

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



MAJA VALTER

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



MAJA VALTER

**POVEZAVA MED PREDPISOVANJEM
POTENCIALNO NEPRIMERNIH ZDRAVIL IN
PADCI PRI STAROSTNIKI V DOMOVIH
STAREJŠIH OBČANOV**

MAGISTRSKA NALOGA

**THE ASSOCIATION BETWEEN PRESCRIBING
POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUGS AND
FALLS AMONG ELDERLY RESIDENTS OF
NURSING HOMES**

MASTER'S THESIS

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos in somentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, spec. klin. farm.

Zahvala:

Za strokovno vodenje pri nastajanju naloge, nenehno pripravljenost, zavzetost in pomoč se iskreno zahvaljujem izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos in doc. dr. Mateju Štuhecu. Zahvaljujem se tudi doc. dr. Robertu Oravczu, spec. psih. za priskrbljeno medicinsko dokumentacijo in vsem ostalim, ki so bili udeleženi v nastajanju magistrske naloge.

Najlepša hvala tudi moji družini, ki mi je študij omogočila in mi ves čas nudila podporo.

Izjava:

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorice izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos in somentorja doc. dr. Mateja Štuheca, spec. klin. farm.

Ljubljana 2017

Maja Valter

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

Član magistrske komisije: izr. prof. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	VIII
ABSTRACT	IX
SEZNAM OKRAJŠAV	X
1 UVOD	1
1.1 STARANJE	1
1.2 STAROSTNO ODVISNE SPREMEMBE V ORGANSKIH SISTEMIH	2
1.2.1 Telesna sestava	2
1.2.2 Srčno-žilni sistem	2
1.2.3 Ledvična funkcija	3
1.2.4 Prebavni trakt.....	4
1.2.5 Jetra.....	5
1.2.6 Respiratorni sistem	5
1.2.7 Centralni živčni sistem	6
1.3 VPLIV STAROSTNO ODVISNIH SPREMEMB NA FARMAKOKINETIKO UČINKOVIN.....	6
1.3.1 Absorpcija in biološka uporabnost učinkovin	6
1.3.2 Porazdelitev učinkovin	7
1.3.3 Metabolizem in izločanje učinkovin preko jeter	8
1.3.4 Izločanje učinkovin preko ledvic.....	8
1.4 VPLIV STAROSTNO ODVISNIH SPREMEMB NA FARMAKODINAMIKO UČINKOVIN.....	9
1.4.1 Učinek zdravil na srčno-žilni sistem	9
1.4.2 Učinek zdravil na respiratorni sistem	10
1.4.3 Učinek zdravil na CŽS	10

1.5	STAROSTNIKI IN ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI KOT PROBLEM SVETOVNIH RAZSEŽNOSTI.....	10
1.5.1	Obstoječa presejalna orodja za pregled terapije starostnikov.....	11
2	NAMEN DELA.....	17
3	METODE DELA.....	18
3.1	IZBOR VZORCA ZA RETROSPEKTIVNO RAZISKAVO	18
3.1.1	Skupina primerov	18
3.1.2	Kontrolna skupina	18
3.2	ZAJEMANJE PODATKOV	19
3.3	VREDNOTENJE PIM	20
3.3.1	Vrednotenje PIM po PRISCUS listi	20
3.3.2	Vrednotenje PIM po BEERS-ovih kriterijih	21
3.4	STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV	23
3.5	OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA	24
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	25
4.1	DEMOGRAFSKI PODATKI VKLJUČENIH STANOVALCEV.....	25
4.1.1	Skupina primerov padcev	26
4.1.2	Kontrolna skupina in primerjava s celotno skupino primerov	27
4.2	TERAPIJA VKLJUČENIH STANOVALCEV	28
4.2.1	Skupina primerov padcev	28
4.2.2	Kontrolna skupina in primerjava s skupino primerov	29
4.3	POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA V TERAPIJI	31
4.3.1	PRISCUS lista	31
4.3.2	BEERS-ovi kriteriji	40
4.4	PRIMERJAVA KRITERIJEV: PRISCUS LISTA – BEERS-OVI KRITERIJI .	50
4.4.1	Število in vrste najpogostejših PIM.....	51

4.5	OBLIKOVANJE NAPOVEDNIH MODELOV	52
4.5.1	Model z uporabo PIM po PRISCUS listi	52
4.5.2	Model z uporabo PIM po Beers-ovih kriterijih	53
4.5.1	Modela z uporabo PIM, odvisnih od diagnoze padec, po Beers-ovih kriterijih	54
4.6	OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE	56
5	SKLEP	58
6	VIRI:	59
7	PRILOGE	I
7.1	Priloga 1: Ocena etičnosti raziskave	I
7.2	Priloga 2: Rezultati Shapiro- Wilkinson testa o normalnosti porazdelitvi vzorca za STAROST (kontrola, primeri)	II
7.3	Priloga 3: Rezultati Shampiro- Wikingson testa o porazdelitvi vzorca za ŠTEVILO ZDRAVIL (DSO Tezno, DSO Idila)	III
7.4	Priloga 4: Rezultati Shampiro- Wikingson testa o porazdelitvi vzorca za ŠTEVILO ZDRAVIL (kontrola, primeri)	IV
7.5	Priloga 5: Pravilnost napovedi modela s PIM po PRISCUS listi	V
7.6	Priloga 6: Pravilnost napovedi modela s PIM po Beers-ovih kriterijih	V
7.7	Priloga 7: Pravilnost napovedi modela z uporabo PIM odvisnih od diagnoze padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = kategorična spremenljivka)	V
7.8	Priloga 8: Pravilnost napovedi modela z uporabo PIM odvisnih od diagnoze padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = dihotomna spremenljivka)	VI

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Starostna porazdelitev primerov padcev za DSO Tezno in DSO Idila po številu in deležu primerov.	27
Preglednica II: Starostna porazdelitev kontrol in primerov po skupinah po številu in deležu primerov.	28
Preglednica III: Primerjava števila predpisanih zdravil pri primerih padca v dveh različnih DSO.	29
Preglednica IV: Porazdelitev kontrol in primerov po skupinah glede na število zdravil in primerjava s skupino primerov.	30
Preglednica V: Primerjava predpisanih PIM po kriteriju PRISCUS pri primerih padcev med dvema DSO.	31
Preglednica VI: Primerjava števila in deleža predpisanih PIM po skupinah zdravil za dva DSO – PRISCUS lista.	32
Preglednica VII: Primerjava kontrolne skupine s skupino primerov po številu in deležu PIM.	36
Preglednica VIII: Primerjava števila PIM po skupinah zdravil med kontrolami in primeri.	36
Preglednica IX: Primerjava predpisanih PIM pri primerih med obema DSO ob uporabi Beers-ovega kriterija, kjer PIM niso odvisni od diagnoz.	40
Preglednica X: Primerjava števila in deleža skupin PIM po posameznih skupinah zdravil za oba DSO – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.	41
Preglednica XI: Primerjava predpisanih PIM med obema DSO - Beers-ov kriterij, kjer so PIM odvisne od diagnoze.	44
Preglednica XII: Primerjava PIM med kontrolno skupino in skupino primerov – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.	45
Preglednica XIII: Primerjava števila in deleža skupin PIM med skupino primerov in kontrolno skupino – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.	46
Preglednica XIV: Primerjava števila in deleža PIM med kontrolno skupino in skupino primerov - Beers-ov kriterij za PIM, ki so odvisne od diagnoze.	49
Preglednica XV: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM uporabili podatke dobljene z uporabo PRISCUS liste.	53

Preglednica XVI: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev	53
Preglednica XVII: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM odvisne od diagnoze padec, uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev (PIM kot kategorična spremenljivka)	54
Preglednica XVIII: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM odvisne od diagnoze padec, uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev (PIM kot dihotomna spremenljivka).....	55
Preglednica XIX: Občutljivost , specifičnost, pozitivna napovedna vrednost, negativna napovedna vrednost za vse napovedne modele.	55

POVZETEK

Uvod: S staranjem v telesu nastajajo številne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe, zaradi katerih se lahko spremeni učinkovitost in varnost zdravil. Posledično so nekatera zdravila potencialno manj primerna za starostnike. Za ugotavljanje primernosti zdravil so na voljo številna orodja za pregled starostnikove terapije z zdravili.

Namen: Z raziskavo smo želeli pri stanovalcih domov starejših občanov, starih 65 let ali več, ugotoviti morebitno povezavo med padci in uporabo potencialno neprimernih zdravil (PIM) za starostnike.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili starostnike iz dveh domov starejših občanov. Skupino primerov so sestavljali stanovalci, ki so v letu 2013 doživeli padec, kontrolno skupino pa tisti, ki niso padli. Podatke o padcu, diagnozah in sistemski terapiji na dan padca smo pridobili iz domske medicinske dokumentacije. Za ugotavljanje PIM smo uporabili PRISCUS listo in Beers-ove kriterije. Med primeri in kontrolami smo primerjali starost, spol, število zdravil in število ugotovljenih PIM. Oblikovali smo tudi statistični model, s katerim smo opredelili napovedne dejavnike za padec starostnikov.

Rezultati: Starostniki, ki so padli, so bili značilno starejši v primerjavi s kontrolami ($p = 0,009$). Med vključenimi stanovalci so prevladovale ženske, kljub temu pa povezava spola s padcem ni bila značilna ($p = 0,402$). Med kontrolami in primeri ni bilo značilne razlike v številu predpisanih zdravil ($p = 0,480$). Z uporabo Beers-ovih kriterijev smo pri padlih zasledili večji delež predpisanih PIM kot z uporabo PRISCUS liste (PRISCUS: 11,7 %; Beers: 20,2 %). Primeri so imeli večji delež predpisanih PIM kot kontrole ne glede na uporabljen kriterij, vendar ta razlika ni bila značilna (PRISCUS: $p = 0,214$; BEERS: $p = 0,065$). Najpogostejše predpisana skupina PIM pri padlih, glede na oba kriterija, je bila Hipnotiki in sedativi. Pogosto smo našli tudi PIM iz skupine Antipsihotiki, Analgetiki in NSAR in Zdravila za zdravljenje prebavnega trakta. Najpogostejše PIM je bil nebenzodiazepinski hipnotik zolpidem, pogosto pa so bili predpisani tudi alprazolam in diazepam (PRISCUS) ter lorazepam in pantoprazol (Beers). Najboljši napovedni model za padce smo dobili tako, da smo v model kot spremenljivko uvedli PIM odvisne od padca, dobljene z Beers-ovimi kriteriji, in ugotovili, da starost (razmerje obetov 1,097) in predpis 2 ali več PIM (razmerje obetov 4,184) povečata tveganje za pojav padca pri starostnikih.

Ključne besede: starostniki, potencialno neprimerno zdravilo, neželeni učinki zdravil, padec, PRISCUS lista, Beers-ovi kriteriji, dom starejših občanov

ABSTRACT

Introduction: Numerous pharmacokinetic and pharmacodynamic changes occur with increasing age which can lead to changes in drug efficacy and safety. Consequently some drugs have become potentially inappropriate for elderly. To determine an appropriateness of pharmacotherapy for elderly, different tools have been available.

Aim: The main aim of this study was to determine whether there is an association between prescribing potentially inappropriate medications (PIM) and falls among elderly residents of nursing homes, aged 65 or more.

Methods: In our retrospective study we included elderly from two different nursing homes. Case group included the residents who experienced fall in year 2013 and control group included those who did not fall. Data on fall, diagnoses and pharmacotherapy on the day of the fall were obtained from the patient's medical documentation. PRISCUS list and Beers criteria were used for PIM evaluation. Comparison of case group with control in age, gender, medication number and PIM number has been done. Prediction model was built to detect an impact of different variables on falls of elderly.

Results: Elderly residents who have fallen were significantly older compared to controls ($p = 0.009$). There was no statistically significant link between gender and falls ($p = 0.402$) and there was also no significant difference between number of prescribed PIM in compared groups ($p = 0.402$). In comparison with Beers criteria to PRISCUS, more PIM were determined with Beers criteria (PRISCUS: 11.7 %; Beers: 20.2 %). Cases had a higher percentage of prescribed PIM than controls regardless of the criteria, but the difference was not statistically significant (Priscus: $p = 0.214$; BEERS: $p = 0.065$). The most commonly prescribed group of PIM was Hypnotics and sedatives. PIM from groups Antipsychotics, Analgesics and NSAIDs (PRISCUS list) and Gastrointestinal medication (Beers criteria) were also prescribed quite often. The most commonly prescribed drug was zolpidem. The number of prescribed alprazolam and diazepam (using PRISCUS) and lorazepam and pantoprazole (using Beers) was also high. The best predictive model was made with using PIM related to diagnosis fall from Beers criteria. An increasing age (odds ratio 1.097) and prescription of two or more PIM (odds ratio 4.184) are risk factors for the fall of elderly residents.

Key words: elderly, potentially inappropriate medication, adverse drugs effects, fall, PRISCUS list, Beers criteria, nursing home

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
BDZ	benzodiazepini
CYP	naddružina citokromov P450
CŽS	centralni živčni sistem
DSO	dom starejših občanov
EKG	elektrokardiogram
GFR	hitrost glomerulne filtracije
GIT	prebavni trakt
ZPČ	zaviralec protonske črpalke
MVS	minutni volumen srca
NSAR	nesteroidne protivnetne učinkovine
NU(Z)	neželeni učinek (zdravil)
PIM	potencialno neprimerno zdravilo
SSRI	selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
TCA	triciklični antidepresivi
TDM	spremljanje plazemskih koncentracij učinkovine
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

1.1 STARANJE

Staranje ali senescenca je splošno opredeljeno kot kopičenje različnih škodljivih sprememb, ki se z višjo starostjo v organizmu pojavijo na nivoju molekul, celic in tkiv ter so posledično odgovorni za povečano tveganje za bolezni in smrt. (1, 2) Staranje ni bolezen, zato nastale spremembe same po sebi niso patološkega značaja, lahko pa vplivajo na nastanek patoloških motenj (npr. pojav malignih novotvorb ali okvar organa). Veljavna enotna definicija, ki bi natančno opisala ta univerzalen, kompleksen ter časovno odvisen biokemijski in fiziološki proces, ne obstaja, prav tako še niso popolnoma razumljivi biološki mehanizmi staranja. Glede na navedeno je pomembno starost in starostnika opredeliti. Natančna opredelitev skupine starostnikov je težavna, saj natančni kazalci za oceno stopnje staranja niso poznani. Najpogosteje kot starost opredelimo življenjsko obdobje človeka od arbitrarno določenega 65. leta starosti dalje, ko pride do postopnega upada funkcij organizma sočasno z zmanjšanjem plodnosti in povečanjem invalidnosti ter umrljivosti. Spremembe v delovanju organskih sistemov in progresivno zmanjševanje funkcijskih rezerv organov pri starejši populaciji vodijo v nezmožnost popolnega kompenzacijskega uravnavanja homeostaze organizma. Posledično so starejši bistveno bolj občutljivi na stres, povzročen tako z zunanjimi kot tudi notranjimi dejavniki. To se odraža v eksponentnem naraščanju obolevnosti in umrljivosti z leti pri starostnikih, kar posledično zahteva obsežno uporabo zdravstvenih intervencij. Mednje sodi tudi farmakološko zdravljenje. Pri starostnikih je pri zdravljenju z zdravili pogosto problematična biološka uporabnost (BU) učinkovine, ki je lahko pri tej populaciji spremenjena. To vpliva na učinkovitost terapije, za kar je potrebna prisotnost ustrezne količine zdravilne učinkovine na mestu delovanja. Kolikšna je količina učinkovine na mestu delovanja, je odvisno od farmakokinetike učinkovine (vpliv telesa na učinkovino), na kar lahko vplivajo tudi fiziološke spremembe nastale s staranjem. (3, 4, 5)

1.2 STAROSTNO ODVISNE SPREMEMBE V ORGANSKIH SISTEMIH

V organizmu celice nenehno nastajajo in se diferencirajo, ko pa odmrejo, jih nadomestijo novo nastale celice. Pri starostniku se hitrost regeneracije celic zmanjša, kar vpliva na delovanje organov in njihove funkcijske rezerve. (6) V nadaljevanju so opisane nekatere pomembne, s staranjem pogojene, fiziološke spremembe nekaterih organskih sistemov, ki lahko posledično spremenijo farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin.

