно милион одраслих пацијената са дијагностикованим неканцерским болом. Код ове групе пацијената уз помоћ програма електронског праћења лекова који се издају на рецепт, анализирана је свеукупна примена опиоида и њихова повезаност са потенцијално неадекватним прописивањем лекова. Дошло се до закључка да су од свих лекова који се користе у терапији неканцерског бола, опиоиди лекови који су у најснажнијој вези са неадекватним прописивањем лекова (114).

Резултати једне ретроспективне анализе спроведене у Грузији показали су да постоји позитивна и статистички значајна веза између потенцијално неадекватног прописивања опиоида и смртних исхода међу корисницима опиоида. Резултати показују да је било 14,516 смртних исхода међу 401,488 пацијената, од који је приближно 42% имало бар један случај потенцијално неадекватног прописивања. Корисници опиоида имали су 1,76 пута повећан ризик за смртни исход међу онима који су имали бар један догађај неадекватног прописивања опиоида, у поређењу са онима који то нису имали (115).

Потенцијално неадекватно прописивање лекова у великој мери је присутно и код пацијената оболелих од канцера. Старији пацијенти који су оболели од канцера и лече се симптоматском терапијом у оквиру палијативне неге, имају често и друге придружене болести које захтевају примену лекова. Како би се утврдила оправданост и уопште прикладност прописивања лекова код старијих пацијената оболелих од канцера у последњих седам дана њиховог живота, спроведена је ретроспективна опсервациона студија која је обухватила 180 пацијената (у Ирској). Од укупног броја пацијената 94,5% је поред канцера имало бар још једно медицинско стање које је захтевало употребу лекова. Медијана броја лекова који су ординирани повећала се од 5 (седам дана пре смрти) до 11 лекова на сам дан смртног исхода. Преваленца PIP је варијирала у зависности од алата који су коришћени, и крећала се од 17,2% до 30%. Резултати студије говоре у прилог томе да се број прописаних лекова повећавао, како се приближавао смртни исход и да је то имало статистички значајан ефекат на PIP (116).

Стање пацијента које захтева продужену негу у кућним условима, представља један од фактора који доприноси полифармацији а самим тим и могућности за настанак неадекватног прописивања лекова. Истраживање спроведено у Јапану, као вид студије пресека обухватило је нешто више од 67 хиљада пацијената старијих од 65 година који су били на продуженој кућној нези. Медијана броја укупно прописаних лекова била је 7, а медијана неадекватно прописаних лекова била је 1, док је 66,5% пацијената имало бар један неадекватно прописан лек. Међу најчешће неадекватно прописаним лековима били су диуретици хенлеове петље, антагонисти алдостерона, инхибитори протонске пумпе, бензодиазепини, хипнотици, нестероидни антиинфламаторни лекови. Резултати мултиваријантне анализе показали су да су кућне посете службе кућне неге удружене са већим бројем лекова, али се тај број смањује кад су у питању особе старије од 85 година. Поред тога фактори који доприносе неадекватном прописивању лекова били су женски пол и посета већем броју медицинских установа. Код корисника старачких домова, било сталног или дневног боравка за старије особе, постоји негативна повезаност, то јест, број укупно прописаних лекова је мањи, као и број неадекватно прописаних (117).

Да ли постоји и колика је сама улога лекара у непотребном и прекомерном прописивању лекова (неадекватна полифармација) као фактору ризика за РИР, показало је истраживање спроведено у Ирану. Студија је пружила значајан увид у улогу лекара у развоју неодговарајуће полифармације анализирајући гледишта и ставове лекара, пацијената, неговатеља и фармацеута. Лекар може бити значајан фактор који се „хвата у коштац“ са утврђивањем праве дијагнозе, прописивањем лекова, едукацијом пацијената и даљим праћењем. За лекарску праксу у Ирану, постоје многе отежавајуће околности као што су новине у геријатријској медицини, недовољно упућивање пацијената у референтне установе, непознавање система од стране самог пацијента, неадекватан мониторинг рецепата који се издају. У таквом систему постоји тенденција да клинике буду претрпане пацијентима уз ниске новчане надоканде за лечење, што у недостатку асистената лекара и времена, води недовољној посвећености пацијенту уз незадовољство обе стране. Резултат свега тога је неадекватна полифармација удружена са појавом РИР (118).

1.5.3. Економски аспект неадекватног прописивања лекова

Код директне процене трошкова неадекватно прописаних лекова, често се не узима у обзир потреба за збрињавањем нежељених ефеката као последице њихове примене уз економске последице писања рецепата за алтернативне лекове. Права економска анализа морала би да обухвате све придружене аспекте (119,120).

У Ирској је учињена кост-бенефит анализа за најчешће прописиване групе лекова, нестероидне антиинфламаторне лекове (НСАИЛ), бензодиазепине и инхибиторе протонске пумпе (ИПП) у популацији пацијента старијих од 65 година, како би се неадекватно прописивање редуковало код сваке од набројаних група лекова. Дуготрајна употреба бензодиазепина, НСАИЛ и ИПП у максималној дози довела је до значајних трошкова и смањења квалитета живота (броја година према квалитету живота – *quality adjusted life years* QALYs). Све три групе лекова и придружени нежељени ефекти удружени су са већом ценом и мањим квалитетом живота у односу на њихове алтернативне лекове. Највећа редуција у смислу смањења квалитета живота и повећања трошкова лечења уочена је код примене бензодиазепина у поређењу са

лечењем без седатива. Сличне резултате показала је и примена НСАИЛ у поређењу са, само применом парацетамола и максимална доза инхибитора протонске пумпе у поређењу са дозом одржавања. Уштеда, након интервенције да се редукује РИР, била би више од хиљаду еура по сваком пацијенту и то највише за НСАИЛ а након тога за бензодиазепине и ИПП (121).

У другој ретроспективној студији спроведеној у истој земљи на популацији старијих пацијената која је бројала преко тридесет хиљада пацијената, дошло се до компарабилних закључака. Преваленца потенцијално неадекватно прописаних лекова биле је 36%. Главни фактори који су томе допринели били су прописивање инхибитора протонске пумпе у максималној дози дуже од 8 недеља у 17% испитаника, затим код 9% испитиване популације, уочено је неадекватно прописивање НСАИЛ. Дугоделујући бензодиазепини неадекватно су прописани код 5% испитиване популације. Главна одредница РИР била је полифармација. Вероватноћа потенцијално неадекватно прописаних лекова расте са бројем група лекова које пацијент узима. Укупни трошкови због РИР износили су преко 45 милиона еура (122).

Код корисника здравствене заштите (са здравственим осигурањем које подразумева веће материјалне накнаде) стопа РИР међу старијим пацијентима је веома висока. Анализирани су пацијенти који су примљени у две академске болнице у Канади, који су имали бар 66 година са бар 5 посета хитним службама и три пријема у болницу током последњих годину дана; 89 од 100 пацијената имало је бар један облик РИР. Од укупног броја РИР, само 14% је отклоњено приликом отпуста из болнице. Сваки додатни неадекватно прописани лек, повећао је за 1,43 пута вероватноћу да се оствари још једна посета хитним службама у будућности. Без обзира на већи број интеракција са здравственим системом, пропуштене су многе прилике да се унапреди квалитет прописивања лекова за ову вулнерабилну категорију, што све заједно доприноси лошијим исходима и повећаним трошковима лечења.

1.6. Алати за идентификовање и смањење потенцијално неадекватно прописаних лекова

Мултимобидитет, растући феномен који старењем популације постаје све већи здравствени проблем (123), означава комплексне интеракције које постоје код пацијената са већим бројем истовремено коегзистирајућих болести. Постоје експлицитни и имплицитни критеријуми којима се утврђује постојање неадекватног прописивања лекова.

Експлицитни критеријуми се односе на саме лекове (*Beers* и *STOPP/START* критеријуми) и чине заправо листу лекова које треба избегавати код старијих у већини ситуација или у специфичним околностима као што је одређена болест или стање. То је заправо листа лекова коју треба избегавати, јер уводе пацијента у непотребно висок ризик, када је могуће применити много безбедније алтернативне лекове. Критеријуми се стално ревидирају у смислу додавања нових критеријума, модификације постојећих, имплементирања промена које би повећале употребљивост. Последња ревизија била је 2023. године. Критеријуми се могу применити на свим пацијентима старијим од 65 година који се лече амбулантно или су хоспитализовани, изузев пацијената који се лече у хосписима, као институцијама палијативне неге (124).

Имплицитни критеријуми подразумевају глобални процену (од стране лекара опште праксе, специјалиста, фармацеута) којом се узима у обзир свеукупно стање пацијента и корелација између прописаних лекова, индикација и стварних потреба. Најзаступљенији имплицитни метод је индекс адекватности примене лекова *MAI-medication appropriatenes index* (125). Повезаност између експлицитних и имплицитних критеријума је била предмет испитивања. Објављени су резултати студије која је поредила сензитивност и специфичност ове три методе (*STOPP, Beers MAI*) на испитиваној популацији пацијената у Кувајту (126,127). Студија је показала значајну везу између високе преваленце PIP-а и лошијих исхода лечења, нежељених догађаја, пријема у болницу и понављаних хоспитализација (128–131).

Циљ једне студије спроведене у Шпанији био је да процени преваленцу PIP користећи наведене имплицитне и експлицитне методе у популацији пацијената старости између 65 и 74 године са присутним мултиморбидитетом и полифармацијом. Преваленца PIP у испитиваном узорку била је висока (94,1%), с тим да су *MAI* критеријуми детектовали више неадекватности у прописивању лекова него експлицитни критеријуми, али је њихова примена била комплекснија и тежа за имплементацију и спровођење по аутоматизму (127).

1.6.1. *STOPP/START* критеријуми за неадекватно прописивање лекова

STOPP/START је скуп експлицитних критеријума, базиран на физиологији који има за циљ да дефинише клинички значајне проблеме у прописивању лекова који су у вези са неадекватно прописаним лековима (*PIMs-STOPP*) и потенцијално „погрешно“ прописаним лековима (*PPOs-START*). Две претходне верзије *STOPP/START* критеријума објављене су 2008. и 2025.-те године (132). Експлицитни критеријуми за PIP привукли су значајну пажњу још од прве публикације *Beers* критеријума која била 1991. (133). Они играју значајну улогу у свакодневној клиничкој пракси и доприносе истраживању везаном за PIP како би се оно избегло или минимизирало, а све у циљу да се не нашкоди пацијенту. Интересовање за *STOPP/START* критеријуме је након њиховог првог објављивања 2008. године, постепено расло (134). *STOPP* критеријуми су дизајнирани за детекцију неадекватно прописаних лекова (PIMs), а базирани су на физиолошким системима, са додатним категоријама које се односе на пацијенте који узимају опиоидне аналгетике и лекове са антихолинергичним ефектом. *START* критеријуми су дизајнирани да детектују потенцијалне „пропусте“ у прописивању (*PPOs- potential prescribing omissions*) што представља још један значајни аспект PIP. *STOPP/START* критеријуми, тачније, друга верзија објављена 2015. имала је 80 *STOP PIM* критеријума (односно ситуација у којима је прописивање одређених лекова скопчано са високим ризицима од нежељених *ефеката*) и 34 *START PPO* критеријума (ситуација у којима не би требало пропустити увођење одређених лекова како би се унапредило здравствено стање пацијента (135). Као и са претходним верзијама, и трећа верзија *STOPP/START* критеријума прошла је кроз Делфи валидациони процес и у ту сврху окупљен је панел у саставу 11 лекара академског профила из осам европских земаља. Број *STOPP* критеријума је повећан са 80 у верзији два, на 133 у трећој верзији из 2023. *START* критеријуми у најновијој (трећој верзији) броје 57 критеријума. Тај раст у укупном броју критеријума одражава растућу базу објављених података заснованих на доказима током последње деценије. Треба имати на уму да ови критеријуми не могу заменити процену и суд клиничара у сваком појединачном случају али могу водити саму праксу прописивања лекова у правцу напретка квалитета прописивања код старијих особа (132).

1.6.2. *Beers* критеријуми

Још 1991. године установљени су и објављени први пут *Beers* критеријуми названи по његовом идејном творцу др Марку (енг. *Mark Beers*) (133). Сврха је била идентификовање лекова чија употреба код корисника старачких домова, доноси потенцијалну штету која превазилази очекивану корист. Прва коригована верзија уследила је 1997. и она је садржала критеријуме који су могли да се примене на сву старију популацију. Од 2010. те године америчко геријатријско друштво (енг. *American Geriatrics Society*) одговорно је за ревизију *Beers* критеријума (124,136,137) те је 2023. објављена последња верзија (138). Она обухвата лекове и групе лекова које, панел експерата поменутог друштва, сматра потенцијално неодговарајућим за употребу код старијих пацијената. Критеријуми су организовани у пет категорија:

1. Лекови који се сматрају потенцијално неодговарајућим
2. Лекови који су потенцијално неодговарајући код одређених стања и синдрома
3. Лекови које треба користити са опрезом
4. Потенцијално неодговарајуће лек-лек интеракције
5. Лекови чије дозирање треба да буде прилагођено бубрежној функцији

У складу са новим доказима, критеријуми се уклањају, задржавају, мењају и додају. Сврха њиховог постојања је помоћ лекарима који доносе одлуке о фармакотерапији код старијих од 65 година, са намером да се редукује број нежељених догађаја (138). Прописивање лекова код старијих је комплексан процес који захтева анализу више фактора. Уколико се према критеријумима неки лек окарактерише као лек који треба „избегавати“ то практично значи да њега не треба прописати осим у „неуобичајеним околностима“. То су околности када сигурнија алтернатива лека није дала жељене терапијске резултате. Ако лек треба „избегавати“, то не значи апсолутну контраиндикацију. Уколико је лек у групи лекова који се могу употребити „са опрезом“, он се употребљава са одређеним степеном опреза али не до нивоа препоруке за „избегавати“. То значи да је степен којим може нашкодити пацијенту релативан у односу на алтернативну опцију лека. Панел је такође указао и на лек-лек интеракције. Притом не треба зборавити да две старије особе истих година могу имати значајно различите ризике за интеракције међу лековима. Свакако треба имати на уму да критеријуми имају одређена ограничења која су последица малог броја клиничких студија код старијих и ослањања на студије опсервације и мета анализе као доказе.

1.6.3. **PROMPT** критеријуми (енг. **Prescribing Optimally in Middle- aged People’s Treatments**)

Најчешће коришћени алати за мерење PIP-а односе се на популацију пацијената која је старија од 65 година. Међу њима има 33,3% оних који имају PIP, што се додатно погоршава мултиморбидитетом и полифармацијом. Ипак, Барнет и сарадници (139) пронашли су да је апсолутни број особа које испуњавају критеријуме за мултиморбидитет већи код оних који су млађи од 65 година Зато су креирани *PROMPT* критеријуми, као облик експлицитних критеријума (140) који имају задатак да дефинишу потенцијално неодговарајуће прописивање лекова код популације узраста од

45-64 године. На тај начин, утврђено је да се преваленца PIP код популације средњих година креће у распону од 18-42% (141). *PROMPT* укупно има 22 критеријума који су организовани према органским системима. Критеријуми заправо представљају описане специјалне околности у којима лек треба избегавати. Разликујемо:

Гастронтестинални систем - садржи 3 критеријума
Кардиоваскуларни систем - садржи 4 критеријума
Респираторни систем - садржи 4 критеријума
Централни нервни систем - садржи 6 критеријума
Инфекције - садржи 1 критеријум
Ендокрини систем - садржи 1 критеријум
Мускулоскелетни систем - садржи 2 критеријума
Дуплирање исте групе лекова - садржи 1 критеријум

Студије које су испитивале преваленцу PIP користећи *PROMPT* критеријуме показале су да је она између 21,1-42,9%. То су углавном биле студије пресека селектованих популационих група. Користећи податке из примарне здравствене заштите у Лондону, једна студија пресека анализирао је све пацијенте средње животбе доби (од 45-64 године) који су имали прописан бар један лек у периоду између 2014-2019. -те године. Испитивана је преваленца током тих 6 година и њена удруженост са полифармацијом, мултиморбидитетом, депривацијом, полом и узрастом. Занимљиво је да је студија показала да се преваленца PIP смањила са 20% на 18 % у том периоду. Најчешћи *PROMPT* критеријум у 2019.-тој био је употреба више од два лека из исте групе лекова (7,6%), употреба нестероидних антиинфламаторних лекова у периоду дужем од 3 месеца (7,1%) и употреба инхибитора протонске пумпе у дози изнад препоручене дозе одржавања дуже од 8 недеља 83,1%). Од испитиваних варијабли, пол једино није био удружен са PIP (90).

1.6.4. **FORTA** (енг. **Fit fOR The Aged**)

FORTA класификација, први пут је представљена 2008. године (142), са жељом да се повећа квалитет медијалног лечења код старијих људи. Након тога је валидирана кроз Делфи консензус (143).

У рандомизованој контролној студији VALFORTA (144), код старијих, хоспитално лечених пацијената, примена валидиране верзије *FORTA* листе довела је до значајног побољшања квалитета конзервативног лечења у поређењу са контролном групом. *FORTA score* заправо представља збир грешака у смислу прекомерног и недовољног лечења. *FORTA* класе су дефинисане на следећи начин:

Класа А - (*A-bsolutely*) - незаменљив лек, јасна корист у погледу односа ефикасност/безбедност доказана код старијих пацијената за дату индикацију.

Класа Б - (*B-beneficial*) - лекови за доказаном и очигледном ефикасношћу код старијих, али постоје ограничења у смислу ефикасности и безбедности.

Класа Ц - (*C-areful*) - лекови са упитним односом ефикасност/безбедност код старијих; треба их избећи или изоставити када већ има превише лекова, треба тражити алтернативу.

Класа Д - (*D-on't*) - избегавати код старијих, прво изоставити, прегледати и наћи алтернативу.

Према најновијој верзији из 2022. године, *FORTA* листа садржи 299 лекова који се најчешће прописују код старијих особа, распоређених у 30 главних индикационих група. Сваком леку или групи је додељена класа А, Б, Ц или Д (145). Додатно, због специфичности сваке државе понаособ и одређених региона постоји неколико додатних *FORTA* листа које су уврстиле постојеће разлике. Пример за то је постојање *EURO-FORTA*. Мало је студија које су потврдиле употребну вредност оваквог приступа у пракси. У поменутој студији *VALFORTA*, употреба *FORTA* води значајном напретку у медијалном лечењу, као и смањењу инциденце нежељених ефеката, падова и повећању дневних активности пацијената. Базирано на тим резултатима употреба *FORTA* листе се препоручује у циљу оптимизације примењиваних лекова код старијих пацијената (146).

1.6.5. **REMEDIS критеријуми (енг. *Rewiev of potentially inappropriate MEDication pr(e)scribing in Seniors- (REMEDI(e)S*)**

REMEDIS критеријуми представљају новији алат у утврђивању неодговарајућег прописивања лекова. Представљају комбинацију експлицитних и имплицитних критеријума, а установљени су 2021. од стране француских аутора. Укупно је у алат укључено 7 имплицитних критеријума који обухватају три главна домена која дефинишу PIP: погрешно прописивање, прекомерно прописивање и недовољно прописивање. Експлицитни критеријуми којих има 104 подељени су у шест табела:

Непотребно дуплирање лекова - 7 критеријума

Изостанак примене лекова и/или комбинације лекова - 16 критеријума

Лекови са неодговарајућим односом беневит/ризик и/или упитном ефикасношћу - 39 критеријума

Лекови са неприкладном дозом - (4 критеријума) или трајањем (6 критеријума)

Лекови са значајним лек-болест интеракцијама - 13 критеријума

Лекови са значајним лек-лек интеракцијама - 19 критеријума

Овај оригинални мешовити алат, примењиван у пракси француских лекара, успео је да превенира PIP и на индивидуалном нивоу у клиничкој пракси и на нивоу већих популационих група. То га чини средством које може допринети бољој пракси прописивања лекова и код других здравствених професионалаца (147).

1.6.6. **Индекс адекватности терапије (енг. *Medication appropriatness index, MAI*)**

Највише коришћен имплицитни критеријум први пут публикован 1992. године (125). Постоји десет критеријума за утврђивање адекватности прописане терапије: индикација, ефикасност, доза, тачна дирекција, практична дирекција, лек-лек интеракције, лек-болест интеракције, дупликација, трајање и трошкови (табела 1). Сваки лек добија оцену према датим критеријумима која се креће од 0 до 18. Вредност збира 0 означава потпуну адекватност промене, а укупни збир 18 апсолутно неодговарајућу примену датог лека (91). Како би се користио *MAI* потребно је медицинско знање, клиничка процена и познавање свеобухватних клиничких детаља везано за пацијента. Иако је примена *MAI* комплекснија, овај имплицитни критеријум показао је већу преваленцу неодговарајућег прописивања лекова него што су били у могућности

експлицитни критеријуми. Једном опсервационом, дескриптивном студијом пресека која је уврстила 600 старијих пацијента са мултиморбидитетом и полифармацијом, према *MAI score*-у, 94,1% је имало бар један услов за неадекватно прописивање. Експлицитни критеријуми *STOPP 2014*, *STOPP 2008*, *Beers 2019* и *Beers 2015* су то детектовали у 57,7%, 43,6%, 68,8%, 71% случајева, тим редоследом (127).

Критеријум	Оцена
Да ли постоји индикација за лек?	3
Да ли је лек ефикасан за дато стање?	3
Да ли дозирање коректно?	2
Да ли је дирекција тачна?	2
Да ли је дирекција практична?	1
Да ли постоји клинички значајна лек-лек интеракција?	2
Да ли постоји клинички значајна лек-болест интеракција?	2
Да ли постоји непотребна дупликација са другим лековима?	1
Да ли трајање терапије прихватљиво?	1
Да ли је лек најјефтинија алтернатива у поређењу са другим лековима једнаког квалитета?	1
Укупно	18

Табела 3. Индекс адекватности терапије

Једна од главних предности индекса адекватне/одговарајуће примене лекова (*MAI*) је што обухвата елементе прописивања лекова које је могуће применити на било који лек и било које клиничко стање. Међутим, један од недостатака *MAI* је тај што се не бави „недовољним“ прописивањем лекова и нешто дуже време за попуњавање упитника; просечно око десет минута по леку што свакако отежава примену у свакодневној клиничкој пракси.

1.6.7. Алат за „недовољну“ примену лекова-*AOU-Assessment of Underutilisation of Medication*

Један од имплицитних алата за који је неопходно познавати детаљну листу медицинских стања код пацијента и све актуелно прописане лекове (91). Циљ је утврдити да ли постоји „изостанак“ прописивања лекова који су неходни за присутно медицинско стање. Лекови се сврставају у две основне групе. Једна је „изостанак прописивања индикованог лека“ и „без изостанка прописивања“. Показало се у пракси да је ово поуздан алат (148). Једна студија од 196 старијих испитаника показала је да 64 % има потврду „недовољног прописивања“ у складу са *AOU* алатом (149)

1.7. Додатни приступи у детекцији неодговарајућег прописивања лекова

1.7.1. Свеобухватна процена геријатријске популације пацијената-*Comprehensive Geriatric Assesment-CGA*

Медицинске службе које се баве геријатријском медицином, као специфичном и комплексном граном медицине, најчешће имају мултидисциплинарни тим лекара, фармацеута, сестара терапеута. *CGA* као мултидимензионални и мултидисциплинарни метод омогућава комплетан преглед старије особе у смислу физичких, когнитивних, функционалних способности уз детаљну анализу прескрипције. Неколико рандомизованих контролних студија указало је на напредак у свим доменима прописивања уколико се примени *CGA* (150–152).

У више студија анализирана је ефективност *CGA* у групи старијих људи који су у ризику за лошије исходе лечења током уобичајене здравствене заштите у датој заједници. Лошији исходи чине пријем у болницу, потребу за интервенцијом од стране лекара хитних служби, пријем у старачки дом, присуство озбиљних нежељених ефеката, смрт. Старији људи који су сматрани групом која је „у ризику“ били су или фрагилни (крхки) или су имали неки други фактор ризика за лошији исход упркос примењеним мерама здравствене заштите. Фрагилност се дефинише као вулнерабилност у смислу промене здравственог стања изазвано релативно минорним стресогеним факторима и мерена је валидираним скрининг алатом (153,154). Укупно је анализирана 21 студија са 7893 учесника из десет земаља и четири континента (155). Резултати су говорили у прилог томе да *CGA* има минималан утицај на морталитет или га уопште нема. Исто се односи и на пријем у старачки дом током дванаест месеци праћења. Ризик који *CGA* може смањити, је ризик од непланираног пријема у болницу, док је ефективност овог алата несигурна када су у питању интервенције од стране хитних медицинских служби. Мали је утицај *CGA* на квалитет живота и функционални статус али свакако су потребни нови докази и студије које ће јасније профилисати позицију овог алата у свакодневној клиничкој пракси.

1.7.2. Алати за откривање ПИП код деце

Рационално прописивање лекова код деце је поље које се истражује. Рационално прописивање је, према светској здравственој организацији „када пацијенти добијају одговарајући лек, у дози која задовољава њихове индивидуалне захтеве, у адекватном периоду времена, по најнижој цени за њих и заједницу“ (156).

POPI (енг. *Pediatrics: Omissions of Prescriptions and inappropriate Prescriptions*) је алат који се користи како би се утврдило постојање РИР код деце. Познат је у литератури од 2011.- те (157), када је описан први пут у Француској. Касније публикације биле су 2014. и 2016-те (158,159) године. Постоји и модификована верзија која је применљива у Енглеској. Оба алата су скуп експлицитних критеријума али и један и други имају критеријуме са имплицитним карактеристикама. *POPI* алат обухвата 105 критеријума (80 експлицитних критеријума који дефинишу РИР и остале за потенцијално неодговарајуће погрешно прописивање (*potentially inappropriate omissions-PIOs*). Критеријуми су у складу са груписаним клиничким стањима: различитим болестима, дигестивним проблемима, респираторним проблемима, дерматолошким и

неуропсихијатријским поремећајима. Критеријуми обухватају и аспекте прекомерног прописивања, погрешног прописивања и недовољног прописивања. *POPI* алат није специфично лимитиран одређеним клиничким условима. Може се применити и на примарном и на секундарном нивоу медицинске здравствене заштите, мада педијатри из примарне здравствене заштите нису учествовали у изради упитника. Модификовани *POPI (UK- енг. United Kingdom)*- за примену Великој Британији има карактеристике као и оригинални. Обзиром да је алат развијен у складу са препорукама у Француској, Америци и Великој Британији, није познато да ли може наћи адекватну примену ван поменутих држава. У сваком случају, у поређењу са алатима који служе за идентификацију РИР код одраслих, старијих пацијената, алати за утврђивање РИР код деце су оскудни и то је свакако још увек неразвијено поље које ће на даље тражити валидацију у даљим клиничким истраживањима (160).

1.7.3. Систем за подршку у клиничком одлучивању –енг. *Clinical Decision Support System*

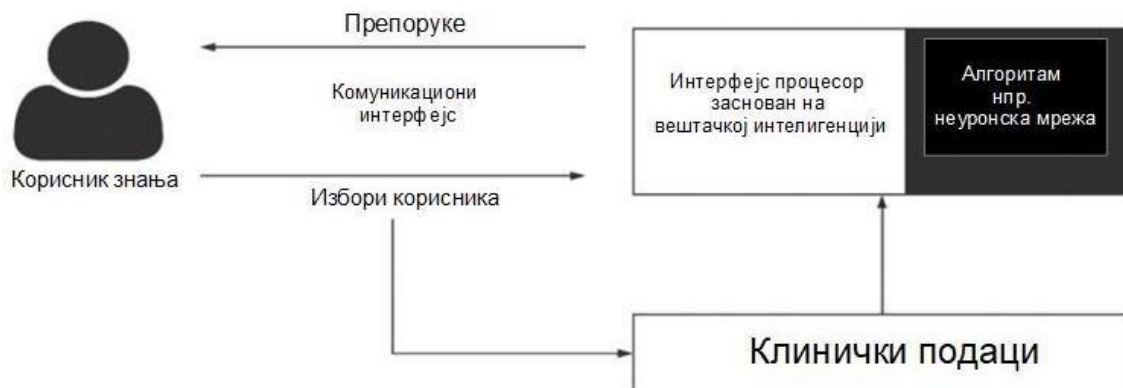
Лекари у свакодневној клиничкој пракси доносе комплексне одлуке које се тичу пацијената. У том стремљењу ка најбољој одлуци потребно је имати тачне податке, применљиво знање и одговарајуће вештине за решавање проблема (161). Подаци о пацијенту морају бити адекватни како би се донела валидна одлука. Проблем може настати онда када је података превише, и специфичних и неспецифичних, када додатне чињенице само уносе забуну а не олакшавају доношење одлуке. Са таквим проблемом могу се сусрести лекари у јединицама интензивног лечења, где је одлука скуп података које приказује монитор, историје болести, актуелног стања пацијента, придружених болести, лекова који се ординирају и њихових међусобних интеракција. Знање које лекар поседује треба да буде широки спектар медицинског знања које се континуирано ревидира у складу са последњим клиничким водичима за дату болест или стање. Клиничар мора јасно да дефинише свој циљ и на путу ка том циљу да прави компромисе између бенефита, дијагностике, трошкова лечења. Да би CDSS био применљив у пракси он мора бити базиран на медицинском расуђивању и когнитивним процесима који га чине (162).

Традиционални CDSS састоји се из софтвера који је дизајниран да буде директна помоћ у клиничком одлучивању. У ту сврху систем пореди индивидуалне карактеристике пацијента са базом клиничког знања уз анализу препорука и специфичну процену пацијента. Системи за подршку у клиничком одлучивању –енг. *Clinical Decision Support System*, најчешће се деле на оне који су базирани-на знању и оне који нису базирани-на знању. У онима који су базирани-на знању, постоје *IF-THEN* правила, где систем преузима податке да би формирао правило. CDSS који нису базирани на знању нису програмирани да прате експертско медицинско знање. Они захтевају извор података, али за одлуку се користи вештачка интелигенција (AI-енг. *artificial intelligence*) и машинско учење (ML- енг. *machine learning*) или статистички образац препознавања) (163). Студије су показале да CDSS може повећати примену актуелних клиничких водича, што је од великог значаја јер клиничари не подржавају увек имплементацију клиничких водича у праксу (164,165).

Системи подршке клиничком одлучивању засновани на знању



Системи подршке клиничком одлучивању без унапред дефинисаног знања



Слика 1. Кључне интеракције у CDSS базираним-на знању и небазираним-на знању.

Up-to-date® представља један пример софтверског алата (базиран на доказима) који нуди квалитетне информације које се редовно ажурирају и за које је доказано да побољшавају клиничке исходе лечења. Коришћење оваквог алата данас је врло присутно у свету. Према истраживању Америчког медицинског удружења (енг. *American Medical Association*), 57% лекара користи или планира да користи дигитални алат овог типа у свом раду (166). Он се данас користи у 190 земаља и у 90% академских медицинских центара у САД (167). Аутор овог алата је група од 7100 лекара која континуирано обједињује све најновије медицинске информације из свих области медицине у препоруке које су засноване на доказима. Скорија истраживања показала су да је коришћење Up-to-date® унапређује квалитет неге, скраћује време хоспитализације и смањује стопе морталитета током трогодишњег периода (168) а поред тога од значаја је у образовању и процесу учења, посебно код доктора који су на почетку своје каријере (169). Up-to-date® као алат се састоји од саджаја различитих тема које су ажуриране према специјалностима, затим, клиничке калкулаторе, контролор за интеракције међу лековима, функционалне претраге (према називу болести, симптому, абнормалности у лабораторијским анализама, процедури или леку уз опционе филтере). Ефективност Up-to-date® у пракси, најбоље је показана у једном истраживању које је спроведено у Јапану (168). Ретроспективна студија анализираше 100 пацијената који су прегледани у амбуланти у оквиру болнице. Половину пацијената су прегледали лекари који нису користили Up-to-date®, а другу половину лекари који у свом раду нису користили овај алат. Пацијенти су подељени према полу, годишту, примарној дијагнози

и тежини болести, као факторима коју могу потенцијално утицати на исход лечења. Грешка у дијагнози појавила се код 2% пацијената који су прегледани од стране лекара који су користили Up-to-date®. У контролној групи грешка у дијагнози била је код 24% пацијената. Резултати су заправо показали да коришћење Up-to-date® смањује за приближно 15% могућност грешке у дијагнози (168).