1.2.1 Telesna sestava

Z višjo starostjo se spreminja telesna sestava. Značilno je progresivno zmanjšanje celokupne mase vode v telesu za 10–15 %, kot tudi zmanjšanje puste telesne mase, zaradi česar se relativno poveča delež maščevja (pri moških za 18–36 %, pri ženskah za 33–45 %). (1, 5)

1.2.2 Srčno-žilni sistem

Zmanjšana elastičnost in podajnost aorte ter drugih velikih arterij sodita med pomembne starostno povzročene spremembe v srčno-žilnem sistemu. To se odraža v višjem sistoličnem arterijskem tlaku in v povečanem uporju proti iztisu krvi iz srca, kar predstavlja vedno večjo obremenitev za levi prekat. Le-ta se prilagodi na obremenitev s spremenjeno sestavo miocitov ter odebelitvijo prekatne stene, kar lahko kasneje vodi v hipertrofijo levega prekata in intersticijsko fibrozo. Levi prekat tako postane tog in slabo podajen, zato potrebuje več časa, da se relaksira in ponovno napolni v diastoli. Posledično se tudi levi preddvor ne more ustrezno polniti, zato se pri nekaterih starostnikih sčasoma kompenzatorno razvija tudi hipertrofija levega preddvora in srčno popuščanje. (1, 6, 7)

V mirovanju se kljub staranju sistolična funkcija srca (srčna frekvenca in utripni volumen srca) ne spremeni, zato se ohrani tudi minutni volumen srca (MVS). Nasprotno se pri telesni aktivnosti srce starostnika odzove s povišanim utripnim volumnom, maksimalna frekvenca srca pa se zniža. Gre za prilagoditveni mehanizem za vzdrževanje ustreznega MVS med aktivnostjo. Razlog za zmanjšano maksimalno frekvenco srca je zmanjšanje

števila celic in prevodnosti atrioventrikularnega vozla ter spremembe v uravnavanju frekvence preko centralnega nadzora in baroreceptorskega refleksa. S staranjem torej povezujemo zmanjšanje odziva avtonomnega živčevja na hipotenzivne stimulanse, zato je pojav ortostatske hipotenzije pogostejši. (1, 5, 6)

1.2.3 Ledvična funkcija

V ledvicah pri starostniku lahko opazimo strukturne in funkcionalne spremembe, vendar ne pri vseh starostnikih enako obsežne. Spremembe so posledica staranja v kombinaciji z drugimi dejavniki (npr. hipertenzija in koronarna srčna bolezen). Po 50. letu se prične progresiven upad mase ledvic zaradi zmanjšanja števila funkcionalnih glomerulov, zlasti v ledvični skorji. Poveča se število sklerotičnih glomerulov, drugi glomeruli pa hipertrofirajo. Vzporedno so zmanjšani tudi volumen, dolžina in število tubulov. Pojavita se tubulna atrofija in intersticijska fibroza. (1, 6, 8) Sočasno se zmanjša tudi pretok krvi v aferentnih arteriolah v ledvični skorji. Za organizem starostnika je značilen upad pretoka plazme skozi ledvice in zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR) za 25–50 %. Nekatere žilne spremembe skupaj s hiperfiltracijo ohranjajo GFR v funkcionalnih nefronih. Navkljub zmanjšanju očistka kreatinina in GFR pa ni nujno, da pride do povečanja serumskega kreatinina, kar lahko pripišemo s starostjo povezani izgubi mišične mase. To je glavni razlog, zakaj serumski kreatinin ni zanesljiv indikator spremenjene GFR pri starostnikih. Sorazmerno z zmanjšano GFR se zmanjšata tudi tubulna sekrecija in reabsorpcija. (1, 3, 5, 6, 9)

Pri zdravih starostnikih je pri pomanjkanju vode zmanjšana sposobnost ledvic za maksimalno koncentriranje seča. To je verjetno posledica vedno manjšega števila zdravih nefronov, ki se niso zmožni spopadati z vedno večjo obremenitvijo s topljencem. (1, 6, 9) Vodno in elektrolitsko ravnovesje je v bazalnih razmerah vzdrževano v fizioloških mejah, zmanjšan odziv na stres pa se kaže z nezmožnostjo spopadanja s kislinскими obremenitvami, kar je verjetno posledica okvarjene ledvične tubulne sekrecije amonijevih ionov. Okvarjen je tudi odziv na zadrževanje vode v telesu, vendar so odgovorni mehanizmi še vedno nejasni. (1, 8)

S starostjo pogojene spremembe v regulaciji vode in soli z ledvicami so povezane tudi s starostno spremenjenimi mehanizmi za žejo. Starejši ljudje pogosto ne občutijo žeje kljub

pomanjkanju vode v telesu in povečanju osmolarnosti plazme. Med možne vzroke za ta pojav lahko štejemo zmanjšanje občutka suhih ust in povečanje aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronske osi (1).

1.2.4 Prebavni trakt

Starost lahko povzroči veliko sprememb v prebavnem traktu (GIT), kljub temu pa se funkcija omenjenega organskega sistema, zaradi velike funkcijske rezerve, opazno ne spremeni. (6)

Želodec in dvanajstnik

S starostjo se zmanjša izločanje klorovodikove kisline v želodcu pod bazalno mejo, kar poviša pH želodčnega soka. (1, 9) Rezultati novejših študij, kjer vključeni starostniki niso imeli atrofije želodčne sluznice ali okužbe s *Helicobacter pylori*, kažejo, da sam proces staranja ne vpliva na izločanje želodčne kisline. (6) Upočasnjeno praznjenje želodca, zlasti pri zaužitju težje prebavljivih obrokov, je lahko povezano s procesom staranja. (6, 9)

Tanko in debelo črevo

S staranjem se pomembno zmanjša celokupna površina tankega črevesa, zaradi česar se zmanjša absorpcija nekaterih snovi. Zmanjšana absorpcija kalcija in vitamina B12 med drugimi vodi v atrofijo želodčne sluznice z aklorhidrijo. Staranje nima direktnega vpliva na prehodni čas snovi preko tankega črevesa. (6, 9)

V debelem črevesu z leti pride do zmanjšanja števila nevronov v mienteričnem živčnem pletežu, ki nadzira motiliteto ter peristaltiko v GIT, in do zmanjšanja števila kemo- in mehanoreceptorjev enteričnega živčnega sistema, zato se propulziven učinek debelega črevesa zmanjša. Čas prehoda snovi skozi GIT se z leti podaljša. Sočasno se zmanjšata tudi bazalni tlak v analnem sfinktru in občutljivost stene danke na dražljaje, kar poveča pojavnost zaprtosti, zagozditve blata ali inkontinence blata. (6)

Trebušna slinavka

Trebušna slinavka, kot prebavna žleza, med drugim skrbi za prebavo hrane v dvanajstniku, hkrati pa nevtralizira kisel humus, ki pride iz želodca. (10) Vpliv starosti na izločanje snovi iz trebušne slinavke ni dobro poznan. Aktivnost nekaterih glavnih encimov, kot je na primer amilaza, naj bi ostala enaka, medtem ko drugi (lipaza, tripsin) postanejo manj aktivni. Nespremenjeni ostaneta koncentracija hidrogenkarbonatnih ionov in sestava s sekretinom spodbujenega pankreasnega soka. (1) Pomembno vlogo ima zmanjšano nastajanje inzulina v trebušni slinavki, ki je lahko povod za nastanek sladkorne bolezni pri starostnikih. (6)

1.2.5 Jetra

Jetra so presnovni organ, ki ima ključno vlogo pri metabolizmu ogljikovih hidratov, lipidov, aminokislin, proteinov ter hormonov; pri tvorbi žolča ter skladiščenju snovi. (8) Pri starostnikih se progresivno zmanjšata volumen jeter in pretok krvi skozi jetra za približno 20–40 %, prav tako sta zmanjšana pretok žolča ter sinteza proteinov, lipidov in glukoze. Zaradi naštetih sprememb pride do upada jetrnih funkcij. Kljub opisanim spremembam pri zdravih starostnikih z rutinskimi biokemičnimi jetrnimi testi ne zaznamo značilne spremembe v jetrni funkciji, kar je lahko posledica nespremenjene biokemijske strukture jeter in funkcije encimov. (5, 6)

1.2.6 Respiratorni sistem

Pri starostniku težko ocenimo ali je upad funkcije respiratornega sistema posledica staranja ali drugih dejavnikov (kajenje, onesnaženost okolja, sočasne bolezni ...). V pljučih starostnika je mogoče opaziti zmanjšanje števila epitelnih mukoznih celic, zato se zmanjša nastajanje zaščitne sluzi, zaradi česar hitreje pride do infekcij. Zmanjšana elastičnost pljučnega parenhima, togost stene prsnega koša, spremenjena oblika prsnega koša in oslabiljene dihalne mišice so s staranjem nastale spremembe, ki vodijo v zmanjšanje forsiranega izdihanega volumna in forsirane vitalne kapacitete. (6, 11)

1.2.7 Centralni živčni sistem

Masa možganov se s staranjem organizma lahko zmanjša tudi za 20 %. Značilno je tudi zmanjšanje števila nevronov v številnih možganskih predelih. Upad števila nevronov v hipokampusu in neokortikalnih območjih se odraža v poslabšanju kognitivnih sposobnosti. Volumen sive možganovine se tekom življenja človeka linearno zmanjšuje, medtem ko se upad bele možganovine začne kasneje. Najpomembnejša značilnost postaranega centralnega živčnega sistema (CŽS) je zmanjšanje števila sinaps. V možganih starostnika pride tudi do upada nivoja živčnih prenašalcev, med drugimi dopamina in acetilholina. (5, 6)

1.3 VPLIV STAROSTNO ODVISNIH SPREMEMB NA FARMAKOKINETIKO UČINKOVIN

Farmakokinetika proučuje vpliv telesa na zdravilo, natančneje opisuje mehanizme in kinetiko prehoda učinkovine od vstopa do izstopa iz telesa. Zgoraj opisane starostno odvisne spremembe v različnih organskih sistemih, lahko vplivajo na farmakokinetične procese, ki jim podleže zdravilna učinkovina na svoji poti po organizmu. Dolgo časa je veljalo, da proces staranja močno vpliva na farmakokinetiko učinkovin, a so raziskave redko vključevale zdrave starostnike. Rezultati novejših raziskav so pokazali, da na farmakokinetiko vplivajo zlasti spremljajoča obolenja, ne pa samo staranje. V nadaljevanju so opisane spremembe v sproščanju, absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju učinkovin (LADME sistem), ki se pojavljajo pri starostnikih. (3, 6)

1.3.1 Absorpcija in biološka uporabnost učinkovin

V literaturi najdemo različne podatke o vplivu staranja na absorpcijo snovi in učinkovin iz GIT sistema. V nekaterih raziskavah zasledimo, da se s starostjo absorpcija ne spremeni, medtem ko druge raziskave navajajo možno zmanjšanje (npr. glukoze, kalcija, cinka, magnezija, železa in vitamina B12) ali celo zvišanje absorpcije (levodopa). (1) Razlogi za razlike med raziskavami bi lahko bili različni načini ocenjevanja absorpcije. Večina raziskovalcev meni, da absorpcija učinkovin, ki prehajajo gastrointestinalni epitelij s pasivno difuzijo (npr. indometacin), kljub GIT spremembam v starosti, ostaja

nespremenjena. Na drugi strani v literaturi ni enotnih podatkov glede absorpcije učinkovin, ki poteka z aktivnim transportom. Nekateri avtorji trdijo, da aktivni transport s prenašalci ni odvisen od starosti in se zato ne spremeni. Spet drugi navajajo, da se aktiven transport z višjo starostjo zmanjša, s čimer se lahko zmanjša tudi BU zdravilne učinkovine. Zaslediti je mogoče tudi podatke o povečanju absorpcije. Kljub nasprotujočim si rezultatom vemo, da je za starostnike pogosto značilen povišan pH želodčnega soka, kar potencialno lahko zmanjša topnost in absorpcijo nekaterih učinkovin. Na absorpcijo lahko vpliva tudi zmanjšanje prekrvavitve črevesa. Intestinalno absorpcijo lahko, bistveno bolj kot staranje, upočasnijo učinkovine, ki ovirajo normalno propulzivno gibljivost črevesja (npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₁, opiodi, triciklični antidepresivi (TCA) in antagonisti muskarinskih receptorjev) in jih starostniki pogosto uporabljajo. Zmanjšana absorpcija učinkovin je redko klinično pomembna, zato prilagajanje odmerkov večinoma ni nujno. (1, 3, 5, 9, 12, 13)

Staranje spremlja zmanjšanje predsistemskega metabolizma v črevesni sluznici in jetrih. BU učinkovin, ki v veliki meri podležejo metabolizmu prvega prehoda (npr. opiodi), je zato lahko povečana. Pri učinkovinah, ki v telo vstopajo v obliki predzdravila, se pretvorba v aktivno obliko upočasnjuje ali zmanjša. (3, 5, 11)

1.3.2 Porazdelitev učinkovin

Zaradi sprememb v telesni sestavi se pri starostnikih volumen porazdelitve hidrofilnih učinkovin (npr. digoksin, gentamicin, teofilin) zmanjša, posledično se zato poveča plazemska koncentracija učinkovine. To pri nekaterih zdravilih zahteva prilagajanje odmerkov. Pri večini hidrofilnih učinkovin se zmanjšan volumen porazdelitve kompenzira z zmanjšanim očistkom, zato le redko pride do klinično pomembnega neželenega učinka zdravil (NUZ). Zaradi spremenjenega porazdeljevanja učinkovin lahko NUZ povzročijo drugi dejavniki kot npr. uporaba diuretikov pri starejših. Ti lahko dodatno zmanjšajo volumen tekočine v zunajceličnem prostoru, kar lahko vodi v pojav toksičnih učinkov drugih učinkovin (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR)). Na drugi strani se, zaradi povečanega deleža maščevja, poveča volumen porazdelitve lipofilnih učinkovin (npr. benzodiazepini (BDZ), amjodaron in verapamil), kar podaljša njihovo biološko razpolovno dobo kot tudi čas, ki je potreben za doseg stacionarnega stanja pri večkratnem

odmerjanju. Kljub opisanim spremembam avtorji navajajo, da starostne spremembe v organizmu le redko pomembno spremenijo volumen porazdelitve učinkovin. (1, 3, 5, 12, 14)

Staranje nima pomembnega vpliva na vezavo učinkovin na plazemske proteine, lahko pa nanjo vplivajo patofiziološka stanja, ki so pri starostnikih pogosta. V primeru ugotovitve spremembe vezave je potrebno prilagajanje odmerka zdravil, zlasti tistih z majhnim volumnom distribucije in ozkim terapevtskim oknom. (14)

1.3.3 Metabolizem in izločanje učinkovin preko jeter

Metabolizem številnih učinkovin je odvisen od prekrvavljenosti jeter, intrinzičnega jetrnega očistka, ki je definiran kot merilo aktivnosti jetrnih encimov, in od stopnje vezave učinkovin na plazemske proteine. Biotransformacija učinkovin v jetrih poteka v dveh fazah. V I. fazi citokromi 450 (CYP) pretvorijo učinkovine v bolj polarne metabolite, v II. fazi pa je učinkovina podvržena reakcijam konjugacije. Najpomembnejši izoencim CYP3A4 metabolizira kar 50% učinkovin, pomemben je tudi CYP2D6. Kljub številnim raziskavam o učinku staranja na jetrni metabolizem učinkovin ta še ni popolnoma poznan, rezultati raziskav pa so si nasprotujoči. Avtorji številnih raziskav navajajo, da je jetrni očistek nekaterih starostnikov lahko zmanjšan tudi do 30 %, kljub temu da aktivnost encimov in afiniteta substratov do CYP ostaneta nespremenjeni. Kako staranje vpliva na različne CYP prav tako ni popolnoma jasno. Nekatere raziskave zaključujejo, da starost ne vpliva na njihovo delovanje, medtem ko novejša raziskava navajajo, da se s starostjo lahko zmanjša metabolizem s CYP2D6. Zmanjšan jetrni očistek nekaterih učinkovin pogosto pripisujejo zmanjšanju velikosti jeter in zmanjšanju pretoka krvi skozi jetra. Posledično se lahko zmanjša metabolizem učinkovin, ki se hitro metabolizirajo in imajo velik intrinzični očistek, saj je metabolizem teh spojin odvisen od krvnega pretoka skozi jetra. (1, 3, 5, 14)