2. Циљеви рада и хипотезе

1. Утврдити учесталост неодговарајућег прописивања лекова код пацијената оболелих од карцинома простате који се лече у Центру за интернистичку онкологију.
2. Утврдити факторе који утичу на неодговарајуће прописивање лекова код пацијената оболелих од карцинома простате.

Полазне хипотезе

1. Учесталост неадекватног прописивања лекова код пацијената оболелих од карцинома простате већа је него код пацијената без наведене дијагнозе.
2. Број прописаних лекова представља фактор повезан са настанком неадекватног прописивања лекова
3. Број коморбидитета повезан је са већом учесталашћу неадекватног прописивања лекова.
4. Старост пацијента повезана је са већом учесталашћу неадекватног прописивања лекова.
5. Аналгетици и антибиотици су најчешћи неодговарајуће прописани лекови.

3.Методологија истраживања

3.1.Врста студије и испитивана популација

Врста студије:

Истраживање је спроведено као клиничка опсервациона студија пресека. Испитивана популација:

Истраживањем је обухваћена популација пацијената оболела од карцинома простате, а сви испитаници су путем попуњавања упитника дали неопходне податке за даљу статистичку анализу. Сви учесници истраживања су особе мушког пола старије од 18 година које имају дијагностикован, патохистолошки верификован КП и у својој терапији имају више од једног лека. То су пацијенти који су приказани уроонколошком конзилијуму у Центру за интернистичку онкологију, УКЦ Крагујевац. Предмет истраживања било је 334 испитаника оболелих од КП, без обзира на клинички стадијум болести и без обзира на то која врста специфичне онколошке терапије је у току. У обзир су узети и хормон сензитивни и кастрационо резистентни облици болести. Пацијенти су у периоду од 1. септембра до 15. децембра приказани уроонколошком конзилијуму УКЦ Крагујевац, као мултидисциплинарном тиму који доноси одлуку о даљем лечењу таквих пацијената. Сви пацијенти који су били предмет истраживања потписали су писмену сагласност за учешће у студији, након што су информисани о циљевима истраживања. Студија је спроведена као академско и непрофитно истраживање. Сви подаци су прикупљени из упитника и историја болести у Информационом систему "Heliant" Универзитетског Клиничког центра Крагујевац у складу са свим применљивим смерницама, чији је циљ правилно спровођење и сигурност особа које учествују у овом истраживању, укључујући Основе добре клиничке праксе. Студија је спроведена према етичким принципима Светске медицинске асоцијације из Хелсинкија за медицинска истраживања на људској популацији, поштујући и важећу домаћу легислативу.

Студију је одобрила Етичка комисија Универзитетског клиничког центра Крагујевац (број 01/23- 268 26.6.2023.)

3.2.Критеријуми за укључивање и искључивање

Критеријуми за укључивање

- Пацијенти са патохистолошки верификованим карциномом простате
- Имају бар један прописан лек
- Старији од 18 година
- Пацијенти који су потписали пристанак за учешће у студији.

Критеријуми за искључивање

- Пацијент који одбија сарадњу
- Непотпуна документација

Узорковање:

Подаци су прикупљени од свих пацијената који су испуњавали горе наведене услове и приказани су уроонколошком конзилијуму УКЦ Крагујевац. Студија је обухватила пацијенте из свих филијала који се према територијалној припадности упућују у УКЦ Крагујевац.

3.3. Испитиване варијабле

Зависну категоријску варијаблу представља адекватност прописане терапије. Одговори су формулисани са да или не, одређени упоређивањем података добијених увидом у медицинску документацију и имплицитних и експлицитних критеријума. Од имплицитних критеријума користили смо индекс адекватности примењене терапије (енг. *Medication appropriateness index, MAI*) (125) а од експлицитних критеријума користили смо *Beers* критеријуме (138).

Адекватност прописане терапије, као зависна категоријска варијабла, има два исхода: потенцијално одговарајућа и неодговарајућа терапија. Уколико је терапија, у складу са дефинисаним критеријума одговарајућа, она има *MAI* збир мањи од 3. Другу групу чине све остале терапије. Степен неадекватности терапије је изражен нумерички кроз *MAI*. Да бисмо добили укупни збир *MAI*, оцењујемо укупно десет критеријума, према упутствима из оригиналне регистрационе студије (125). Уколико лек нема индикацију, самим тим, то значи и непостојање ефикасности, уз неадекватну дужину и трошкове терапије. У неким ситуацијама, ипак, постоји изузетак од овог правила, према упутствима за примену *MAI*. То је у случајевима када је постигнут клинички бенефит иако није постојала јасна индикација. Уколико постоји индикација, то самим тим повлачи и ефективност код пацијената који имају мање од 65 година. *Beers* критеријуми су коришћени како би се утврдило постојање већег ризика од нежељених дејстава од саме користи, код испитаника који су старији од 65 година.

Све информације о лековима биле су доступне на платформи Up-to-date® (170) која укључује приступ бази података о лековима Lexidrug (раније Lexicomp). Тиме је омогућено да се према траженом називу лека добију информације о дозирању, интеракцијама, нежељеним ефектима. Уз помоћ алата за интеракције међу лековима, може се доћи до информација о свим интеракцијама за изабрани лек. Поред тога, наведени алат пружа информације о томе које су то потенцијалне интеракције и колико су оне озбиљне. За дату интеракцију, постоје упутства за приступ пацијенту. Од интеракција међу лековима, анализирани су Д интеракције и контраиндикације. Уколико је утврђено да постоји контраиндикација то је је значило додатне поене у *MAI* збиру, а они су подразумевали критеријум индикација и ефикасност. Свим другим критеријумима *MAI*, додељиване су оцене према јасним упутствима за коришћење *MAI* (171).

Како би се утврдило да ли постоји неодговарајуће прописивање у контексту већих трошкова лечења, анализирана је листа лекова која се саставни део Правилника о листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања.

Независне континуалне варијабле:

1. Витални знаци (пулс, температура, крвни притисак, сатурација кисеоником)
2. Број прописаних лекова
3. Доза сваког појединачног лека
4. Дужина коришћења лекова
5. Дужина лечења од карцинома

Независне категоријске варијабле

3. Заштићено име лека
4. Генеричко име лека
5. Модалитет примене лека (дозни режим, пут примене (нпр. iv, per os, im...))
6. Групе прописаних лекова (генитоуринарни тракт, гастроинтестинални тракт, кардиоваскуларни систем, нервни систем...)
7. Дијагнозе (артеријска хипертензија, атријална фибрилација, шећерна болест...)
8. Присуство алергија
9. Степен образовања
10. Историја претходних нежељених дејстава лекова Збуњујуће варијабле:
11. Старост
12. Телесна тежина
13. Конкомитантне болести
14. Конкомитантна терапија

Конкомитантне болести, континуална варијабла, приказана је нумерички *Charlson Comorbidity Index*-ом (172). То је вид специјално дизајнираног, поузданог и валидираног алата за предвиђање стопе преживљавања код особа са одређеним медицинским стањима. Оригинална верзија је прилагођена коришћењу различитих извора података. Предиктивна вредност, изражена у склопу прогностичких скала је демонстрирана у различитим медицинским стањима и популацијама пацијената укључујући и пацијенте са дијагнозом малигне болести. *Charlson Comorbidity Index* има способност да разграничи главне дијагностичке и прогностичке разлике међу подгрупама пацијената који деле исту дијагнозу. Садржи 19 медицинских стања где се свакоме приписује одређени број према потенцијалном утицају на морталитет, а на крају се рачуна укупан збир. Анализира се: инфаркт миокарда, цереброваскуларни инзулт, деменција, пептички улкус, постојање дијабетеса са компликацијама, конгестивна срчана инсуфицијенција, периферна васкуларна болест, хронична болест плућа, болест јетре, хемиплегија, болест бубрега, леукемија, лимфом, солидни тумор, синдром стечене имунодефицијенције (AIDS). Од свог настанка алат је више пута ревидиран, али је у пракси верификован и валидиран као применљив за предвиђање ризика од смртог исхода код многих коморбидитета (173). Конкомитантна терапија, категоријска варијабла, формирана је тако што су лековима додељиване вредности према АТЦ класификацији. Навике су приказане категоријским варијаблама, а подаци су добијени интервјуом. Испитиване навике укључивале су:

- Пушење (да, бивши пушач, не)
- Кафа (више пута дневно, једном дневно, никад)
- Алкохол (свакодневно, понекад, никад)

3.4. Снага студије и величина узорка

Величина узорка одређена је на основу претпостављене вредности трошкова, њихове претпоставке варијабилности то јест граница поверења, жељене снаге студије. Очекивана снага студије је 80%, а вероватноћа грешке првог типа (α) од 0.05. Претпостављена величина узорка која је израчуната уз помоћ G power програма износи 300.

3.5. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података урађена је у програму IBM SPSS Statistics v.23. Резултати су приказани табеларно и графички. Дескриптивна статистичка анализа урађена је за нумеричке променљиве коришћењем најмање и највеће вредности, као и просечне вредности и стандардна одступања а графички коришћењем хистограма. Категоријске променљиве приказане су коришћењем апсолутне и релативне учесталости а графички, коришћењем кружног и стубичастог графика.

За анализу нормалности расподеле података коришћен је Колмогоров-Смирнов тест нормалности и у односу на добијене резултате примењени су адекватни тестови значајности.

За анализу *MAI* скорa као и броја лекова које пацијенти користе у односу на категоријске променљиве коришћен је Ман-Витнијев У тест за случај две категорије а Крускал-Волисов тест за случај више од две категорије. За графички приказ статистички значајних резултата коришћен је кутијаста (правоугаони) графикон.

За анализу *MAI* скорa као и броја лекова које пацијенти користе у односу на нумеричке променљиве коришћен је метод линеарне корелације и регресије, односно тумачена је вредност коефицијента корелације и значајности. За графички приказ статистички значајних резултата коришћен је дијаграм растурања.

За одређивање која од променљивих има највећи јединствени статистички значајан утицај на *MAI* скор као и број лекова које пацијенти користе примењена је стандардна вишеструка регресиона анализа.

Резултати су сматрани статистички значајним за случај да је p вредност била мања од 0,05.

4. Резултати

4.1. Опште карактеристике популације

У истраживању је учествовало укупно 334 пацијента. Сви они задовољили су унапред дефинисане укључујуће критеријуме. Старост испитаника кретала се у границама од 49 до 89 година при чему је просечна старост испитаника износила $73,63 \pm 6,80$ година. Пацијенти су подељени у различите старосне групе. Групе су чиниле пацијенте који су били старости до 65 година, затим од 66-75 година, од 76-85 година и група коју су чинили пацијенти старији од 86 година.

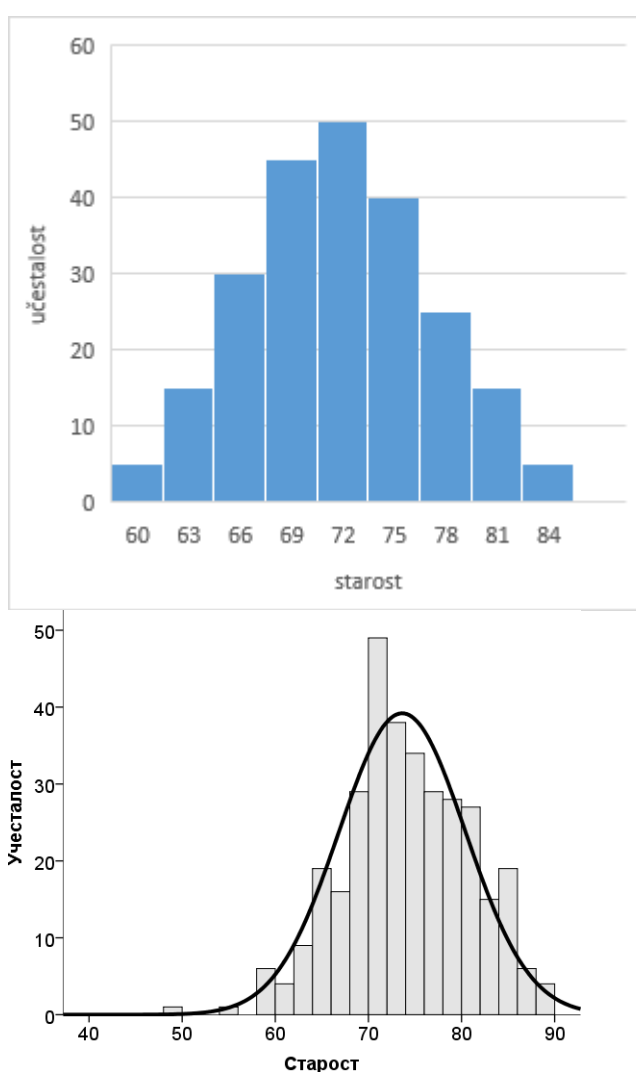


График 1. Расподела пацијената према старости

Када се пацијенти поделе у старосне групе, најмање је пацијената до 65 година (12,28%) а највише, око половине, од 65 до 75 година (49,40%).

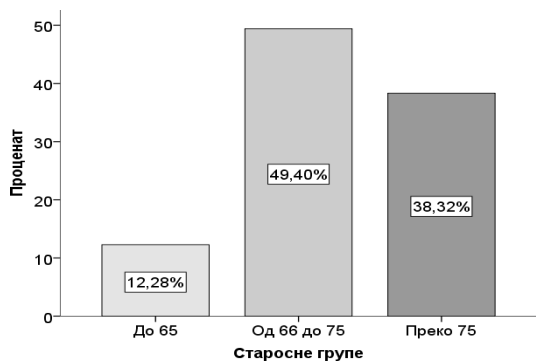


График 2. Дистрибуција пацијената према старосним групама

Пацијенти су имали од 54 до 125 килограма, при чему је просечна тежина износила $83,59 \pm 13,73$ килограма.

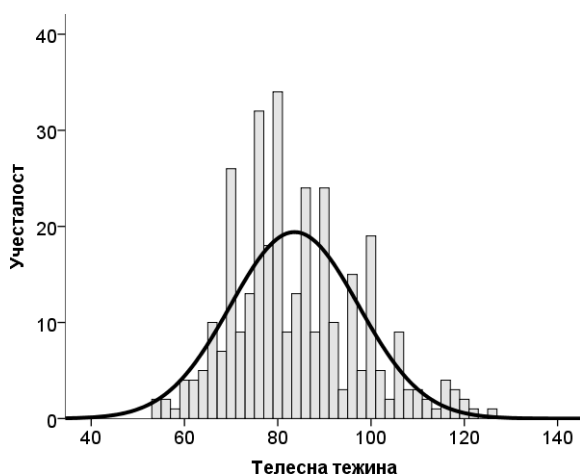


График 3. Приказ пацијената према телесној тежини

Сви пацијенти су били подељени у одговарајуће групе у зависности од тога да ли су имали ниже, средње или високо образовање. У Категорије са нижим образовањем уврштени су пацијенти који су имали основно образовање или стручно оспособљавање. Средње образовање уврстило је испитанике који су имали средње трогодишње или четворогодишње образовање. Високо образовање значило је завршене основне академске студије, мастер и докторске студије.

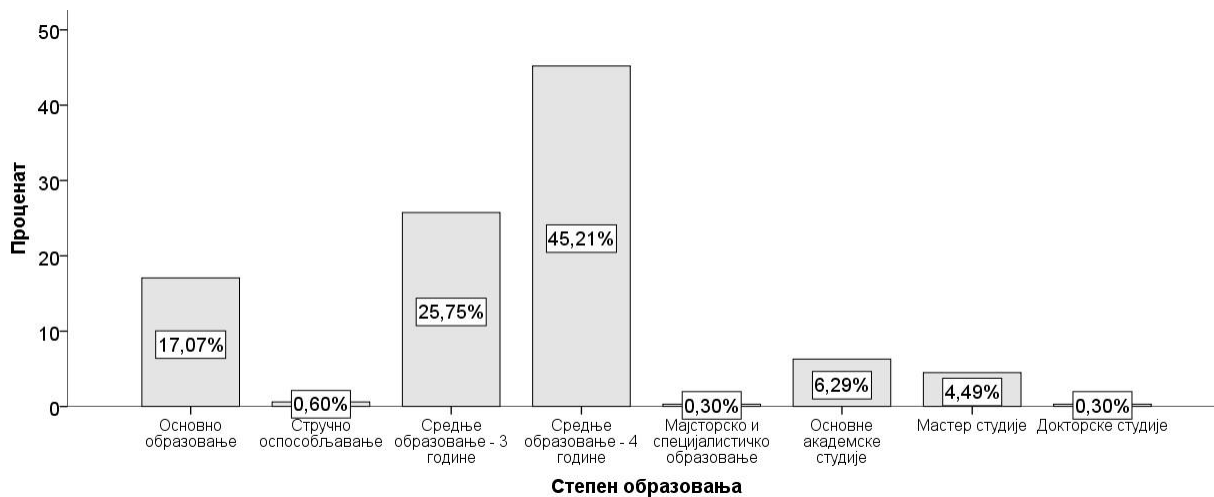


График 4. Распредела испитаника према степену образовања

У односу на ниво образовања, преко 70% пацијената има средње (трогодишње и четворогодишње) образовање.

У односу на статус пушача, 41,14% пацијената никада нису били пушачи. Пацијенти пуше од 3 до 45 цигарета дневно, при чему је просечан број цигарета дневно износио $18,11 \pm 9,44$.

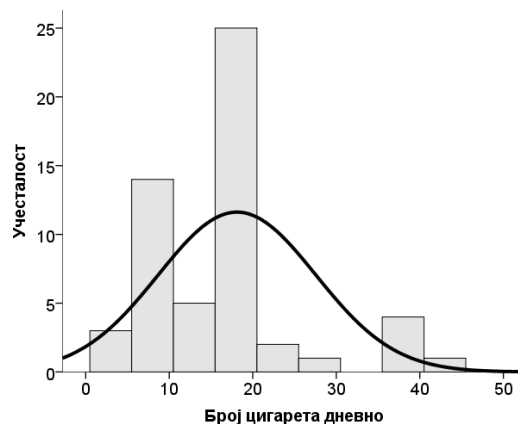


График 5. Распредела испитаника по пушачким навикама броју цигарета на дневном нивоу

График 6. Распредела испитаника према

Ради боље прегледности, уколико пацијенте поделимо у групе према броју утрошених цигарета дневно, преко половине пацијената (55,36%) конзумира између 10 и 20 цигарета дневно.

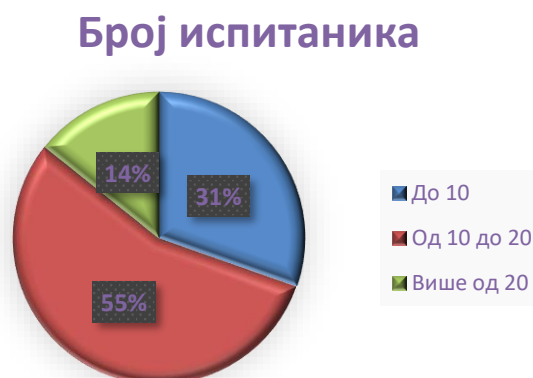
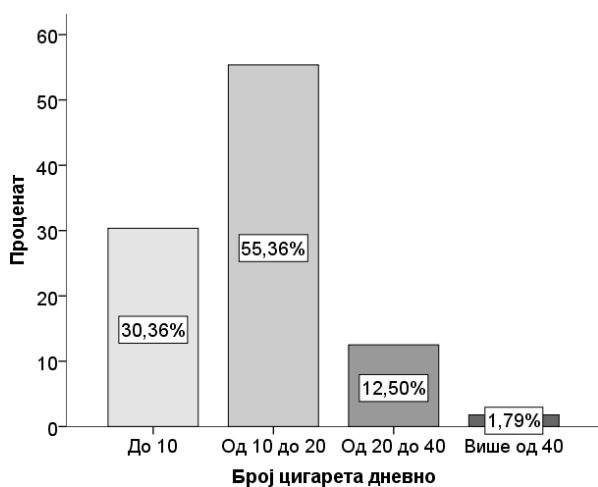


График 7. Распредела испитаника према интензитету пушења

График 8. Квантитативни показатељ пушења

Пацијенти који конзумирају цигарете, користе их од 6 до 66 година, при чему је просечна дужина пушачког стажа износила $43,46 \pm 14,08$ година.

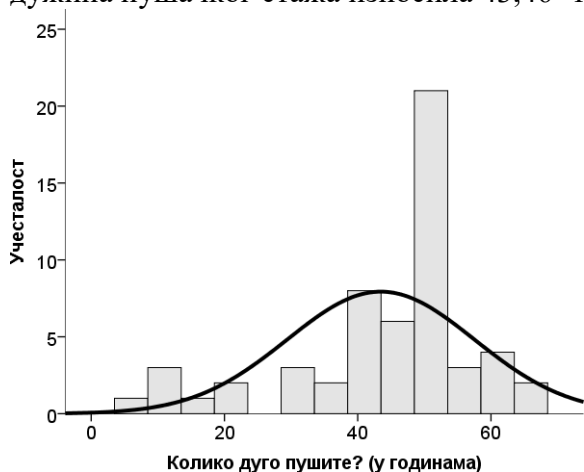


График 9. Распредела испитаника према дужини пушачког стажа

Пацијенти су у зависности од дужине пушачког стажа били подељени у четири различите групе. Према подацима које су давали испитаници, сврставани су у групу која има пушачки стаж до 10 година, затим од 10-20 година, од 20-30 година и пушачки стаж који је трајао више од 30 година. Преко 80 % пацијената има пушачки стаж дужи од 30 година.

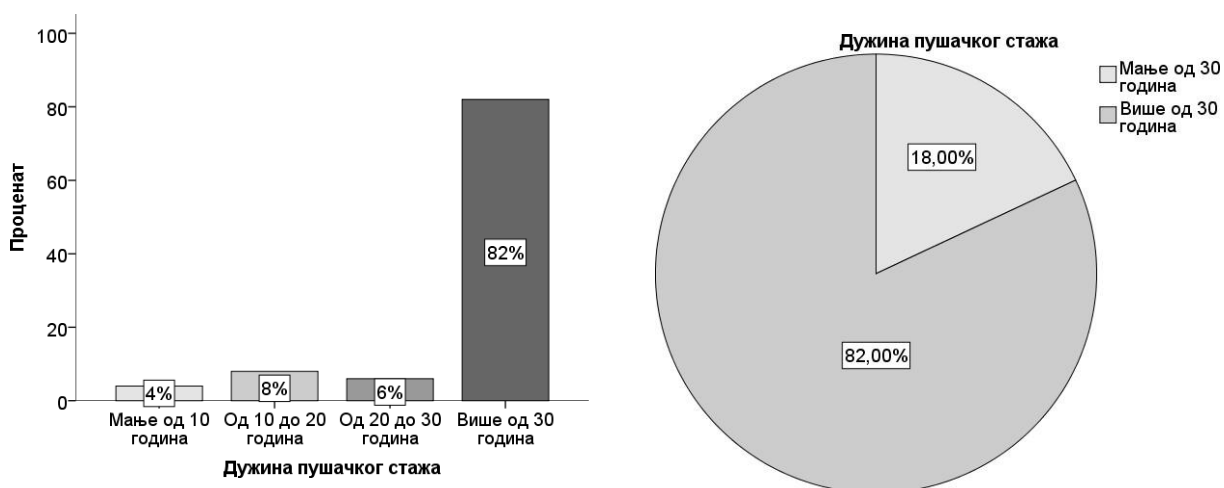


График 10. Распредела испитаника по категоријама испитаника према дужини пушачког стажа

График 11. Распредела пушачког стажа (<30 и ≥ 30 година)

Поред пушачких навика, предмет анализе биле су и друге навике пацијената, као што су конзумирање кафе и алкохола. Испитаници су према својим навикама подељени у одговарајуће групе. У односу на учесталост конзумирања алкохола, подељени су у зависности од тога да ли алкохол конзумирају свакодневно, понекад или никад. Поред

тога пацијенти су давали и прецизније податке у смислу, броја алкохолних пића које конзумирају дневно или на недељном нивоу.

Број испитаника

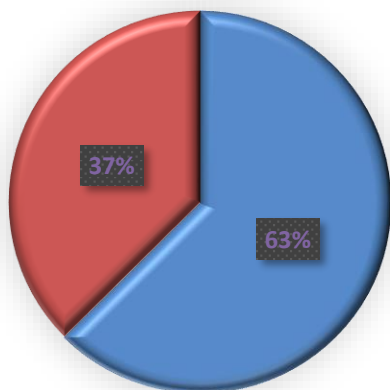


График 12. Расподела према навици конзумирања алкохола

График 13. Расподела испитаника према интензитету конзумирања алкохола

У односу на конзумирање алкохола, 62,57% пацијената користи алкохол.

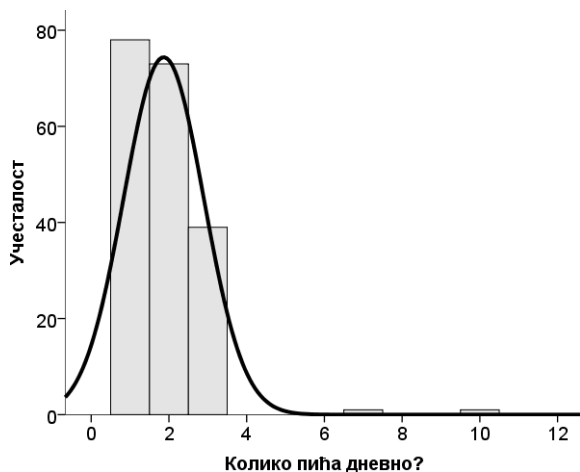


График 14. Распределение по количеству алкогольных напитков на дневном уровне

Пациенты, которые употребляют алкоголь, пьют от одного до 10 напитков в день, при этом среднее количество напитков в день составляет $1,86 \pm 1,03$ напитков.

Из 334 испытуемых, 280 употребляют кофе ежедневно, а почти поровну количество тех, кто употребляет кофе иногда и никогда (25 человек по отношению к 29).



График 15. Распределение испытуемых по привычке употребления кофе

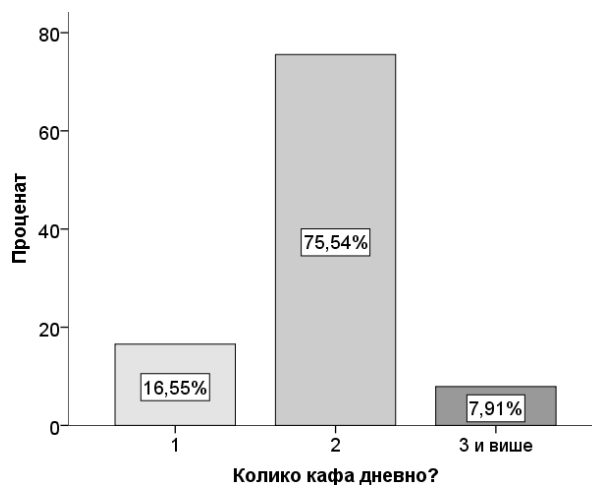


График 16. Распределение пациентов по количеству кофе на дневном уровне

В отношении употребления кофе, всего 8,68% пациентов не пьют кофе. Из популяции пациентов, которые употребляют кофе, наибольшее количество тех, кто употребляет кофе, составляет количество тех, кто употребляет кофе два раза в день, а наименьшее количество тех, кто пьет 4 кофе на дневном уровне.

Более чем три четверти пациентов, которые употребляют кофе, пьют по два кофе в день.

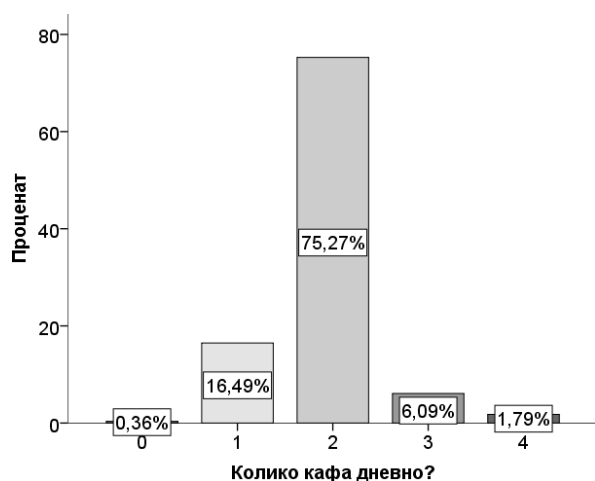


График 17. Расподела испитаника по групама у односу на број кафа дневно

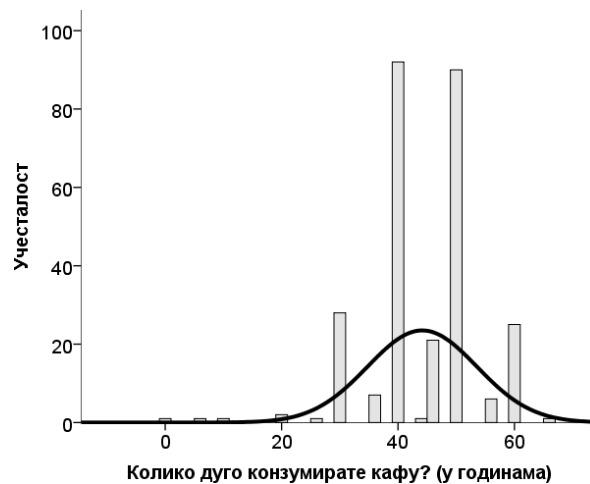


График 18. Расподела испитаника према дужини конзумирања кафе

Пацијенти који конзумирају кафу, пију је чак и до 65 година, при чему је просечна дужина конзумирања кафе $44,15 \pm 9,40$ година.

Нумеричке променљиве	Најмања вредност	Највећа вредност	Просечна вредност	Стандардно одступање
Старост	49	89	73,63	6,80
Телесна тежина	54	125	83,59	13,73
Број цигарета дневно	3	45	18,11	9,44
Пушачки стаж	6	66	43,46	14,08
Број пића дневно	1	10	1,86	1,03
Број кафа дневно	0	4	1,92	1,14
Године испијања кафе	0	65	44,15	9,40

Табела 4. Табеларни приказ навика, старости и телесне тежине пацијената

Категоријске променљиве		Број пацијената	Процент пацијената
Променљива	Одговори		
Старост	До 65 година	41	12,28%
	Од 65 до 75 година	165	49,40%
	Преко 75 година	128	38,32%
Степен образовања	Основно образовање	57	17,07%
	Стручно усавршавање	2	0,60%
	Средње 3 године	86	25,75%
	Средње 4 године	151	45,21%
	Специјалистичко	1	0,30%
	Основне академске студије	21	6,29%
	Мастер студије	15	4,49%
Докторске студије	1	0,30%	
Статус пушача	Да	56	16,82%
	Бивши	140	42,04%
	Не	137	41,14%
Број цигарета дневно	До 10	17	30,36%
	Од 10 до 20	31	55,36%
	Више од 20	8	14,29%
Пушачки стаж	До 30 година	9	18,00%
	Више од 30 година	41	82,00%
Алкохол	Да	209	62,57%
	Не	125	37,43%
Кафа	Свакодневно	280	83,83%
	Понекад	25	7,49%
	Никад	29	8,68%
Број кафа дневно	1	46	16,55%
	2	210	75,54%
	3 и више	22	7,91%

Табела 5. Табеларни приказ старости, степена образовања и навика пацијената

Већина пацијената (92,51%) који су учествовали у истраживању није алергична ни на један лек. Такође, већина пацијената (99,40%) није имала нежељена дејства на лекове које користе.

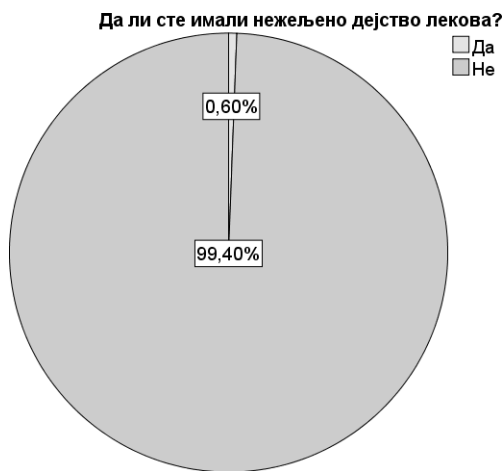


График 19. Приказ пацијената у односу на постојање нежељеног дејства лека



График 20. Расподела према постојању алергије на лек

Број лекара који су прописивали терапију био је од једног до шест, при чему је просечан број лекара износио $3,68 \pm 1,04$. Код највећег броја пацијената (139) број лекара који су прописивали терапију био је 4, а најмањи број пацијената (укупно 6) имао је придружене болести и симптоме који су захтевали прописивање терапије од стране шест лекара. Поред тога, такође мали број пацијената (9) користио је терапију коју је прописао један лекар.

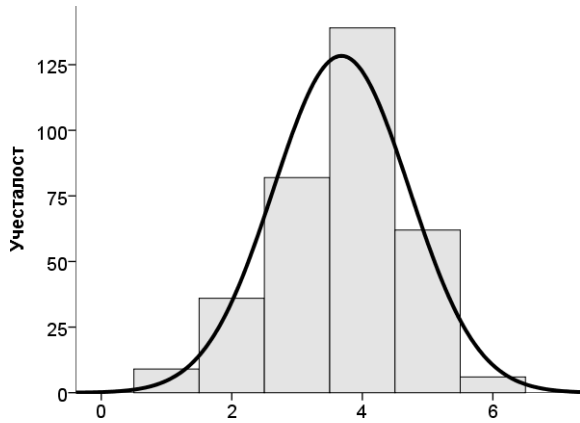


График 21. Дистрибуција пацијената према броју лекара који су прописивали терапију

Већина пацијената (преко 80%) се током попуњавања упитника није жалила на болове. Поред тога нико од испитаника није примио пнеумокок вакцину.



График 22. Расподела пацијената у односу на постојање болова

Од укупног броја испитаника највећи проценат је имао хипертензију као придружену болест и то 69,76% пацијената. Дијагностиковану ангину пекторис имало је 0,6% испитаника.

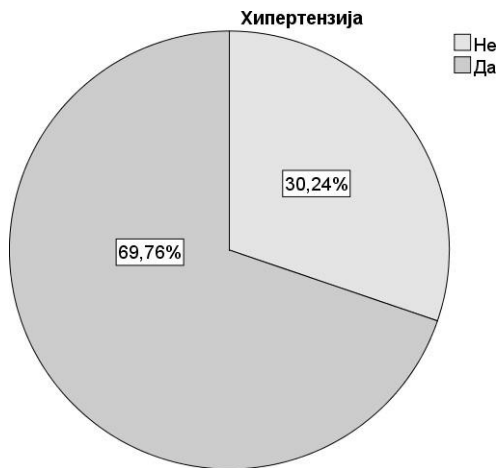


График 23. Расподела испитаника према постојању хипертензије

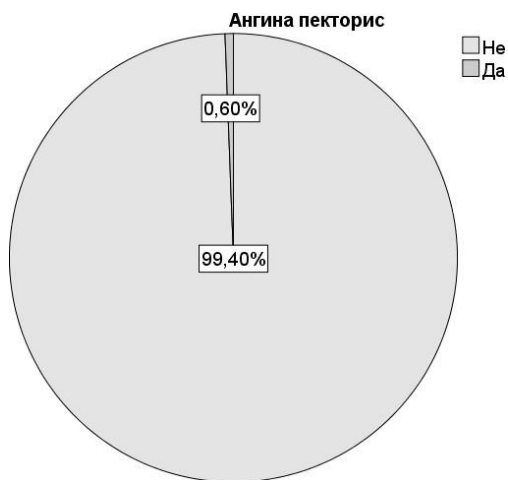


График 24. Расподела испитаника према постојању ангине пекторис

Предмет анализе били су и други кардиолошки коморбидитети. Између осталих и присуство поремећаја срчаног ритма у виду атријалне фибрилације, затим инфаркт миокарда, хронична срчана инсуфицијенција и периферна васкуларна болест. Удео наведених коморбидитета приказан је графички, у наставку.

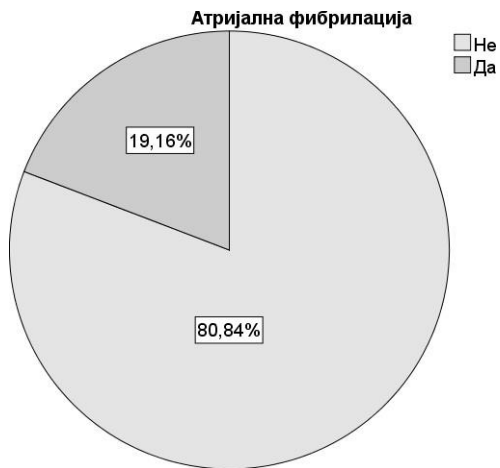


График 25. Расподела испитаника према постојању атријалне фибрилације

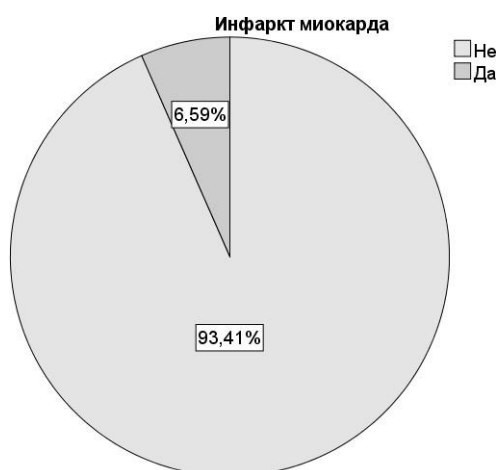


График 26. расподела испитаника у односу на инфаркт миокарда

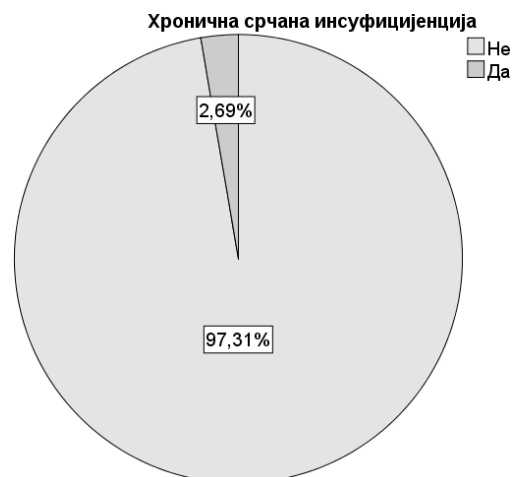


График 27. Расподела испитаника према постојању срчане инсуфицијенције



График 28. Расподела испитаника према присуству периферне васкуларне болести

Инфаркт мозга имало је 2,99% испитаника, а деменција је била присутна код укупно 4 пацијента, што је чинило 1,2% од укупног броја.

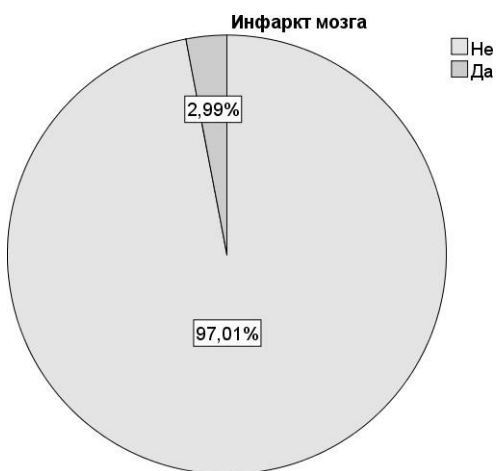


График 29. Расподела испитаника у односу на инфаркт мозга.

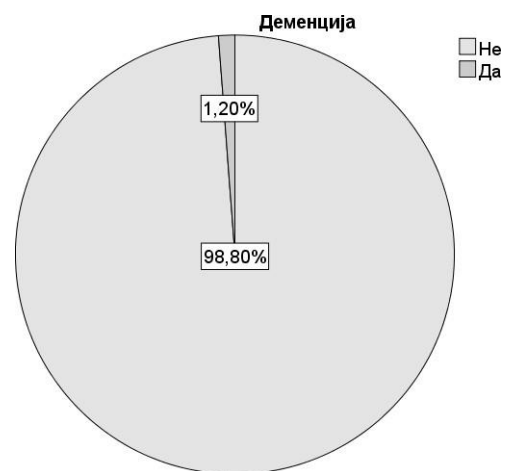


График 30. Расподела испитаника према постојању деменције

Од укупно 334 испитаника, хронична опструктивна болест плућа је била придружена болест код 5 пацијената (1,50%), а у сличном броју (код 6 пацијената) постојала је и болест везивног ткива.

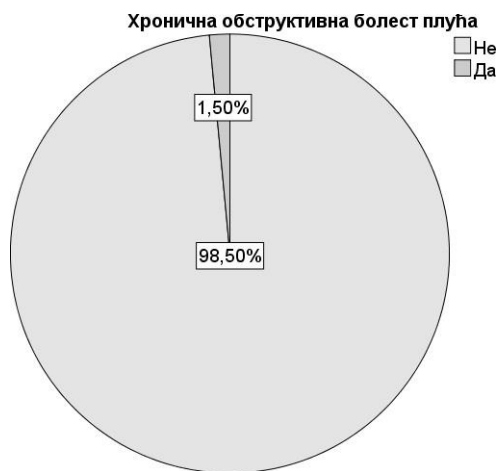


График 31. Расподела испитаника у односу на хроничну опструктивну болест плућа



График 32. Расподела испитаника у односу на болест везивног ткива

Пептички улкус имало је 15 пацијената од укупног броја, што је чинило 4,49%. Нико од пацијената није имао болест јетре.

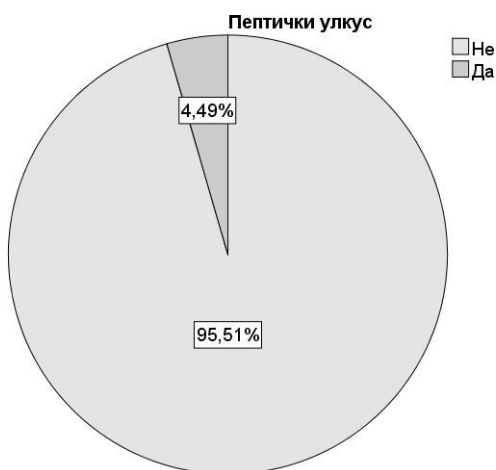


График 33. Расподела испитаника у односу на пептички улкус

Поред информација о самом постојању шећерне болести, испитаници су давали детаљније информације о виду лечења као и присуству компликација. Највећи број испитаника имао је шећерну болест која није била праћена компликацијама (16,47% од укупног броја испитаника).

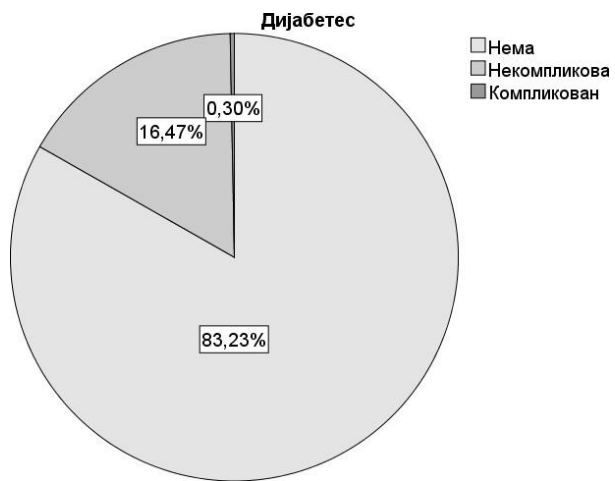


График 34. расподела испитаника према дијабетесу

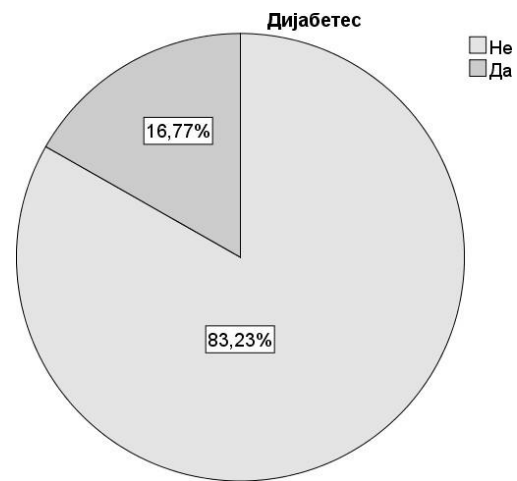


График 35. Расподела испитаника у односу на дијабетес

Хемиплегију је од укупног броја пацијената (334) имало 2 пацијента, а леукемију, остеопорозу и АИДС није имао ниједан пацијент.

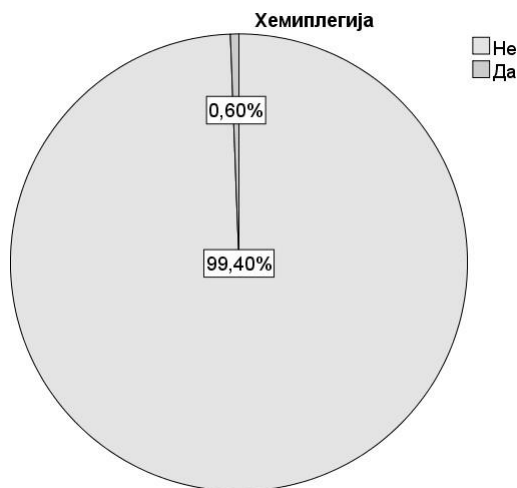


График 36. Расподела испитаника у односу на присуство хемиплегије

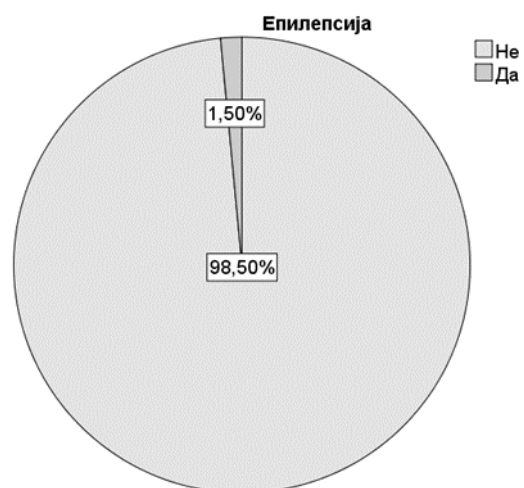


График 37. Расподела испитаника у односу на епилепсију

Од неуролошких поремећаја, епилепсију је имало 5 пацијената а неуродегенеративну болест- Паркинсонову болест, имало је 2 пацијента. Поред наведених неуролошких болести и стања, психијатријска дијагноза, која је потврђена и документована извештајем лекара са прописаном терапијом, била је присутна код 3 пацијента (0,90%).

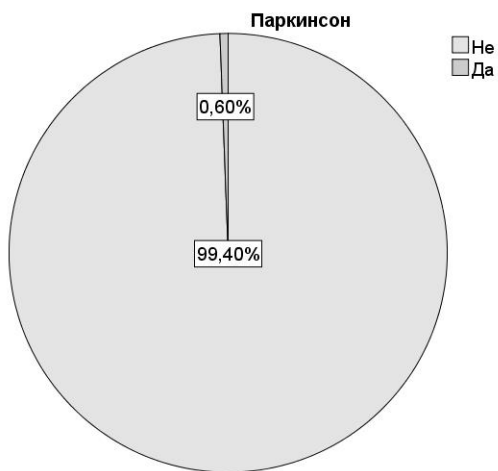


График 48. Расподела испитаника у односу на Паркинсонову болест

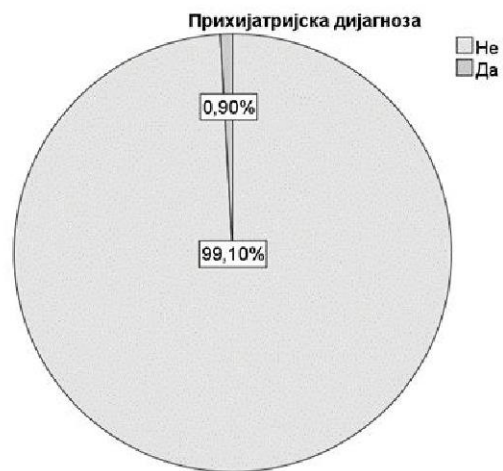


График 39. Расподела испитаника у односу на психијатријску дијагнозу

Инконтиненцију, као пратеће стање, имало је укупно 105 пацијената, што је према укупном броју пацијената чинило 31,44% и чинило друго по реду најчешће придружено стање или болест.

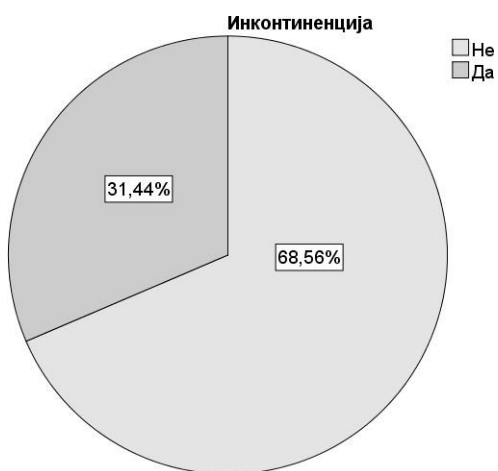


График 40. Расподела испитаника према постојању инконтиненције

Придружене болести	Да		Не	
	Број	Процент	Број	Процент
Хипертензија	233	69,76%	101	30,24%
Инконтиненција	105	31,44%	229	68,56%
Атријална фибрилација	64	19,16%	270	80,84%
Дијабетес	56	16,77%	278	83,23%
Инфаркт миокарда	22	6,59%	312	93,41%
Периферна васкуларна болест	15	4,49%	319	95,51%
Пептички улкус	15	4,49%	319	95,51%
Инфаркт мозга	10	2,99%	324	97,01%
Хронична срчана инсуфицијенција	9	2,69%	325	97,31%
Болести везивног ткива	6	1,80%	328	98,20%
ХОБП	5	1,50%	329	98,50%
Епилепсија	5	1,50%	329	98,50%
Деменција	4	1,20%	330	98,80%
Психијатријска дијагноза	3	0,90%	331	99,10%
Ангина пекторис	2	0,60%	332	99,40%
Хемиплегија	2	0,60%	322	99,40%
Паркинсон	2	0,60%	322	99,40%
Болест јетре	0	0%	324	100%
Леукемија	0	0%	324	100%
АИДС	0	0%	324	100%
Остеопороза	0	0%	324	100%
Тендонитис	0	0%	324	100%

Табела 6. Збирна табела присутних коморбидитета

Од коморбидитета, као најчесталији издвојили су се хипертензија (69,76%), инконтиненција (31,44%), атријална фибрилација (19,16%), дијабетес (16,77%) и инфаркт миокарда (6,59%). Остали коморбидитети имају учесталост испод 5%.

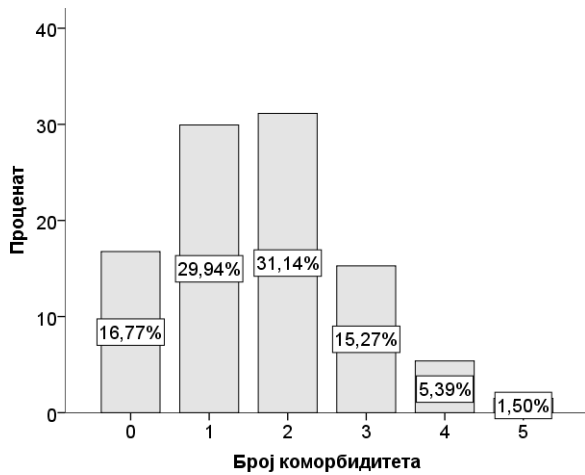


График 41. Распредела пацијената према броју коморбидитета

Највише пацијената има по једну (29,94%) или две (31,14%) придружене болести. Преко 80% пацијената није имало хоспитализацију у последњих годину дана. Од оних пацијената који су били хоспитализовани, највише њих (17,37%) је било хоспитализовано само једном.

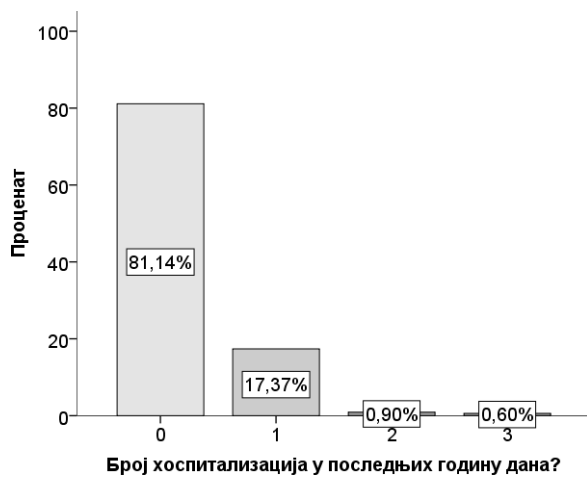


График 42. Распредела према броју хоспитализација у последњих годину дана



График 43. Распредела у односу на хоспитализацију у последњих годину дана

Због боље прегледности, пацијенти су подељени у две групе, у односу на то да ли су или нису били хоспитализовани у последњих годину дана. Као што је већ речено, преко 80% њих није било хоспитализовано у последњих годину дана.

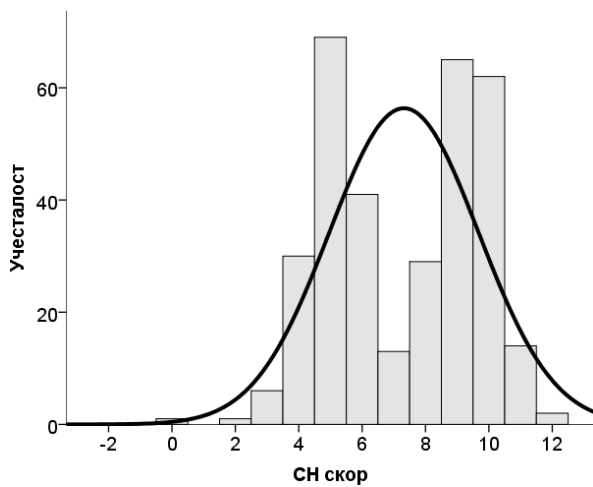


График 44. Расподела пацијената у односу на Charlston score

Вредност *Charlson score* кретала се у границама од 0 до 12, при чему је просечна вредност износила $7,32 \pm 2,36$.

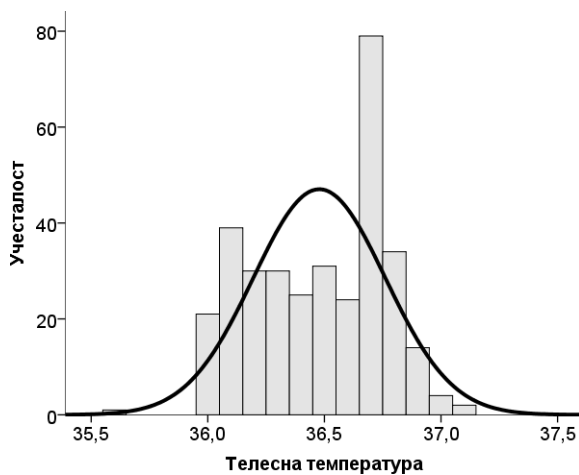


График 45. Расподел испитаника у односу на телесну температуру

Телесна температура пацијената кретала се у границама од 35,6 до 37,1, при чему је просечна вредност телесне температуре износила $36,5 \pm 0,3$. Овакав резултат указује на то да пацијенти нису имали повишену телесну температуру.

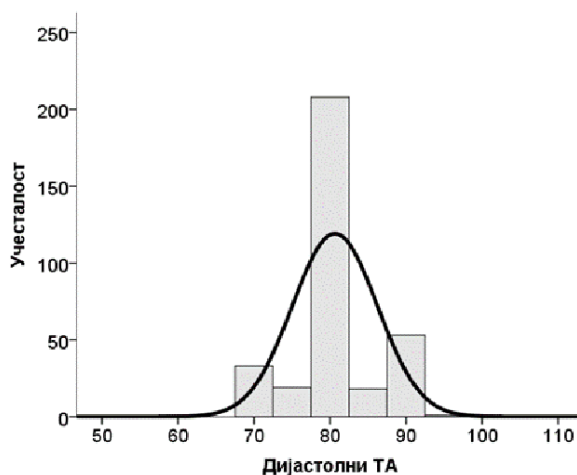
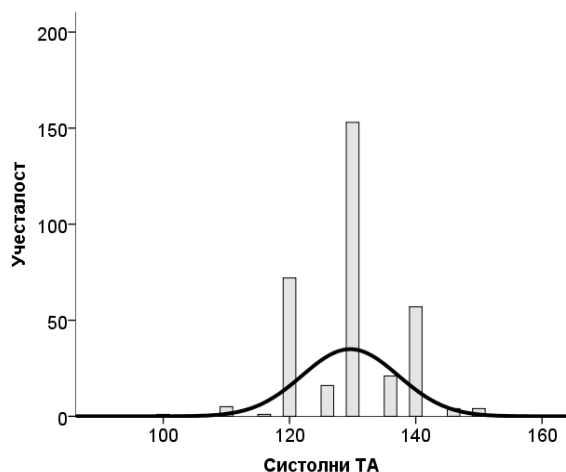


График 46. расподела испитаника у односу на вредност систолног притиска

График 47. Расподела испитаника у односу на дијастолног притиска

Вредност систолног притиска кретала се у границама од 100 до 150 mmHg, при чему је просечна вредност износила 130 ± 8 милиметара живиног стуба. Вредност дијастолног притиска кретала се у границама од 60 до 100, при чему је просечна вредност износила 81 ± 6 милиметара живиног стуба. Код свих пацијената је патохистолошки верификован аденокарцином.

4.2. Карактеристике популације у односу на карцином простате

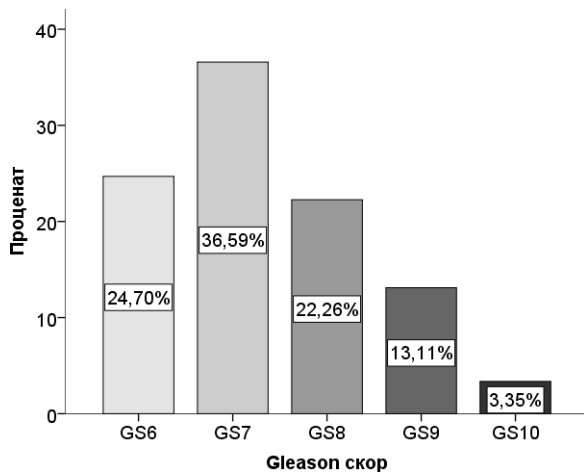


График 48. Распредела испитаника у односу на вредност Gleason score

У односу на *Gleason score*, било је највише пацијената (36,59%) са GS 7.

Вредност иницијалног ПСА кретала се у границама од 0,9 до 2142, при чему је просечна вредност износила $95,8 \pm 210,4$. Због великих одступања као и због боље прегледности, вредност иницијалног ПСА приказана је по категоријама и највише пацијената (57,89%) има вредност преко 20.

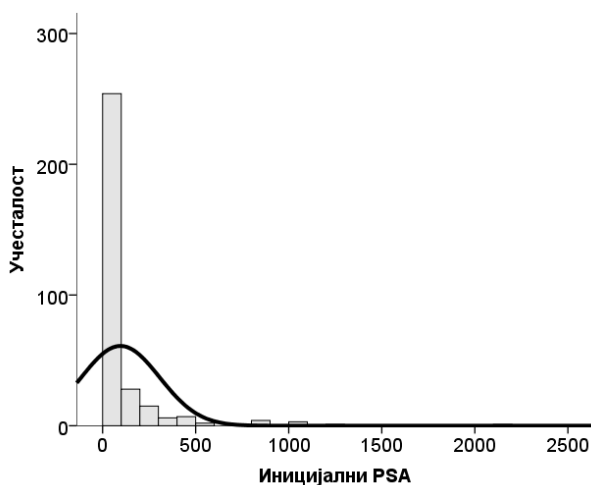


График 49. Распредела испитаника према иницијалној ПСА

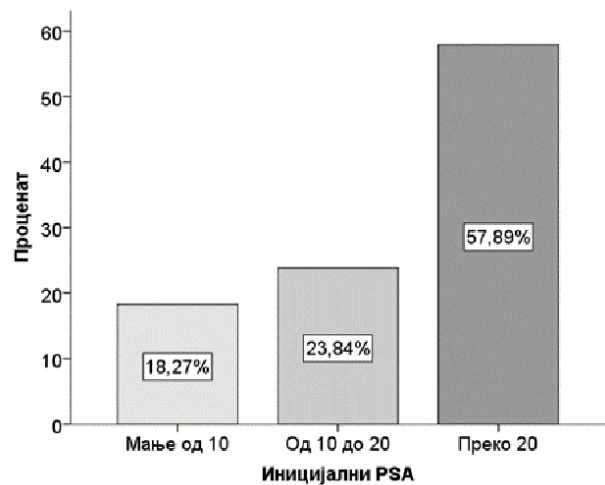


График 50. Подела пацијената по групама у односу на вредност ПСА

У односу на туморски волумен, највише је пацијената (74,32%) са више од 30% туморског волумена.

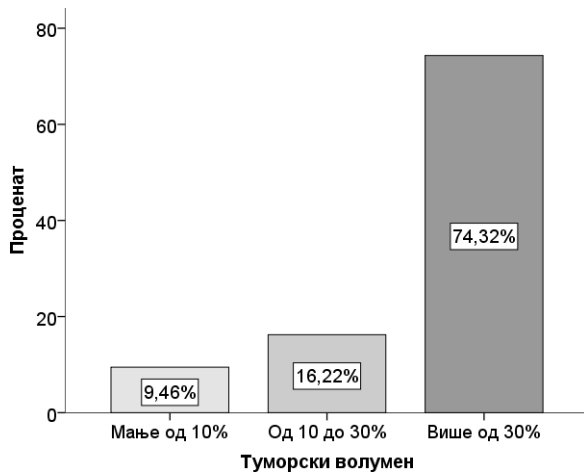


График 51. Расподела пацијената према туморском волумену у биоптату

У односу на стадијум, највише је пацијената (49,55%) са неметастатским стадијумом. У односу на постојање кастрационе резистенције, 83,55% пацијената је у хормон сензитивној фази болести.

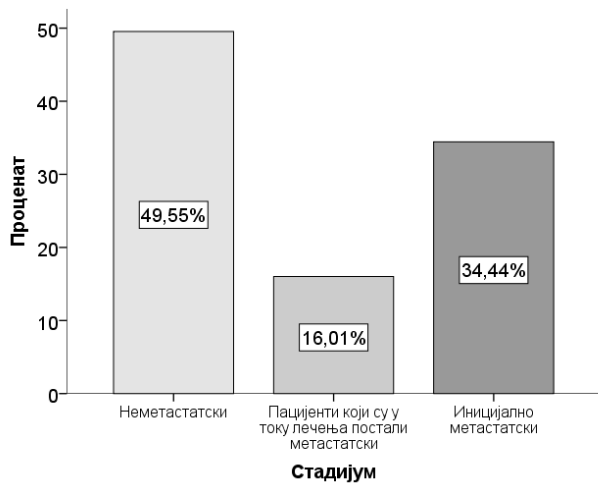


График 52. Расподела пацијената у односу на стадијум болести График 53. Расподела испитаника у односу на постојање кастрационе резистенције

У односу на локализацију тумора, највише је пацијената (63,95%) код којих постоји дисеминација на коштани систем (радиолошки верификована).

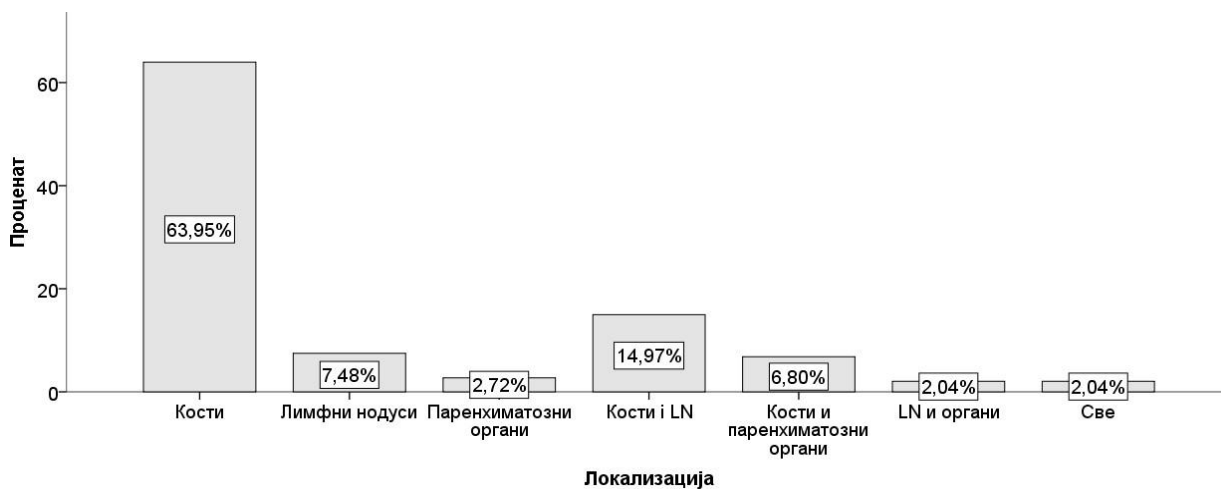


График 54. Дистрибуција пацијената према локализацији метастаза

Код преко 90% пацијената није било присуства других тумора.