1.3.4 Izločanje učinkovin preko ledvic

Zmanjšanje izločanja učinkovin preko ledvic velja za najpomembnejšo spremembo, ki je posledica staranja organizma. Spremenjeno izločanje je posledica sprememb v prekrvavitvi ledvic, spremenjeni GFR ter tubulni reabsorpciji in sekreciji. Omenjene spremembe niso zgolj posledica staranja, ampak tudi sočasnih komorbidnosti in predpisane terapije. Zaradi

navedenih sprememb se lahko zmanjša celokupni očistek učinkovin, ki se pretežno izločajo preko ledvic. Pri teh učinkovinah lahko neupoštevanje zmanjšanja izločanja in neprilagajanja odmerkov vodi v povečane koncentracije učinkovin v plazmi, kar poveča tveganje za NUZ. Kakšna bo klinična pomembnost povišane koncentracije učinkovin, je odvisno od toksičnosti posamezne učinkovine. Najbolj problematične so zdravilne učinkovine z ozkim terapevtskim oknom (litij, digoksin, aminoglikozidni antibiotiki). (1, 3, 5, 14)

1.4 VPLIV STAROSTNO ODVISNIH SPREMEMB NA FARMAKODINAMIKO UČINKOVIN

Farmakodinamika opisuje vpliv zdravila na telo. Natančneje opisuje učinke do katerih pride po interakciji med učinkovino in tarčo. Tudi farmakodinamika se lahko z leti spremeni, vendar ne pri vseh učinkovinah enako. Pri nekaterih je lahko klinični učinek enake koncentracije na mestu delovanja pri starejših večji, enak ali manjši kot pri mlajši populaciji. Razlog za razlike so, poleg koncentracije učinkovine na mestu delovanja, lahko tudi, s staranjem pogojene spremembe v interakciji učinkovine s tarčo (zlasti število tarčnih mest in sama vezava na tarčo), spremembe v prenosu signalov po vezavi na tarčo ter oslabljeni homeostatski mehanizmi, ki skrbijo za uravnoteženo stanje organizma. Spremenjena farmakodinamika se lahko odraža v spremenjenem maksimalnem učinku in jakosti zdravila, kar poveča tveganje za pojav NUZ. (5, 9, 14, 15)

1.4.1 Učinek zdravil na srčno-žilni sistem

Starostne spremembe na nivoju receptorjev se pri β -adrenergičnem sistemu kažejo z zmanjšanim številom (angl. *down regulation*) β -adrenergičnih receptorjev verjetno zaradi povečane serumske koncentracije noradrenalina. Zmanjšana sinteza cikličnega adenozinmonofosfata po stimulaciji receptorjev oslabi nastajanje in prevajanje signala. Vse opisano vodi do oslabljenega odziva srčno-žilnega sistema tako na adrenergične agoniste (npr. salbutamol) kot tudi antagonistov (npr. propranolol). Zmanjšan antihipertenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je pri starejših lahko povezan tudi z zmanjšano koncentracijo renina. Poleg sprememb na nivoju receptorjev se zaradi oslABLjenosti homeostatskih mehanizmov poveča občutljivost starostnikov na ortostatsko

hipotenzijo, ki jo lahko povzročijo spremembe v kardiovaskularnem sistemu in uporaba učinkovin za zniževanje krvnega tlaka. Omenjeno lahko prispeva k pogostosti vrtoglavic in omedlevice pri starostnikih, zato je pogosto potrebna prilagoditev terapije z zdravili. (1, 4, 5)

1.4.2 Učinek zdravil na respiratorni sistem

Zgoraj opisane spremembe v β -adrenergičnem sistemu lahko razložijo zmanjšan bronhodilatatorni odziv organizma pri starejših na β -agoniste, poleg tega pa spremembe predstavljajo mehanizem za pozen nastop astme pri starejših. (1, 4, 5) Kljub temu pa raziskava, v kateri so ugotavljali bronhodilatatorni učinek albuterola po bronhokonstrikciji, povzročeni z metaholinom, ni pokazala razlik med mladimi in starostniki. (14)

1.4.3 Učinek zdravil na CŽS

V CŽS se upad števila dopaminergičnih nevronov in dopaminskih D_2 -receptorjev lahko kaže v obliki pojava ekstrapiramidnih simptomov pri uporabi nekaterih učinkovin (npr. klasični antipsihotiki). Zmanjša se tudi število holinergičnih nevronov in receptorjev, ki so vključeni v kognitivne funkcije, kar lahko poveča učinek TCA. Pogosto je zaslediti tudi podatke o zmanjšanem številu $GABA_A$ -benzodiazepinskih receptorjev ter spremenjeni sestavi podenot receptorja, kar lahko poveča občutljivost organizma na učinke BDZ. Starostno odvisne spremembe farmakodinamike BDZ so klinično pomembne, saj večji učinek omenjenih zdravil lahko privede do padca in celo zloma. V literaturi najdemo povezavo med višjo starostjo in povečanjem sedativnega učinka diazepama, nitrazepama, flurazepama in midazolama. BDZ naj bi tudi poslabšali kratkoročni spomin in prispevali k številnim kognitivnim motnjam v starosti, povzročajo pa tudi odvisnost. (1, 4, 5)

1.5 STAROSTNIKI IN ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI KOT PROBLEM SVETOVNIH RAZSEŽNOSTI

V zadnjih desetletjih se povečuje svetovna populacija starostnikov. Zadnje poročilo Svetovne zdravstvene organizacije napoveduje, da bo do leta 2020 število starejših od 60 let preseglo število mlajših od 5 let, do leta 2050 pa bo število starejših od 60 let

podvojeno. (16) S starostjo zaradi večje obolevnosti raste poraba zdravil na bolnika, kar opisujeta Poročilo analize porabe ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2014 (17) in primerjava s preteklimi leti. Populacija starostnikov prejema kar 25–30 % vseh ambulantno predpisanih zdravil. Polifarmakoterapija, tj. potreba po jemanju 5 ali več zdravil dnevno, je vedno bolj razširjena v razvitem kot tudi v razvijajočem se svetu. Povezujejo jo neposredno s številnimi boleznimi, ki jih imajo starostniki. Velja za glavni dejavnik tveganja za potencialno neprimerno predpisovanje zdravil in za pojav NUZ. Za izboljšanje učinkovitosti terapije in zmanjšanje pojava NUZ se v zadnjem času išče vedno več strategij in orodij. (4, 9, 17, 18) V ta namen je v letu 2013 Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) v zdravstvenih domovih v Pomurju financiral pilotni projekt »Farmacevt svetovalec«, ki se je v letu 2015 razširil še na ljubljansko regijo. Gre za ambulantno svetovanje farmacevta, kamor so napoteni pacienti, ki imajo v terapiji več kot 5 zdravil ali bolniki s težavami, ki bi lahko bile posledica uporabe zdravil. Na podlagi uspešnega pilotnega projekta in podpore zdravnikov je bila storitev predlagana za Splošni dogovor v zdravstvu med partnerji v letu 2016 in bila sprejeta kot plačana storitev s strani ZZZS. Ob tem sta se v okviru Lekarniške zbornice Slovenije v lekarnah vpeljali tudi novi storitvi Farmakoterapijski pregled in Pregled uporabe zdravil, ki pa v bolnišnicah in zunanjih lekarnah še nista financirani s strani ZZZS. Vse storitve lahko v prihodnje pomembno vplivajo na optimizacijo problematike polifarmakoterapije in z njo povezanimi NUZ. (19)

1.5.1 Obstoječa presejalna orodja za pregled terapije starostnikov

Z naraščanjem pomembnosti pregleda uporabe zdravil pri starejših se je povečala tudi potreba po smernicah, ki strokovnjaka vodijo skozi ustrezen in natančno izveden pregled zdravljenja z zdravili z namenom izboljšanja obstoječe terapije ter zmanjšanja NUZ. Ena izmed najpomembnejših in najbolj pogosto uporabljenih strategij za zmanjšanje tveganja za pojav NUZ pri starostnikih, je izogibanje potencialno neprimernim zdravilom (ang. *potentially inappropriate medication*; PIM). PIM so zdravila, za katera velja, da običajno niso predpisana za ustrezno indikacijo, da je verjetnost za pojav NUZ pri uporabi pri starostnikih višja kot pričakovana klinična korist ali pa ni dokaza o zadostnem terapevtskem učinku in jih zato lahko nadomestimo z varnejšimi alternativami. (20, 21) V preteklih 25 letih so skupine strokovnjakov po svetu, ki se ukvarjajo z zdravljenjem

starostnikov, razvile, validirale in objavile več implicitnih in/ali eksplicitnih presejalnih orodij, ki naj bi vodila zdravstvene delavce in raziskovalce pri pregledu terapije starejših pacientov in odkrivanju PIM. Med njimi prevladujejo eksplicitni kriteriji. (18, 20, 22, 23) Za zagotovitev najbolj natančne presoje ustreznosti terapije bi bila glede na spodaj opisane prednosti in slabosti implicitnih in eksplicitnih kriterijev najbolj ustrezna uporaba kombinacije obeh kriterijev, kar pa je lahko časovno potratno. (22)

1.5.1.1 Implicitni presejalni kriteriji

Pri implicitnih kriterijih gre za profesionalno strokovno mnenje zdravnika/kliničnega farmacevta o ustreznosti oz. neustreznosti predpisa zdravil. Pri tem strokovnjak uporabi specifične podatke pacienta in jih preveri po kriterijih, v katerih najdemo vprašanja tipa: »Ali za to zdravilo obstaja ustrezna indikacija?«. Ustrezna uporaba implicitnih kriterijev za pregled ustreznosti zdravil zahteva veliko znanja, izkušenj in spretnosti. Omenjeni kriteriji zdravstvenemu delavcu dovoljujejo širšo in fleksibilno klinično presojo o terapiji posameznika, pri čemer lahko zdravnik in/ali klinični farmacevt odkrije tudi dodatne težave povezane s terapijo, ki pa niso direktno specificirane v kriterijih. Tak način obravnave je natančen, a hkrati relativno zamuden, a ima lahko večjo veljavnost, saj se osredotoča na posameznika. Prav tako je težko zagotoviti doslednost pri uporabi takih kriterijev zaradi razlik med preiskovalci ter meriti izide na validiran in zanesljiv način. Primer takega kriterija sta Medication Appropriateness Index in Lipton criteria. (22, 24).

1.5.1.2 Eksplicitni presejalni kriteriji

Namen eksplicitnih kriterijev je dopolniti zdravnikovo znanje v vsakdanji klinični praksi ter ga voditi pri izogibanju PIM. Prednost eksplicitnih kriterijev v nasprotju z implicitnimi je njihova zanesljivost, saj priporočila običajno temeljijo na literaturnih virih (kliničnih raziskavah, smernicah in metaanalizah), vrednoti pa se tudi kakovost dokaza. Običajno za učinkovito uporabo ne zahtevajo podrobnega strokovnega znanja in so enostavni za uporabo. Omenjeni kriteriji lahko dosledno identificirajo in razvrstijo težave povezane z zdravljenjem z zdravili, veliko lažje jih je vključiti v prakso tudi s pomočjo računalniškega sistema. Eksplicitni kriteriji imajo tudi svoje slabosti. Glavna pomanjkljivost je nefleksibilnost in pomanjkanje vpogleda v oskrbo pacienta iz več možnih vidikov. Eksplicitni kriteriji običajno v obravnavo ne vključujejo individualnih razlik med

posamezniki, podatkov o predhodnem neuspešnem zdravljenju z zdravili in težav, povezanih s sočasnimi obolenji pacienta. Zaradi različne regionalne razpoložljivosti zdravil tako na listah ne najdemo nekaterih zdravil, ki nas zanimajo. Natančno sledenje kriterijem v vsaki točki lahko vodi v lažno pozitiven rezultat, ko lahko sistem javlja potencialno, z zdravili povezano težavo, ki pa se klinično ne izrazi. Možno je tudi, da zdravnik/klinični farmacevt kljub dosledni uporabi eksplicitnih kriterijev spregleda težavo, povezano z zdravili, ki ni opredeljena znotraj okvirov kriterija. (18, 22)

Primer eksplicitnih kriterijev sta ameriški kriterij American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults iz leta 2015 (23) in nemška lista Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS list iz leta 2010. (20) Gre za dva najpogostejše uporabljena kriterija za ugotavljanje PIM pri starostnikih. Oba kriterija sta prilagojena izboru učinkovin, ki jih najdemo na tržišču držav, v katerih sta bila ustvarjena. Razlike v razpoložljivosti učinkovin na različnih tržiščih, različne prakse predpisovanja zdravil in razlike v smernicah zdravljenja med državami, strokovnjakom onemogočajo, da bi ustvarili enoten kriterij, ki bi bil lahko uporaben kjerkoli. (20, 22)

1.5.1.2.1 BEERS-ovi kriteriji

Ameriško geriatrično združenje (*ang. American Geriatric Society*) je leta 2015 izdalo nadgradnjo eksplicitnih Beers-ovih kriterijev iz leta 2003 za ugotavljanje PIM pri starostnikih, ki veljajo za najširše uporabljeno orodje za vrednotenje predpisovanja PIM v Združenih državah Amerike. Trinajst članska skupina strokovnjakov s področja geriatrične medicine, zdravstvene nege, farmakoterapije in raziskovalci so v končni kriterij vključili 88 učinkovin in skupin učinkovin. Kriterije lahko razdelimo na manjše podenote:

- zdravila in skupine zdravil, ki se jim je najbolje popolnoma izogniti pri vseh starostnikih,
- zdravila in skupine zdravil, ki so neprimerna samo pri nekaterih boleznih in sindromih,
- zdravila in skupine zdravil, ki zahtevajo prilagoditev odmerkov pri predpisovanju starostnikom,

- zdravila in skupine zdravil, ki niso striktno neprimerna za starejše, je pa pri uporabi priporočljiva previdnost in natančno spremljanje zdravljenja,
- zdravila in skupine zdravil, ki zahtevajo prilagoditev odmerka glede na ledvično funkcijo,
- interakcije med učinkovinami oz. skupinami učinkovin (navedene so tiste kombinacije učinkovin oz. skupin, za katere priporočajo izogibanje pri zdravljenju starostnikov, moč priporočila pa je velika. Primer interakcije: varfarin – NSAR, povečano tveganje za krvavitve),
- seznam učinkovin z močnim antiholinergičnim delovanjem (uporabo omenjenih učinkovin povezujejo tako z okvarjeno kognitivno kot tudi fizično funkcijo ter s povečanim tveganjem za razvoj demence).

Prispevek navaja tudi podatke o tem, katera zdravila so v novi verziji Beers-ovih kriterijev na novo dodana med PIM, in katera zdravila so umaknili s seznama.

V vseh podenotah so sezname podobno urejeni:

- ime učinkovine (PIM), terapevtska skupina,
- organski sistem, na katerega učinkovina deluje ali diagnoza oz. sindrom,
- pojasnitev vzroka neprimernosti za starostnika,
- priporočilo za ukrepanje ob predpisu dotične učinkovine,
- kakovost dokaza o neprimernosti zdravila in moč priporočila (močna, šibka ...).