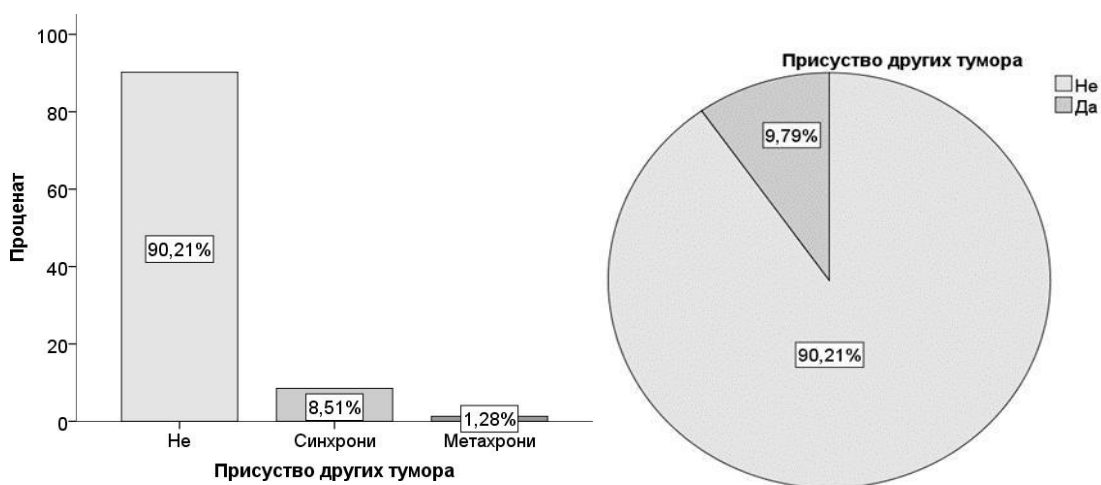


График 55. Расподела пацијената у односу на присуство других тумора (синхроних и метахроних)

График 56. Расподела испитаника према присуству других тумора

Време које је протекло од постављања дијагнозе кретало се и до 32 године, при чему је просечна вредност износила $3,8 \pm 4$ године.

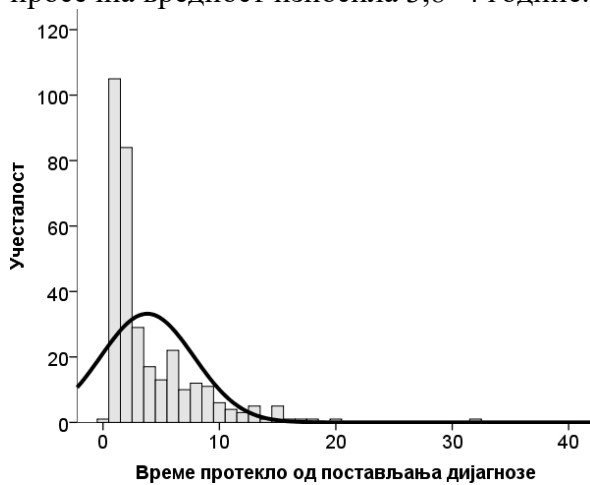


График 57. Распредела испитаника према времену протеклом од постављања дијагнозе

Сви пацијенти подељени су у групе у зависности од тога да ли су имали неку хируршку интервенцију која је била последица дијагностиковане малигне болести. У обзир су узете интервенције и операције као што су трансуретрална ресекција простате, радикална простатектомија, хируршка кастрација. Највећи број пацијената, 87,88% није имало ниједну хируршку интервенцију.

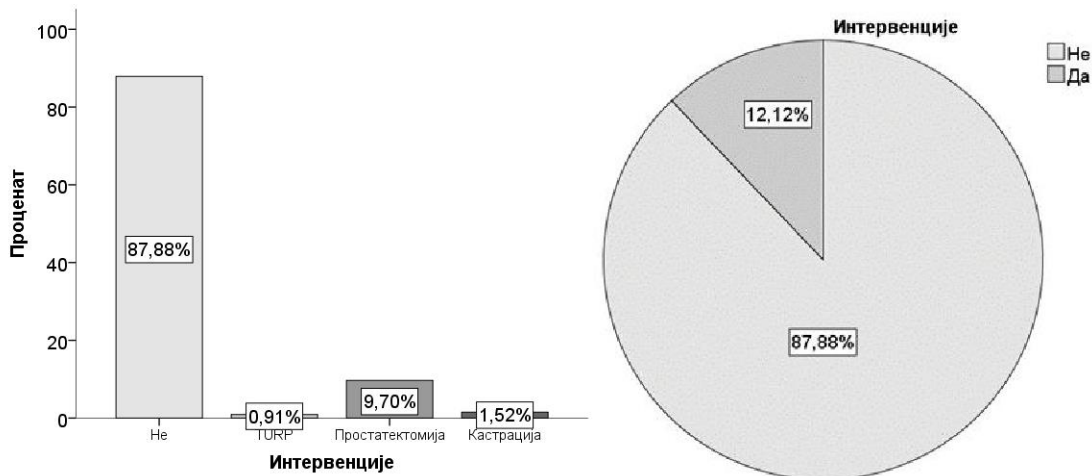


График 58. Распредела испитаника према хируршким интервенцијама које су учињене

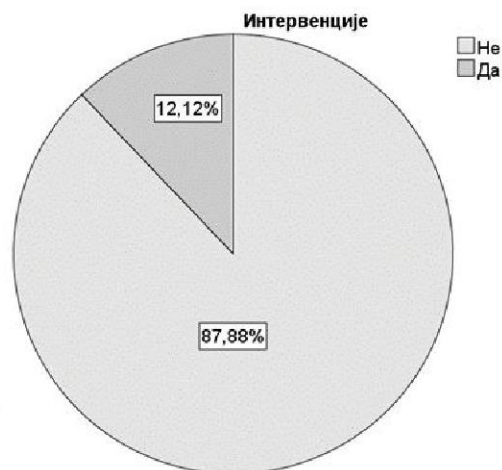


График 59. Распредела испитаника у односу на хируршку интервенцију

Више од половине (58%) пацијената имало је неки вид радиотерапије као облик лечења карцинома простате. Највећи број пацијената имао је радикалну зрачну терапију (51,84%), а код врло малог броја пацијената спроведена је постоперативна (3,37%) и „salvage“ (2,76%) зрачна терапија простате.

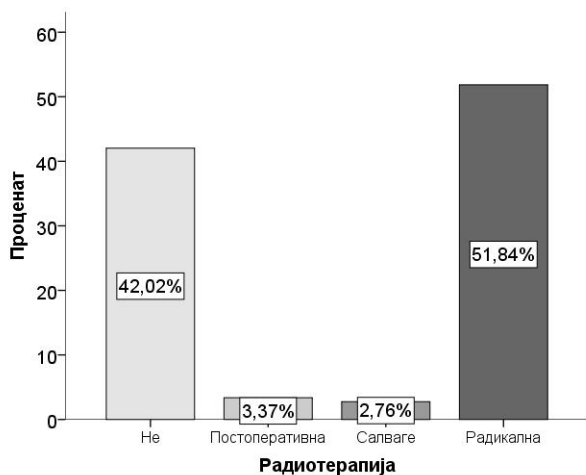


График 60. Расподела пацијената у односу на тип радиотерапије

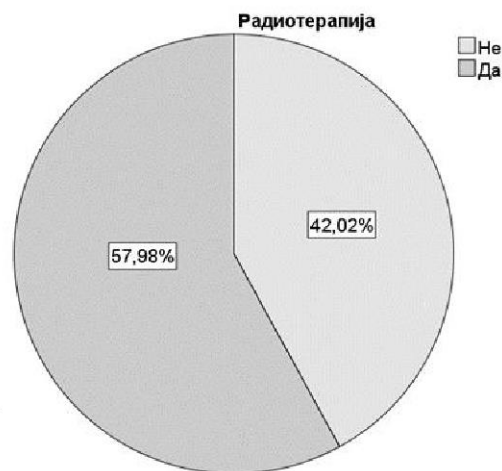


График 61. Расподела пацијената у односу на радиотерапију спроведене

Највећи број испитаника био је на андроген депривационој терапији у виду LHRH аналога. Највећи проценат међу њима (47,89%) је андроген депривациону терапију добијао као део лечења дисеминоване, метастатске болести. Од свих пацијената који су добијали LHRH аналог, за метастатску болест, највећи проценат је био пацијената код којих је наведена терапија била континуирана (97,03%).

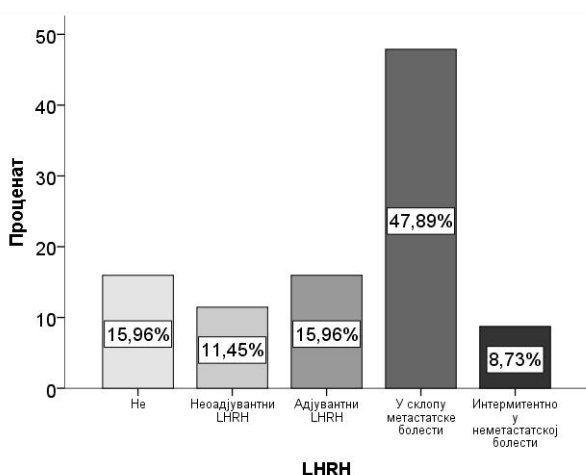


График 62. Расподела пацијената у односу на режим спровођења LHRH аналога

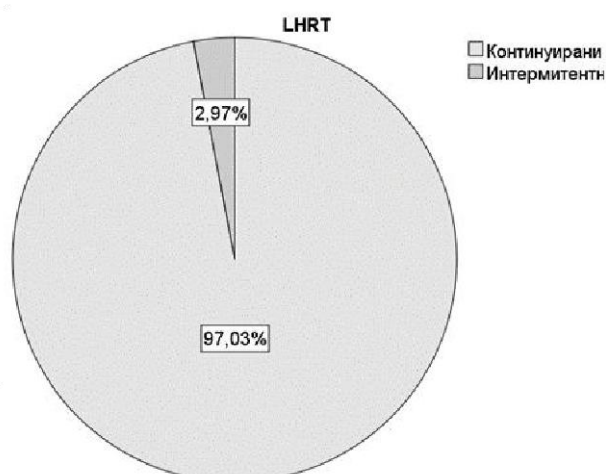


График 63. Расподела пацијената у односу на континуитет примене LHRH анализа

Пацијенти су подељени у групе у зависности од тога колико су имали терапијских линија до момента попуњавања упитника. Притом је првом линијом лечења сматрана примена LHRH аналога било у неoadјувантном и адјувантном приступу код локализованих и локорегионално узнапредовалих облика карцинома простате. Поред тога код пацијената који су већ при иницијалној презентацији болести имали дисеминовану болест, првом линијом је сматрана примена LHRH аналога у метастатском хормон сензитивном карциному простате. Друга терапијска линија била је примена АРТА лекова (абиратерон или ензалутамид), док је трећа линија била примена хемиотерапије (доцетаксел-а) а након тога и кабазитаксел-а у четвртој линији. Примена АРТА лекова и примена хемиотерапије (доцетаксел-а), опционо је могла бити или друга или трећа линија у зависности од одлуке клиничара. Наведена терапија је према актуелним индикацијама РФЗО примењивана у метастатској кастрационо-резистентној фази болести. Број терапијских линија кретао се до 4, али је највећи проценат пацијената (86,48%) са једном терапијском линијом, то јест LHRH аналогом.

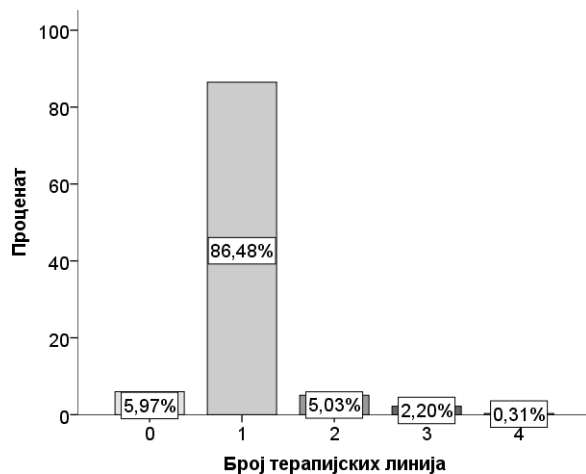


График 64. Расподела пацијената према броју терапијских линија.

Преко 90% пацијената није примало хормонску терапију у виду АРТА лекова. Од оних пацијената код који је ова терапија примењивана, највећи број пацијената је терапију добијао у пре-доцетакселском приступу (4,56%) док је мањи број (1,52%) абиратерон или ензалутамид добио након хемиотерапије.

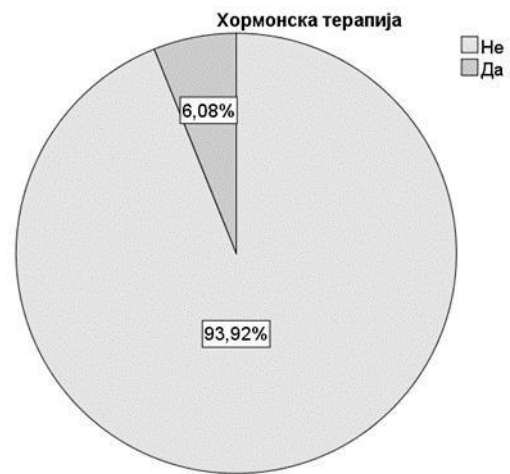
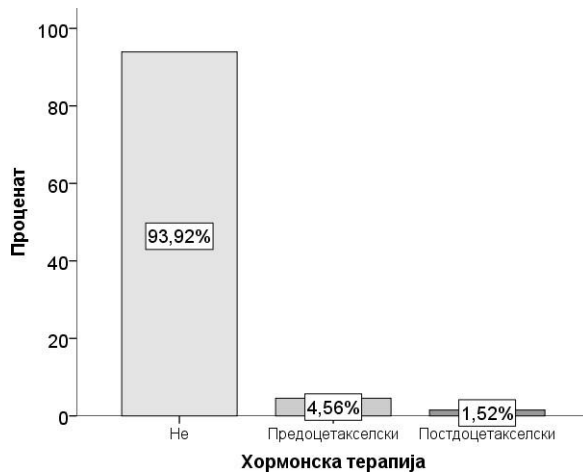


График 65. Расподела пацијената у односу на примену секундарне хормонске терапије

График 66. Расподела испитаника у односу на хормонску терапију

Број терапијских опција у метастатском режиму кретао се до 4. У анализу су укључени пацијенти који су имали и хормон сензитивни и кастрационо резистентни дисеминовани облик болести. Највећи проценат пацијената (79,89%) је имао само једну терапијску линију, у моменту попуњавања упитника и то је била андроген депривациона терапија.

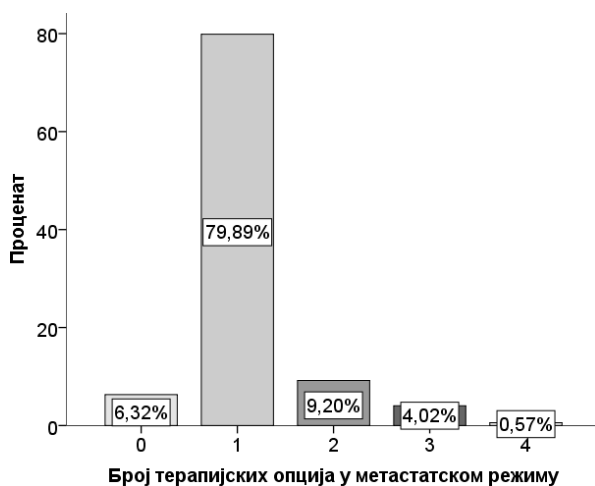


График 67. Расподела пацијената према броју терапијски линија у метастатском режиму

4.3. Најчешће неодговарајуће прописани лекови узимајући у обзир MAI критеријуме

Међу популацијом пацијената који су чинили студијски узорак, укупан број прописаних лекова био је 1415, а просечан број прописаних лекова по пацијенту био је $4,29 \pm 2,4$. Средња вредност MAI по пацијенту била је 2 у рангу од 0-38. Просечни MAI score по пацијенту био је $4,44 \pm 6,325$. Код 132 случаја прописаних лекова (што 9% од укупног броја), доза лека није била адекватна. Највећи број потенцијално неадекватно прописаних лекова био је из групе блокатора алфа адренергичких рецептора, антидијароика, инхибитора 5 алфа редуктазе, анксиолитика, док су друге групе лекова биле заступљене у мањој мери. Код 7% случајева примењених лекова у нашој студијској популацији, лекови су прописивани без јасне индикације. У истом проценту, примењен је лек чији је постигнут бенефит оправдао употребу иако није био у оквиру свог индикативног поља. У нашем истраживању уочено је код 231 случаја прописаног лека (16%) да се ради о неадекватним трошковима прописивања. У наставку су приказани резултати, табеларно. Приказан је понаособ сваки MAI критеријум, а лекови су разврстани према одговарајућим класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
Генитоуринарни систем и полни органи	
Уролошки лекови G04C	76
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	70
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	6
Алиментарни тракт и метаболизам	
Антидијароични, микроорганизми A07F	12
Калијум A12B	1
Инхибитор протонске пумпе A02B	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	2
Антиандрогени L02B	1
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
Нервни систем	
Анксиолитици N05B	3
Лекови за терапију деменције N06D	1
Лекови против вертига N07C	1
Кардиоваскуларни систем	
Диуретици C03	1
Антихипертензивни C02	1
Хормонски препарати за системску примену	1
Кортикостероиди, глукокортикоиди	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
Укупно	101

Табела 7. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова по критеријуму ИНДИКАЦИЈА

Класа / Група лекова	Број
Генитоуринарни систем и полни органи	
Уролошки лекови G04C	76
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	70
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	6
Алиментарни тракт и метаболизам	
Антидијароични, микроорганизми A07F	12
Калијум A12B	1
Инхибитор протонске пумпе A02B	1
Орални антидијабетици A10B	2
Нервни систем	
Анксиолитици N05B	3
Лекови за терапију деменције N06D	1
Лекови против вертига N07C	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	2
Антиандрогени L02B	1
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
Кардиоваскуларни систем	
Диуретици C03	1
Антихипертензивни C02	1
Респираторни систем	
Лекови који се примењују у опструктивној плућној болести	1
Хормонски препарати за системску примену	1
Кортикостероиди, глукокортикоиди	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
Мишићно-костни систем	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	1
Укупно	105

Табела 8. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова према критеријуму ЕФЕКТИВНОСТ, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
<i>Генитоуринарни систем и полни органи</i>	
Уролошки лекови G04C	79
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	73
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	6
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Антидијароични, микроорганизми A07F	20
Калијум A12B	1
Инхибитор протонске пумпе A02B	1
Орални антидијабетици A10B	9
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	3
Лекови за терапију деменције N06D	1
Лекови против вертига N07C	1
Аналгетици N02	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	2
Антиандрогени L02B	1
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Диуретици C03	1
Антихипертензивни C02	1
Лекови у терапији болести срца C01	5
Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем C09	1
Блокатори бета адренергичких рецептора C07	2
<i>Респираторни систем</i>	
Лекови у терапији опструктивне плућне болести	1
Хормонски препарати за системску примену	1
Кортикостероиди, глукокортикоиди	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	1
Укупно	132

Табела 9. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – АДЕКВАТНА ДОЗА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Антидијароични, микроорганизми А07F	1
Орални антидијабетици А10В	4
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	3
Аналгетици N02B	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	1
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензивни C02	1
Лекови у терапији болести срца C01	6
Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем C09	2
<i>Респираторни систем</i>	
Лекови у терапији опструктивне плућне болести	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	1
Укупно	22

Табела 10. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – АДЕКВАТНА ДИРЕКЦИЈА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Орални антидијабетици А10В	1
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	1
Аналгетици N02B	10
Антинеопластични и имуномодулатори L02	2
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02А	1
Хормонски антагонисти и сродни лекови	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензиви C02	1
Лекови који делују на ренин- ангиотензин систем C09	2
Блокатори калцијумских канала C08	7
Блокатори бета адренергичких рецептора	3
<i>Респираторни систем</i>	
Лекови у терапији опструктивне плућне болести	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоици Р01А	1
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	1
Укупно	30

Табела 11. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ПРАКТИЧНА ДИРЕКЦИЈА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Орални антидијабетици А10В	1
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	14
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	14
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензивни C02	1
Блокатори бета адренергичких рецептора C07	1
Лекови који смањују липиде у серуму C10	1
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Препарати за лечење гихта M04	1
Хормонски препарати за системску примену (искључујући полне хормоне и инсулин)	1
Терапија штитне жлезде	1
Укупно	22

Табела 12. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ЛЕК-БОЛЕСТ ИНТЕРАКЦИЈА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Орални антидијабетици А10В	13
Калијум А12В	1
Лекови у дијабетесу мелитусу А10А	3
<i>Крв и крвотворни органи</i>	
Антитромботичка средства В01	1
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	5
Аналгетици N02	11
Антиепилептици N03	4
Психоаналептици N06	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	1
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02А	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензивни С02	1
Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем С09	7
Блокатори калцијумских канала С08	1
Блокатори бета адренергичких рецептора С07	1
Диуретици С03	3
<i>Респираторни систем</i>	
Лекови у терапији опструктивне плућне болести R03	2
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични Р01А	1
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови М01	2
Укупно	58

Табела 13. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ЛЕК-ЛЕК ИНТЕРАКЦИЈА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
Генитоуринарни систем и полни органи	
Уролошки лекови G04C	2
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	1
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	1
Алиментарни тракт и метаболизам	
Орални антидијабетици A10B	1
Калијум A12B	1
Нервни систем	
Анксиолитици N05B	2
Антинеопластични и имуномодулатори L02	2
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
Кардиоваскуларни систем	
Антихипертензивни C02	1
Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем C09	1
Блокатори бета адренергичких рецептора C07	2
Антипаразитни лекови	1
Антопротозоични P01A	1
Мишићно-костни систем	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	1
Укупно	14

Табела 14. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ДУПЛИКАЦИЈА ЛЕКОВА, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
Генитоуринарни систем и полни органи	111
<i>Уролошки лекови G04C</i>	
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	105
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	6
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Антидијароични, микроорганизми A07F	15
Калијум A12B	1
Лекови за поремећај ацидитета A02B	5
Орални антидијабетици A10B	3
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	13
Лекови за терапију деменције N06D	1
Антиепилептици N03	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	35
Антиандрогени L02B	34
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензивни C02	1
Лекови који делују на ренин- ангиотензин систем C09	2
Блокатори бета адренергичких рецептора C07	2
Блокатори калцијумских канала	1
Хиполипемички C10	2
Хормонски препарати за системску примену	1
Кортикостероиди, глукокортикоиди	1
Антипаразитни лекови	2
Антопротозоични P01A	2
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	4
Лекови за лечење гихта M04	1
<i>Антиинфективни лекови за системску примену</i>	
Антибактеријски лекови J01	5
Укупно	206

Табела 15. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ТРАЈАЊЕ ТЕРАПИЈЕ, разврстано по класама и групама лекова.

Класа / Група лекова	Број
Генитоуринарни систем и полни органи	111
<i>Уролошки лекови G04C</i>	
Антагонисти алфа-адренергичких рецептора	105
Инхибитори 5 алфа редуктазе-5	6
<i>Алиментарни тракт и метаболизам</i>	
Антидијароични, микроорганизми A07F	28
Калијум A12B	1
Лекови за поремећај ацидитета A02B	3
Орални антидијабетици A10B	8
<i>Нервни систем</i>	
Анксиолитици N05B	12
Лекови за терапију деменције N06D	1
Антиепилептици N03	1
Аналгетици N02	1
Остали лекови N07	1
Антинеопластични и имуномодулатори L02	35
Антиандрогени L02B	34
Аналози хормона који ослобађају гонадотропин L02A	1
<i>Кардиоваскуларни систем</i>	
Антихипертензивни C02	1
Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем C09	3
Блокатори бета адренергичких рецептора C07	3
Блокатори калцијумских канала C08	1
Хиполипемички C10	2
Диуретици C03	1
Лекови у терапији болести срца C01	3
Хормонски препарати за системску примену	1
Кортикостероиди, глукокортикоиди	1
Антипаразитни лекови	2
Антопротозоични P01A	2
<i>Мишићно-костни систем</i>	
Нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови M01	4
Лекови за лечење гихта M04	1
<i>Антиинфективни лекови за системску примену</i>	
Антибактеријски лекови J01	5
<i>Респираторни систем</i>	

Лекови у терапији опструктивне плућне болести R03	1
Крв и крвотворни органи	
Антитромботичка средства B01	1
Укупно	231

Табела 16. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова – ТРОШКОВИ ТЕРАПИЈЕ, разврстано по класама и групама лекова.

Број прописаних лекова код пацијената

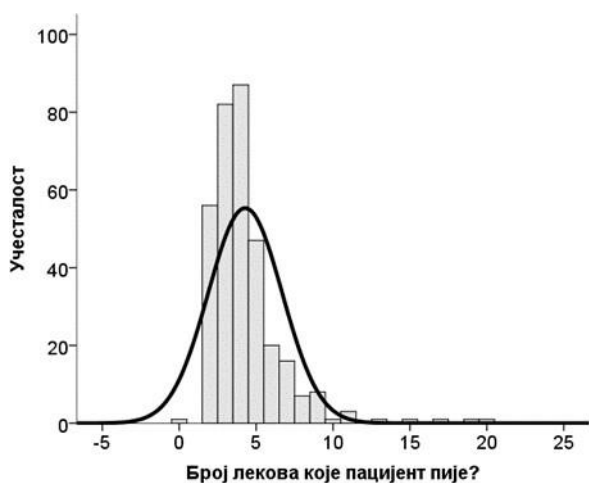


График 68. Расподела пацијената према броју лекова које пије

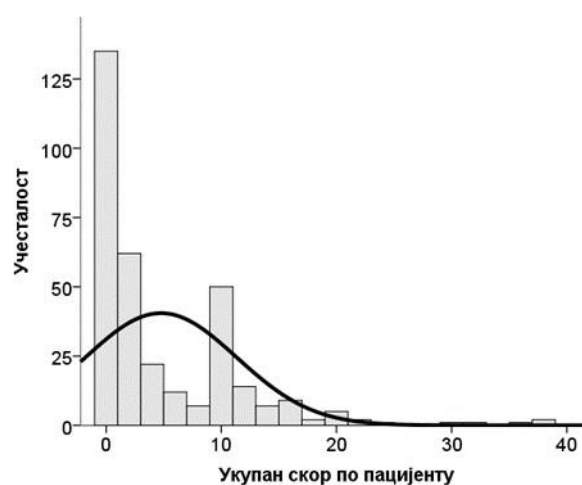


График 69. Расподела пацијент укупног MAI сора

Пацијенти су у својој терапији имали чак и до 20 лекова али је просечан број лекова по пацијенту износио $4,3 \pm 2,4$ лека. Вредност MAI сора кретала се у границама од 0 до 38, при чему је просечна вредност сора износила $4,77 \pm 6,56$.

4.4. Анализа фактора повезаних са већим бројем прописаних лекова

Применом Колмогоров-Смирнов теста нормалности спровели смо анализу нормалности расподеле за нумеричке променљиве: старост, телесна тежина, телесна температура, систолни ТА, дијастолни ТА, иницијални ПСА, време протекло од постављања дијагнозе, број лекова које пацијент пије, укупан скор по пацијенту) и добили резултат да ниједна од ових променљивих не прати нормалну расподелу. Из тог разлога у даљој анализи биће примењени непараметарски тестови значајности.

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistic	df	Sig.
Старост	,056	319	,018
Телесна тежина	,097	319	,000
Чарлсон скор коморбидитета	,193	319	,000
Телесна температура	,181	319	,000
Систолни ТА	,242	319	,000
Дијастолни ТА	,322	319	,000
Иницијални PSA	,326	319	,000
Време протекло од постављања дијагнозе	,248	319	,000
Број лекова које пацијент пије?	,226	319	,000
Укупан скор по пацијенту	,254	319	,000

Табела 17. Калмогоров-Смирнов тест

4.5. Анализа фактора који су имали утицај на повишени MAI score

За анализу MAI скорa у односу на остале променљиве примењен је Ман-Витнијев У тест у случају да је категоријска променљива имала само два одговора, Крускал-Волисов тест у случају да је категоријска променљива имала више од два одговора и метод линеарне корелације и регресије за случај да се радило о нумеричкој променљивој. Резултати ове анализе приказани су у табелама (болдирано у табели значи да има статистичку значајност).

MAI скор	Статистика теста / Коефицијент корелације	Број степени слободе / Број случајева	Значајност
Старост	-0,062	333	0,260
Старосне групе	1,858	3	0,602
Телесна тежина	0,057	333	0,299
Степен образовања	3,828	7	0,799
Статус пушача	0,250	1	0,617
Број цигарета дневно	0,679	2	0,712
Пушачки стаж	0,019	55	0,890
Алкохол	2,346	1	0,126
Број пића дневно	-0,002	191	0,973
Кафа	0,064	1	0,800
Број кафа дневно	0,949	2	0,622
Колико дуго конзумирате кафу?	-0,178	276	0,003
Алергија	0,708	1	0,400
Нежељени ефекти	2,297	1	0,130

Број лекара који су прописивали терапију	0,053	333	0,331
Болови	1,547	1	0,214
Хипертензија	0,882	1	0,348
Инконтиненција	0,720	1	0,396
Атријална фибрилација	0,373	1	0,541
Дијабетес	2,936	1	0,087
Инфаркт миокарда	1,389	1	0,239
Број коморбидитета	3,637	3	0,303
Хоспитализација	0,632	1	0,427
ЦХ скор	-0,212	332	0,000
Телесна температура	0,090	333	0,102
Систолни ТА	-0,020	333	0,714
Дијастолни ТА	0,025	333	0,652
Глеасон скор	3,639	4	0,457
Иницијални ПСА	-0,049	321	0,380
Иницијални ПСА	1,839	2	0,399
Туморски волумен	4,943	2	0,084
Стадијум	15,535	2	0,000
Кастрационорезистентни метастатски	0,169	1	0,681
Локализација	8,344	6	0,214
Присуство других тумора	1,529	1	0,216
Време од постављања дијагнозе	-0,090	332	0,102
Интервенције	19,528	1	0,000
Радиотерапија	6,518	1	0,011
ЛХРХ	21,066	4	0,000
ЛХРХ	4,384	1	0,036
Број терапијских линија	-0,094	317	0,094
Хормонска терапија	5,074	1	0,024
Број терапијских опција у мета режиму	-0,057	174	0,453
Број лекова	0,374	332	0,000

Табела 18. Резултати анализе MAI скорa

Применом Ман-Витнијевог У теста, Крускал-Волисовог теста и метода линеарне корелације и регресије утврђено је да постоји значајна разлика или повезаност MAI скорa у односу на следеће променљиве: дужина конзумирања кафе, Чарлсон скор коморбидитета, стадијум, интервенције, радиотерапија, LHRH, хормонска терапија и број лекова. Графички приказ добијених резултата дат је на Графиконима.