V prvi podenoti kriterija najdemo 37 različnih učinkovin in skupin učinkovin. Z vidika naše naloge, ki se osredotoča na padce pri starostnikih, številne učinkovine v tej podenoti posredno povečajo tveganje za padec preko različnih farmakoloških mehanizmov, kot so ortostatska hipotenzija, ekstrapiramidalni simptomi, kognitivne motnje in sedacija. V drugi podenoti lahko izpostavimo dve diagnozi: padci ali zlomi v preteklosti in sinkopa, kjer so specifično naštet PIM pri naštetih diagnozah. Omenjeni kriteriji veljajo kot eni izmed najpogostejše uporabljenih v klinični praksi, in za raziskovalne namene, ter služijo kot pomemben vir in osnova pri nastajanju novih kriterijev PIM. Pri uporabi izven ZDA se moramo zavedati omejitev kriterijev, saj so ustvarjeni za ameriški trg in posledično ne vsebujejo vseh zdravil, ki se predpisujejo drugod po svetu. (18, 23, 25)

1.5.1.2.2 PRISCUS lista

PRISCUS lista PIM je bila ustvarjena leta 2010 specifično za uporabo v zdravstvene namene na območju Nemčije. Osnova za kriterije so bili podatki iz literature in kvalitativne analize že objavljenih mednarodnih PIM list. V nadaljevanju je skupina nemško govorečih strokovnjakov s področij geriatrične medicine, klinične farmakologije, splošne ter interne medicine, terapije bolečine, psihiatrije in klinične farmacije pregledala in ocenila primernost uporabe 131 učinkovin pri starostnikih. Po dveh krogih presojanj so 83 učinkovin uvrstili med potencialno neprimerne za starostnike, medtem ko pri 46 niso prišli do končne enotne odločitve, zato so jih po vzoru drugih PIM list uvrstili med primerne za starostnike. Med 83 učinkovinami iz skupine PIM se jih je ena tretjina uvrstila na seznam šele v drugem krogu presoje. Vzrok za to je pomanjkanje dokazov o povečanem tveganju teh učinkovin pri starostnikih in/ali pomanjkanje dostopnih alternativnih učinkovin. (18, 20)

Končna PRISCUS lista je razdeljena na 15 skupin učinkovin, podatki pa so v vseh skupinah zdravil urejeni enako:

- imena učinkovin (PIM),
- razlaga, zakaj učinkovine niso primerne za starostnika,
- priporočene možne terapevtske zamenjave, ki bi jih starostniki bolje prenašali, učinek pa bi bil primerljiv,
- priporočila strokovnjaku, kako ravnati v primeru, ko je jemanje PIM neizogibno ter kako zmanjšati tveganje za NUZ.

Nekatera zdravila, kot so BDZ, ne-benzodiazepinski hipnotiki, TCA, nekateri antipsihotiki, petidin in baklofen so na listi neposredno povezani s povečanim tveganjem za padec starostnika, medtem ko je pri številnih drugih zdravilih možen posreden vpliv na padec. (18, 20). Omenjena lista se zaradi podobne razpoložljivosti zdravil v Nemčiji in Sloveniji pogosto uporablja tudi v slovenskem kliničnem okolju.

Številne raziskave, ki so vrednotile uporabo PIM list, so prišle do enotnega zaključka, da je predpisovanja PIM razširjeno na različnih nivojih zdravstvene oskrbe starostnika (primarna oskrba, bolnišnično zdravljenje ter dolgotrajna oskrba v DSO). (18) V sosednji Avstriji so

raziskovalci z uporabo avstrijske liste PIM ugotovili, da je kar 70,3 % vseh vključenih stanovalcev iz različnih DSO imelo predpisano vsaj eno PIM. (21) Na Irskem so z uporabo Beers-ovih kriterijev našli PIM pri 18 % vključenih starostnikov. Raziskavo so opravili na ravni primarne oskrbe. (25) Zaključki vseh raziskav, ki so proučevale pogostost predpisa PIM so izpostavili dejstvo, da se z ustreznimi intervencijami lahko zmanjša število PIM in s tem tudi število NUZ, kar hkrati zmanjša stroške, ki nastanejo zaradi intervencij ob pojavu NUZ. (20, 21, 23, 25)

2 NAMEN DELA

Starostniki imajo v svoji terapiji pogosto predpisana številna zdravila, ki pa zanje niso vedno primerna. S starostjo v telesu namreč nastajajo številne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe, ki lahko spremenijo učinkovitost in varnost zdravil ter vodijo v pojav NUZ. Namen magistrskega dela je z retrospektivno analizo za leto 2013 ugotoviti, ali so imeli stanovalci domov starejših občanov (DSO), ki so v tem letu doživeli padec, v svoji terapiji predpisana PIM za starostnike. Padec bi namreč lahko bil povezan z zdravljenjem s temi zdravili.

V okviru naše raziskave primerov s kontrolami (*angl. case-control study*) bomo v DSO Tezno in DSO Idila pregledali terapijo starostnikov, ki so padli zaradi različnih razlogov in bodo predstavljali našo skupino primerov. Za ugotavljanje števila PIM v redni terapiji in terapiji po potrebi bomo uporabili dva eksplicitna kriterija, nemško PRISCUS listo in ameriške Beers-ove kriterije, s katerima bomo ovrednotili primernost zdravil v terapiji starostnikov. Podatke dobljene v skupini primerov bomo primerjali s kontrolno skupino, ki jo bodo sestavljali starostniki, ki še niso doživeli padca.

Cilj magistrske naloge je ugotoviti, ali se pri starostnikih značilno poveča verjetnost za padec, če v terapiji na recept prejemajo zdravila, ki so za njih potencialno neprimerna. Narediti želimo tudi statistični model, s katerim bi opredelili napovedne dejavnike za padec. Preverjali bomo vpliv spola in starosti stanovalcev ter števila predpisanih zdravil in števila PIM.

3 METODE DELA

Retrospektivno klinično raziskavo, natančneje primerjavo primerov s kontrolami, smo izvedli v dveh domovih starejših občanov v štajerski regiji, in sicer v DSO Tezno, Maribor in DSO Idila, Jarenina. Protokol raziskave smo priglasili na Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, ki je soglašala z izvedbo raziskave (odločba št. 0120-441/2015-2 KME 38/10/15 z dne 26. oktober 2015, priloga 1).

3.1 IZBOR VZORCA ZA RETROSPEKTIVNO RAZISKAVO

3.1.1 Skupina primerov

V skupino primerov smo vključili vse stanovalce DSO Tezno in DSO Idila, ki so v času od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2013 doživeli vsaj en padec (ne glede na vzrok) in so v omenjenem letu dopolnili 65 let ali več, torej sodijo v skupino starostnikov. Osnovna opazovana enota je bila padec stanovalca.

Padec, kot glavni vključitveni kriterij za skupino primerov, se je lahko pri posameznih bolnikih v opazovanem obdobju pripetil večkrat. Kot padec smo obravnavali vse primere, pri katerih je bilo mogoče iz dokumentacije razbrati, da je oseba zaradi različnih vzrokov padla ali zdrsnila na tla. Izključili smo vse tiste primere, pri katerih je bil padec posledica fizičnega napada na osebo. Podatek o padcu smo v DSO Tezno pridobili iz dokumentacije domske zdravstvene nege, natančneje iz dokumenta z naslovom »Poročilo o incidentu«, v katerem smo našli točen datum in uro padca ter opis dogodka. V DSO Idila smo iz dokumentacije domske zdravstvene nege dobili zgolj podatek o datumu padca, ne pa tudi opisa dogodka. V teh primerih posledično nismo mogli sami dodatno ovrednotiti ali dejansko gre za padec, zato smo se v celoti zanašali na pridobljeno dokumentacijo padca. Navedene podatke je priskrbel domski specialist psihiatrije, ki je skupaj z osebjem zdravstvene nege pregledal vso dokumentacijo in jo tudi ustrezno predal.

3.1.2 Kontrolna skupina

Vzorec za kontrolno skupino smo sestavili le iz stanovalcev DSO Tezno. V to skupino smo prav tako vključili starostnike (65 let ali več), le da ti stanovalci v letu 2013 niso doživeli

padca. Pri tem smo se v celoti zanašali na podatke v medicinski dokumentaciji DSO Tezno. Tudi za kontrolno skupino je podatke priskrbel domski specialist psihiatrije v sodelovanju z osebjem zdravstvene nege.

3.2 ZAJEMANJE PODATKOV

Za vsakega stanovalca DSO, ki je ustrezal vključitvenim kriterijem, smo iz računalniškega sistema DSO ter zdravniške in sestrške dokumentacije pridobili potrebne podatke. Iz papirnate dokumentacije smo jih nato prenesli v program Microsoft Office Excel® 2007, s katerim smo ustvarili delovno tabelo za doseganje večjega pregleda nad podatki. V obeh skupinah so nas zanimali:

- demografski podatki stanovalcev (spol, starost),
- posameznikove diagnoze,
- posameznikova sistemska terapija z zdravili na dan padca (v skupini primerov) oz. sistemska terapijo ob datumu izpisa dokumentacije iz domskega računalniškega sistema (pri kontrolni skupini):
 - o lastniška imena zdravil,
 - o odmerjanje predpisanih zdravil,
 - o število vseh predpisanih zdravil.

V primeru, ko je ista oseba v opazovanem obdobju padla večkrat, smo dogodke obravnavali kot posamične primere in vsakič izpisali predpisano terapijo na dan padca ter poiskali PIM. Pri pregledu terapije so nas tako pri primerih kot tudi pri kontrolah zanimala le zdravila, predpisana na recept, in sicer za kronično terapijo ali za jemanje po potrebi. V raziskavo nismo vključili zdravil za lokalno uporabo (npr. kapljice za oči in ušesa, mazila, geli, kreme) in zdravil, ki so dostopna brez recepta. Kadar smo v terapiji z zdravili zasledili, da je bila ista učinkovina predpisana dvakrat, vendar pod različnim lastniškim imenom ali v drugem odmerku, smo to upoštevali kot eno zdravilo. Na kriterijih so običajno navedene učinkovine ali skupine učinkovin, zato smo pri več komponentnih zdravilih obravnavali vsako učinkovino posebej. Zaradi različnega načina zapisovanja diagnoz v izbranih DSO smo zapise poenotili. S pomočjo *Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija, Verzija*

6 (MKB-10-A) (26) smo kodne zapise diagnoz iz DSO Idila pretvorili in poenotili z DSO Tezno na opisno obliko za vse primere in kontrole. Osebe, pri katerih iz medicinske dokumentacije nismo uspeli dobiti vseh s protokolom predpisanih podatkov, smo naknadno izključili iz raziskave.

3.3 VREDNOTENJE PIM

Za prepoznavanje PIM pri starostnikih smo izbrali najnovejši verziji dveh kriterijev, ki se v klinični praksi najpogosteje uporabljata za ugotavljanje primernosti zdravljenja z zdravili pri starostnikih:

- nemško listo *Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS list 2010* (20) in
- ameriško listo *American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults* (23).

Ker uradnih slovenskih prevodov navedenih kriterijev nismo našli, smo pri delu uporabili objavljena znanstvena članka v angleškem jeziku. Pri vrednotenju PIM smo najprej pregledali, katere učinkovine ali skupine učinkovin so pri posameznem kriteriju opredeljene kot neprimerne. Pregledali smo tudi opombe v kriterijih, v katerih so bile ponekod navedene razlage, zakaj učinkovina ni ustrezna za starostnika in kakšne NU lahko povzroči uporaba zdravila, z omenjeno učinkovino, opisane pa so bile tudi izjeme, ko je zdravilo primerno za starostnika. Nato smo pri vsakem vključenem stanovalcu preverili terapijo z zdravili in diagnoze ter iskali možne PIM glede na vse podatke iz kriterijev. Če so stanovalci imeli predpisana zdravila, ki v omenjenih kriterijih niso dobesedno navedena (jih ni na nemškem ali ameriškem tržišču), so pa v kriterijih navedena strukturno-farmakološko podobna zdravila, smo ta zdravila obravnavali posebej in se o njihovi uvrstitvi med PIM odločili v timski diskusiji s kliničnim farmacevtom in psihiatrom.

3.3.1 Vrednotenje PIM po PRISCUS listi

Pri nekaterih učinkovinah na PRISCUS listi je bilo potrebno za uvrstitev med PIM pregledati tudi odmerke učinkovin, saj je v kriterijih določen maksimalen dnevni odmerek, ko je zdravilo še primerno za starostnike. V primeru prekoračitve dovoljenega dnevnega

odmerka smo ta zdravila zavedli kot PIM. Druge učinkovine na seznamu, ki niso imele specifično določenega največjega dovoljenega dnevnega odmerka, pa smo smatrali kot PIM že ob najmanjšem odmerku. Stanovalci so imeli nekatera zdravila predpisana le po potrebi, običajno v obliki predpisa, ki je navajal maksimalen dnevni odmerek in maksimalno pogostost odmerjanja. Ker smo izvajali retrospektivno raziskavo, nismo mogli preveriti dejanske pogostosti uporabe teh zdravil pri stanovalcih. Za vrednotenje PIM smo v takih primerih upoštevali maksimalen dnevni odmerek zdravila, določen v posameznikovi medicinski dokumentaciji, in ovrednotili ustreznost za starostnika. V primeru manjkajočega podatka o odmerku smo upoštevali najnižji možen odmerek, podatek o tem pa smo pridobili v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (*SmPC*; angl. *Summary of product characteristics*).

V nadaljevanju smo PIM razdelili na skupine učinkovin, ki so jih tvorili že strokovnjaki v PRISCUS listi. Za lažjo razvrstitev posameznih učinkovin smo skupinam določili tudi kode po anatomsko-terapevtsko-kemični (ATC) klasifikaciji zdravil. V nadaljnji analizi smo obravnavali le skupine učinkovin, v katere smo lahko uvrstili vsaj eno učinkovino izmed tistih, ki so jih imeli predpisane posamezniki iz skupine primerov ali kontrol:

- a.) ANALGETIKI (N02) in NSAR (M01A)
- b.) ANTIARITMIKI (C01B)
- c.) ANTIHIPERTENZIVI (C02) in druga KARDIOVASKULARNA ZDRAVILA (C01 – C10)
- d.) ANTIDEPRESIVI (N06A)
- e.) ANTIPSIHOTIKI (N05A)
- f.) SEDATIVI in HIPNOTIKI (N05C)
- g.) ANTIHOLINERGIČNA ZDRAVILA (N04A, G04B, R06)
- h.) ANTIDEMENTIVI (N06D), VAZODILATATORJI IN ZDRAVILA, KI POSPEŠUJEJO CIRKULACIJO (C01D, C04, C07E)

3.3.2 Vrednotenje PIM po BEERS-ovih kriterijih

V Beers-ovih kriterijih se PIM ne navezujejo na maksimalne dovoljene dnevne odmerke, zato smo vsa zdravila z učinkovino, ki je bila omenjena na seznamu, uvrstili med PIM že ob najmanjšem odmerku.

Tudi pri teh kriterijih smo oblikovali skupine učinkovin, ki so bile oblikovane že v samih Beers-ovih kriterijih ter jim pripisali kodo iz ATC klasifikacije. Skupine so podobne tistim pri PRISCUS listi, a ne popolnoma enake, zato jih ni bilo možno v celoti poenotiti. Ker se je pri tem oblikovala velika skupina učinkovin »Zdravila z delovanjem na centralno živčni sistem«, smo se odločili, da jo dodatno razdelimo na manjše skupine. Pri tem smo vzeli enake skupine učinkovin kot na PRISCUS listi.