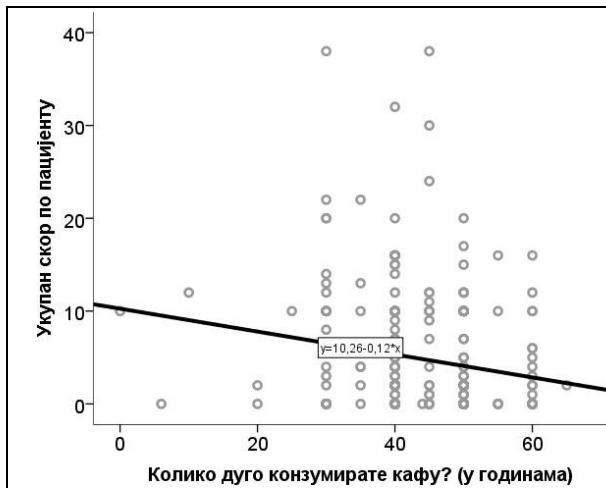


График 70. Расподела испитаника у односу на дужину конзумирања кафе

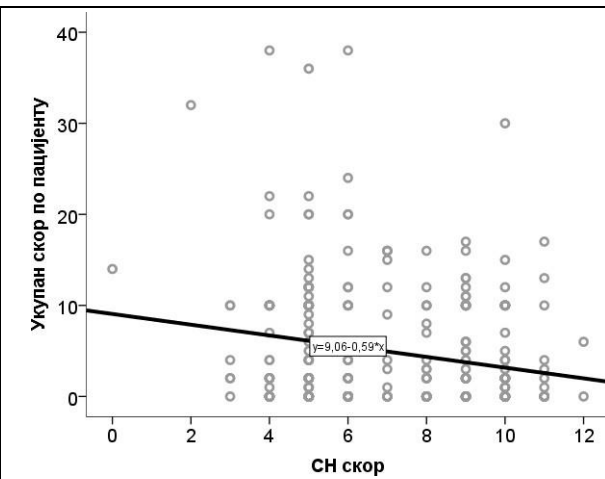


График 71. Расподела испитаника у односу на Charlston score

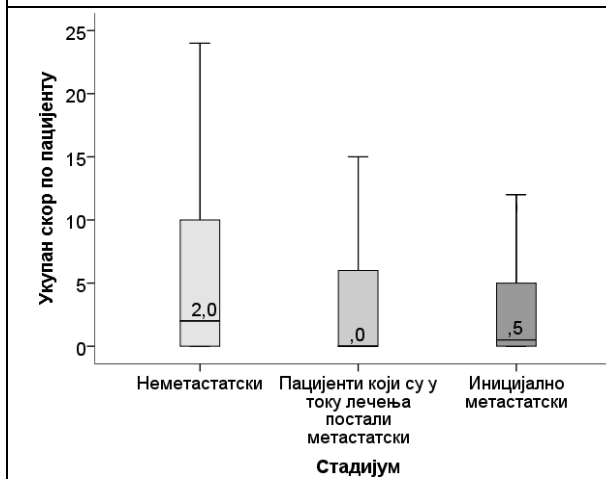


График 52. Расподела испитаника у односу на дисеминацију болести

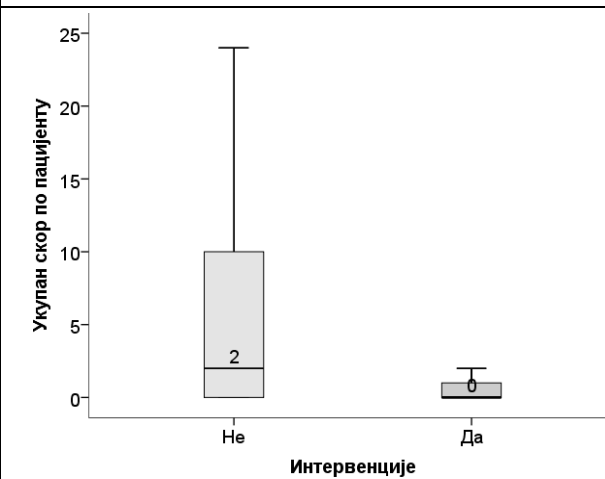


График 73. Расподела испитаника у односу на учинјену хируршку интервенцију

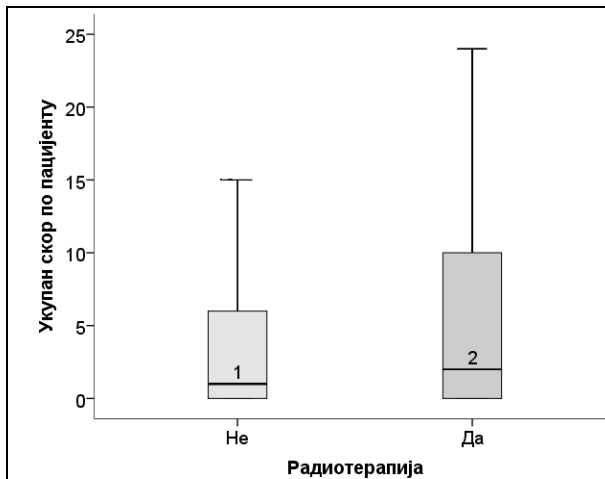


График 74. Расподела испитаника у односу на спроведену радиотерапију

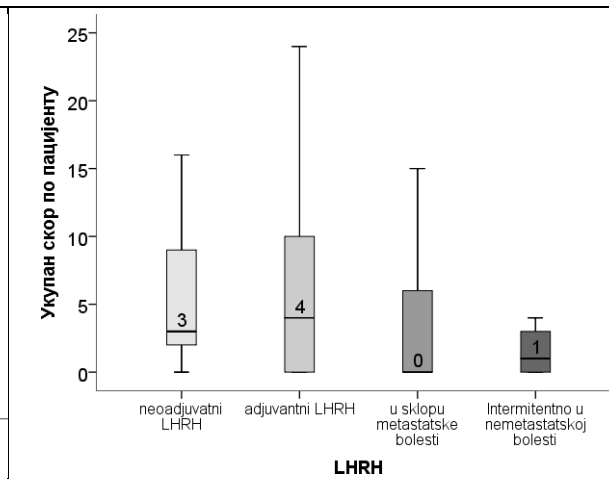


График 75. Расподела испитаника у односу на тип LHRH аналога

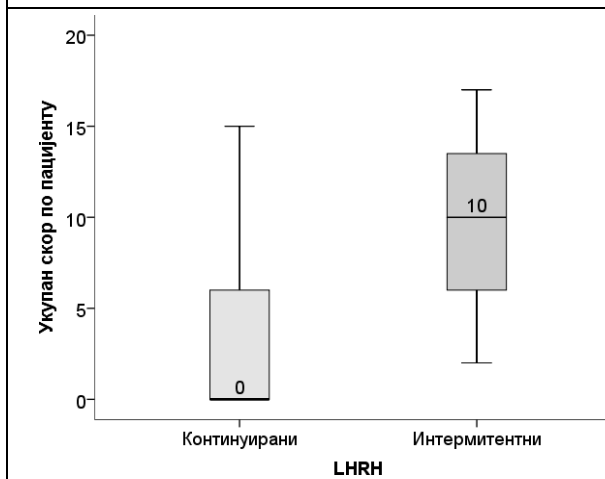


График 76. Расподела испитаника у односу на начин примене LHRH аналога

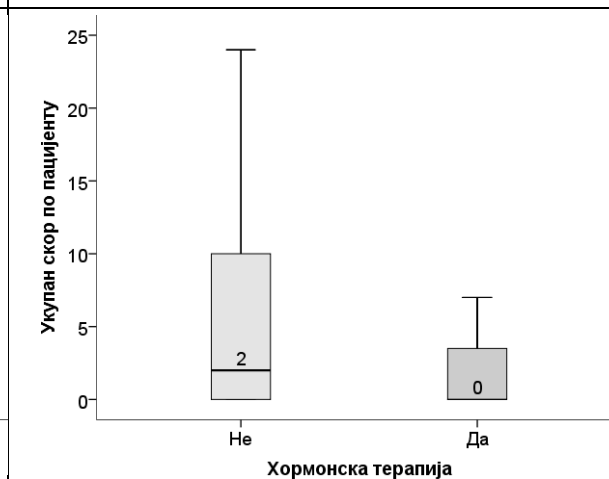


График 77. Расподела испитаника у односу на постојање секундарне хормонске терапије

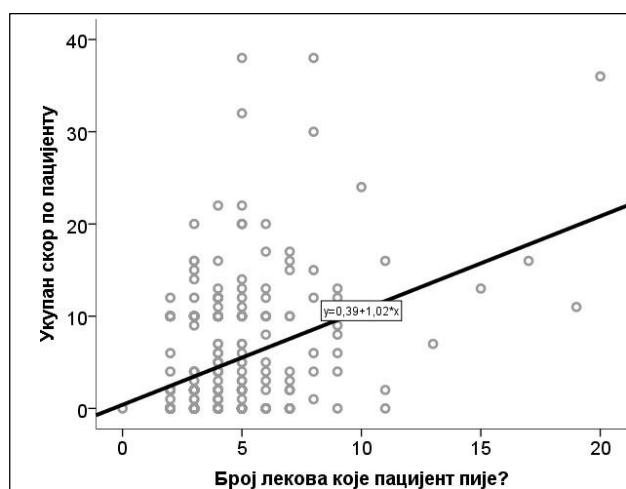


График 78. Дистрибуција испитаника у односу на број лекова који узимају

Са Графикона се јасно уочава да је вредност *MAI* скорa већа код испитаника који су у краћем временском периоду конзумирали кафу, код пацијената са већим вредностима Чарлсон скорa и код пацијената који пију више лекова. Такође, вредност *MAI* скорa је значајно већа код пацијената са неметастатским стадијумом, који нису имали интервенције, који јесу имали радиотерапију, са адјувантним LHRH, са интермитентним LHRH и код пацијената који нису примали хормонску терапију.

Како би утврдили која од наведених променљивих има највећи јединствени утицај на *MAI* скор, примењена је стандардна вишеструка регресија. Наш предикторски модел објашњава 28,7% варијансе *MAI* скорa и достиже статистичку значајност ($p=0,000$).

Значајан утицај на *MAI* скор имају интервенције, неoadјувантни ЛХРХ, интермитентно у неметастатској болести ЛХРХ, хормонска терапија и број лекова које пацијент пије. Међутим, највећи јединствени статистички значајан утицај на *MAI* скор има број лекова које пацијент пије ($p=0,000$; $\beta=0,381$).

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	(Constant)	7,473	4,536		1,648	,101
	Колико дуго конзумирате кафу? (у годинама)	-,075	,040	-,107	-1,879	,061
	СН скор	-,430	,228	-,154	-1,886	,060
	Неметастатски	1,871	3,817	,143	,490	,624
	Пацијенти који су у току лечења постали метастатски	3,996	3,944	,223	1,013	,312
	Иницијално метастатски	2,252	3,887	,163	,579	,563
	Интервенције	-3,694	1,177	-,184	-3,138	,002
	Радиотерапија	-,119	,937	-,009	-,126	,899
	Неoadјувантни	-3,406	1,416	-,165	-2,406	,017
	Адјувантни	-,236	1,332	-,013	-,177	,860
	У склопу метастатске болести	-3,429	1,758	-,261	-1,951	,052
	Интермитентно у неметастатској болести	-3,098	1,508	-,133	-2,054	,041

Хормонска терапија	-3,435	1,545	-,125	-2,223	,027
Број лекова које пацијент пије?	1,041	,150	,381	6,948	,000

Табела 19.Преглед фактора који су имали највећи утицај на MAI score

За анализу броја лекова које пацијент користи у односу на остале променљиве примењен је Ман-Витнијев У тест у случају да је категоријска променљива имала само два одговора, Крускал-Волисов тест у случају да је категоријска променљива имала више од два одговора и метод линеарне корелације и регресије за случај да се радило о нумеричкој променљивој. Резултати ове анализе приказани су у табелама.

<i>MAI score</i>	Статистика теста / Коефицијент корелације	Број степени слободe / Брослучајева	Значајност
Старост	0,028	333	0,610
Старосне групе	0,397	3	0,941
Телесна тежина	0,143	333	0,009
Степен образовања	1,628	7	0,978
Статус пушача	0,046	1	0,830
Број цигарета дневно	4,018	2	0,134
Пушачки стаж	0,038	56	0,784
Алкохол	2,598	1	0,107
Број пића дневно	0,043	191	0,553
Кафа	0,032	1	0,857
Број кафа дневно	0,195	2	0,907
Колико дуго конзумирате кафу?	-0,016	276	0,790
Алергија	0,710	1	0,400
Нежељени ефекти	0,835	1	0,361
Број лекара који су прописивали терапију	0,371	333	0,000
Болови	3,225	1	0,073
Хипертензија	27,606	1	0,000
Инконтиненција	1,470	1	0,225
Атријална фибрилација	24,933	1	0,000
Дијабетес	20,670	1	0,000
Инфаркт миокарда	17,363	1	0,000
Број коморбидитета	55,630	3	0,000
Хоспитализација	0,589	1	0,443
ЦХ скор	0,075	332	0,172

Телесна температура	0,014	333	0,799
Систолни ТА	0,170	333	0,002
Дијастолни ТА	0,070	333	0,200
Глеасон скор	6,610	4	0,158
Иницијални ПСА	-0,021	321	0,701
Иницијални ПСА	0,330	2	0,848
Туморски волумен	0,795	2	0,672
Стадијум	0,130	2	0,937
Кастрационо резистентни метастатски	27,997	1	,000
Локализација	4,186	6	0,652
Присуство других тумора	0,000	1	0,999
Време од постављања дијагнозе	-0,012	332	0,827
Интервенције	9,307	1	0,002
Радиотерапија	0,041	1	0,839
ЛХРХ	9,669	4	0,046
ЛХРХ	0,007	1	0,935
Број терапијских линија	0,229	317	0,000
Хормонска терапија	16,814	1	0,000
Број терапијских опција у мета режиму	0,278	173	0,000

Табела 20. Повезаност броја лекова које пацијент користи са клиничким и демографским карактеристикама

Применом Ман-Витнијевог У теста, Крускал-Волисовог теста и метода линеарне корелације и регресије утврђено је да постоји значајна разлика или повезаност броја лекова које пацијент пије у односу на следеће променљиве: телесну тежину, број лекара који су прописивали терапију, хипертензија, атријална фибрилација, дијабетес, инфарк миокарда, број коморбидитета, систолни ТА, mCRPC (енг. *Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*), интервенције, LHRH, број терапијских линија, хормонска терапија и број терапијских опција у метастатском режиму. Графички приказ добијених резултата дат је на Графиконима.

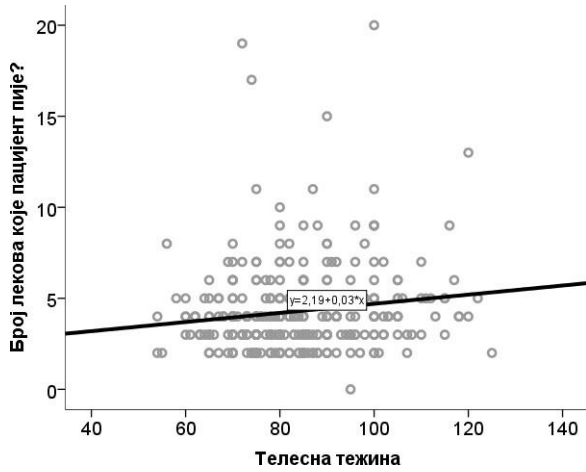


График 79. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и телесне тежине

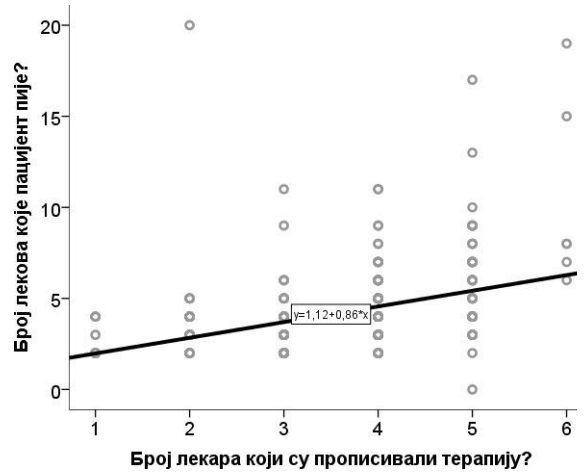


График 80. Повезаност између броја лекова које пацијент користи броја лекара који су прописивали терапију

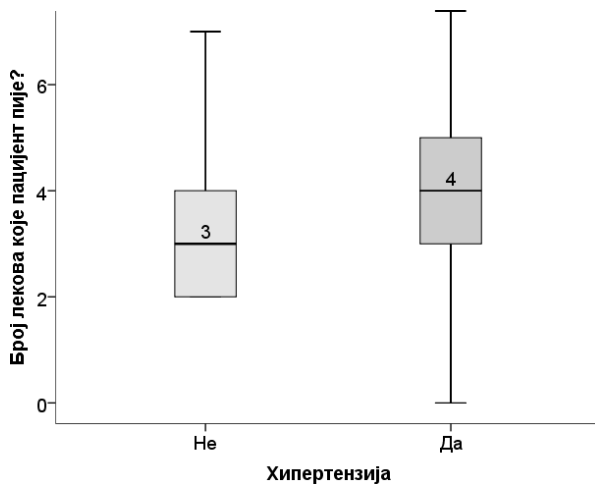


График 81. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и хипертензије

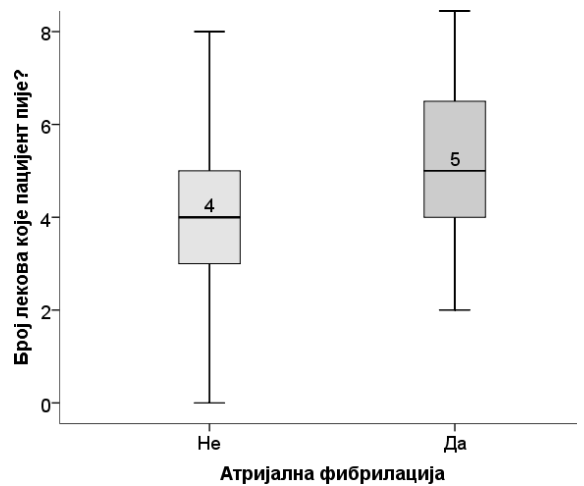


График 82. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и атријалне фибрилације

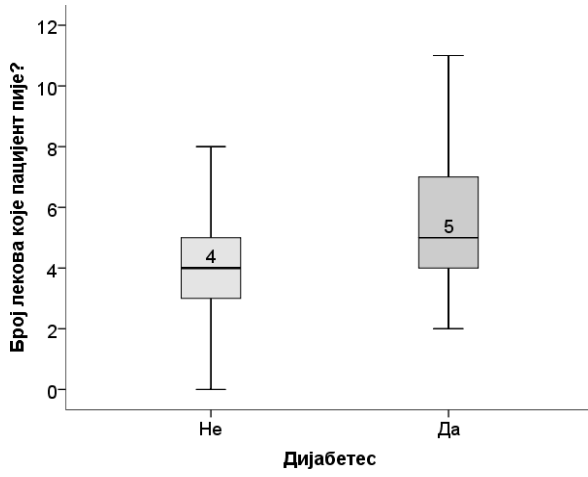


График 83. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и дијабетеса

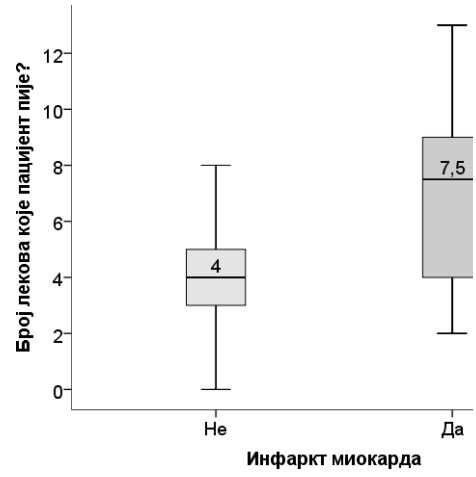


График 84. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и инфаркта миокарда

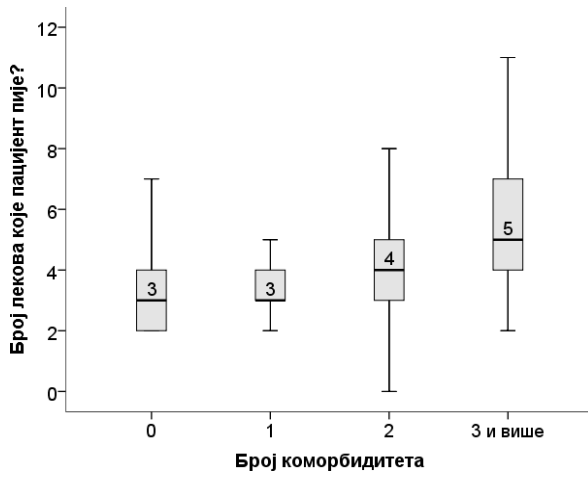


График 85. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и броја коморбидитета

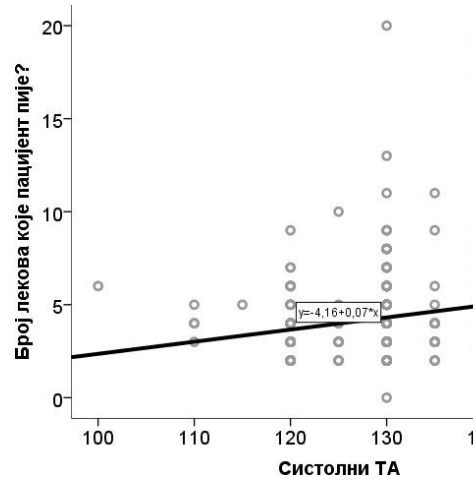


График 86. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и систолног притиска

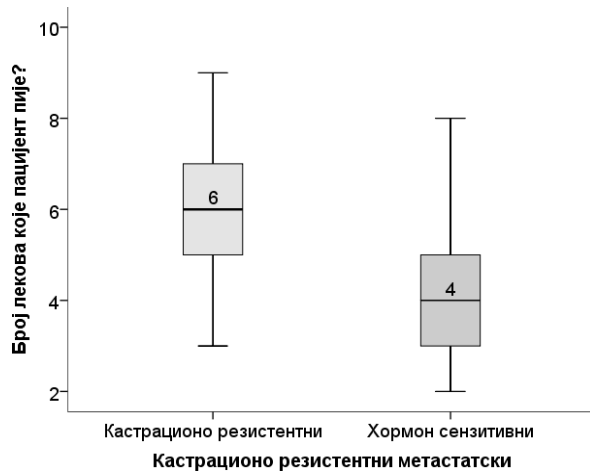


График 87. Број лекова које пацијент користи у односу на постојање кастрационе резистенције

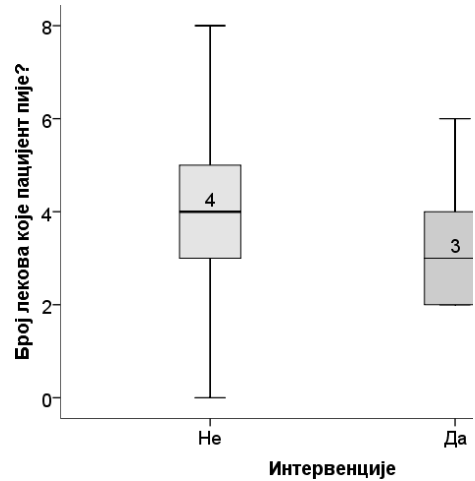


График 88. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и учињене хируршке интервенције

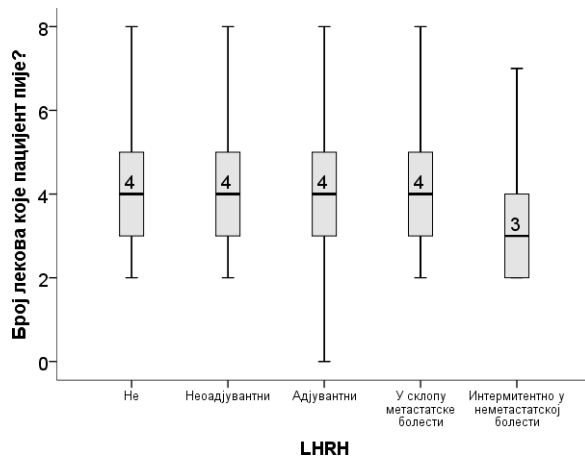


График 89. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и типа LHRH аналога

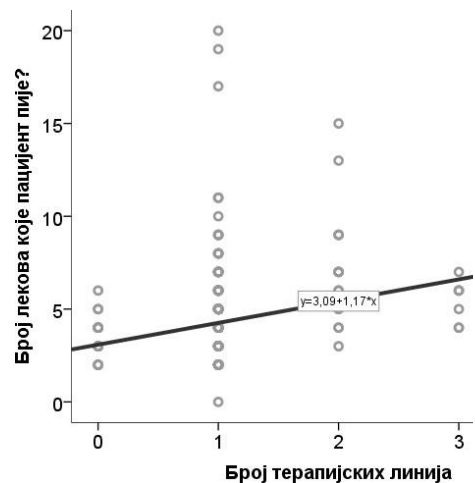


График 90. Повезаност између броја лекова које пацијент користи и броја терапијских линија

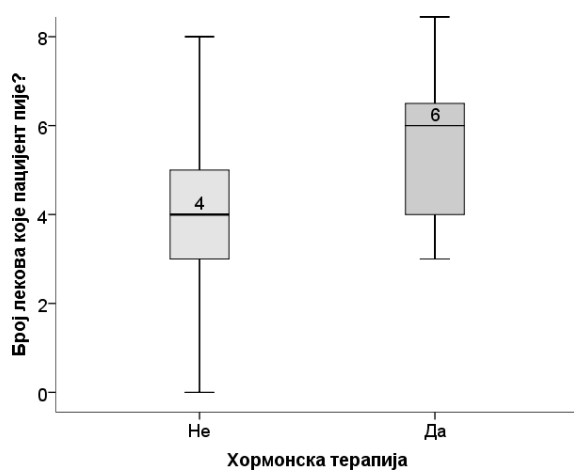


График 917. Броје лекова које пацијент користи у односу на секундарну хормонску терапију

Са Графикона се јасно уочава да је вредност број лекова које пацијент користи већи код оних са већом телесном тежином, са већим бројем лекара који су прописивали терапију, са већим систолним притиском и већим бројем терапијских линија. Такође, значајно више лекова користе пацијенти који имају хипертензију, атријалну фибрилацију, дијабетес, они који су имали су инфаркт миокарда, имају већи број коморбидитета, који су кастрационо резистентни, који нису имали интервенције, нису имали LHRH или су имали неoadјувантни, адјувантни и LHRH у склопу метастатских болести, као и код пацијената који су имали секундарну хормонску терапију (андрогенски рецептор таргет лекове-ARTА лекове).

Како би утврдили која од наведених променљивих има највећи јединствени утицај на број лекова које пацијент користи, примењена је стандардна вишеструка регресија. Наш предикторски модел објашњава 43,8% варијансе променљиве број лекова које пацијент користи и достиже статистичку значајност ($p=0,000$).

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	-5,151	2,733		-1,885	,061
	Телесна тежина	,016	,011	,091	1,473	,143
	Број лекара на одељењу који су прописивали терапију?	,504	,172	,218	2,926	,004
	Хипертензија	-,038	,426	-,007	-,090	,929
	Атријална Фибрилација	,783	,453	,129	1,730	,086
	Дијабетес	,579	,464	,090	1,249	,214
	Инфаркт миокарда	1,857	,635	,192	2,923	,004
	Број коморбидитета	,408	,211	,199	1,929	,056
	Систолни ТА	,022	,021	,071	1,065	,289
	Интервенције	-,393	,468	-,053	-,839	,403
	Неoadјувантни	,814	,625	,108	1,302	,195
	Адјувантни	,936	,546	,143	1,713	,089
	У склопу метастатске болести	-,438	,464	-,091	-,946	,346
	Интермитентно у неметастатској болести	-,260	,642	-,031	-,405	,686
	Хормонска терапија	-2,854	1,051	-,285	-2,716	,007
	Број терапијских опција у метастатском режиму	2,251	,454	,558	4,954	,000

Табела 21. Фактори који утичу на број лекова које пацијент користе

Значајан утицај на број лекова које пацијент користи има број лекара који су прописивали терапију, инфаркт миокарда, хормонска терапија и број терапијских опција у метастатском режиму. Међутим, највећи јединствени статистички значајан

утицај на број лекова које пацијент користи има број терапијских линија у метастатском режиму ($p=0,000$; $\beta=0,558$).

5. Дискусија

Наше истраживање показало је да је неадекватно прописивање лекова, код пацијената оболелих од карцинома простате вишеструко присутна појава. Од укупно 334 пацијента, 142 је имало $MAI\ score \geq 3$, што је приближно половина испитаника. Позитивни предиктори за РР били су већи број прописаних лекова, андроген депривациона терапија (интермитентна), већи број коморбидитета. Са друге стране секундарна хормонска терапија била је разлог ређег потенцијално неадекватног прописивања лекова. Свакако, највећи јединствени статистички значајан утицај на $MAI\ score$ има број лекова које пацијент пије ($p=0,000$;).

Међу нашим испитаницима медијана година била је $73,63 \pm 6,97$ (49-89), већина је имала средњи степен образовања и имала је навику конзумирања кафе. То је у складу са општим подацима о карактеристикама пацијената оболелих од карцинома простате (79).

Популација пацијената оболелих од карцинома простате је хетерогена по много основа. Посебно је занимљиво запажање да стопа оболелих од карцинома простате значајно повишена међу мушкарцима вишег социоекономског статуса и образовања (174,175).

Обзиром да је то у супротности са другим хроничним болестима (где је морбидитет нижи што је социоекономски статус виши) изазов је био, наћи адекватно објашњење за парадоксалну појаву коју можемо у најкраћем дефинисати као: више образовање, већи ризик за рак простате. Тиме се бавила једна студија спроведена у САД. Анализирајући податке у периоду од 1993. до 2011. циљ је био утврдити у каквој су вези са овом појавом, скрининг простате и морталитет од карцинома простате након постављања дијагнозе (176). Резултати су недвосмислено показали да је међу образованим мушкарцима много већи проценат оних који одлазе на прегледе у оквиру скрининга за карцином простате, као и то да је у овој групи пацијената нижи морталитет од карцинома простате. Ова два фактора чине кључна објашњења, зашто је међу образованим мушкарцима већа стопа оболелих од карцинома простате. Сам одлазак на прегледе у оквиру скрининга, омогућава да се болест открије у фази када нема симптома, у ранијим стадијумима болести, што практично значи и дуже укупно преживљавање. Сличном тематиком бавила и једна студија у Финској и обухватила је велики број пацијената (преко девет хиљада). Она је заправо, поред степена образовања анализирала значај скрининга, стадијум карцинома простате, коморбидитете и примарно примењени модалитет лечења (177). Закључци су били занимљиви јер су указивали на то су мушкарци са факултетским образовањем чешће бирали радикално оперативно лечење него мушкарци са основним образовањем. Мушкарци са средњим и факултетским образовањем ређе су лечени само хормонском терапијом. Што мањи степен образовања, то су се пацијенти више одлучивали за вид лечења који није био куративан што је последично водило лошијој прогнози.

Када говоримо о нашој популацији пацијената, међу њима је било највише са средњим степеном образовања (преко 70%). Основне академске студије завршило је 6,29% од испитиване популације, а мастер и докторске студије, 4,49% и 0,30%. Поред тога значајно је напоменути да у нашој земљи не постоји организовани, обавезни скрининг за карцином простате. Пацијенти се дијагностикују тако што се најчешће јављају на

преглед свом урологу због дизуричних тегоба, а онда их он даље упућује на лабораторијску и радиографску дијагностику. Дакле симптоми су разлог одласка на преглед, а не одговорност према сопственом здрављу или скрининг као обавеза, која уколико се не испуни собом носи неке конкретне последице.

Већина наших пацијената имала је навику конзумирања кафе. Од укупног броја пацијената, свега 8,68% пацијената не пије кафе. Међу онима код којих је присутна ова навика, највећи број оних који конзумирају две кафе дневно. Велики број истраживања бавио се том тематиком: удруженост конзумирања кафе и карцином простате. Мета анализа шеснаест проспективних клиничких студија са преко педесет седам хиљада укључених пацијената показала је да је веће конзумирање кафе значајно удружено са мањим ризиком за КП. Ова удруженост је готово линеарна, а однос прати сваки пораст конзумирања кафе од једне шољице на дневном нивоу (34). У нашој студијској популацији најмањи је број оних који попију три и више кафе на дневном нивоу, свега 7,91%. Преко три четвртине пацијената попије по две кафе дневно. То нас индиректно, наводи на закључак да је опсежније конзумирање кафе удружено са мањим ризиком за карцином простате.

Више од половине пацијената узетих за студијски узорак, има навику конзумирања алкохола. Од укупног броја, 62,57% је оних који користе алкохол, при чему је просечан број пића дневно $1,86 \pm 1,03$ пића. Алкохол је одувек сматран једним од фактора ризика удруженим са настанком карцинома простате (178). Многе студије из различитих географских подручја показале су да „умерени“ и „тешки“ алкохоличари имају повећан ризик за развој карцинома простате (179). Неке пак студије, нису потврдиле таква запажања и чак су сугерирале да конзумирање вина може спречити или успорити развој карцинома простате (180,181).

Уколико би било потребно изнети кратак закључак везано за конзумирање алкохола и карцином простате, треба рећи да је повећан унос алкохола и опијање удружено са већим ризиком за настанак КП, а овај утицај није ограничен само на једну врсту алкохолног напитка. Конзумирање алкохола је у директној вези са леталитетом у вези са КП и може убрзати раст тумора простате и скратити време до прогресије болести у метастатски облик. Поред тога алкохол интерферира и са андроген депривационом терапијом која је основа сваког лечења карцинома простате, те је прекидање ове лоше навике, нешто што треба снажно охрабривати код пацијената (182).

Већина мушкараца код којих се дијагностикује КП има више од 65 година, тачније између 65 и 74 године са медијаном од 66 година при иницијалној дијагнози. Старост наших испитаника кретала се у границама од 49 до 89 година при чему је просечна старост испитаника износила $73,63 \pm 6,80$ година. Када се пацијенти поделе у старосне групе, најмање је пацијената до 65 година (12,28%) а највише, око половине, од 65 до 75 година (49,40%).

Један од фактора ризика за развој карцинома простате је и гојазност, а просечна тежина наших пацијената била је $83,59 \pm 13,72$ kg (54-125 kg). Постоје многе студије које су показале удруженост КП и гојазности. Поред тога гојазност је поред удружености са инцидентом карцинома простате удружена и са узнатредовалим обликом болести и представља прогностички фактор за биохемијски релапс болести и лошији исход. Међутим има и студија које говоре супротно (183). Поред тога не треба заборавити чињеницу да гојазност може бити разлог многих компликација на путу лечења карцинома простате (доминантно хируршких). Показан је бенефит од губитка килограма

код пацијената оболелих од КП. Гојазност има утицаја на многе молекуларне сигналне путеве и туморско микроокружење (184,185).

У односу на статус пушача, 41,14% наше студијске популације су пацијенти који никада нису били пушачи. Пацијенти конзумирају од 3 до 45 цигарета дневно, при чему је просечан број цигарета дневно износио $18,11 \pm 9,44$. Више од половине пацијената (55,36%) употребљава дуван и то између 10 и 20 цигарета дневно. Пушење цигарета је добро естаблиран фактор ризика за многе малигне болести. Занимљиво је да су истраживања показала да постоји инверзна удруженост са инциденцом карцинома простате. Мета анализа које је уврстила 17 студија објавила је резултате који говоре у прилог томе (40). Петнаест студија које су ушле у коначну мета анализу потврдиле су постојање инверзног односа. Од свих укључених студија у систематски преглед, пет је анализирано однос садашњих пушача и ризика од смртог исхода као последице карцинома простате. На тај начин, утврђено је да активни пушачи имају 42% већи ризик од смртог исхода од карцинома простате, у поређењу са непушачима. Дакле, подаци су на неки начин двосмислени. Опсервационе студије кажу да инциденца КП у инверзном односу са пушењем цигарета, али да је ризик од смрти од карцинома простате већи код пушача. Ипак приликом тумачења резултата треба узети у обзир да се пушачи мање одазивају на скрининг простате (186). Сумарно, инциденца међу пушачима јесте мања, али пушачи који се разболе од карцинома простате имају болест која има значајно лошију прогнозу (187).

Од коморбидитета, као најучесталији код наших пацијената издвојили су се хипертензија (69,76%), инконтиненција (31,44%), атријална фибрилација (19,16%), дијабетес (16,77%) и инфаркт миокарда (6,59%). Остали коморбидитети имају учесталост мању од 5%. Највише пацијената има по једну (29,94%) или две (31,14%) придружене болести. Литература говори у прилог томе да пацијенти са дијагностикованим карциномом простате просечно имају 0,87 коморбидитета и да се вероватноћа за присуство коморбидитета повећава са годинама. Од укупног броја испитаника 51% је имало присутне коморбидитете. Најчешћа придружена болест је артеријска хипертензија (188). Битно је нагласити да присуство коморбидитета има утицаја на морталитет као последицу карцинома простате, што је показала и студија спроведена у Јужној Аустралији на 15695 мушкараца са дијагностикованим КП између 2003. и 2019. године (189). Резултати су говорили у прилог томе, специфична стања као што су болест срца, хронична опструктивна болест плућа, депресија и анксиозност, тромбоза и истовремено присуство три или више коморбидитета, утичу на лошије преживљавање пацијената са карциномом простате. Адекватна терапија придружених болести може помоћи да се преживљавање продужи. Једна студија је показала да 82% пацијената који имају карцином простате од I до IV стадијума) има бар још једну придружену болест. Најчешћа је хипертензија (59%), болест везивног ткива и артритис (31%), дијабетес (24%), затим обољења бубрега и других органа (24%). Када су у питању хипертензија и дијабетес можемо закључити да су резултати скоро идентични са резултатима добијеним у нашем истраживању. Сваки од ових коморбидитета доприносио је умањеном квалитету живота, више, нивоу депресије, стресу и канцер специфичном дистресу. Зато је неопходно при самом постављању дијагнозе канцера утврдити постојање свих коморбидитета и одредити одговарајуће прописану терапију (190). Када посматрамо карцином простате у контексту других малигнух болести, занимљиво је изнети запажање који су то коморбидитети присутнији код мушкараца оболелих од карцинома простате у поређењу са коморбидитетима пацијената оболелим од других видова малигнух болести. Истраживање спроведено у Енглеској показало

је преваленцу коморбидних стања међу онколошким пацијентима у тој земљи и јасније дефинисало везу између канцер коморбидитета и социо економског положаја. Базу података за истраживање чинио је национални регистар пацијената оболелих од карцинома колоне, ректума, плућа и *Hodgkin* лимфома. Коморбидитете је чинило укупно четрнаест стања, која су дијагностикована код датих пацијената и до шест година пре постављања дијагнозе канцера. Како су рекли резултати, коморбидитета је највише било међу пацијентима са туморима плућа, а најмање у групи са *Hodgkin* лимфомом. Више од две трећине пацијената имало је бар једну придружену болест, а половина оних који су имали коморбидитете имала их је више од једног. Студија је истакла који су то најчешћи коморбидитети међу онколошким пацијентима. У све четири групе, највеће шансе за коморбидно стање и могућност више њих истовремено, имали су најугроженији онколошки пацијенти (у социоекономском смислу). Најчешћи коморбидитети били су хипертензија, хронична опструктивна болест плућа и дијабетес. Приближно 15-20% пацијената је имало хипертензију у свакој од група а дијабетес око 5%.

Већина наших испитаника имала је *Gleason score* 7 и то 36,59% од укупног броја испитаника. Број оних који су имали *Gleason score* 6 и *Gleason score* 8 је приближан (24,70 % према 22,26%). Најмање је било оних који су имали *Gleason score* 10 (3,35%). *Gleason score* је прогностички фактор. Пацијенти са нижим *Gleason score*-ом имају продужено канцер-специфично преживљавање и обрнуто (191).

Вредност иницијалног ПСА код наших пацијената кретала се у границама од 0,9 до 2142, при чему је просечна вредност износила $95,8 \pm 210,4$. Највише пацијената (57,9%) имало је иницијалну вредност вредност ПСА већу од 20. Једна занимљива студија која је спроведена у Кини, бавила се проблемом карцинома простате, у смислу значаја ПСА скрининга. Студија је обухватила 1012 пацијената са дијагностикованим карциномом простате који су подељени у две кохорте. Једну су чинили пацијенти код којих је карцином простате дијагностикован у оквиру скрининга, а друга група су били пацијенти код којих је аденокарцином простате дијагностикован према клиничким карактеристикама. Резултати су показали да су пацијенти који су дијагностиковани у оквиру ПСА скрининга имали бољу прогнозу и у смислу укупног и у погледу канцер специфичног преживљавања. Поред тога инциденца раних стадијума карцинома простате у овој групи је била већа. Такође студија је показала да је 5-годишње преживљавање најбоље у групи пацијената са *Gleason score* 6 (84,15%), затим у групи са *Gleason score* 7(83,49%), а најоре у групи са *Gleason score* ≥ 8 (68,32%)(191). Наша студија показала је сличну дистрибуцију између GS група, изузев GS 10 (3,35%), који су у складу са *real-world* студијама (192).

Процент пацијената који су имали вредност ПСА већу од 20ng/ml био је 57.9%, што такође има прогностички значај, нарочито код пацијената који су старији од 70 година (193).

Једна ретроспективна студија пресека анализирао је податке из Централне Србије у периоду од 2021. до 2022., а имала је за циљ да детерминише утицај ПСА вредности и дигиторекталног прегледа на патохистолошки налаз биопсије простате. Обухватила је 151 мушкарца од 49 до 88 година, подвргнутих биопсији током студијског периода. Од тог укупног броја, 65 (42%) је имало карцином простате. Од 65 позитивних биопсија, 33-је је имало GS 7, док је 32 имало GS преко 7. Биопсије простате биле су у значајној корелацији са вредношћу ПСА, код оних који су имали 70 и више година. О укупног

броја пацијената који су имали проширену малигну болест (са постојањем секундарних депозита), 16,4% је оних који су у кастрационо резистентној фази болести, *mCRPC* (енг. *metastatic castration-resistant prostate cancer*), док значајно већи проценат (83,6%) припада хормон сензитивној групи *mHSPC* (енг. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*). Тај однос хормон сензитивних и кастрационо резистентних пацијената сличан је подацима које су објавили *Becker* и сарадници (194). Према *Steuer* и сарадницима, на више од 7000 студијских пацијената 36,8% је било *mCRPC* (195).

Код наших испитаника, у односу на стадијум, највише је пацијената (49,55%) са неметастатским стадијумом. У односу на постојање кастрационе резистенције, 83,55% пацијената је у хормон сензитивној фази болести. Највећи проценат испитаника у нашем истраживању имао је метастазе на костима и то 63,9 %, док приближно четвртина свих испитаника имала метастазе у два или више органских система (кости, лимфни нодуси, паренхиматозни органи). Метастазе карцинома простате јављају се у коштаном систему, у највећем проценту и то у складу са различитим биолошким процесима (196). Најчешћа места коштаных метастаза су ребра, кичма и карлица (197). Сам процес ремоделирања костију састоји се из активности остеобласта одговорних за развој кости и остеокласта одговорних за ресорпцију кости. Механизми који су у основи биологије костију, интегрисани су у адаптивне механизме за раст и преживљавање малигну ћелија у костима (198). Метастазе у јетри јављају се у малом проценту случајева и то, према литературним подацима у 3-12%, најчешће код неуроендокриних тумора простате (199). Само присуство метастаза у висцералним органима показатељ је лоше прогнозе (200). При иницијалној презентацији болести, према наведеном истраживању, 80,2% је имало метастазе у костима, а 6,1% у висцералним органима, а 10,9% у костима и висцерама. Сличан однос пратило је и укупно преживљавање: код оних са метастазама у костима 24 до 32 месеца, 16 до 26 месеци са метастазама у паренхиматозним органима, а 14 до 19 месеци код особа са коштаным и висцералним метастазама. Код постојања метастатског карцинома простате, пацијенти често имају и присутну симптоматологију која значајно умањује квалитет живота, те је неопходно палијативно лечење и супортивна терапија (201).

Показало се да је радиотерапија, као апсолутно заступљен модалитет лечења карцинома простате (било радикална или палијативна), био присутан и код већине наших пацијената. (202). Према изложеним резултатима једног истраживања у Калифорнији које је обухватило 37,621 пацијената оболелих од карцинома простате (без дисеминације основне болести и са веома ниским прогностичким ризиком), најчешћи вид лечења је радиотерапија (код 57,9%) у поређењу са активним праћењем или радикалним оперативним лечењем (202). Од укупног броја наших испитаника, њих 169 имало је неки вид радиотерапије (58%). Више од половине популације наших пацијената (58%) имало је неки вид радиотерапије као облик лечења карцинома простате. Највећи број пацијената имао је радикалну зрачну терапију (51,84%), а код врло малог броја пацијената спроведена је постоперативна (3,37%) и „salvage“ (2,76%) зрачна терапија простате. Радикална зрачна терапија продужава преживљавање чак и код пацијената са метастатским карциномом простате. Користећи националну базу података о пацијентима оболелим од канцера у САД (енг. *National Cancer Database-NCDB*), уочено је да је радикална зрачна терапија примењена као вид локалног лечења код 13,7% пацијента са метастатским карциномом простате. Резултати су говорили у прилог томе да је примена зрачне терапије значајно повећала проценат петогодишњег преживљавања код пацијената код којих је спроведена у поређењу са онима који нису били подвргнути овом виду лечења. Уопште узев, радикални вид лечења, био он у

смислу радикалног оперативног лечења или зрачне терапије, свакако је фактор који значајно доприноси укупном преживљавању и код пацијента са метастатском болешћу, а не само код оних код којих болест није дисеминована (203).

Полифармација као један од фактора који значајно доприноси неадекватном прописивању лекова, израженија је међу старијом популацијом оболелом од канцера код којих се спроводи зрачна терапија. То не изненађује обзиром на то да зрачна терапија има своје акутне и хроничне нежељене ефекте које је потребно третирати додатним лековима у односу на терапију коју пацијент већ користи. Лекови који се прописују за редукцију и ублажавање нежељених ефеката радиотерапије повећавају ризик за појаву нежељених догађаја, али и поред тога мењају нутрициони статус пацијента у вези са нежељеним ефектима радиотерапије. Нежељени ефекти лечења могу довести до прекида и одлагања даљег онколошког лечења што се све заједно може одразити на укупно преживљавање. Неколико студија је испитивало присуство полифармације код старијих онколошких пацијената код којих се спроводи ирадијација. У једном истраживању, учињен је преглед објављене литературе (којом су обухваћени старији пацијенти на зрачној терапији) у последњој деценији како би се јасније профилисао проблем полифармације и његов утицај на неадекватно прописивање лекова (204). Преваленца полифармације код пацијената код којих се спроводи ирадијација је веома велика и креће се до 73% код старијих пацијената код којих се спроводи палијативна зрачна терапија. Од укупног броја пацијената који су на терапији зрачењем, 59% у својој терапији имају и кортикостероиде, а 55% је оних који су на терапији опиоидима. Употреба кортикостероида, посебно код старијих пацијената носи ризике за повећан ниво глукозе у крви, електролитни дисбаланс, ризик од инфекције, остеопорозе. Обзиром да пацијенти са карциномом простате најчешће имају метастазе на костима (што их додатно чини још осетљивијим на потенцијалне фрактуре), употреба кортикостероида треба да буде резултат свеобухватног сагледавања ризика и анализе ризик-корист. Употреба опиоида, масовна код онколошког пацијената, може изазвати мучнину, констипацију, ретенцију урина, респираторни дистрес, пруритус, поремећај психомоторне функције, носи ризик од пада и фрактура, а посебно ризик од узимања прекомерне дозе и смрти.

Консултативни преглед радијационог онколога на који се јављају пацијенти пре започињања лечења је комплексан и јединствен по много чему. Треба објаснити пацијенту какав је сам процес зрачења, потенцијалне нежељене ефекте, направити комплетну евалуацију болести, дискутовати о рационали и потенцијалним исходима лечења. У свему томе, треба направити и адекватан преглед свих прописаних лекова које пацијент узима. Често такви подаци нису поуздани јер пацијенти немају специјалистичке извештаје лекара који их лече, са предлогом терапије. У једној студији која је уврстила популацију пацијената са узнапредовалим канцером, а који су на терапији зрачењем, дошло се до закључка да пацијенти узимају чак 45% непотребних лекова, а да је 7% оних лекова са дуплицираним или антагонизујућим дејством (95). Према наведеном истраживању најчешће неадекватно прописан лек код пацијената на зрачној терапији је аспирин, блокатори калцијумских канала, бензодиазепини, нестероидни антиинфламаторни лекови (206). Нестероидни антиинфламаторни лекови повећавају ризик за гастроинтестинално крварење, пептички улкус, перфорацију; повећан је ризик код старијих особа, преко 75 година, као и код особа које додатно узимају кортикостероиде, антикоагулантну или антиагрегациону терапију. Употреба бензодиазепина носи ризике за пад, фрактуру, делиријум, а толико је његова употреба честа код онколошких пацијента. У групи наших испитаника, велики број је био оних који су бензодиазепине узимали „на своју руку“, без консултације са лекаром. Притом

бензодиазепини остварују минималан напредак у латенцији и трајању сна. Полифармација код пацијената уопште не изненађује ако узмемо у обзир податак да 80% пацијената који су имали зрачну терапију имају и нежељене ефекте терапије (207). Улога радијационог онколога је да се бори са насталим токсичним ефектима, а притом пред собом има пацијента који већ узима много лекова. Како би се неадекватно прописивање лекова код пацијената на зрачној терапији смањило, неопходно је у сваком тренутку имати увид у то које лекове пацијент узима и скренути му пажњу када са узимањем одређених лекова да престане. Поред тога неопходно је да има увид у то који то све лекари прописују терапију датом пацијенту. Ситуација се додатно компликује тиме, што то нису само лекари у оквиру медицинског тима терцијарне установе у којој се спроводи зрачна терапија већ и лекари на нивоу примарне и секундарне здравствене заштите, што све заједно отежава да увид у терапију пацијента буде свеобухватан. Комуникација између радијационог онколога и других лекара који прописују лекове за онколошке пацијенте је кључна. Смањеној полифармацији свакако би допринело и постојање тимова за супортивну терапију чији је циљ, између осталог и ублажавање нежељених ефеката специфичне онколошке терапије. Да би избегли нежељене ефекте полифармације код пацијената на зрачној терапији неопходно је постојање водича, али нажалост они у овом тренутку не постоје. Најбољи приступ, у циљу редуковања полифармације био би постојање тимова са лекарима различитих специјалности, са обавезним укључивањем фармацеута и тима за супортивну терапију. Имплементација, оваквог једног, интерпрофесионалног приступа омогућила би свеобухватан увид у прописане лекове и идентификацију потенцијалних нежељених ефеката као последицу њихове међусобне интеракције. Обзиром да свака ирадијација носи повећан ризик за развој токсичних ефеката, неопходно је разумевање да свако додатно прописивање лекова (ради корекције нутриционог статуса, дехидратације...) може променити метаболизам лека и повећати ризик за нежељене реакције између лекова.

Никако не треба заборавити да је андроген депривациона терапија основа лечења карцинома простате, било да ли се ради о локализованој или метастатској болести (208). У нашем студијском узорку највећи број испитаника био је на андроген депривационој терапији (АДТ). Највећи проценат међу њима (47,89%) је андроген депривациону терапију добијао као вид лечења дисеминоване, метастатске болести. Од свих пацијената који су добијали LHRH аналог, за метастатску болест, највећи проценат пацијената је био онај код којих је наведена терапија била континуирана (97,03%). Сама примена АДТ може бити интермитентна и континуирана, што је последњих година устаљен принцип лечења пацијената са метастатском болешћу. Услов за интермитентну примену испунила је њена реверзибилност, у смислу повлачења свих нежељених ефеката ове терапије (опоравак либида, еректилне функције, нестанак валунга) у периодима када пацијенти нису на терапији, што доприноси квалитету живота (209). Бенефит интермитентне терапије треба размотрити код постојања биохемијског релапса болести након неког вида радикалног лечења, било хируршког, било радикалне зрачне терапије, али код пацијената код којих болест није дисеминована. Код таквих пацијената показан је јасан бенефит у смислу продуженог преживљавања код интермитентне примене АДТ, који се огледа кроз дуже преживљавање, а поред тога и дужег трајања одговора на примењену АДТ. Пацијенти са метастазама на костима, имају краће очекивано преживљавање, краћи период без терапије, и у просеку мањи бенефит од интермитентне АДТ (209).

Обзиром да је андроген депривациона терапија стандард лечења пацијената оболелих од карцинома простате, њену заступљеност је показала и статистичка анализа наших

испитаника. Већина наших пацијената примило је LHRH аналог-27,4% у раном стадијуму болести и 47,9% у метастатској болести. Од њих (метастатских) 8,7% пацијената примило је АДТ интермитентно, што се може објаснити тиме да изврстан број пацијената укључених у студију чине пацијенти који се лече много година уназад, а при иницијалној презентацији су имали метастазе у костима. Поред тога, треба узети у обзир чињеницу да је одређен број пацијената из мањих центара, те да нису упућивани на конзилијарни преглед у УКЦ Крагујевац као референтну терцијарну установу, већ су о прекидима LHRH аналога одлучивали самоиницијативно или у договору са својим лекаром на нивоу секундарне здравствене заштите. Узимајући у обзир биолошку хетерогеност популације пацијената оболелих од карцинома простате, комплексне клиничке презентације пацијената (210,211), приступ пацијенту мора бити персонализован где је улога мултидисциплинарног тима кључна, а све у циљу одабира најбоље терапије за датог пацијента. У ери напретка науке и откривања нових и дијагностичких и терапијских модалитета у лечењу пацијента, мултидисциплинарни тим је начин да се имплементација нових научних достигнућа оствари и у пракси. Један од таквих примера је и примена PSMA (енг.*Prostate Specific Membrane Antigen*) било у дијагностичке било у терапијске сврхе (212). Континуирана АДТ је златни стандард када је у питању хормонсензитивни метастатски карцином простате. Неколико клиничких студија је поредило ефикасност интермитентне АДТ и континуиране, а главни циљ је био продужити време до прогресије болести, укупно преживљавање и квалитет живота (213). Циљ је био утврдити да ли интермитентна АДТ има своју улогу у данашње време када су препоруке да АДТ буде континуирана код метастатске болести. Прегледом литературе дошло се до закључка да се не може искључити инфериорност интермитентне АДТ у погледу укупног преживљавања. Пацијенти су боље толерисали интермитентну примену, али то није био трајан ефекат, и није био удружен са бољим преживљавањем. Дуже преживљавање се свакако може очекивати код пацијената који добијају новију хормонску терапију или хемиотерапију уз континуирану хормонску терапију.

Овим проблемом бавила се и студија спроведена у Кини (214). Анализирани су пацијенти са метастатским карциномом простате код којих је АДТ ординирана интермитентно. Притом, услови за прекид АДТ били су различити. У првој групи пацијената АДТ је заустављена када је ниво ПСА достигао надир и поново је укључена када је ПСА удвостручен и био $\geq 1,0 \text{ ng/ml}$. У другој групи пацијената АДТ је заустављена 3 месеца након што је ПСА био $0,2 \text{ ng/ml}$ и поново уведена када је био $\geq 4 \text{ ng/ml}$ (према водучу удружења кинеских уролога). У првој групи (која је чинила 65 испитаника) медијана укупног трајања интермитентне АДТ била је 51, а у другој групи 46,5 месеци. Статистичка анализа показала је да је прва група пацијената имала значајно дуже време до прогресије болести него друга група пацијената. Није било значајне разлике међу групама у погледу перформанс статуса и нежељених ефеката. Закључци које можемо извести су од великог значаја за рад клиничара.

Дакле, између осталог, интермитентна АДТ је и даље присутна у пракси; такав је случај био и у нашем истраживању, 8,7% је било оних који су примали интермитентну АДТ а имали су дисеминовану болест. Поред тога уколико интермитентна АДТ буде приступ који ћемо применити, кључно је направити праву селекцију пацијената и утврдити који су то пацијенти који би имали највише користи од оваквог модалитета АДТ. У томе нам значајно помажу резултати наведене студије која је јасно дефинисала протокол када се АДТ искључује и поново укључује. Постојање протокола за сваки сегмент лечења карцинома простате је свакако кључ. Формирање протокола за АДТ је

неопходан услов за стандардизацију лечења метастатског карцинома простате. У нашем истраживању интермитентна АДТ није увек била вид лечења предложен од стране конзилијарног тима. Пацијенти су АДТ прекидали што на „своју руку“, што на предлог лекара на нивоу секундарне здравствене заштите (најчешће уролога). Пацијенти би након тога, поново долазили на конзилијарни преглед, када „сами осете да им није добро“ или су били упућивани од стране лекара, онда када је уочена елевација ПСА. То је свакако било, без постојања било каквог протокола, увида у то колики је био надир (најнижа вредност) ПСА, време удвостручења вредности ПСА (енг-*PSA doubling time*). Дакле, уколико је интермитентна АДТ приступ лечења који се препоручи пацијенту, неопходно је активно клиничко праћење и стандардизација протокола са којим би биле упознате све специјалности које учествују у лечењу карцинома простате. Рационала за примену интермитентне АДТ базирана је на балансу између токсичности и бенефита онколошког лечења. Као што је познато, АДТ је удружена са многим нежељеним ефектима, а они се повећавају са трајањем терапије. Примена АДТ са одређеним паузама мође одложити резистенцију на андроген, пружајући онколошки бенефит, али још значајније је то што може смањити нежељене ефекте АДТ и унапредити квалитет живота.

Када говоримо о прописивању андроген депривационе терапије једна група уролога из Канаде бавила се истраживањем у смислу откривања какве су то „навике“ и преференце које постоје међу специјалистима урологије приликом прописивања АДТ (215). Установљено је, да су ординирајући лекари за АДТ управо, највећим делом уролози у овој земљи, али и да су они у преко 80% случајева прописивали лек истог типа. Најчешће прописивани лек био је гoserелин и леупрорелин. Оно што је занимљиво, је да су резултати показали, да што су уролози били старији а имали мање искуства у пракси, то су се чешће одлучивали за један исти лек. Када су посматрани сви уролози у целини, дошло се до закључка да сваки четврти уролог спада у групу која углавном прописује један исти лек, што је резултат заправо неке навике која постоји кад је у питању прописивање андроген депривационе терапије. Прописивање лекова, уопште узев свакако је на неки начин условљено и преференцама лекара који лекове прописује. Преференце су некад резултат познате клиничке ефикасности датог лека (мање нежељених ефеката, већи клинички бенефит), постојања мањих трошкова лечења, али некад могу бити одраз и дугогодишње навике у прописивању (216).

Када говоримо о нежељеним ефектима андроген депривационе терапије код особа старијих од 65 година, треба напоменути да постоје скорија истраживања која указују на редукованост когнитивних функција (217). Популацију анализираних пацијената чинили су пацијенти оболели од карцинома простате. Они су били подељени у две групе. Једна је била група пацијената која је добијала у оквиру лечења карцинома простате, андроген депривациону терапију и то у трајању од 1-3 године. Друга група пацијената није добијала андроген депривациону терапију. Међу њима није било статистички значајних разлика у погледу година старости, расе или образовања. Након учињене статистичке анализе, дошло се до закључка да између ове две групе пацијената постоје значајне разлике у смислу способности вербалног учења, визуоспацијалне функције и вербалне меморије. Зато је неопходно разговарати са пацијентима о когнитивним нежељеним последицама дуготрајне андроген депривационе терапије (218).

Уз специфичну онколошку терапију за карцином простате, предложена од стране конзилијума, пацијенти који су укључени у студију користили су и своју уобичајену

терапију за све постојеће придружене болести, која је прописана од стране лекара одговарајућих специјалности. Информације о томе коју терапију узимају и на који начин, добијене су од самих пацијената, њихових лечећих лекара или чланова породице. Задатак испитаника био је да попуне упитнике уз помоћ лекара, истраживача. За специфично онколошко лечење карцинома простате биле су на располагању 4 терапијске линије, где је највећи број пацијената приказаних конзилијуму био на првој терапијској линији лечења (86,5%). Постојеће 4 терапијске опције за пацијенте са метастазама подразумевале су: LHRH аналог (као самосталан вид лечења, и за хормонсензитивну и за кастрационо резистентну фазу болести). Данас код пацијената који имају дисеминовану болест у хормон сензитивној фази болести, имамо опцију придруживања и апалутамид-а, али у моменту трајања истраживања то није била опција у складу са индикацијама РФЗО-(Републички фонд за здравствено осигурање), абиратерон или ензалутамид (као подједнако заступљене опције у оквиру дате линије лечења али без могућности за замену једног другим, или примене у наредној секвенци лечења.), доцетаксел и кабазитаксел. Сви пацијенти који нису били у метастатској фази болести, дакле код којих је спроведено радикално лечење, а након тога су били на LHRH аналогу у адјувантном приступу, као и пацијенти који су добијали LHRH аналог у интермитентном приступу за биохемијски релапс болести без радиографски верификованих метастаза, означени су као пацијенти који су имали 1 линију лечења. Највећи број наше студијске популације (79,89%) је имао само једну терапијску линију, у моменту попуњавања упитника и то је била андроген депривациона терапија. У анализу су укључени сви пацијенти који су имали метастазе, било да ли се ради о кастрационо резистентној или хормон сензитивној фази болести.

Међу популацијом пацијената који су чинили студијски узорак, укупан број прописаних лекова био је 1415, а просечан број прописаних лекова по пацијенту био је $4,29 \pm 2,4$. *Matteiw* и сарадници, пронашли су да је просечан број прописаних лекова код онколошких пацијената (не везано за тип тумора који имају), у складу са са индикацијама за прописивање (установљених од стране Светске Здравствене организације) био 9,63 (219). Улога броја лекова које пацијент користи је веома комплексна и неопходна је синхронизација у прописивању лекова. Једно истраживање спроведено на пацијентима оболелим од карцинома дојке показало је значај постојања синхронизације. Наиме, у тој групи жена, оболелих од карцинома дојке, старости између 66 и 90 година свака је имала поред ординираних хормонске терапије бар још један лек додатно. Преко 47% пацијенткиња имало је више од десет лекова, што је значајно смањено када су спроведене одговарајуће мере синхронизације између апотеке и лекара који прописују лекове.

Прегледом литературе, дошло се до закључка да је број прописаних лекова компарабилан са сличним студијама (иако нема студија са потпуно истом популацијом). Једна ретроспективна студија, уврстила је САД ветеране који су имали кастрационо резистентни карцином простате (у периоду од 2011. до 2017.- те године.) и испитивала је везу која постоји између броја лекова и 1- годишњег морталитета и укупног преживљавања (220). Број прописаних лекова био је 6, у години пре започињања лечења метастатског кастрационо резистентног карцинома простате. У оквиру компарабилних група пацијената, број прописаних лекова био је повећан са повећаним ризиком од смртог исхода. Нема података у доступној литератури о броју прописаних лекова код пацијената оболелих од карцинома простате који задовољавају критеријуме наше студијске популације (дакле сви стадијуми карцинома простате, и хормон зависна

и кастрационо резистентна фаза болести). Већина објављених чланака испитивала је конкомитантну медијацију уз абиратерон ацетат (219,221,222).

Број лекова, генерално заступљен у терапији пацијената који имају неки од облика уролошких малигнитета је велики. Уопште узев, преко 50% канцера се појављује код пацијената старијих од 65 година, у добу када расте број постојећих коморбидитета. У том контексту, број прописаних лекова код већине пацијената (62%) оболелих од уролошких малигнитета је ≥ 10 (223). То су заправо резултати студије која је била сличне методологије као и наше истраживање. Наиме, у периоду до маја 2023. сви пацијенти, старији од 70 година, који су имали неки од уролошких малигнитета, попуњавали су упитнике са питањима везано за лекове које узимају. Питања су се односила и на учесталост узимања, дозе лекова уз кључне епидемиолошке податке. Учињена је дескриптивна анализа ради утврђивања постојања полифармације, лек-лек интеракција и неадекватног прописивања. Просечна старост била је 76 година, а највише је било оних који су имали карцином мокраћне бешике (41%), затим карцином простате (40%), и бубрега (19%). Полифармација је установљена код већине, са најчешћом применом више од 10 лекова. Поред тога у 2% је било дупликације лекова (лаксативи, хипнотици). Уочен је значајан број лек-лек интеракција и између онколошких лекова. Студија је својим резултатима показала високу преваленцу полифармације код пацијената оболелих од уролошких малигнитета, и значајну стопу лек-лек интеракција укључујући и специфичну онколошку терапију. Још једном је истакнут значај мониторинга прописаних лекова.

Највећи број потенцијално неадекватно прописаних лекова код наших пацијената био је из групе блокатора алфа адренергичких рецептора, антидијароика, инхибитора 5 алфа редуктазе, анксиолитика, док су друге групе лекова биле заступљене у мањој мери. Према критеријуму ИНДИКАЦИЈА и ЕФЕКТИВНОСТ, највећи број неадекватно прописаних лекова је из групе уролошких лекова, антагониста алфа адренергичких рецептора. Број потенцијално неадекватно прописаних лекова према критеријуму АДЕКВАТНА ДИРЕКЦИЈА је највећи из групе анксиолитика и антидијароика. ПРАКТИЧНА ДИРЕКЦИЈА је критеријум који су најмање задовољили лекови из групе аналгетика и блокатора калцијумских канала. Уколико говоримо о критеријуму ЛЕК ЛЕК интеракција број потенцијално неадекватно прописаних лекова је највећи из групе оралних антидијабетика, аналгетика и антихипертензива.