- a.) PROTIBOLEČINSKA ZDRAVILA (N02 in M01A)
- b.) KARDIOVASKULARNA ZDRAVILA (C01-C10)
- c.) ANTIDEPRESIVI (N06A)
- d.) ANTIPSIHOTIKI (N05A)
- e.) SEDATIVI, HIPNOTIKI IN OSTALI BDZ (N05CD, N05CF, N05BA, N03AE)
- f.) ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GIT (A02, A03)

Za razliko od PRISCUS liste Beers-ovi kriteriji določajo pogoje, pri katerih je neko zdravilo neprimerno. To so lahko diagnoza, prisotna sočasna terapija ali trajanje terapije. Pri nekaterih skupinah učinkovin smo za ugotavljanje PIM morali postaviti natančnejše kriterije vrednotenja primernosti učinkovine glede na sočasno terapijo, diagnozo alitranje terapije. Pri protibolečinskih zdravilih (zlasti pri NSAR) in pri zdravilih za zdravljenje bolezni GIT (zlasti pri zaviralcih protonске črpalke (ZPČ)), smo v ta namen uporabili »Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila« (27). S pomočjo teh smernic smo definirali skupino »Rizični bolniki«, ki jih Beers-ovi kriteriji navajajo kot izjeme, pri katerih so zdravila s seznama za zgoraj omenjeni skupini zdravil primerna. Med rizične bolnike smo vključili stanovalce s srednjim (en ali dva dejavnika tveganja) ali velikim tveganjem (tri in več dejavnikov tveganja ali zaplet ulkusne bolezni v preteklosti) za nastanek resnih NU. Dejavniki tveganja, na katere smo bili pozorni:

- starost (65 let ali več),
- diagnoze: peptična razjeda, krvavitve v GIT
- sočasno jemanje več različnih NSAR in/ali uporaba NSAR v maksimalnih odmerkih,

- sočasno jemanje nekaterih zdravil: antikoagulanti in/ali acetilsalicilna kislina in/ali glukokortikoidi in/ali učinkovine s ponovnim privzemom serotonina (antidepresivi).

Glede na zgoraj opisane smernice in priporočila zapisana v posameznem kriteriju smo tako med PIM vključili:

- a.) neselektivne NSAR, če stanovalci niso imeli v terapiji sočasno predpisanega vsaj enega protektivnega zdravila (ZPČ ali antagonist histaminskih receptorjev H₂ (H₂-antagonist)),
- b.) ZPČ, če so jih stanovalci jemali več kot 8 tednov brez vidnega razloga (torej, če v dokumentaciji nismo zasledili diagnoze ali zdravil, ki bi zahtevali predpis ZPČ), razen če sodijo v skupino »Rizični bolniki«.

Beers-ovi kriteriji imajo tudi dodaten seznam posameznih učinkovin in skupin učinkovin, ki so neprimerna ob specifičnih diagnozah, med katerimi je bila za nas zlasti pomembna diagnoza »padec«. Podatki, ki smo jih dobili z uporabo slednjega seznama so bili:

- število PIM glede na posamezne diagnoze (za obe skupini),
- število PIM samo glede na padec (pri skupini primerov),
- število PIM, ki bi bile neprimerne v primeru padca (kontrolna skupina).

3.4 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Statistično obdelavo podatkov smo izvedli s programoma Microsoft Excel in SPSS Statistics, verzija 23 ter s programskim jezikom Python. Za opis značilnosti vzorca smo uporabili opisno statistiko. Normalno porazdelitev parametrov smo ugotavljali s pomočjo Shapiro-Wilkov testa normalne porazdelitve. Če je bila porazdelitev normalna, smo uporabili neodvisni t-test ali χ^2 -test, pri čemer smo upoštevali stopnjo tveganja $\alpha = 0,05$. V primeru, da rezultati Shapiro-Wilkov testa niso kazali normalne porazdelitve ($p < 0,05$), smo uporabili Mann-Whitneyjev U test. Zanimale so nas primerjave v starosti, spolu, številu predpisanih zdravil in PIM (celokupno in glede na posamezne kriterije) med kontrolno skupino in skupino primerov. Znotraj skupine primerov so nas zanimale razlike med DSO številu predpisanih zdravil na primer. Posebej za skupino primerov kot tudi za

kontrolno skupino smo primerjali še števila PIM, ugotovljenih z uporabo PRISCUS liste in Beers-ovih kriterijev, pri čemer smo uporabili neparametrični Wilcoxonov test predznačenih rangov.

3.5 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA

V zadnjem koraku naše raziskave smo v programu SPSS, verzija 23, z uporabo multivariabilne logistične regresije ustvarili statistične modele, ki opredeljujejo napovedne dejavnike za padec. Preverjali smo vpliv naslednjih spremenljivk: spol, starost, število PIM (PRISCUS), število PIM (Beers), število PIM odvisne od diagnoze padec (Beers) in število predpisanih zdravil. Pri vsakem modelu smo podali rezultate naslednjih testov:

- Nagelkerke R^2 (delež pojasnjene variance odvisne spremenljivke),
- Hosmer and Lemeshow test (kako dobro model razlikuje med skupinama, ki ju obravnavamo),
- Wald test (katere neodvisne spremenljivke imajo v modelu značilen vpliv).

Za vsak posamezen model smo ugotovili še:

- občutljivost (odstotek pravilno napovedanih primerov s postavljenim modelom),
- specifičnost (odstotek pravilno napovedanih kontrol s postavljenim modelom),
- pozitivno napovedno vrednost (odstotek pravilno napovedanih primerov glede na celokupno število napovedanih primerov),
- negativno napovedno vrednost (odstotek pravilno napovedanih kontrol glede na celokupno število napovedanih kontrol).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

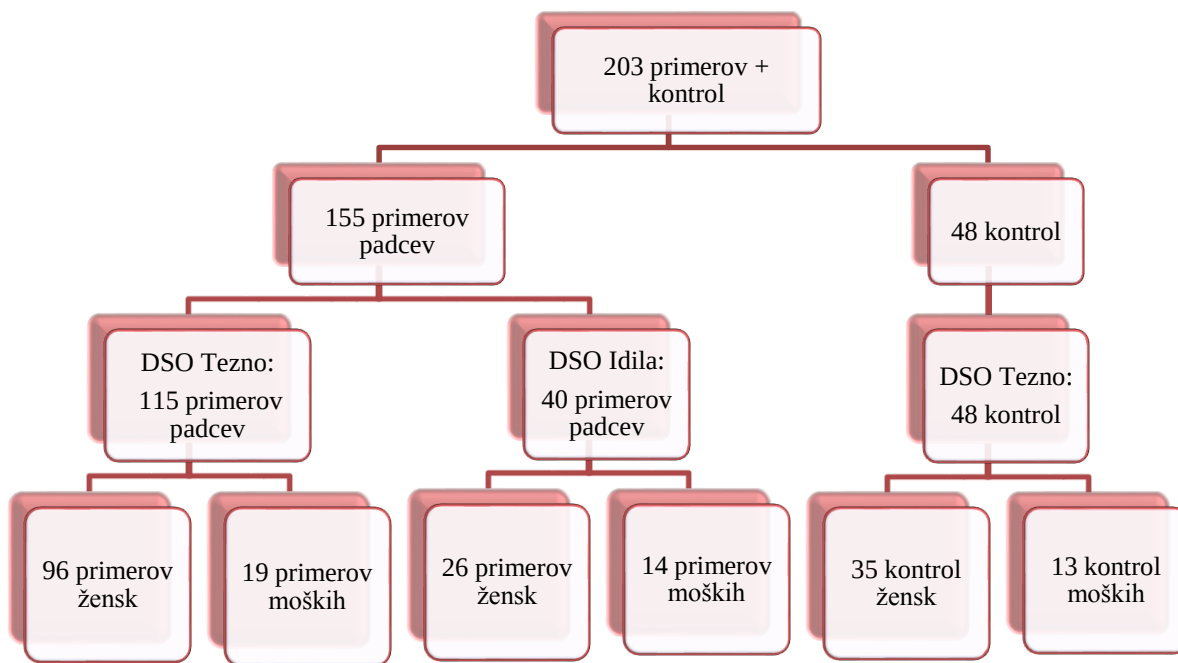
V raziskavo smo vključili starostnike, ki stanujejo v DSO, saj imajo po podatkih iz literature dvakrat večjo verjetnostjo za predpis PIM kot starostniki, ki živijo doma. (20, 29) Predpis PIM poleg številnih drugih dejavnikov (npr. starost, ženski spol, okvara vida, omejena gibljivost, kognitivne motnje) lahko predstavlja tveganje za padec pri starostniku. Približno ena tretjina starejših od 65 let, ki živijo v domačem okolju, pade vsaj enkrat na leto, padci pa so še nekoliko bolj pogosti pri starejših, ki bivajo v DSO, kjer se pojavnost padca približuje 50 %. (30) Padci v splošnem sodijo med vodilne vzroke nenamernih poškodb med starejšimi in hkrati predstavljajo velik javnozdravstveni problem. Posledice posameznega padca so lahko različne. Kronična bolečina in strah pred ponovitvijo padca lahko zmanjšata neodvisnost in kakovost življenja starostnika, medtem ko resnejše poškodbe lahko vodijo do oslabitve ali nepokretnosti osebe, zaradi česar je potrebna dolgotrajna zdravstvena oskrba. V najhujšem primeru lahko padec povzroči celo smrt. (22) Zaradi navedenega je pomembno, da poskusimo padce starostnikov, zlasti tiste, ki so povezane z uporabo PIM, predvideti in preprečiti. (16, 30)

4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI VKLJUČENIH STANOVALCEV

Glede na vključitvene in izključitvene kriterije smo v raziskavo vključili 139 stanovalcev iz obeh DSO, od tega 104 ženske (74,8 %) in 35 moških (25,7 %). Podatki o spolu vključenih stanovalcev se ujemajo z lanskoletnimi podatki Statističnega urada Republike Slovenije, kjer so ženske predstavljale kar tri četrtine vseh stanovalcev DSO v Sloveniji, kar je razvidno tudi iz naših podatkov. (28) Povprečna starost vseh vključenih stanovalcev je bila 82,4 let (mediana 82 let). Najstarejši stanovalec je imel 101 leto, najmlajši je dopolnil 65 let, kar je arbitrarno določena starostna meja, ko osebo lahko opredelimo kot starostnika, in hkrati pogoj za vključitev v raziskavo. (5) Prikaz razporeditve vključenih stanovalcev je prikazan na sliki 1.

V **skupini primerov** je 59 vključenih stanovalcev prebivalo v DSO Tezno, 32 pa v DSO Idila. Povprečna starost omenjene skupine ljudi je bila 83,5 let (mediana 85 let). Glavni vključitveni kriterij za skupino primerov (padec) se je pri nekaterih stanovalcih, med

opazovanim letom, pojavil večkrat. Zabeležili smo namreč 155 primerov padcev pri 91 stanovalcih. **Kontrolno skupino** je sestavljalo 48 naključno izbranih stanovalcev DSO Tezno, s povprečno starostjo 80,4 let (mediana 80,5 let).



Slika 1: Prikaz razporeditve vključenih stanovalcev v skupino primerov in kontrolno skupino.

4.1.1 Skupina primerov padcev

V raziskavi smo zabeležili 155 primerov padcev stanovalcev, od tega smo 115 primerov pridobili iz dokumentacije DSO Tezno, 40 primerov pa iz DSO Idila. V obeh DSO so bili pogostejši padci pri ženskah, in sicer 83,5 % vseh vključenih primerov v DSO Tezno in 65,0 % vseh primerov v DSO Idila. Povprečna starost primerov v DSO Tezno je bila 86,1 leto (najvišja starost 101 leto in najnižja 67 let) in v DSO Idila 82,4 leta (najvišja starost 93 let in najnižja 70 let). Primeri iz DSO Idila so torej v povprečju za več kot 3,5 leta mlajši kot v DSO Tezno. Primere smo razporedili v štiri starostne skupine (preglednica I) in v obeh DSO se več kot tri četrtine primerov padcev zgodi v starostnem razponu od 76 do 95 let.

Preglednica I: Starostna porazdelitev primerov padcev za DSO Tezno in DSO Idila po številu in deležu primerov.

STAROSTNA SKUPINA	DSO Tezno		DSO Idila	
	N	DELEŽ	N	DELEŽ
65–75 let	12	10,5 %	6	15,0 %
76–85 let	43	37,4 %	19	47,5 %
86–95 let	47	40,9 %	15	37,5 %
96–105 let	13	11,3 %	0	0,0 %
SKUPAJ	115		40	

4.1.2 Kontrolna skupina in primerjava s celotno skupino primerov

Kontrolno skupino je sestavljalo 48 naključno izbranih stanovalcev DSO Tezno, ki niso padli, od tega je bilo 35 žensk (72,9 %). Tako v skupini primerov kot pri kontrolah je bilo torej vključenih več žensk kot moških (skupina primerov: 78,7 %; kontrolna skupina: 72,9 %). To lahko pripišemo višji pričakovani življenjski dobi žensk v primerjavi z moškimi ter večjemu številu žensk v obeh ustanovah. Povezava spola s padcem v našem primeru ni bila statistično značilna (χ^2 -test; $\chi^2 = 0,702$; $p = 0,402$).

Povprečna starost vključenih stanovalcev v kontrolni skupini je bila 80,4 leta, najvišja starost 92 let in najnižja 65 let. Kontrole so bile torej v povprečju mlajše, saj je bila povprečna **starost** primerov 85,1 let. Največji delež stanovalcev v kontrolni skupini je v starostni skupini od 76 do 85 let (preglednica II). Delež primerov in kontrol, ki so v starostni skupini od 76 do 95 let, je za obe skupini približno enak (skupina primerov: 80,0 %, kontrolna skupina: 81,3 %). Po drugi strani pa ni bil nihče v kontrolni skupini starejši od 96 let, medtem ko je v skupini primerov takšnih kar 13 primerov (11,3 % vseh primerov). Nižjo povprečno starost kontrolne skupine lahko razložimo tudi s približno 8 % večjim deležem kontrol starih med 65 in 75 let. Ljudje, ki so padli, so bili značilno starejši v primerjavi s kontrolami (normalna porazdelitev vzorca – priloga 2; neodvisni t-test: $t = 4,432$, $p < 0,001$).

Preglednica II: Starostna porazdelitev kontrol in primerov po skupinah po številu in deležu primerov.

STAROSTNA SKUPINA	Kontrolna skupina		Skupina primerov	
	N	DELEŽ	N	DELEŽ
65–75 let	9	18,8 %	18	11,6 %
76–85 let	30	62,5 %	62	40,0 %
86–95 let	9	18,8 %	62	40,0 %
96–105 let	0	0,0 %	13	8,4 %
SKUPAJ	48		155	

Starost in spol sta po navedbah literature lahko dejavnika tveganja za pojav padca. Campbell in sodelavci so v svoji raziskavi prikazali, da verjetnost za padec narašča s starostjo. Pri starostnikih, starih med 70 in 74 let, so zabeležili 47 padcev na 100 oseb na leto, številka pa se je bistveno povečala pri starejših od 80 let (121 padcev na 100 oseb na leto). (31) V raziskavi Hartholta in sodelavcev je bila povprečna starost padlih, ki so obiskali oddelek za nujno pomoč, 78,8 let in v 76 % primerih so to bile ženske. Vzrok za povečano tveganje padca pri ženskah ni popolnoma jasen. Rezultati naše raziskave so delno primerljivi z navedenimi podatki iz literature, saj povezave padca z ženskim spolom nismo dokazali. (30)

4.2 TERAPIJA VKLJUČENIH STANOVALCEV

V okviru raziskave smo za vse vključene stanovalce iz medicinske dokumentacije pridobili in podrobno analizirali terapijo z zdravili.

4.2.1 Skupina primerov padcev

V skupini primerov je imelo 155 primerov skupno v redni terapiji z zdravili in v terapiji po potrebi predpisano 1605 zdravil, kar je povprečno 10,35 zdravil na primer (mediana: 10). V **DSO Tezno** je bilo povprečno število predpisanih zdravil na primer 10,8 (pri ženskah 10,5 in pri moških 11,9 zdravil na primer; mediana: 10 zdravil). Najmanjše število predpisanih zdravil stanovalcem v dotičnem DSO je bilo 1 zdravilo, in sicer pri osebi ženskega spola, največje število predpisanih zdravil pa kar 20, tako pri ženskah kot pri moških. V **DSO Idila** je bilo povprečno število predpisanih zdravil 9,2 (pri ženskah 9,4 in

pri moških 8,8; mediana: 9 zdravil). Najmanj zdravil je imela predpisana oseba moškega spola (3 zdravila), največ pa oseba ženskega spola (15 zdravil). Stanovalci DSO Tezno so imeli v povprečju na posamezen primer predpisanih več zdravil kot v DSO Idila (9,2 zdravil proti 10,8).