За алфа адренергичке рецепторе и њихову примену код пацијената са дијагностикованим карциномом простате дуго се мислило да је оправдана и да они имају антитуморски ефекат јер индукују апоптозу малигних ћелија (224). Сасвим другачије резултате показало је једно истраживање спроведено у Шведској. Према резултатима који су објављени у септембру 2024. не постоји значајна удруженост између употребе алфа 1 блокатора и морталитета од канцера простате или карцинома простате високог ризика (225). Као извор података послужио је регистар биопсија и ПСА, где постоје подаци о свим пацијентима у Шведској код којих је учињена биопсија простате, а поред тога ту се налазе подаци о вредностима ПСА као и подаци из породичне анамнезе. Регистар има податке од 2003. године и он је био извор података за истраживање. Узети су у обзир сви пацијенти који су имали прописан, као терапију, блокатор алфа адренергичких рецептора и инхибитор 5 алфа редуктазе. Током периода праћења (што је било скоро девет година), карцином простате је дијагностикован код 17 356 мушкараца. Инциденца карцинома простате је била већа међу онима који су били на терапији алфа блокаторима и имали су агресивнији облик

карцинома простате (ISUP gradus и T стадијум болести). Резултати из ове велике популационе групе, показали су да не постоји веза између употребе алфа 1 адренергичких рецептора и mortalитета од карцинома простате. Обзиром на широку употребу наведених лекова за лечење симптома доњег уринарног тракта и бенигне хиперплазије простате, треба нагласити да је мало је вероватно да наведени лекови имају било какав потенцијални протективни ефекат за настанак карцинома простате или пак утицај на mortalитет код већ дијагностикованог карцинома простате. Иако је истраживање показало да употреба алфа адренергичких рецептора нема антитуморски ефекат, како се раније веровало, такође није било доказа који би били у контрадикцији са полазном хипотезом, а то је да је његова примена безбедна код оболелих од карцинома простате.

Базирано на доступној литератури најчешћа конкомитантна терапија код пацијената са карциномом простате били су статини, антиагрегациона терапија, алфа-блокатори и антибиотици (226). То је показала студија из Данске, а подаци су базирани на регистру пацијената оболелих од карцинома простате током 1998-2015. Компарација је учињена са кохортном групом без карцинома простате, који су упарени према годинама старости. Стопа прописивања лекова за бенигну хиперплазију простате повећана је код мушкараца са карциномом простате и то у години пре постављања дијагнозе, а пик достиже 1 месец пре постављања дијагнозе са 18 пута већом стопом прописивања. Након постављања дијагнозе, стопа прописивања ових лекова рапидно је опадала и била је упоредива са стопом код мушкараца у компаративној кохорти. Мушкарци са карциномом простате имају већу укупну стопу прописивања лекова за БПХ (бенигна хиперплазија простате) и 3 године пре постављања дијагнозе, посебно они са локализованим карциномом простате (226).

У нашој студијској популацији највећи број неадекватно прописаних лекова управо се односио на групе лекова које имају своју индикацију у оквиру лечења бенигне хиперплазије простате (блокатори алфа адренергичких рецептора, 5 алфа редуктаза). То значи, (обзиром да је су наши испитаници били мушкарци са дијагностикованим карциномом простате) наше запажање није у складу са наведеном студијом. Наиме, док је у наведеној студији, број прописаних лекова за БПХ опадао након постављања дијагнозе карцинома простате, и то рапидно, наши пацијенти су сходно својим ранијим навикама нстављали да пију терапију за БПХ и то су чинили, не ретко, годинама, заједно са специфичном онколошком терапијом којој су подвргнути (било ког модалитета). Потенцијално надекватно прописивање анксиолитика, уочено код наших пацијената, не изненађује обзиром на чињеницу да је то група лекова која се у великој мери неадекватно прописује чак и код старијих пацијената са дијагностикованим анксиозним поремећајем (227). Међу популацијом наших пацијената постојао је одређен број пацијената који је имао неодговарајуће прописане анксиолитике и то према више *MAI* критеријума. Највећи број, имао је неадекватно прописане анксиолитике по критеријуму трајање терапије, адекватна доза и присуство лек-лек интеракција. Анксиозност и депресија су два најчешћа психијатријска поремећаја која се јављају код пацијената оболелих од малигне болести, без обзира на стадијум болести, типа канцера или врсту лечења. Симптоми могу бити у стадијуму који није патолошки, у смислу бриге, забринутости, осећаја несигурности, туге или осећаја безнадежности. Касније, симптоми могу бити удружени са значајном неспособношћу, лошим квалитетом живота, слабијим прихватањем лечења и повећаним ризиком за суицид (228). Велика је преваленца анксиозности код онколошких пацијената и креће се од 12%- 25 % (229). Једна Немачка студија уврстила је преко две хиљаде онколошких пацијената и

утврдила да је проценат анксиозности и већи- до 24 %. Зато и не чуди чињеница да су у нашем истраживању анксиолитици били најчешће неадекватно прописани лекови, обзиром да их онколошки пацијенти имају у толикој мери у својој терапији. Велики број прописаних анксиолитика код наше студијске популације може се објаснити тиме, да током процеса лечења карцинома простате, пацијенти пролазе кроз различите фазе болести и модалитете лечења. Иако то није формално дијагноза, страх од прогресије, постоји код пацијената који су актуелно на терапији. Поред тога, код пацијената који су завршили лечење, постоји страх од релапса болести, а страх од смрти постоји и код пацијената који се лече и код оних који су само на клиничком праћењу (230). Поред тога, не смео жмурити пред чињеницом да пацијенти често узимају бензодиазепине „на своју руку“ без прописаног рецепта од стране лекара. То је појава које нису лишени ни пацијенти оболели од карцинома простате. Злоупотреба бензодиазепина примећена је нарочито код старијих пацијената, каква је била и наша студијска популација. Једна студија пресека, бавила се овим проблемом, а спроведена је у САД. Од великог узорка који је узет, преко 30 милиона одраслих људи, дало је податак да користи бензодиазепине, а око пет милиона од њих, ове лекове није узимало по препоруци лекара. Старији преко 65 година, више су користили бензодиазепине, него млађи људи и то углавном да би могли да заспе. Злоупотреба бензодиазепина (узимање лека без препоруке лекара) јавља се код 20% оних који их користе (231). Према једном истраживању у Саудијској Арабији, које је уврстило пацијенте старије од 65 година са дијагностикованим анксиозним поремећајем, потенцијално неадекватно прописивање лекова уочено је код 66,6% пацијената. Међу најчешће неадекватно прописаним лековима били су лекови из групе НСАИЛ и гастроинтестиналних лекова, али и из групе анксиолитика. Генерално, међу старијим пацијентима потенцијално неадекватно прописивање бензодиазепина креће се у распону 9,3-12,9% (232).

Код пацијената укључених у наше истраживање примећена је пролонгирана употреба пробиотика као препоручене суплементације код пацијената који су подвргнути зрачној терапији. Бенефит пробиотика у редуцији инциденце дијареје изазване радиотерапијом, показан је кроз већи број рандомизованих клиничких студија (233). Зато је њихова примена у пракси вид препоруке радијационог онколога за пацијенте код којих се спроводи зрачна терапија простате. Наши студијски пацијенти, који су подвргнути зрачењу простате, било оно радикално или не, користили су пробиотике различитог састава као суплементе. Након завршене зрачне терапије, у одсуству дијареалног синдрома они су настављали са применом пробиотика без јасне препоруке лекара, али из сопствене бојазни и жеље да се на неки начин „осигурају“. Двадесет клиничких студија које су објављене у периоду од 1988. до 2020. испитивало је значај пробиотика за редуковање нежељених ефеката изазваних хемиотерапијом и зрачном терапијом. Седамнаест (од двадесет) студија, открило је доминантно позитиван утицај пробиотика на редуцију инциденце нежељених догађаја, као последице токсичних ефеката онколошког лечења. Резултати три студије говорили у прилог томе да употреба пробиотика нема утицаја на смањење инциденце токсичних ефеката радио и хемиотерапије (234).

Према нашим резултатима, средња вредност *MAI* по пацијенту била је 2 у рангу од 0-38. Просечни *MAI score* по пацијенту био је $4,44 \pm 6,325$. То је солидан број а уколико поредимо своје резултате са сличним студијама, налазимо да је незнатно мањи. Стојадиновић и сарадници, својим истраживањем на популацији пацијената на хроничном програму перитонеалне дијализе, показали су да је просечан *MAI score* по пацијенту са перитонитисом био $11,7 \pm 9,55$ (113).

Студија која је била слична по дизајну и методологији, али је уврстила другу групу пацијената- пацијенте са кардиоваскуларним болестима, такође нам је послужила за поређење. Уврстила је укупно 70 пацијената, старијих од 65 година, укупно је било 539 прописаних лекова, а адекватност је квантификована кроз *MAI* (235). Резултати су показали да 87,1% пацијената има бар један неадекватно прописан лек, а број неадекватно прописаних лекова по пацијенту био је 2,1. Приближно 60% пацијената имало је *MAI score* нула (није било грешака у прописивању). Средња вредност *MAI* по пацијенту била је је 17,61 а средња вредност по леку била је 2,72. Фактори који доприносили неадекватном прописивању лекова били су укупан број лекова и старост преко 85 година. До сличних закључака (да је већи број лекова удружен са већим степеном неадекватног прописивања) дошла је и студија која је обухватила пацијенте са хроничним болестима плућа (236). Према њеним резултатима, (а уврстила је 70 пацијената) код 38,7% прописана терапија је сматрана неодговарајућом. Број прописаних лекова је био снажан предиктивни фактор за неадекватно прописивање лекова.

Код 7% случајева примењених лекова у нашој студијској популацији, лекови су прописивани без јасне индикације. У истом проценту, примењен је лек чији је постигнут бенефит оправдао употребу иако није био у оквиру свог индикативног поља. Најчешће прописани лекови без индикације у нашем истраживању били су антагонисти алфа адренергичких рецептора и инхибитори 5 алфа редуктазе. То је група лекова која има индикацију за лечење бенигне хиперплазије простате. Резултате на неки начин, условно, можемо поредити са истраживањем које је спровео *Dumas* са сарадницима на популацији пацијената оболелих од карцинома дојке. Поменута студија обухватила је 235 368 пацијената оболелих од карцинома дојке, од којих је већина (65,1%) чинила луминал туморе. Већина пацијената имала је негативне нодусе (81,2%), код већине је проведена радиотерапија и хормонска терапија (70,4%); приближно једна трећина је примила хемиотерапију. Већ приликом постављања дијагнозе скоро половина (47%) пацијената имала је бар још једну придружену болест или стање. Најчешће су биле кардиоваскуларне болести, ендокрине/метаболичке и психијатријски поремећаји. Три најчешће дијагнозе биле су хипертензија (20,5%), дијабетес (8,3%), гојазност (8,2%). У складу са постојећим коморбидитетима, приближно три четвртине пацијената имало је бар један конкомитантан лек, а број прописаних лекова растао је са годинама. Три најчешће групе лекова били су лекови за кардиоваскуларни систем, алиментарни тракт и нервни систем. Број конкомитантних лекова при постављању дијагнозе карцинома дојке био је у корелацији са бројем коморбидних стања. Укупно је 288 лекова је узето за анализу. Од наведеног броја, осам лекова је прописано без снажне индикације и показано је да је имало утицај на преживљавање. Пошто је студија анализирала утицај конкомитантних лекова на преживљавање, дошло се до закључка да је 32 лека имало утицај на укупно преживљавање и време без прогресије болести. Од тога 16 лекова имало је утицај и на једно и на друго (237). Када, генерално говоримо о индикацијама лекова, значајно је схватити да индикације лекова нису непроменљиве и немају апсолутну вредност, те их треба схватити у контексту сталне потребе за новим истраживањима и едукацијом. Можда је прави пример за то, легализација медицинског канабиса, што свакако не представља, општи, заједнички став већ се разликује од државе до државе. Употреба канабиса је све више присутна код пацијената оболелих од малигне болести, а пацијенти често користе наведене супстанце, без знања лекара о томе. 2016. те године медицински канабис је легализован за употребу у Аустралији (238) и то у неколико индикација од којих су се неке односиле на пацијенте оболеле од

малигних болести. Своје место је нашао у примени код мучнине и повраћања изазване хемиотерапијом, канцерског бола, епилепсије и неких неуролошких стања (239). Поред тога, када говоримо генерално, о прописивању лекова без индикација, треба нагласити да је једно истраживање показало да постоји велика дискрепанца између препорука за лечење атријалне фибрилације и прописаних лекова у пракси код овог поремећаја срчаног ритма.

Посебну пажњу треба обратити на атријалну фибрилацију јер су пацијенти у оквиру наше студијске популације имали и атријалну фибрилацију уз друге присутне коморбидитете и показан је њен утицај на неадекватно прописивање лекова. Атријалну фибрилацију имало је укупно 64 пацијента што је чинило 19,18%. Није утврђена значајна повезаност атријалне фибрилације и *MAI score* у нашем популационом узорку. У поменутој студији од 460 укључених пацијената са атријалном фибрилацијом, 46,3% није имало одговарајућу прескрипцију. Од оних са неадекватно прописаним лековима, код 1,3% није изабрана адекватна група лекова, а код 29,6%, прописана је неодговарајућа доза лекова. Код 2,2% није било одговарајуће индикације за примену лека.

У нашем истраживању, код 132 случаја прописаних лекова (што чини 9% од укупног броја), доза лека није била адекватна. Група лекара у Ирској бавила се 2021. године истраживањем, у виду прегледа литературе које је уврстио пацијенте који су у терминалном стадијуму болести, на палијативној нези, са неодговарајућим прописивањем лекова. Преглед литературе уврстио је 56 студија које су испуниле укључујуће критеријуме. То су студије које су испитивале прописивање лекова код одраслих (старијих од 18 година), на палијативном лечењу, али без укључивања оних студија које су се бавиле неодговарајућим прописивањем лекова (нпр. опиоида), одређених класа лекова (нпр. хемиотерапије), или лекова за одређене клиничке индикације (нпр. лекова за бол). Просечан број лекова који прописан по пацијенту био је од 3 до 23. Промене у прописивању односиле су се на смањено прописивање лекова за превенцију, а пораст прописивања симптоматских лекова, како се смрт ближила. 121 студија утврђивала је адекватност прописивања користећи различите алате. Преваљенца пацијената са бар једним неадекватно прописаним леком била је од 15 до 92%. Три студије пријавиле су и нежељена дејства лекова (241).

Можемо размислити о томе да извесна аналогија постоји са популацијом наших пацијената. Заправо, не постоји студија која је анализирала само популацију пацијената оболелих од карцинома простате. У недостатку таквих студија резултате можемо поредити само са студијама сличним, горе наведеној и тражити извесан степен аналогије. Наши пацијенти, оболели од овог типа малигнитета, у терминалној фази болести, такође су и корисници палијативне неге. Одлука конзилијарног тима за примену симптоматске терапије, заправо значи да се на даље не саветује специфично онколошко лечење већ само одговарајућа палијативна нега у надлежним установама или у кућним условима. У том смислу, део наше студијске популације јесу пацијенти на крају свог живота, код којих се спроводи палијативна нега.

У нашем истраживању уочено је код 231 случаја прописаног лека (16%) постоји неадекватно прописивање у смислу трошкова прописивања. Заправо, прописан је лек који је скупљи, иако је постојала јефтинија опција истог лека, стављена на позитивну листу Републичког фонда за здравствено осигурање. Наиме, познато је, у складу са литературним подацима, да лекари често прописују скупље варијанте лекова из различитих разлога од којих је један и актуелна доступност лека (242). Организација

наше здравствене заштите има своје специфичности, као и уосталом и свака земља понаособ па неко директно поређење у смислу трошкова лечења није могуће направити. У Енглеској, међу лекарима у примарној здравственој заштити, који су радили по принципу породичног лекара и издавали лекове пацијентима, учињена је једна анализа по типу студије пресека. У анализу су уврштене оне службе примарне здравствене заштите које су лекове могле издавати пацијентима у кућним условима (посебан вид организације, специфичан за енглеско подручје). У поменутој студији анализирани су четири групе лекова које се најчешће прописују: статини, инхибитори протонске пумпе, блокатори ангиотензин рецептора и АЦЕ инхибитори. Анализирано је заправо прописивање лекова из наведених група лекова, који имају скупље трошкове набавке, али не и клиничку ефективност него лекови који су јефтинији у процесу набавке. Резултати су показали да доктори који раде у оваквом виду примарне здравствене заштите, више прописују скупље лекове. Ово је највећа студија која се односи на праксу издавања лекова и прва која је указала на постојање финансијског сукоба интереса. За све наведене класе лекова, показало се да што је било више пацијената у пракси, то је било више прописивања скупљих опција лекова. Укупна уштеда која се могла остварити на месечном нивоу за све четири наведене класе лекова била би преко седам и по милиона фунти годишње (243).

У нашем истраживању у случају два пацијента Up-to-date®, софтверски алат, примену лекова прописаних у терапији означио је као контраиндиковану. Прва контраиндикација односила се на истовремену примену Лоразепама (односно форми које садрже пропилен гликол) и метронидазола. Ова интеракција се односи на специфичне облике дозирања лоразепама који садрже алкохол- пропилен гликол, а то је дозирање у виду ињекција, течности датих орално и форми за ректално дозирање. Истовремена употреба метронидазола може да повећа токсичне ефекте продуката који садрже пропилен гликол. Може се појавити дисулфирам-слична реакција (244). Друга интеракција која је означена као интеракција X била је конкурентна примена тиотропијума и комбинације ипратропијум-фенотерола (оралне инхалације). Треба избегавати конкурентну примену ипратропијума са другим лековима који имају антихолинергички ефекат. Уколико је немогуће избећи овакве комбинације неопходно је да пацијенти буду под строгим надзором и мониторингом за случај појаве токсичности која је у вези са антихолинергичким ефектом. Таква токсичност се манифестује као ретенција урина, тахикардија, констипација, сува уста... (245). Код 24 пацијента постојале су интеракције међу лековима који су им прописани, које су означене као Д интеракције. Највећи број интеракција односио се на примену оралних антидијабетика код пацијената оболелих од шећерне болести. То се посебно односи на примену гликлазида и дапаглифлозина, као комбинације суфонилауреа и инхибитора натријум-глукозног контранспортера 2 (SGLT2). Истовремена примена лекова из ове две наведене групе може повећати хипогликемијски ефекат суфонилауреа. Заправо, истовремена примена инхибитора натријум-глукозног контранспортера 2 (SGLT2) са инсулином или његовим секретagogима може повећати инциденцу хипогликемије. У тим ситуацијама неопходна је редукција дозе суфонилауреа (246). Поред тога, за нас су од посебног значаја биле Д интеракције уочене између аналгетске терапије коју пацијент узима и лекова за придружене болести. Мора се узети у обзир да је популација наших пацијената чинила оболеле од карцинома простате који су већином, имали дисеминовани облик болести проширен на коштани систем. Из тих разлога, потпуно је реално очекивати, да услед постојања секундарних депозита на костима, велики број њих узима и терапију за болове. Пацијенти се, према подацима из упитника, током интервијуа нису жалили на болове, али то се може објаснити тиме што су они већ на ординираној аналгетској

терапији која купира исте. У случају два пацијента забележена је Д интеракција између Трамадола и Бромазепама. Треба избегавати конкомитантну примену опиоида и бензодиазепина или других лекова депресора централног нервног система. Овакав вид лечења је једино оправдан када алтернативне опције лечења нису адекватне. Уколико се комбинују, потребно је ограничити и дозирање и трајање терапије сваког лека понаособ, уз разматрање редукције дозе након иницијалног увођења лекова. Комбинације наведених лекова могу довести до озбиљних нежељених ефеката, укључујући отежано дисање и смрт (247). У прилог Д интеракцијама код комбинације опиоида и депресора централног нервног система иде и примена фентанила и алпразолама, такође примењена код наше студијске популације.

Даља анализа резултата нашег истраживања, издвојила је неке од фактора за које се показало да имају значајан утицај на неадекватно прописивање лекова. Један од таквих фактора је иницијална предност ПСА (*p value* 0,004), затим интермитентна примена андроген депривационе терапије (*p* 0,045), број прописаних лекова (*p* 0,006), примена доцетаксела-а и андроген депривационе терапије (*p* 0,045). Утицај иницијалног ПСА можемо на неки начин, објаснити постојањем агресивније форме болести, дисеминоване, што самим тим значи и употребу више лекова због постојећих симптома (248). Према студијама, веома висок ниво ПСА је синоним за метастатску болест. Студије су показале да ниво ПСА изнад *20ng/ml* корелира са ризиком за појаву метастаза (249). Catalonia и сарадници, показали су да ниво ПСА ипак има извесна ограничења у погледу предиктивне вредности за стадијум карцинома простате (250). Свакако, већина мушкараца која има вредност ПСА већу од *100ng/ml*, уједно има и локално узнапредовалу или метастатску болест, али ако је ова вредност тумор маркера удружена са великом простатом и то преко 400g, онда оваква вредност ПСА нема предиктивну вредност за метастатски облик карцинома простате. ПСА уистину, јесте маркер који има велику сензитивност а малу специфичност. Једна студија, спроведена на Тајланду, обухватила је 1116 пацијената са дијагнозом карцинома простате. Пацијенти су били подељени у групе у зависности од вредности ПСА које су имали. Показано је да постоји јасна корелација између нивоа ПСА и дијагнозе карцинома простате као и између позитивне скинтиграфије скелета (постојање секундарних депозита на костима), (251). Та корелација је била још снажнија у односу на *Gleason score*. Резултати су говорили у прилог томе да, што је била већа вредност ПСА, то је била и већа његова специфичност а смањена сензитивност. Испитаници који су има вредност ПСА већу од *20 ng/ml*, имали су веће изгледе за дијагнозу карцинома простате него за бенигну хиперплазију. Уколико је болест проширена, пацијенти најчешће имају симптоме који захтевају одређену терапију. Самим тим, (можемо поједноставити), већи стадијум болести, имплицира појаву симптома, што резултује већим бројем лекова који међусобно могу имати интеракције, или уопште узев, вероватноћа за појаву неадекватног прописивања лекова се повећава (252). Доцетаксел је једна од терапијских линија (вид хемиотерапије) која се примењује у лечењу метастатског кастрационо резистентног карцинома простате (према индикацијама РФЗО, у тренутку спроведеног истраживања). Ова напомена је значајна из разлога што је доцетаксел као вид лечења карцинома простате, већ дуже време препорука за лечење карцинома простате и у ранијим фазама болести, али према званичним индикацијама РФЗО у том сетингу није био доступан, у тренутку одабира наше студијске популације). Сама метастатска, па још и кастрационо резистентна фаза болести, подразумева узнапредовалу, неизлечиву болест, неосетљиву на хормонску терапију и удружену са великом стопом морталитета (253). Из свега горе наведеног, да се закључити да су пацијенти на терапији доцетакселом, пацијенти који обилују симптоматологијом која јасно говори у прилог агресивне

болести која их савладава. Како би се олакшале постојеће тегобе пацијента, прописују се многи лекови, а свако увећање њиховог броја доприноси додатном ризику за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова. Обзиром да је УКЦ Крагујевац установа терцијарног ранга, велики број пацијената се приказује конзилијуму и лечи у оквиру Центра за интернистичку онкологију где је истраживање спроведено. Наш основи циљ је био да утврдимо које су то карактеристике самог пацијента, карактеристике тумора или пак карактеристике спроведеног онколошког лечења имале утицај на неадекватно прописивање лекова. Упознавање, или бар јасније профилисање карактеристика и пацијената и саме болести омогућило би нам да се неадекватно прописивање лекова, као појава редукује. Ради квантификације степена неадекватности, користили смо *MAI score*.

Број лекара који је прописивао терапију код наших пацијената, у складу са постојећим коморбидитетима кретао се од 1 до 6 а просечан број износио је $3,68 \pm 1,04$. Анализа је показала да број лекара који прописују терапију није имао значајнији утицај на потенцијално неадекватно прописивање лекова, али је највећи утицај имао број лекова које пацијент користи. Уопште узев, ризик од прописивања потенцијално неадекватних комбинација лекова повећава се са бројем лекара који су укључени у њихово прописивање. До таквог закључка дошла је и студија спроведена у покрајини Квебек. Популација пацијената је била велика и уврстила је око 65000 старијих становника Квебека. Нађено је да је сваки од њих у просеку, одлазио код три различита доктора годишње, и да је две трећине имало два или више доктора који су прописивали лекове. Најчешћи проблем везан за лекове био је последица постојања више доктора који су прописивали лекове, те се наилазило да постојање рецепата за два конкурентна бензодиазепина, као и прописивање диуретика који штеде калијум уз суплементацију калијумом. Пацијенти који су имали четири и више доктора имали су три пута већи ризик за потенцијалну интеракцију међу кардиолошким лековима, и два пута већи ризик за реакције међу нестероидним аинтиинфламаторним лековима или психотропним (254). Што је већи број лекара који прописују лекове код старијих пацијената, већа је шанса да ће пацијент добити потенцијално неадекватну комбинацију лекова. Протективни фактор у спечавању ове појаве било би постојање једног лекара који прописује лекове за датог пацијента.

Обзиром да слична студија није била спроведена, нарочито са студијском популацијом која је уврстила оболеле од карцинома простате, нисмо имали могућности да своје резултате директно поредимо са расположивим студијама сличног типа. У литератури постоји свега неколико чланака који се односе на неадекватно прописивање лекова код пацијената оболелих од карцинома простате. У том контексту, наш рад би могао да се сматра основом за нека будућа слична истраживања, чији резултати ће променити виђење овог проблема и донети нека нова сазнања.

5.1. Ограничења и снага студије

Снага студије огледа се кроз више аспеката. Истраживање је мултицентрично и предмет истраживања били су сви центри чији пацијенти гравитирају ка Универзитетском клиничком центру Крагујевац, као терцијарној установи. Притом, то су били центри различитих нивоа здравствене заштите (и примарни и секундарни). Узорак је велики и био је доступан за двоструку проверу података. Искључена је и пристрасност истраживача обзиром да истраживач није учествовао у ординирању

терапије која је прописана пацијенту. Алати који су примењивани за проверу интеракција представљају вид модерних софтверских решења валидираних у пракси.

Студија има и одређене лимитације. Треба узети у обзир да су подаци добијени из интервијуа са пацијентима које је обављао независни истраживач а не лечећи лекар. Подаци су добијани анамнестички или хетероанамнестички, од родбине у пратњи пацијента. У том контексту, не сме се заборавити чињеница да су пацијенти према сопственом нахођењу давали информације о личној терапији које су они сматрали релевантним. Из тих разлога, могло је доћи до ненамерног изостављања одређених података. Сам истраживач имао је прилику да добијене податке двоструко провери преко електронског система где се у виду електронских записа налазе извештаји лекара који су учествовали у лечењу датог пацијента. Уколико је постојала било каква терапија пак, о којој пацијент није желео да говори, а не постоји потврда у електронском досијеу, такве податке није било могуће уврстити у анализу. Поред тога, постоји могућност да су пацијенти били лечени и ван свог примарног здравственог центра, укључујући и приватне клинике, те такви подаци нису били доступни провери. У самим медицинским извештајима који су били доступни могло је доћи до изостављања неких података који су потенцијално могли бити релевантни за истраживање. Из свих наведених разлога, степен неодговарајућег прописивања лекова могао је бити прецењен или, у неким случајевима потцењен.

6. Закључак

- У нашој студијској популацији 142 пацијента је имало *MAI score* скор виши од 3.
- Фактори који су највише доприносили потенцијално неадекватном прописивању били су већи број прописаних лекова, андроген депривациона терапија (интермитентна), већи број коморбидитета.
- Фактор који смањује фреквенцију потенцијално неадекватног прописивања лекова јесте секундарна хормонска терапија
- Вредност *MAI score* већа је код испитаника који су у краћем временском периоду конзумирали кафу, код пацијената са већим вредностима *CCI* и код пацијената који пију више лекова.
- Највећи значајан утицај на *MAI score* има број лекова које пацијент користи.
- Постоји значајна повезаност између броја прописаних лекова, броја коморбидитета и броја лекара који су прописивали терапију.
- Значајно више лекова користе пацијенти који имају хипертензију, атријалну фибрилацију, дијабетес или су имали инфаркт миокарда.
- Према критеријуму индикација и ефективност, највећи број неадекватно прописаних лекова је из групе уролошких лекова, антагониста алфа адренергичких рецептора.
- Највећи број потенцијално неадекватно прописаних лекова код наших пацијената био је из групе блокатора алфа адренергичких рецептора, антидијароика, инхибитора 5 алфа редуктазе и анксиолитика.
- Правилна дирекција као критеријум, највише је изостала код примене аналгетика и блокатора калцијумских канала.
- Највише интеракција између лекова, било је код лекова из групе оралних антидијабетика, аналгетика и антихипертензива.
- Највећи број пацијената приказан уроонколошком конзилијуму из наше студијске популације, био је са дисеминованим карциномом простате, а међу њима, 47,89% је било оних који су имали секундарне депозите на костима. Од њих, само 8,7 % није добијао LHRH аналог континуирано.

7. Библиографија

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018; 8;319(18):1901–13.
4. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Dahut W, et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *Eur Urol.* 2025;87(3):302–13.
5. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;62(4):656–61.
6. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev.* 2007;31(1):29–34.
7. Sanchez-Ortiz RF, Troncoso P, Babaian RJ, Lloreta J, Johnston DA, Pettaway CA. African- American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer.* 2006;107(1):75–82.
8. Chen F, Madduri RK, Rodriguez AA, Darst BF, Chou A, Sheng X, et al. Evidence of Novel Susceptibility Variants for Prostate Cancer and a Multiancestry Polygenic Risk Score Associated with Aggressive Disease in Men of African Ancestry. *Eur Urol.* 2023;84(1):13–21.
9. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate- specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 2016;117(4):576–83.
10. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003;91(9):789–94.
11. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA- Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443–53.
12. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(6):490–503.
13. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(14):1748–57.
14. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(2):186–93.
15. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.

16. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1050–8.
17. Liang W, Song L, Peng Z, Zou Y, Dai S. Possible association between androgenic alopecia and risk of prostate cancer and testicular germ cell tumor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):279.
18. He H, Xie B, Xie L. Male pattern baldness and incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11379.
19. Lophatananon A, Stewart-Brown S, Kote-Jarai Z, Olama AAA, Garcia SB, Neal DE, et al. Height, selected genetic markers and prostate cancer risk: results from the PRACTICAL consortium. *Br J Cancer.* 2017;117(5):734–43.
20. Garcia L, Pearce M, Abbas A, Mok A, Strain T, Ali S, et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med.* 2023;57(15):979–89.
21. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1252–61.
22. Cuthbertson CC, Nichols HB, Tan X, Kucharska-Newton A, Heiss G, Joshi CE, et al. Associations of Leisure-Time Physical Activity and Television Viewing with Life Expectancy Cancer-Free at Age 50: The ARIC Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2020;29(12):2617–25.
23. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2012;21(7):1002–11.
24. Parra-Soto S, Ahumada D, Petermann-Rocha F, Boonpoor J, Gallegos JL, Anderson J, et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):79.
25. Gupta N, Patel HD, Taylor J, Borin JF, Jacobsohn K, Kenfield SA, et al. Systematic review of the impact of a plant-based diet on prostate cancer incidence and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):444–52.
26. Fu BC, Tabung FK, Pernar CH, Wang W, Gonzalez-Feliciano AG, Chowdhury-Paulino IM, et al. Insulinemic and Inflammatory Dietary Patterns and Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(3):405–12.
27. Langlais CS, Graff RE, Van Blarigan EL, Kenfield SA, Neuhaus J, Tabung FK, et al. Postdiagnostic Inflammatory, Hyperinsulinemic, and Insulin-Resistant Diets and Lifestyles and the Risk of Prostate Cancer Progression and Mortality. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2022;31(9):1760–8.
28. Alzahrani MA, Shakil Ahmad M, Alkhamees M, Aljuhayman A, Binsaleh S, Tiwari R, et al. Dietary protein intake and prostate cancer risk in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Complement Ther Med.* 2022;70:102851.
29. Llahá F, Gil-Lespínard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(2):516.
30. Rowles JL, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW. Increased dietary and

- circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(4):361–77.
31. Rowles JL, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(3):319–36.
 32. Li N, Wu X, Zhuang W, Xia L, Chen Y, Wu C, et al. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem.* 2021;343:128396.
 33. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:131–56.
 34. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(2):e038902.
 35. Xia J, Chen J, Xue JX, Yang J, Wang ZJ. An Up-to-date Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Prostate Cancer. *Urol J.* 2017;14(5):4079–88.
 36. Cirne F, Kappel C, Zhou S, Mukherjee SD, Dehghan M, Petropoulos JA, et al. Modifiable risk factors for prostate cancer in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):453–62.
 37. Hong S, Khil H, Lee DH, Keum N, Giovannucci EL. Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(8):2188.
 38. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014;66(6):1054–64.
 39. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* 2011;305(24):2548–55.
 40. Al-Fayez S, El-Metwally A. Cigarette smoking and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Tob Induc Dis.* 2023;21:19.
 41. Morris BJ, Matthews JG, Pabalan N, Moreton S, Krieger JN. Male circumcision and prostate cancer: a meta-analysis revisited. *Can J Urol.* 2021;28(4):10768–76.
 42. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril.* 2020;114(5):984–96.
 43. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Martin RM, Lennon R, Lane JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control CCC.* 2020;31(5):431–49.
 44. Burton AJ, Gilbert R, Tilling K, Langdon R, Donovan JL, Holly JMP, et al. Circulating adiponectin and leptin and risk of overall and aggressive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):320.
 45. Choi EK, Park HB, Lee KH, Park JH, Eisenhut M, van der Vliet HJ, et al. Body mass index and 20 specific cancers: re-analyses of dose-response meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(3):749–57.
 46. Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2018;143(7):1595–603.
 47. Xie B, Zhang G, Wang X, Xu X. Body mass index and incidence of nonaggressive and aggressive prostate cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(57):97584–92.