Preglednica III: Primerjava števila predpisanih zdravil pri primerih padca v dveh različnih DSO.

ŠTEVILO PREDPISANIH ZDRAVIL	DSO Tezno		DSO Idila	
	N	DELEŽ	N	DELEŽ
5 ali manj zdravil	10	8,7 %	4	10,0 %
6 do 8 zdravil	22	19,1 %	15	37,5 %
9 do 11 zdravil	41	35,6 %	10	25,0 %
12 do 14 zdravil	23	20,0 %	10	25,0 %
15 ali več zdravil	19	16,5 %	1	2,5 %

Preglednica III za oba DSO prikazuje število in delež primerov, ki so imeli predpisano določeno število zdravil. Največ primerov padcev v DSO Idila je imelo predpisanih 6 do 8 zdravil (37,5 % vseh primerov), medtem ko je v DSO Tezno prevladovalo število primerov, kjer smo zabeležili 9 do 11 predpisanih zdravil (35,6 % vseh primerov). V DSO Tezno je imelo kar 72,2 % primerov predpisanih več kot 9 zdravil, v DSO Idila le 52,5 % primerov. V slednjem ima le majhen delež primerov (2,5 %) v svoji terapiji na recept predpisanih 15 zdravil ali več, kar pa ne velja za DSO Tezno (16,5 %). Razlika v številu predpisanih zdravil med DSO Tezno in DSO Idila je bila statistično značilna (porazdelitev vzorca ni bila normalna – priloga 3; Mann-Whitney U test, $U = 1744,0$; $p = 0,022$) in je lahko posledica različne prakse predpisovanja zdravil v posameznem DSO, saj ima vsaka ustanova svojega zdravnika specialista družinske medicine. Razlika je lahko tudi posledica različne obolevnosti stanovalcev v obeh ustanovah, česar nismo analizirali.

4.2.2 Kontrolna skupina in primerjava s skupino primerov

V kontrolni skupini smo pri 48 primerih našli 510 predpisanih zdravil. Povprečno je bilo na primer predpisanih 10,6 zdravil (ženske 10,5 zdravil, moški 10,6; mediana: 11 zdravil). Najmanjše število predpisanih zdravil smo zasledili pri ženski (4 zdravila), največje pa pri moškem (20 zdravil). Porazdelitev kontrol po skupinah glede na število predpisanih zdravil

lahko vidimo v Preglednici IV. Skoraj tri četrtine (70,5 %) vseh kontrol je imelo predpisanih več kot 9 zdravil, od tega je bilo le 8 % tistih, ki so v terapiji imeli predpisanih 15 zdravil ali več.

Preglednica IV: Porazdelitev kontrol in primerov po skupinah glede na število zdravil in primerjava s skupino primerov.

ŠTEVILO PREDPISANIH ZDRAVIL	Kontrolna skupina		Skupina primerov	
	N	DELEŽ	N	DELEŽ
5 ali manj zdravil	4	8,3 %	14	9,0 %
6 do 8 zdravil	10	20,8 %	37	23,9 %
9 do 11 zdravil	14	29,2 %	51	32,9 %
12 do 14 zdravil	16	33,3 %	33	21,3 %
15 ali več zdravil	4	8,3 %	20	12,9 %

Če primerjamo celotno skupino primerov in kontrolno skupino vidimo, da sta imeli obe skupini v povprečju v svoji terapiji predpisano podobno število zdravil (10,4 zdravil pri primerih proti 10,6 zdravil pri kontrolah). Večji delež primerov je imelo predpisanih 15 ali več zdravil kot kontrole (12,9 % proti 8,3 %), večji je tudi delež primerov, ki imajo predpisanih manj kot 8 zdravil (kontrole: 29,1 %; primeri: 32,9 %). Med skupinama ni statistično značilne razlike v številu predpisanih zdravil na primer oz. kontrolo (porazdelitev vzorca ni bil normalno porazdeljena – priloga 4; Mann-Whitney U test: $U = 3470,0$; $p = 0,480$). V literaturi smo zasledili različne podatke o povezavi med padci in polifarmakoterapijo kot dejavnikom tveganja za padec. Nekateri strokovnjaki so ugotovili, da se tveganje povečuje z naraščanjem števila zdravil, ki jih oseba dnevno prejema, medtem ko drugi navajajo, da polifarmakoterapija sama po sebi ni dejavnik tveganja za padec, dokler oseba ne prejema eno ali več PIM, ki so lahko vzrok za pojav padca. (30)

4.3 POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA V TERAPIJI

4.3.1 PRISCUS lista

4.3.1.1 Skupina primerov padcev

Glede na kriterije, navedene na PRISCUS listi, smo v skupini primerov našli 188 PIM, kar je 11,7 % vseh predpisanih zdravil. Povprečno število predpisanih PIM po PRISCUS listi v obeh DSO je bilo 1,14 PIM na primer (mediana 1 PIM). Skoraj tri četrtine vseh primerov (74,2 %) je imelo v svoji terapiji predpisano vsaj eno PIM, od tega smo najpogostejše (41,9 %) našli eno predpisano PIM.

V preglednici V je predstavljena primerjava števila PIM, glede na PRISCUS listo, med DSO. Delež PIM glede na število vseh predpisanih zdravil se med DSO razlikuje za manj kot 2 %. V DSO Tezno je imelo 76,5 % primerov v svoji terapiji na recept predpisano vsaj eno PIM, ta delež je bil nekoliko manjši v DSO Idila (67,5 % primerov).

Preglednica V: Primerjava predpisanih PIM po kriteriju PRISCUS pri primerih padcev med dvema DSO.

	DSO Tezno	DSO Idila
Število vseh PIM	149	39
Delež PIM glede na število vseh predpisanih zdravil	12,0 %	10,6%
Povprečno število PIM na primer (mediana)	1,3 (1)	1,0 (1)
Povprečno število PIM na primer – ženske (mediana)	1,2 (1)	1,3 (1)
Povprečno število PIM na primer – moški (mediana)	1,6 (1)	0,4 (0)
Delež primerov brez PIM	23,5 %	32,5 %
Delež primerov s samo 1 predpisano PIM	43,5 %	37,5 %
Delež primerov z 2 ali več predpisanimi PIM	33,0 %	30,0 %

Vse PIM iz DSO Tezno in DSO Idila smo v nadaljevanju razvrstili po skupinah zdravil ki so bile opredeljene že v sami listi (preglednica VII). V obeh domovih so med najdenimi PIM prevladovali **sedativi in hipnotiki** (N05C). V omenjeno skupino smo uvrstili več kot tri četrtine vseh PIM. V obeh domovih so bila, po pogostosti, na drugem mestu PIM iz skupine **Analgetiki in NSAR** (N02, M01A) (Tezno: 8,1 %, Idila: 7,7 %). V DSO Idila so

bila enako pogosto kot analgetiki in NSAR predpisana tudi PIM iz skupine Antidementivi, vazodilatatorji in zdravila, ki pospešujejo cirkulacijo, medtem ko pri DSO Tezno opazimo enak delež potencialno neprimernih antihipertenzivov in drugih kardiovaskularnih zdravil ter antipsihotikov.

Preglednica VI: Primerjava števila in deleža predpisanih PIM po skupinah zdravil za dva DSO – PRISCUS lista.

SKUPINE ZDRAVIL	DSO Tezno		DSO Idila	
	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM
Analgetiki (N02) in NSAR (M01A)	12	8,1 %	3	7,7 %
Antiaritmiki (C01B)	2	1,3 %	1	2,6 %
Antihipertenzivi (C02) in druga kardiovaskularna zdravila (C01-C10)	8	5,4 %	0	0,0 %
Antidepresivi (N06A)	1	0,7 %	0	0,0 %
Antipsihotiki (N05A)	8	5,4 %	1	2,6 %
Sedativi in hipnotiki (N05C)	115	77,1 %	31	79,5 %
Antiholinergična zdravila (N04A, G04B, R06)	1	0,6 %	0	0,0 %
Antidementivi (N06D), vazodilatatorji in zdravila, ki pospešujejo cirkulacijo (C01D, C04, C07E)	3	2,0 %	3	7,7 %

Najširše zastopana skupina PIM med primeri, po kriterijih na PRISCUS listi, **Sedativi in hipnotiki** (N05C), se široko uporablja pri starejših za zdravljenje anksioznosti in težav s spanjem. Zdravljenje nespečnosti z BDZ naj bi po številnih smernicah trajalo le nekaj tednov, pri skoraj 80 % starostnikov pa v terapiji ostanejo tudi več kot dve leti. Povrh vsega BDZ ob dolgotrajni uporabi povzročajo odvisnost, zaradi česar je prenehanje zdravljenja z njimi še zahtevnejše. Številne raziskave so ocenjevale in tudi dokazale značilno povezavo BDZ s padci starostnikov. Razlog za povezavo bi lahko bila spremenjena farmakokinetika pri starostnikih, natančneje zmanjšan pretok krvi skozi jetra, manjši nivo albuminov v krvi, zmanjšanje puste mase ter zmanjšan očistek sedativa oz. njegovega aktivnega metabolita iz telesa, spremeni pa se tudi farmakodinamika (povečana občutljivost organizma na učinek zdravila). Omenjene spremembe lahko povzročijo pretirano sedacijo, kognitivne motnje, delirij, agitacijo in težave z ravnotežjem, kar vse lahko vodi do padca in zloma. Tveganje za padec se pri omenjeni starostni skupini poveča

ob začetku jemanja BDZ in ob njihovi dolgotrajni uporabi. Sočasna uporaba dveh ali več zdravil iz omenjene skupine pa celo podvoji tveganje za zlom kolka. PRISCUS kriterij razdeli sedative in hipnotike na tri podskupine: dolgo delujoči BDZ, srednje dolgo in kratko delujoči BDZ ter zolpidem v večjih odmerkih. Posledično smo med primerne predpise šteli zolpidem v nižjih odmerkih (manj kot 5 mg/dan), o čemer pa se strokovnjaki ne strinjajo popolnoma. Največji problem kljub vsemu predstavljajo dolgo delujoči BDZ (npr. flurazepam) zaradi njihove dolge razpolovne dobe ter posledično dlje trajajočega učinka, pa tudi zaradi farmakološko aktivnih metabolitov, ki se akumulirajo v tkivih po večkratnih odmerkih. PRISCUS predlaga alternative za neprimerne hipnotike in sedative. To so običajno kratko delujoči BDZ (npr. lorazepam in oksazepam), antidepresivi s sedativnim učinkom (npr. trazodon in mirtazapin), zolpidem v nižjih odmerkih in, če je možno, uporaba nefarmakološkega zdravljenja. Tudi glede primernosti kratko delujočih BDZ si strokovnjaki niso enotni. Landi in sodelavci so na primer ugotovili, da je malo verjetno, da bo uporaba BDZ s kratkim razpolovnim časom zmanjšala tveganje za padec med starejšimi. Pri zdravljenju z vsemi sedativi in hipnotiki je tako potrebno pretehtati tveganje glede na potencialno korist za bolnika, kar pa ni vedno enostavno, saj nezdravljena nespečnost pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. (20, 22, 30, 32)

Nekatere **analgetike in protivnetna zdravila** (N02, M01A) se pri starostnikih odsvetuje zaradi zelo velikega tveganja za krvavitev iz prebavil, kar lahko vodi tudi do smrti (npr. ketoprofen, meloksikam, etorikoksib). Koksibi, zlasti etorikoksib, lahko povzročijo NU povezane s srčno-žilnim sistemom. PRISCUS lista predlaga zamenjavo s paracetamolom, šibkimi opiodi (tramadol, kodein) ali nekaterimi NSAR, npr. ibuprofenom. Slednji velja za najšibkejšega predstavnika skupine NSAR, kljub temu pa ima še vedno izrazit analgetičen in antipiretičen učinek. V Veliki Britaniji je bil razglašen za najvarnejši klasični NSAR. (20, 33)

Iz skupine **Antihipertenzivi** (C02) in **druga kardiovaskularna zdravila** (C01-C10) se je kot PIM pojavljal antagonist alfa adrenergičnih receptorjev doksazosin. PRISCUS lista ga odsvetuje zaradi možnosti pojava hipotenzije, občutka suhih ust, urinske inkontinence ali motenj uriniranja, pojava NU na področju ČŽS in zaradi večjega tveganja za razvoj srčnožilnih in cerebrovaskularnih bolezni. Priporoča se zamenjava z ustreznimi antihipertenzivi, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti angiotenzina II,

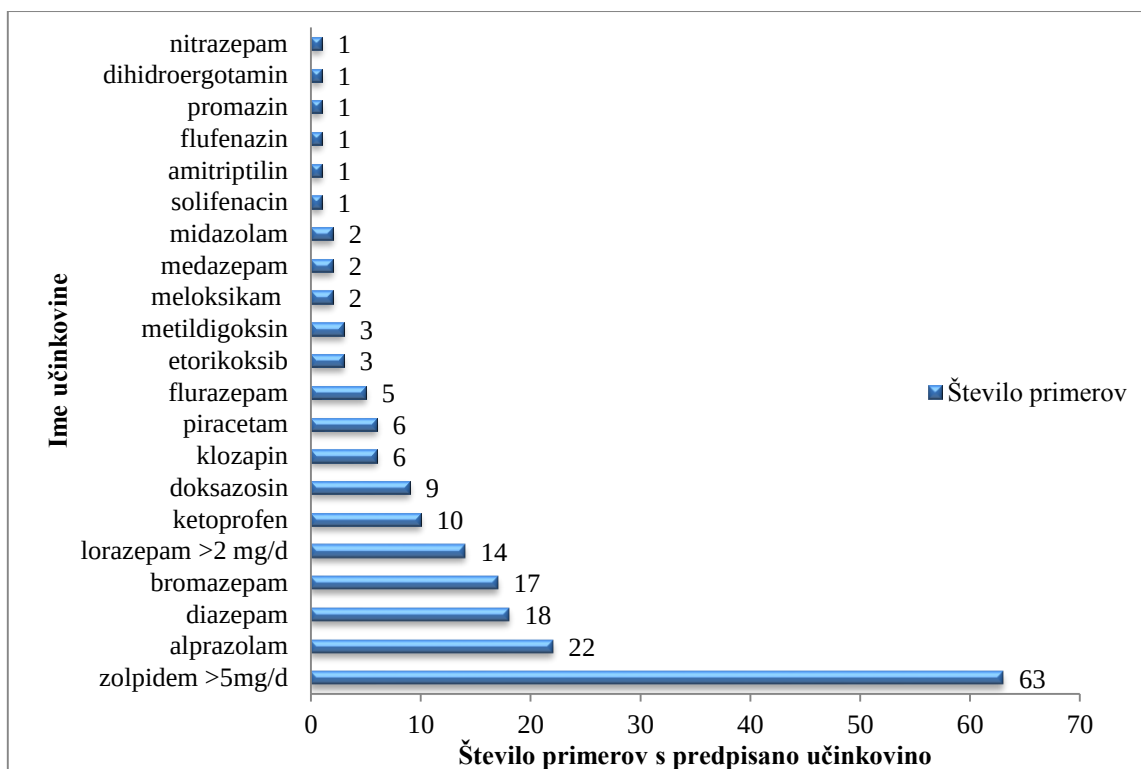
(tiazidni) diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov (dolgo delujoče, s perifernim učinkom). (20)

Namesto PIM iz skupine **Antipsihotiki** (klasični antipsihotiki flufenazin, levomepromazin, haloperidol (> 2 mg/dan) in atipična antipsihotika klopazin in olanzapin) se priporoča uporaba atipičnih antipsihotikov z manjšim tveganjem za NU (npr. risperidon), za kratkotrajno zdravljenje akutne psihoze pa se lahko uporabi tudi haloperidol, ki ga PRISCUS lista sicer uvršča med potencialno neprimerne pri odmerku večjem od 2 mg. (20)

V terapiji primerov smo našli 18 različnih PIM (slika 2), ki so bile navedene na PRISCUS listi, tri učinkovine, ki niso bile na seznamu, pa smo dodali med PIM zaradi podobnosti delovanja in strukture:

- kratko delujoči BDZ **midazolam**, ker so na listo uvrščeni vsi BDZ,
- antipsihotik **promazin**, ker PRISCUS opredeljuje tovrstne antipsihotike kot neprimerne in svetuje jemanje atipičnih antipsihotikov,
- derivat ergotamina **dihidroergotamin**, saj je na PRISCUS listi skupina ergotamin in njegovi derivati obravnavana kot PIM; pri migrenah se priporoča uporaba triptanov. (20)

Najpogostejši PIM pri naših primerih je **zolpidem** (v odmerku več kot 5 mg na dan), ki smo ga zasledili pri 63 od skupno 155 primerov padcev, kar je 33,5 % vseh primerov. Gre za nebenzodiazepinski hipnotik s podobnim delovanjem kot BDZ, a z drugim vezavnim mestom na GABA_A receptorju. Zaradi kratke razpolovne dobe je pogosto obravnavan kot varnejša alternativa BDZ pri težavah s spanjem. Po pogostosti predpisa mu sledijo BZD **alprazolam** (N = 22; 11,7 %), **diazepam** (N = 18; 9,6 %) in **bromazepam** (N = 17; 9,0 %).



Slika 2: Število primerov iz obeh DSO, ki so imeli predpisano ugotovljeno PIM po PRISCUS listi

4.3.1.2 Kontrolna skupina in primerjava s skupino primerov

Kontrolna skupina je imela skupno predpisanih 46 PIM, kar predstavlja 9,0 % vseh predpisanih zdravil in je manj kot v skupini primerov (11,7 %). Število predpisanih PIM na kontrolo je bilo v povprečju 0,96 PIM (0,9 PIM na primer pri ženskah in 1,2 PIM na primer pri moških), kar je malo manj kot pri primerih, kjer je bilo predpisano 1,1 PIM na primer. Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike v številu PIM po PRISCUS listi (Mann-Whitney U test; $U = 3302,5$; $p = 0,214$). Preglednica VII prikazuje primerjavo po številu in deležu PIM med skupino primerov in kontrolno skupino. Opazimo, da večji delež kontrol v svoji terapiji z zdravili ni imelo predpisanega PIM, glede na primere, medtem ko so imeli primeri pogosteje predpisano vsaj eno PIM. Pri primerih smo večkrat našli predpisani dve ali več PIM. Ugotovljene PIM smo tudi tokrat razvrstili po skupinah zdravil (preglednica VIII).

Preglednica VII: Primerjava kontrolne skupine s skupino primerov po številu in deležu PIM

	Kontrolna skupina	Skupina primerov
Število vseh PIM	46	188
Delež vseh PIM glede na število vseh predpisanih zdravil	9,0%	11,7%
Povprečno število PIM na kontrolo/primer (mediana)	0,96 (1)	1,14 (1)
Delež kontrol/primerov, ki v svoji terapiji niso imeli predpisanega PIM	31,3%	25,8%
Delež kontrol/primerov s samo 1 predpisano PIM	43,7%	41,9%
Delež kontrol/primerov z 2 ali več predpisanimi PIM	25,0%	32,3%

Tudi v kontrolni skupini so prevladovali PIM iz skupine **Sedativi in hipnotiki** (73,9 %), in sicer v nekoliko manjšem deležu kot v skupini primerov (76,6 %). Na drugem mestu po pogostosti so bila PIM iz skupine **Antiaritmiki** (8,7 %), tretji najpogostejši PIM v skupini kontrol pa so bili nekateri predstavniki iz skupine **Antidementivi, vazodilatatorji in zdravila, ki pospešujejo cirkulacijo**. Predstavniki iz omenjenih dveh skupin so se v skupini primerov redkeje pojavljali, pogosteje pa so bili predpisani neprimerni analgetiki in NSAR, kar pa ni značilno za kontrolno skupino (le 2,2 %).

Preglednica VIII: Primerjava števila PIM po skupinah zdravil med kontrolami in primeri.

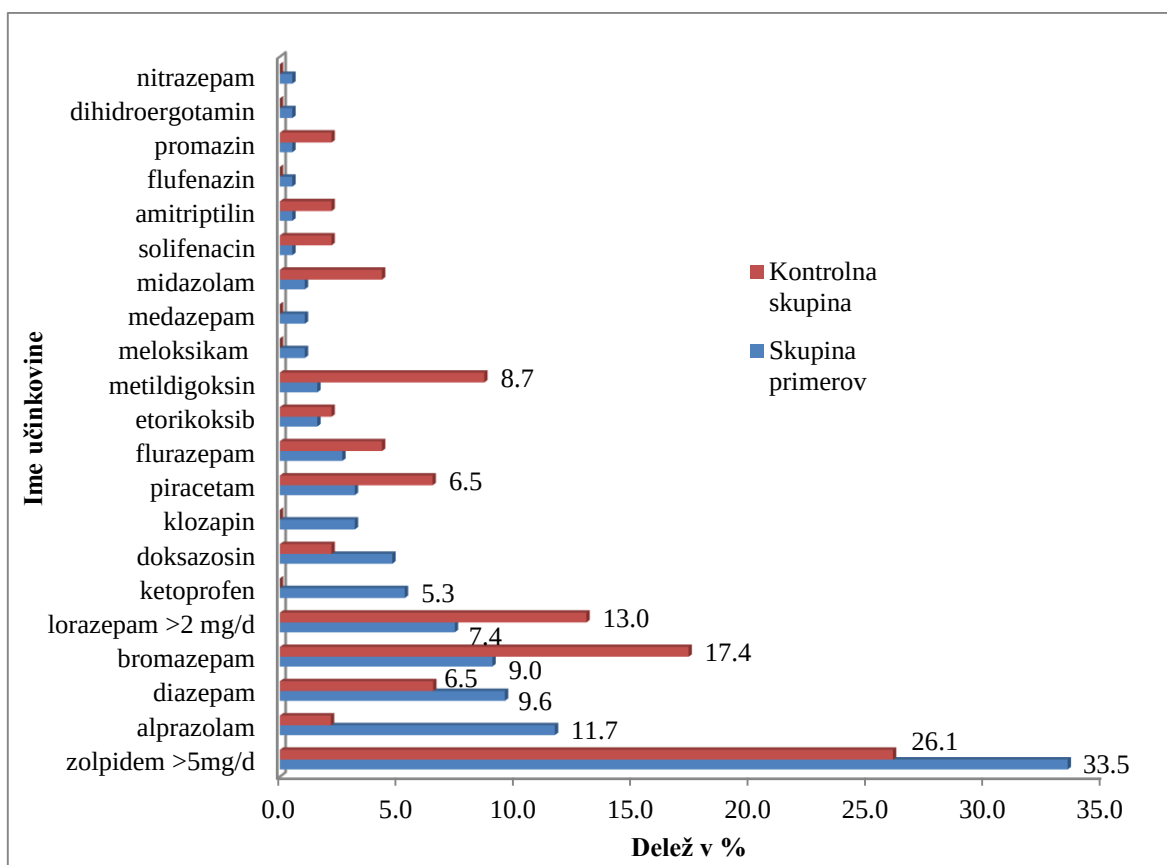
SKUPINE ZDRAVIL	Kontrolna skupina		Skupina primerov	
	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM
Analgetiki (N02) in NSAR (M01A)	1	2,2 %	15	8,0 %
Antiaritmiki (C01B)	4	8,7 %	3	1,6 %
Antihipertenzivi (C02) in druga kardiovaskularna zdravila (C01–C10)	1	2,2 %	8	4,3 %
Antidepresivi (N06A)	1	2,2 %	1	0,5 %
Antipsihotiki (N05A)	1	2,2 %	9	4,8 %
Sedativi in hipnotiki (N05C)	34	73,9 %	144	76,0 %
Antiholinergična zdravila (N04A, G04B, R06)	1	2,2 %	1	0,5 %
Antidementivi (N06D), vazodilatatorji in zdravila, ki pospešujejo cirkulacijo (C01D, C04, C07E)	3	6,5 %	6	3,2 %

Glavna skrb pri uporabi **antiaritmikov** (digoksin, metildigoksin) je povečana občutljivost starostnika na digitalisove glikozide in tveganja za zastrupitev. Pri bolnikih s tahikardijo ali atrijsko fibrilacijo se kot možne zamenjave svetuje selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev β in diuretike, pri kongestivnem srčnem popuščanju pa zaviralce angiotenzin-konvertaze. V primeru, da PIM ni mogoče umakniti iz terapije, PRISCUS priporoča spremljanje ledvične funkcije, delovanja srca, spremljanje plazemskih koncentracij zdravila (TDM, angl. *Therapeutic Drug Monitoring*) in po potrebi prilagajanje odmerka. **Antidementive, vazodilatatorje in zdravila, ki pospešujejo cirkulacijo** (pentoksifilin, nicergolin in piracetam) so strokovnjaki dodali na PRISCUS listo zaradi nedokazane učinkovitosti zdravljenja. Posledično je tveganje za NU večje v primerjavi s koristjo uporabe zdravila. Za zdravljenje Alzheimerjeve demence se namesto nicergolina priporoča uporabo naslednjih varnejših terapevtskih alternativ: zaviralce acetilholinesteraze ali memantin. (20)

Pri kontrolah pogosteje kot v skupini primerov najdemo predstavnike iz skupin Antidepresivi (N06A) in Antiholinergična zdravila (N04A, G04B, R06). **Antidepresivi**, v našem primeru neselektivni zaviralec privzema monoaminov amitriptilin, lahko izzovejo tako periferne (zaprtost, suha usta, ortostatska hipotenzija, aritmija) kot tudi centralne (zmedenost, zaspanost, nemirnost, druge oblike delirija) antiholinergične NU. Posledično se lahko poveča tveganje za padec. Varnejša alternativa amitriptilinu so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), npr. sertralin, citalopram. Če je uporaba amitriptilina neizogibna, je pri stanovalcih smiselno spremljanje aktivnosti srčne mišice z elektrokardiogramom (EKG), TDM zaradi možnosti zastrupitve in oceniti tveganje za padec. Pomembno je, da se po potrebi prilagodi odmerjanje zdravila. Antiholinergične neželene učinke in spremembe v EKG lahko povzroči tudi uporaba nekaterih PIM iz skupine **Anholinergična zdravila** (npr. urospazmolitik solifenacin, ki je kompetitiven antagonist holinergičnih receptorjev). Strokovnjaki, ki so ustvarjali PRISCUS listo, svetujejo zamenjavo s primernejšim antagonistom muskarinskih receptorjev, npr. trospium, ali pa nefarmakološko zdravljenje. (20)

Primerjava posameznih PIM med skupino primerov in kontrolno skupino (slika 2) je pokazala, da je zolpidem v odmerku, večjem od 5 mg v obeh skupinah vodilni glede na pogostost predpisa. V skupini primerov smo ga zasledili v 33,5 % primerov, nekaj manj

(26,1 %) v kontrolni skupini. Kontrole so imele, v primerjavi s primeri, predpisanih le 11 različnih PIM, kar je veliko manj v primerjavi s primeri (18 PIM). Med omenjenimi 11 različnimi PIM pri kontrolah sta tudi dve PIM (**midazolam** in **promazin**), ki smo ju naknadno dodali k originalnemu seznamu. V obeh skupinah so poleg **zolpidema** na vodilnih mestih po pogostosti predpisovanja BDZ. Med kontrolami sta tako pogosteje predpisana **lorazepam** (13,0 %) in **bromazepam** (17,4 %), v skupini primerov pa **alprazolam** (11,7 %) in **diazepam** (9,6 %) (Slika 3).

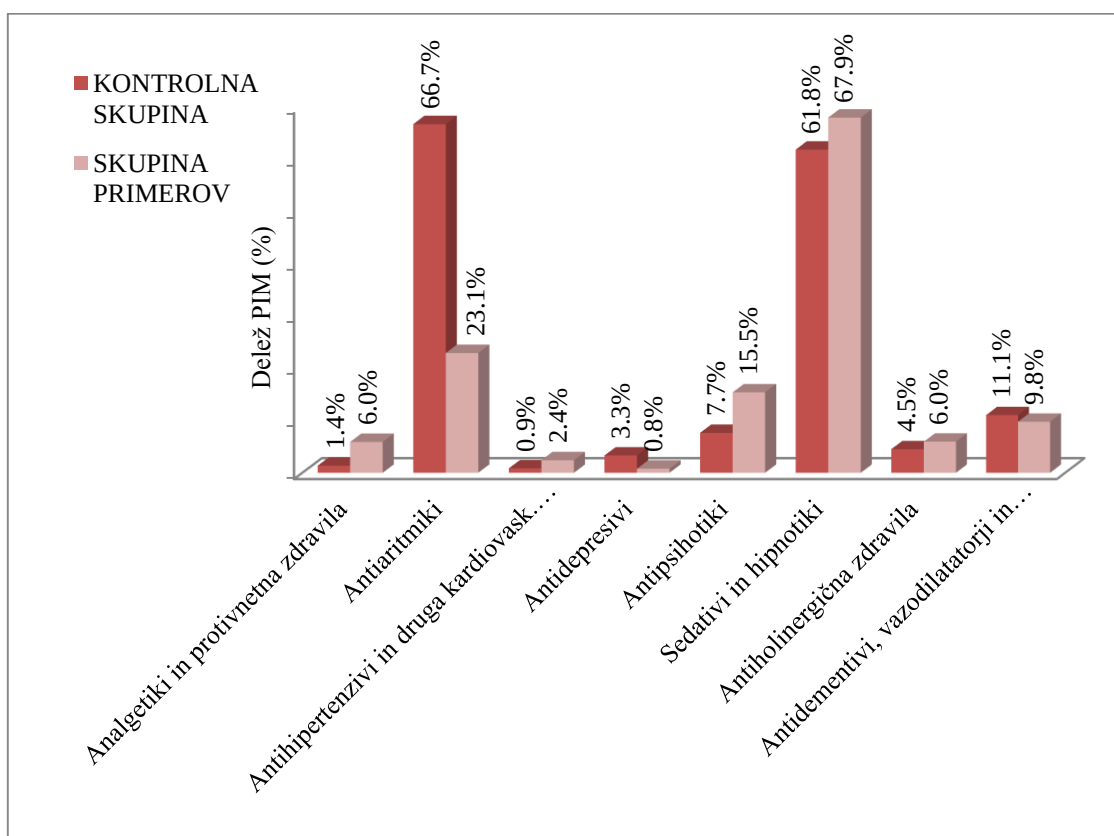


Slika 3: Primerjava pogostosti predpisa posameznih PIM med skupino primerov in kontrolno skupino.