48. Purcell SA, Oliveira CLP, Mackenzie M, Robson P, Lewis JD, Prado CM. Body Composition and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review of Observational Studies. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2022;13(4):1118–30.
49. Shi J, Zhao L, Gao Y, Niu M, Yan M, Chen Y, et al. Associating the risk of three urinary cancers with obesity and overweight: an overview with evidence mapping of systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):58.
50. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut.* 2022;71(4):778–88.
51. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):118.
52. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells LM, Morrison A, Issa E, et al. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2021;31(1):14–22.
53. Cui H, Wang Y, Yang S, He G, Jiang Z, Gang X, et al. Antidiabetic medications and the risk of prostate cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2022;177:106094.
54. Feng Z, Zhou X, Liu N, Wang J, Chen X, Xu X. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14955.
55. Chen CB, Eskin M, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Metformin, Asian ethnicity and risk of prostate cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):65.
56. Wang Y, Liu X, Yan P, Tang J, Chen T, Sun Y, et al. Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2020;29(1):42–52.
57. Nath M, Nath S, Choudhury Y. The impact of thiazolidinediones on the risk for prostate cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A review and meta-analysis. *Meta Gene.* 2021;27:100840.
58. Dutheil F, Zaragoza-Civale L, Pereira B, Mermillod M, Baker JS, Schmidt J, et al. Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perm J.* 2020;24:19.086.
59. Holy CE, Zhang S, Perkins LE, Hasgall P, Katz LB, Brown JR, et al. Site-specific cancer risk following cobalt exposure via orthopedic implants or in occupational settings: A systematic review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* 2022;129:105096.
60. Sritharan J, Pahwa M, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Parent ME. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2017;16(1):124.
61. Crocetto F, Arcaniolo D, Napolitano L, Barone B, La Rocca R, Capece M, et al. Impact of Sexual Activity on the Risk of Male Genital Tumors: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8500.
62. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2020;23(2):132–8.
63. Yin B, Liu W, Yu P, Liu C, Chen Y, Duan X, et al. Association between human papillomavirus and prostate cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1855–65.

64. Lawson JS, Glenn WK. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer - a systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2020;15:41.
65. Moghoofei M, Keshavarz M, Ghorbani S, Babaei F, Nahand JS, Tavakoli A, et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(5):e59–67.
66. Wang L, Lei Y, Gao Y, Cui D, Tang Q, Li R, et al. Association of finasteride with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15):e19486.
67. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, VITAL Research Group. Principal results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105522.
68. Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(6):1431–7.
69. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y, et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018;18(1):288.
70. Shang Z, Wang X, Yan H, Cui B, Wang Q, Wu J, et al. Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2018;8:437.
71. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018;472(4):519–31.
72. Ji M, Es A, Aj A, Av D, Bj D, T D, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* [Internet]. 2019;17(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085757/>
73. Yu A, Guo K, Qin Q, Xing C, Zu X. Clinicopathological and prognostic significance of osteopontin expression in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021;41(8):BSR20203531.
74. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci Basel Switz*. 2020;8(3):28.
75. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753–60.
76. Bulten W, Balkenhol M, Belinga JJA, Brillhante A, Çakır A, Egevad L, et al. Artificial intelligence assistance significantly improves Gleason grading of prostate biopsies by pathologists. *Mod Pathol*. 2021;34(3):660–71.
77. Seyrek N, Hollemans E, Andrinopoulou ER, Osanto S, Pelger RCM, van der Poel HG, et al. Alternative prostate cancer grading systems incorporating percent pattern 4/5 (IQ-Gleason) and cribriform architecture (cGrade) improve prediction of outcome after radical prostatectomy. *Virchows Arch Int* ;480(6):1149–57.
78. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2011;31(3):677–703.
79. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Skelton WP. Prostate Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure

Island(FL):StatPearlsPublishing;2025;Availablefrom:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>

80. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU- EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790–813.
81. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Mol Basel Switz*. 2022;27(17):5730.
82. Fang AM, Jackson J, Gregg JR, Chery L, Tang C, Surasi DS, et al. Surgical Management and Considerations for Patients with Localized High-Risk Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(1):66–83.
83. Hekman L, Barrett A, Ross D, Palaganas E, Giridhar P, Elumalai T, et al. A Systematic Review of Clinical Trials Comparing Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2024;22(5):102157.
84. Martell K, Kollmeier MA. Complications and side effects of high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2021;20(5):966–75.
85. Daly T. Evolution of definitive external beam radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *World J Urol*. 2020;38(3):565–91.
86. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10336):1695–707.
87. Pu YS, Ahn H, Han W, Huang SP, Wu HC, Ma L, et al. Enzalutamide in Chemotherapy- Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Asian Multiregional, Randomized Study. *Adv Ther*. 2022;39(6):2641–56.
88. Watson AS, Gagnon R, Batuyong E, Alimohamed N, Lee-Ying R. Real-World Cabazitaxel Use and Outcomes in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: The Impact of Response to First ARPI. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(5):496.e1-496.e9.
89. Achard V, Putora PM, Omlin A, Zilli T, Fischer S. Metastatic Prostate Cancer: Treatment Options. *Oncology*. 2022;100(1):48–59.
90. Khatter A, Moriarty F, Ashworth M, Durbaba S, Redmond P. Prevalence and predictors of potentially inappropriate prescribing in middle-aged adults: a repeated cross-sectional study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2021;71(708):e491–7.
91. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):437–52.
92. Sharma S. Chapter 32 - Tools for Assessing and Monitoring Medicine Use. In: Vohora D, Singh G, editors. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* [Internet]. Boston: Academic Press; 2018 [cited 2025 Jul 20]. p. 445–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802103300033X>
93. Shang X, Zhang X, Huang Y, Zhu Z, Zhang X, Liu J, et al. Association of a wide range of individual chronic diseases and their multimorbidity with brain volumes in the UK Biobank: A cross-sectional study. *EClinicalMedicine*. 2022;47:101413.
94. Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X. Prevalence of Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults Worldwide: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2326910.
95. O Riordan D, Aubert CE, Walsh KA, Van Dorland A, Rodondi N, Du Puy RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in a subpopulation of older European clinical trial participants: A cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025;8(3)]. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85053034993&partnerID=8YFLogxK>
 96. Brkic J, Fialova D, Okuyan B, Kummer I, Sesto S, Capiou A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and synthesis without meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):16774.
 97. Varghese D, Ishida C, Patel P, Haseer Koya H. Polypharmacy. In: *StatPearls* [Internet]. TreasureIsland(FL):StatPearlsPublishing;2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>
 98. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
 99. von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):131.
 100. NICE [Internet]. NICE; [cited 2025 Jul 20]. CKS is only available in the UK. Available from: <https://www.nice.org.uk/cks-uk-only>
 101. Ho ISS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Davies J, Hodgins P, Khunti K, et al. Variation in the estimated prevalence of multimorbidity: systematic review and meta-analysis of 193 international studies. *BMJ Open*. 2022;12(4):e057017.
 102. Hire AJ, Franklin BD. Potentially inappropriate prescribing (PIP) in older people and its association with socioeconomic deprivation-a systematic review and narrative synthesis. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):651.
 103. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1369–76.
 104. Lam KD, Miao Y, Steinman MA. Cumulative changes in the use of long-term medications: a measure of prescribing complexity. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1546–7.
 105. Hwang J, Lyu B, Ballew S, Coresh J, Grams ME, Couper D, et al. The association between socioeconomic status and use of potentially inappropriate medications in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(4):1156–66.
 106. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*;60(11):813–9.
 107. Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing*. 2016;45(4):535–42.
 108. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, Vartiainen AK, Valtonen H. Patient- and health care-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older persons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):74–83.
 109. C A, DI V, C D, L D, A CL, M G, et al. Potentially inappropriate prescribing in polymedicated older adults with atrial fibrillation and multimorbidity: a Swedish

- national register-based cohort study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39318774/>
110. Ayalew MB, Spark MJ, Quirk F, Dieberg G. Potentially inappropriate prescribing for adults living with diabetes mellitus: a scoping review. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):860–72.
 111. Delgado J, Bowman K, Clare L. Potentially inappropriate prescribing in dementia: a state-of-the-art review since 2007. *BMJ Open*. 2020;10(1):e029172.
 112. Randles MA, O’Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022;39(8):597–606.
 113. Stojadinovic M, Zivkovic Zaric R, Lausevic M, Jemcov T, Komadina L, Petrovic D, et al. Factors Associated with Potentially Inappropriate Prescribing in Patients on Peritoneal Dialysis. *Pharmacology*. 2023;108(1):1–7.
 114. Lin HC, Wang Z, Hu YH, Simon K, Buu A. Characteristics of statewide prescription drug monitoring programs and potentially inappropriate opioid prescribing to patients with non-cancer chronic pain: A machine learning application. *Prev Med*. 2022;161:107116.
 115. Jayawardhana J, Abraham AJ, Perri M. Deaths among opioid users: impact of potential inappropriate prescribing practices. *Am J Manag Care*. 2019;25(4):e98–103.
 116. Murphy M, Bennett K, Wright M, O’Reilly M, Conroy M, Hughes C, et al. Potentially inappropriate prescribing in older adults with cancer receiving specialist palliative care: a retrospective observational study. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(1):174–83.
 117. Hagiwara S, Komiyama J, Iwagami M, Hamada S, Komuro M, Kobayashi H, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications in older adults who use long-term care services: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):696.
 118. Mortazavi SS, Shati M, Malakouti SK, Khankeh HR, Mehravaran S, Ahmadi F. Physicians’ role in the development of inappropriate polypharmacy among older adults in Iran: a qualitative study. *BMJ Open*. 2019;9(5):e024128.
 119. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35 Suppl 1:73–87.
 120. K PD, F M, R M, O S, M E. Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 26];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27039188/>
 121. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: a cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021832.
 122. 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):543–52.
 123. Multiple Long-Term Conditions (Multimorbidity): a priority for global health research [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multimorbidity>
 124. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially

- Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674–94.
125. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045–51.
 126. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PloS One.* 2019;14(6):e0218174.
 127. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PloS One.* 2020;15(8):e0237186.
 128. Hellström LM, Bondesson A, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):741–52.
 129. Somers A, Mallet L, van der Cammen T, Robays H, Petrovic M. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):101–9.
 130. Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Mörlin C, Henrohn D, Bertilsson M, et al. Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization--analyses from a randomized controlled trial. *PloS One.* 2013;8(5):e62401.
 131. Alassaad A, Melhus H, Hammarlund-Udenaes M, Bertilsson M, Gillespie U, Sundström J. A tool for prediction of risk of rehospitalisation and mortality in the hospitalised elderly: secondary analysis of clinical trial data. *BMJ Open.* 2015;5(2):e007259.
 132. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625–32.
 133. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–32.
 134. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72–83.
 135. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–8.
 136. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227–46.
 137. Abdelwahed AA, El-Dahiyat F, Aljawamis D, Al Ajimi J, Bin Rafeea KJ. Potentially inappropriate medications in older adults according to Beers criteria 2019: Prevalence and risk factors. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14715.
 138. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel.

- American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052–81.
139. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9836):37–43.
 140. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, Wallace E, Bennett K, Cahir C, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):484.
 141. Harasani K, Xhafaj D, Qipo O. Prevalence and types of potentially inappropriate prescriptions among older and middle-aged community-dwelling Albanian patients. *Int J Risk Saf Med.* 2020;31(1):5–13.
 142. M W. [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 [Internet]. 2008 [cited 2025 Jul 26];133(44). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946857/>
 143. Pazan F, Weiss C, Wehling M, FORTA. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(3):245–7.
 144. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age Ageing.* 2016;45(2):262–7.
 145. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(2):131–40.
 146. Pazan F, Wehling M. [The FORTA (Fit fOR The Aged) List]. *Inn Med Heidelb Ger.* 2024;65(1):3–8.
 147. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(11):1713–24.
 148. Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients. ResearchGate [Internet]. [cited 2025]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/12123159_Suboptimal_Prescribing_in_Older_Inpatients_and_Outpatients
 149. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(10):1516–23.
 150. Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H, et al. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing.* 2004;33(6):612–7.
 151. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med.* 2004;116(6):394–401.
 152. Strandberg TE, Pitkala KH, Berglind S, Nieminen MS, Tilvis RS. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly (DEBATE) study: a randomized, controlled trial. *Am Heart J.* 2006;152(3):585–92.
 153. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med Lond Engl.* 2011;11(1):72–5.
 154. Colón-Emeric CS, Whitson HE, Pavon J, Hoenig H. Functional decline in older

- adults. *Am Fam Physician*. 2013;88(6):388–94.
155. Briggs R, McDonough A, Ellis G, Bennett K, O’Neill D, Robinson D. Comprehensive Geriatric Assessment for community-dwelling, high-risk, frail, older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD012705.
 156. Nairobi) C of E on the RU of D (1985 : The rational use of drugs : report of the Conference of Experts, Nairobi, 25-29 November 1985 [Internet]. World Health Organization; 1987 [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/37174>
 157. « POPI ; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ». Outil d’identification des prescriptions inappropriées chez l’enfant | Request PDF. ResearchGate [Internet]. [cited 2025 Jul 26]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/251620218_POPI_pediatrie_omissions_et_prescriptions_inappropriées_Outil_d'identification_des_prescriptions_inappropriées_chez_l'enfant
 158. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukdedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101171.
 159. Prot-Labarthe S, Weil T, Nguyen NPK, Berthe-Aucejo A, Angoulvant F, Boukdedid R, et al. [Consensus validation of a tool to identify inappropriate prescribing in pediatrics (POPI)]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2016;23(5):481–90.
 160. Corrick F, Conroy S, Sammons H, Choonara I. Paediatric Rational Prescribing: A Systematic Review of Assessment Tools. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1473.
 161. OpenClinical: knowledge management technologies for healthcare [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <http://www.openclinical.org/>
 162. Dinevski D, Bele U, Šarenac T, Rajković U, Šušteršić O, Dinevski D, et al. Clinical Decision Support Systems. In: *Telemedicine Techniques and Applications* [Internet]. IntechOpen; 2011 [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/16881>
 163. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med*. 2020;3:17.
 164. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1997;157(4):408–16.
 165. Md C, Cs R, Nr P, Aw W, Mh W, Pa A, et al. Why don’t physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jul 26];282(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10535437/ama-digital-health-study.pdf> [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-02/ama-digital-health-study.pdf>
 166. Sign in - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/login>
 167. Shimizu T, Nemoto T, Tokuda Y. Effectiveness of a clinical knowledge support system for reducing diagnostic errors in outpatient care in Japan: A retrospective study. *Int J Med Inf*. 2018;109:1–4.
 168. Kinengyere AA, Rosenberg J, Pickard O, Kamya M. Utilization and uptake of the

- UpToDate clinical decision support tool at the Makerere University College of Health Sciences (MakCHS), Uganda. *Afr Health Sci.* 2021;21(2):904–11.
170. Contents - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/drug-information/general-druginformation>
 171. Te Tāhū Hauora Health Quality & Safety Commission [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Tools to guide which medicines should be considered for deprescribing. Available from: <https://www.hqsc.govt.nz/our-work/system-safety/reducing-harm/medicines/projects/appropriate-prescribing-toolkit/tools-to-guide-which-medicines-should-be-considered-for-deprescribing/>
 172. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8–35.
 173. Carrozzino D, Patierno C, Guidi J, Berrocal Montiel C, Cao J, Charlson ME, et al. Clinimetric Criteria for Patient-Reported Outcome Measures. *Psychother Psychosom.* 2021;90(4):222–32.
 174. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control CCC.* 2009;20(4):417–35.
 175. Cd S, Jw M, Lh C, Ep E, Me H, Pr C. Prostate cancer in the Baby Boomer generation: results from CaPSURE. *Urology* [Internet]. 2007 [cited 2025 Jul 26];70(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158039/>
 176. Pudrovska T, Anishkin A. Clarifying the Positive Association Between Education and Prostate Cancer: A Monte Carlo Simulation Approach. *J Appl Gerontol Off J South Gerontol Soc.* 2015;34(3):293–316.
 177. Kilpeläinen TP, Talala K, Taari K, Raitanen J, Kujala P, Pylväläinen J, et al. Patients' education level and treatment modality for prostate cancer in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2020;130:204–10.
 178. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz AG, et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol.* 1996;143(7):692–7.
 179. Sharpe CR, Siemiatycki J. Case-control study of alcohol consumption and prostate cancer risk in Montréal, Canada. *Cancer Causes Control CCC.* 2001;12(7):589–98.
 180. Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(7):1529–35.
 181. Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Wilson KM, Dickerman BA, Giovannucci EL, et al. Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(17):1499–511.
 182. Macke AJ, Petrosyan A. Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules.* 2022;12(3):375.
 183. Prostate Cancer and Obesity: Current Hypotheses and Challenges [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://binaytara.org/journal/article/120988-prostate-cancer-and-obesity-current-hypotheses-and-challenges>
 184. Gorraab A, Pagano A, Ayed K, Chebil M, Derouiche A, Kovacic H, et al. Leptin Promotes Prostate Cancer Proliferation and Migration by Stimulating STAT3 Pathway. *Nutr Cancer.* 2021;73(7):1217–27.

185. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121868/>
186. Byrne MM, Davila EP, Zhao W, Parker D, Hooper MW, Caban-Martinez A, et al. Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):611–7.
187. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer.* 2014;120(2):197–204.
188. Jefferson M, Drake RR, Lilly M, Savage SJ, Tucker Price S, Hughes Halbert C. Co-morbidities in a Retrospective Cohort of Prostate Cancer Patients. *Ethn Dis.* 2020;30(Suppl 1):185–92.
189. Tiruye T, Roder D, FitzGerald LM, O’Callaghan M, Moretti K, Caughey GE, et al. Impact of comorbidities on prostate cancer-specific mortality: A population-based cohort study. *The Prostate.* 2024;84(12):1138–45.
190. Benzo R, Moreno PI, Fox RS, Silvera CA, Walsh EA, Yanez B, et al. Comorbidity burden and health-related quality of life in men with advanced prostate cancer. *Res Sq.* 2023;rs.3.rs-2572781.
191. Xu L, Wang J, Guo B, Zhang H, Wang K, Wang D, et al. Comparison of clinical and survival characteristics between prostate cancer patients of PSA-based screening and clinical diagnosis in China. *Oncotarget.* 2017;9(1):428–41.
192. Lowentritt BH, Rossi C, Muser E, Kinkead F, Moore B, Lefebvre P, et al. Real-World Clinical Outcomes and Treatment Patterns Among Black and Non-Black Patients With Prostate Cancer Initiated on Apalutamide in a Urology Setting. *J Health Econ Outcomes Res.* 2024;11(2):41–8.
193. Milutinovic F, Djordjevic D, Todorovic D, Zaric D, Mihajlovic F. Prognostic Value of Prostate Specific Antigen and Digital Rectal Examination at Prostate Biopsy. *Exp Appl Biomed Res EABR [Internet].* 2024 Jan 24 [cited 2025 Jul 20];0(0). Available from: <https://sciendo.com/article/10.2478/sjecr-2023-0011>
194. Becker F, Joerg V, Hupe MC, Roth D, Krupar R, Lubczyk V, et al. Increased mediator complex subunit CDK19 expression associates with aggressive prostate cancer. *Int J Cancer.* 2020;146(2):577–88.
195. Steurer S, Schwemmer L, Hube-Magg C, Büscheck F, Höflmayer D, Tsourlakis MC, et al. Nuclear up regulation of the BRCA1-associated ubiquitinase BAP1 is associated with tumor aggressiveness in prostate cancers lacking the TMPRSS2:ERG fusion. *Oncotarget.* 2019;10(67):7096–111.
196. Manna FL, Karkampouna S, Zoni E, De Menna M, Hensel J, Thalmann GN, et al. Metastases in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(3):a033688.
197. Kakhki VRD, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2013;16(2):66–9.
198. Wells KV, Krackeler ML, Jathal MK, Parikh M, Ghosh PM, Leach JK, et al. Prostate cancer and bone: clinical presentation and molecular mechanisms. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(9):e220360.
199. Shiner A, Sperandio RC, Naimi M, Emmenegger U. Prostate Cancer Liver Metastasis: An Ominous Metastatic Site in Need of Distinct Management Strategies. *J Clin Med.* 2024;13(3):734.

200. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325–34.
201. Holm M, Doveson S, Lindqvist O, Wennman-Larsen A, Fransson P. Quality of life in men with metastatic prostate cancer in their final years before death - a retrospective analysis of prospective data. *BMC Palliat Care*. 2018;17(1):126.
202. Chamie K, Williams SB, Hu JC. Population-Based Assessment of Determining Treatments for Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):60–7.
203. Parikh RR, Byun J, Goyal S, Kim IY. Local Therapy Improves Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *The Prostate*. 2017;77(6):559–72.
204. Novak J, Goldberg A, Dharmarajan K, Amini A, Maggiore RJ, Presley CJ, et al. Polypharmacy in older adults with cancer undergoing radiotherapy: A review. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(6):778–83.
205. Nieder C, Mannsäker B, Pawinski A, Haukland E. Polypharmacy in Older Patients ≥ 70 Years Receiving Palliative Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2017;37(2):795–9.
206. Park JW, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1031–40.
207. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician*. 2010;82(4):381–8, 394.
208. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(1):24–38.
209. Klotz L. The history of intermittent androgen deprivation therapy - A Canadian story. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2020;14(6):159–62.
210. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):9.
211. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14257.
212. Multidisciplinary Team Approach in Prostate-Specific Membrane Antigen Theranostics for Prostate Cancer: A Narrative Review [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://www.e-juo.org/journal/view.php?number=568>
213. Shevach J, Sydes MR, Hussain M. Revisiting Intermittent Therapy in Metastatic Prostate Cancer: Can Less Be More in the “New World Order”? *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):125–33.
214. Cai J, Feng G, Yan Y, Liu Z, Jing S. New Protocol of Intermittent Androgen Deprivation Therapy for Patients With Metastatic Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):e1129–36.
215. Cheung DC, Martin LJ, Alibhai SMH, Komisarenko M, Dharma C, Niu Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Prescribing behaviors and preferences among urologists. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2022;16(10):351–7.
216. Joyce GF, Carrera MP, Goldman DP, Sood N. Physician prescribing behavior and its impact on patient-level outcomes. *Am J Manag Care*. 2011;17(12):e462-471.
217. Pergolizzi D, Flaherty KR, Saracino RM, Root JC, Schofield E, Cassidy C, et al. Cognitive effects of long-term androgen deprivation therapy in older men with prostate cancer. *Psychooncology*. 2024;33(3):1–9.

218. Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(6):667–81.
219. Mathew M, Mateti UV, Saj N, Philip ML, Shetty V. Drug utilization evaluation of anticancer drugs in a charitable hospital. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2019;40(01):105–10.
220. Pickett CR, Eaton DB, Karunanandaa K, Cybulla E, Heiden BT, Chang SH, et al. Number of Prescription Medications and Overall Survival in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2024;2024:6863066.
221. Lafeuille MH, Grittner AM, Lefebvre P, Ellis L, McKenzie RS, Slaton T, et al. Adherence patterns for abiraterone acetate and concomitant prednisone use in patients with prostate cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(5):477–84.
222. Niraula S, Pond G, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF, Joshua AM. Influence of concurrent medications on outcomes of men with prostate cancer included in the TAX 327 study. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2013;7(1–2):E74–81.
223. Castro Carballeira C, Ibañez Alda M, Lanza M, Sánchez L, Sotelo M, Cacho D, et al. Prevalence of polypharmacy, drug-drug interactions, and inappropriate prescription in elderly patients with urological cancers. *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):e23312–e23312.
224. Tahmatzopoulos A, Rowland RG, Kyprianou N. The role of alpha-blockers in the management of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(6):1279–85.
225. Björnebo L, Razdan S, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Nordström T, et al. Prostate cancer incidence and mortality in men exposed to α 1-adrenergic receptor antagonists. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(9):1459–65.
226. Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Røder MA, Skriver C, Pottegård A, Friis S, et al. Prescription rates for drugs used in treatment of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction before and after prostate cancer diagnosis. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2022;61(8):931–8.
227. Alwhaibi M, Alkofide H. Potentially Inappropriate Medications Use among Older Adults with Dyslipidaemia. *J Clin Med*. 2023;12(12):4063.
228. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G, et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *ESMO Open*. 2023;8(2):101155.
229. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*. 2009;50(4):383–91.
230. Soleimani MA, Bahrami N, Allen KA, Alimoradi Z. Death anxiety in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2020;48:101803.
231. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2019;70(2):97–106.
232. Anand P, Katyal J, Dey AB, Gupta YK. Characterization of potentially inappropriate medications use in Indian elderly population and their impact on quality of life using Beers criteria. *Aging Med Milton NSW*. 2022;5(1):45–52.
233. Devaraj NK, Suppiah S, Veettil SK, Ching SM, Lee KW, Menon RK, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on the Incidence of Diarrhea in Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(12):2886.
234. Rodriguez-Arrastia M, Martinez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Folch Ayora A, Ropero- Padilla C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-

- Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4265.
235. Al-Share QY, Khasawneh RA, Rababa'h AM, Asfar FN, Mohammad YN. Evaluation of medication appropriateness index in cardiovascular outpatient clinic: A cross-sectional study. *Curr Pharm Teach Learn*. 2025;17(2):102262.
 236. (PDF) Medication appropriateness in elderly patients with chronic respiratory disease: Insights from the medication appropriateness index. ResearchGate [Internet]. [cited 2025 Jul 20]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/387199596_Medicament_appropriateness_in_elderly_patients_with_chronic_respiratory_disease_Insights_from_the_medication_appropriateness_index
 237. Dumas E, Grandal Rejo B, Gougis P, Houzard S, Abécassis J, Jochum F, et al. Concomitant medication, comorbidity and survival in patients with breast cancer. *Nat Commun*. 2024;15(1):2966.
 238. Arnold JC, Nation T, McGregor IS. Prescribing medicinal cannabis. *Aust Prescr*. 2020;43(5):152–9.
 239. Bawa Z, McCartney D, Manocha R, McGregor IS. Knowledge, experiences, and attitudes of Australian General Practitioners towards medicinal cannabis: a 2021–2022 survey. *BMC Prim Care*. 2022;19;23:330.
 240. Qian Y, Zhang J, Li J, Weng Z. A retrospective study on the evaluation of the appropriateness of oral anticoagulant therapy for patients with atrial fibrillation. *PloS One*. 2021;16(11):e0259199.
 241. Cadogan CA, Murphy M, Boland M, Bennett K, McLean S, Hughes C. Prescribing practices, patterns, and potential harms in patients receiving palliative care: A systematic scoping review. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2021;100050.
 242. Tisdale RL, Ma I, Vail D, Bhattacharya J, Goldhaber-Fiebert JD, Heidenreich PA, et al. Availability of Cost-effectiveness Studies for Drugs With High Medicare Part D Expenditures. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113969.
 243. Goldacre B, Reynolds C, Powell-Smith A, Walker AJ, Yates TA, Croker R, et al. Do doctors in dispensing practices with a financial conflict of interest prescribe more expensive drugs? A cross-sectional analysis of English primary care prescribing data. *BMJ Open*. 2019;9(2):e026886.
 244. Penick SB, Carrier RN, Sheldon JB. Metronidazole in the treatment of alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1969;125(8):1063–6.
 245. Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–40.
 246. Farahani P. Non-severe Hypoglycemia Risk Difference between Sulfonylurea and Sodium- Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2-I) as an Add-On to Metformin in Randomized Controlled Trials. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin*. 2017;24(2):e32–40.
 247. Boon M, van Dorp E, Broens S, Overdyk F. Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):542–57.
 248. El Farhaoui H, Jdaini A, Elabbassi O, Bounouar O, Elmoudane A, Barki A. Management of a localized prostatic adenocarcinoma despite the very high rate of PSA and the large tumor mass: Does PSA level indicate the stage of prostate cancer? *Radiol Case Rep*. 2023;18(10):3501–3.
 249. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate French ccAFU guidelines – Update 2018– 2020: Prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol*

- Soc Francaise Urol. 2018;28(12S):S79–130.
250. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Eng J Med.* 1991;324:1156–1161. doi: 10.1056/NEJM199104253241702.
251. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int.* 2014;2(3):133–9.
252. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827–34.
253. George DJ, Mohamed AF, Tsai JH, Karimi M, Ning N, Jayade S, et al. Understanding what matters to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients when considering treatment options: A US patient preference survey. *Cancer Med.* 2023;12(5):6040–55.
254. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1996;154(8):1177–84.

Биографија

Марија Пеулић рођена је 07.01.1979. године у Крагујевцу. Завршила Прву крагујевачку гимназију, природно–математички смер. Дипломирала на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2007. године, са просечном оценом 9.14. Запослена у Универзитетском клиничком центру Крагујевац од 2007. године; прве три године у Центру за ургентну медицину, а од 2010. у Центру за интернистичку онкологију (тадашњем Центру за онкологију и радиологију). Специјализацију из области интерне медицине завршила је 2016. године са оценом 5. Ужу специјализацију из области онкологије завршила на Институту за онкологију и радиологију Србије Универзитета у Београду, 2022. Ангелинина, Димитријева и Вукашинова мама.

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. Peulic, M.; Zivkovic Zaric, R.; Stojadinovic, M.; Peulic, M.; Gavrilovic, J.; Zivkovic Radojevic, M.; Grujic, M.; Petronijevic, M.; Mutavdzic, V.; Zivkovic, O.; et al. Factors Associated with Potentially Inappropriate Prescribing in Patients with Prostate Cancer. *J. Clin.Med.* 2025, 14, 819. <https://doi.org/10.3390/jcm14030819>
2. Nedovic J, Protrka Z, Ninkovic S, Mitrovic S, Vojinovic R, Glisic J, Markovic-Filipovic B, Milosevic B, Peulic M, Cvetkovic A. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. *J BUON.* 2012 Oct-Dec;17(4):740-5. PMID: 23335535.
3. Gavrilovic J, Kovacevic M, Ristic DI, Peulic M, Gavrilovic A. The Influence of Sociodemographic Factors on the Level of Hope in Women with Breast Cancer. *Iran JPublic Health.* 2023 Jun;52(6):1238-1247. doi: 10.18502/ijph.v52i6.12990. PMID:37484141; PMCID: PMC10362813.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Фактори који су повезани са неадекватним прописивањем лекова код пацијената оболелих од карцинома простате“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

у Крагујевцу, 2025. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„Фактори који су повезани са неадекватним прописивањем лекова код пацијената
оболелих од карцинома простате“

истоветне.

у КРАГУЈЕВЦУ, 2025. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ja, Марија Пеулић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Фактори који су повезани са неадекватним прописивањем лекова код пацијената оболелих од карцинома простате“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Kragujevac, 2025. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>