V literaturi redko zasledimo uporabo PRISCUS liste za vrednotenje PIM v DSO. Podobna raziskava, kot je naša, je poteka v avstrijskih DSO, kjer so z uporabo svoje prilagojene liste PIM našli 32 različnih PIM pri 1844 stanovalcih (vključili so tudi zdravila, ki se jih dobi brez recepta). 70,3 % stanovalcev je imelo predpisano vsaj 1 PIM, v povprečju 1,12 PIM na stanovalca, podobno kot pri nas (74,2 % primerov z vsaj 1 PIM, v povprečju 1,14 PIM). Najpogosteje predpisane PIM so bila antipsihotik protipendil, BDZ lorazepam in NSAR diklofenak. Rezultati so le delno primerljivi z našim, saj so v omenjeno raziskavo vključili

bistveno več stanovalcev, poleg tega padec ni bil vključitveni kriterij, kot pri nas. Razlika je bila tudi v vrsti raziskave (pri nas raziskava primerov s kontrolami, pri njih sekundarna analiza presečne raziskave), ki sta bili izvedeni v dveh različnih državah, kjer je na tržišču različen nabor zdravilnih učinkovin. (21)

V nadaljevanju nas je za primere in kontrole zanimalo, kolikšen delež predstavljajo PIM po PRISCUS listi, znotraj vseh predpisanih zdravil posamezne skupine. Rezultati so predstavljeni na sliki 3. Med vsemi predpisanimi sedativi in hipnotiki v skupini primerov je bilo 67,9 % neprimernih za starejše, v kontrolni skupini pa je bil delež le-teh nekoliko manjši (61,8 %). Izstopajo rezultati za skupino Antiaritmiki, kjer v kontrolni skupini močno prevladuje delež neprimerno predpisanih antiaritmikov (66,7 %), medtem ko so imeli primeri pogostejše predpisane primernejše antiaritmike. Med antipsihotiki smo v skupni primerov zasledili 15,5 % neprimernih, polovico manj je bilo neprimernih med kontrolami. PIM iz skupine Antidepresivi se v obeh skupinah redko pojavljajo.



Slika 4: Delež PIM (v %) glede na vsa predpisana zdravila znotraj posamezne skupine zdravil - primerjava primerov s kontrolami

4.3.2 BEERS-ovi kriteriji

4.3.2.1 Skupina primerov

Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze

Po pregledu terapije z uporabo Beersov-ega kriterija smo pri skupini primerov našli 324 PIM, ki niso odvisni od diagnoze, kar je 20,2 % vseh predpisanih zdravil v tej skupini. Povprečno je bilo v obeh DSO predpisano 2,1 PIM na primer (mediana 2 PIM). Kar 65 % vseh primerov je imelo v svoji terapiji z zdravili predpisano dve ali več PIM, pri manj kot 10 % primerov v predpisu nismo našli nobenega PIM. Rezultati za oba DSO so predstavljeni v Preglednici IX. V DSO Tezno smo kar pri 93,1 % primerov zasledili vsaj en PIM, od tega jih je skoraj 70 % v redni terapiji prejelo dve ali več PIM. V DSO Idila je delež primerov z vsaj enim PIM manjši (85,0 %), dve ali več PIM pa smo našli pri 55,0 % padlih.

Preglednica IX: Primerjava predpisanih PIM pri primerih med obema DSO ob uporabi Beers-ovega kriterija, kjer PIM niso odvisni od diagnoz.

Beers-ov kriterij za PIM, odvisne od diagnoze	DSO Tezno	DSO Idila
Število vseh PIM	259	65
Delež vseh PIM glede na število vseh predpisanih zdravil v DSO	20,9 %	17,7 %
Povprečno število PIM na primer	2,3	1,6
Povprečno število PIM na primer - ženske (mediana)	2,2 (2)	1,9 (2)
Povprečno število PIM na primer - moški (mediana)	2,4 (2)	1,2 (1)
Delež primerov, ki v svoji terapiji niso imeli predpisanega PIM	6,9 %	15,0 %
Delež primerov s samo 1 predpisano PIM	23,5 %	30,0 %
Delež primerov z 2 ali več predpisanimi PIM	69,6 %	55,0 %

PIM, ki smo jih našli, smo tudi tokrat umestili v skupine, ki so bile ustvarjene že v samem kriteriju (preglednica X). Rezultati se med DSO bistveno ne razlikujejo. Padlim primerom so bile v obeh DSO najpogosteje predpisane PIM z delovanjem na CŽS (80,4 % PIM v DSO Tezno; 83,1% v DSO Idila). Med njimi se najpogosteje pojavljajo sedativi, hipnotiki in ostali BDZ (64,1 % v DSO Tezno in 67,7 % v DSO Idila), zanemarljiv pa ni niti delež

potencialno neprimernih antipsihotikov (N05A). Pogosto smo v terapiji primerov našli tudi PIM iz skupine Zdravila za zdravljenje bolezni GIT (A02, A03) (DSO Tezno 10,8 % PIM, DSO Idila 9,2 %). Na četrtem mestu, po pogostosti PIM, opazimo razlike med posameznima DSO. V DSO Tezno pogosteje predpisane PIM iz skupine kardiovaskularnih zdravil (C01–C10) (6,2 %), medtem ko se v DSO Idila pojavijo v enakem deležu Protibolečinska zdravila (N02, M01A).

Preglednica X: Primerjava števila in deleža skupin PIM po posameznih skupinah zdravil za oba DSO – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.

SKUPINE ZDRAVIL	DSO Tezno		DSO Idila	
	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM
Protibolečinska zdravila (N02 in M01A)	15	5,8 %	4	6,2 %
Kardiovaskularna zdravila (C01–C10)	16	6,2 %	1	1,5 %
Antidepresivi (N06A)	1	0,4 %	0	0,0 %
Antipsihotiki (N05A)	33	12,7 %	10	15,4 %
Sedativi, hipnotiki in ostali BDZ (N05C)	166	64,1 %	44	67,7 %
Zdravila za zdravljenje bolezni GIT (A02, A03)	28	10,8 %	6	9,2 %

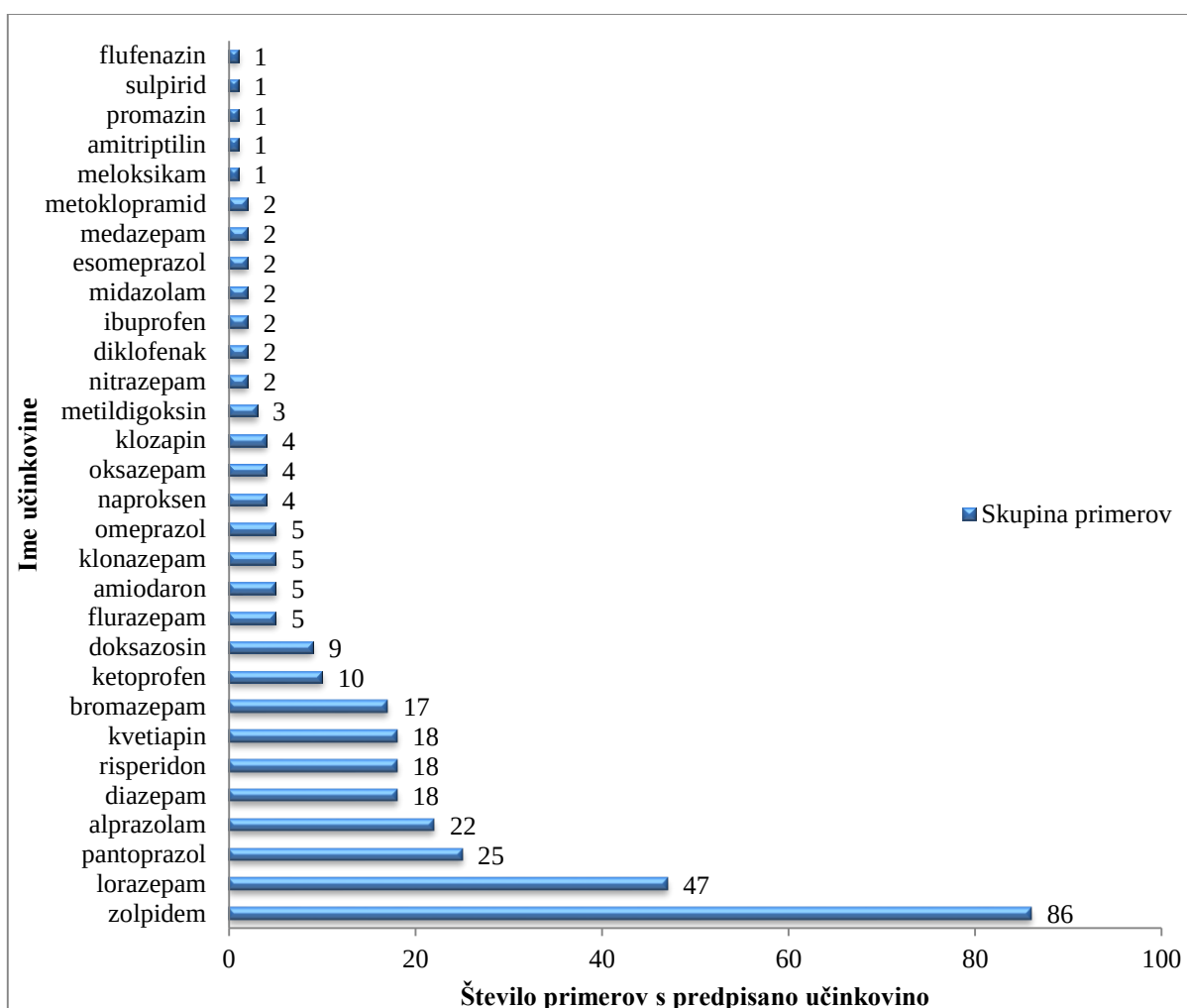
Pri primerih smo našli kar 28 različnih, od diagnoze neodvisnih PIM, ki so se različno pogosto pojavljale (slika 5). K osnovnemu Beers-ovemu seznamu smo naknadno dodali še dve PIM, ki sodita v skupino Sedativi, hipnotiki in ostali BDZ, in sicer dolgodelujoča BDZ **bromazepam** in **nitrazepam**, ki na ameriškem tržišču nista na voljo, se pa pogosto uporabljata v Sloveniji. Ker se priporočilo glede BDZ v kriteriju nanaša na celotno skupino zdravil, omenjeni učinkovini pa sta pogosto prisotni v terapiji vključenih starostnikov, smo se po posvetu in pregledu obstoječe literature odločili, da ju vključimo na seznam PIM.

V terapiji padlih stanovalcev so se največkrat pojavljali PIM iz skupine BDZ. Najpogosteje predpisana sta bila nebenzodiazepinski hipnotik **zolpidem** (86-krat), v vseh odmerkih, ter kratko delujoč BDZ **lorazepam** (47-krat). Kriterij priporoča izogibanje **BDZ** pri starostnikih zaradi povečane občutljivosti starostnikov na omenjeno skupino zdravil. Navaja, da se pri uporabi kateregakoli BDZ poveča tveganje za pojav kognitivnih težav, delirija, padca, zloma in nesreč pri uporabi motornih vozil pri starostnikih. (23) Daleč

najpogostejši med najdenimi PIM, **zolpidem**, je agonist na GABA_A receptorjih, zaradi česar so NU podobni kot pri uporabi BDZ. V literaturi, na katero se opira Beers-ov kriterij, je navedeno, da lahko uporaba zolpidema pri starostnikih poveča število prometnih nesreč, obiskov urgence in posledično število hospitalizacij, poleg tega pa uporaba zolpidema le minimalno izboljša spanec. (23)

Pogosto smo v terapiji zasledili tudi inhibitor protonske črpalke **pantoprazol**, ki pa sam po sebi ni potencialno neprimeren za starostnike. Beers-ov kriterij navaja, da postane PIM, če ga oseba jemlje več kot 8 tednov. Priporoča se izogibanje vsem ZPČ, razen v primeru erozivnega ali Barretovega ezofagitisa, patološke hipersekrecije ali v izjemnih primerih (npr. pri jemanju kortikosteroidov ali kronične uporabe NSAR). Poglavitni razlog za izogibanje je večje tveganje za okužbo s *Clostridium difficile* in zmanjšanje kostne mase ter posledično pojav zlomov. (23)

Med PIM so se znatno pojavljali tudi **antipsihotiki**. Beers-ov kriterij predlaga izogibanje tipičnim in atipičnim antipsihotikom razen v primeru, ko ima starostnik postavljeno diagnozo shizofrenije, bipolarnе motnje, ali če se uporabljajo kot kratkotrajno zdravljenje slabosti pri kemoterapiji. Raziskovalci so namreč dokazali, da njihova uporaba poveča tveganje za cerebrovaskularne dogodke (kap) in večjo stopnjo kognitivnega upada ter smrtnosti pri bolnikih z demenco. Prav zaradi slednjega je v kriteriju zlasti poudarjeno, naj se antipsihotikov pri starostnikih z demenco ali delirijem ne uporablja za zdravljenje vedenjskih težav, razen, če nefarmakološke rešitve ali druga zdravila (npr. antidepresivi) niso bila uspešna. (23) Zaradi pomanjkljivih podatkov o celotni zgodovini zdravljenja vključenih starostnikov nismo mogli vedno v celoti preveriti ustreznosti predpisa antipsihotikov. Med PIM smo jih vključili, ko v medicinski dokumentaciji nismo našli zgoraj navedenih diagnoz.



Slika 5: Število predpisanih PIM v skupini primerov – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.

Beers-ov kriterij za PIM, odvisne od diagnoz

Z uporabo Beers-ovega kriterija, v katerem so PIM ugotovljene glede na obstoječe diagnoze bolnika, smo v skupini primerov prepoznali 450 PIM, kar je 28,0 % vseh predpisanih zdravil v tej skupini. Povprečno število od diagnoz odvisnih PIM na primer je bilo v obeh DSO 2,9. V DSO Idila je bil delež PIM glede na vsa predpisana zdravila malenkost večji kot pri DSO Tezno, malo večje je bilo tudi povprečno število PIM na primer (Preglednica XI).

Pri stanovalcih smo našli naslednje diagnoze iz kriterija: padec ali zlom v preteklosti, demenca ali kognitivne okvare, kronično srčno popuščanje, epilepsija, delirij, Parkinsonova bolezen, kronična ledvična bolezen in urinska inkontinenca pri ženskah.

Poleg omenjenih diagnoz bi bila potrebna obravnava in pregled primernosti zdravil tudi pri diagnozah, kot sta nespečnost in sinkopa, vendar to ni bilo mogoče brez pogovora s pacientom, saj sta bili ti dve diagnozi redko zavedeni.

Preglednica XI: Primerjava predpisanih PIM med obema DSO - Beers-ov kriterij, kjer so PIM odvisne od diagnoze.

Beers-ov kriterij za PIM, ki so odvisne od diagnoze	DSO Tezno	DSO Idila
Število vseh od diagnoze odvisnih PIM	340	110
Delež vseh PIM glede na število vseh predpisanih zdravil v DSO	27,5 %	30,0 %
Povprečno število PIM-diagnoza na primer (mediana)	3,0 (3)	2,7 (3)
Število PIM , odvisnih od diagnoze padec	330	108
Delež PIM, odvisnih od diagnoze padec, glede na ostale PIM odvisne od diagnoze	96,6 %	98,1 %
Povprečno število PIM na primer pri diagnozi padec (mediana)	2,9 (3)	2,7 (3)

Izmed vseh diagnoz nas je zlasti zanimala diagnoza padec v preteklosti, zato smo dodatno pogledali koliko PIM je vezanih na to diagnozo. V obeh DSO je bilo skupno predpisano 438 PIM, ki niso primerne ob diagnozi padec, kar predstavlja kar 97 % vseh PIM, ki smo jih ugotovili z uporabo Beers-ovega kriterija za PIM, odvisne od diagnoze. Povprečno so imeli vsi primeri v terapiji predpisano po 2,9 PIM, ki so neprimerne v primeru predhodno potrjenega padca, pri čemer med obema DSO ni bilo večje razlike (preglednica XI). V primeru preteklega padca ali zloma pri starostnikih omenjen Beers-ov kriterij priporoča izogibanje antikonvulzivom, antipsihotikom, BDZ in nebenzodiazepinskim hipnotikom (zolpidem), tricikličnim antidepresivom (TCA), SSRI in opioidom. Vzrok za to je večje tveganje za ataksijo, sinkopo, zmanjšane psihomotorične funkcije in ponovitev padca. Navedeno je tudi, v katerih primerih uporaba posameznih skupin zdravil ni neprimerna. Npr. opioidi so pri starostnikih ustrezni pri zdravljenju bolečine zaradi nedavnih zlomov, antikonvulzivi pa pri epileptičnih napadih in motnjah razpoloženja. V primeru, da zdravila, ki sodi med PIM, ne moremo ukiniti, kriterij priporoča zmanjšanje uporabe ostalih predpisanih zdravil, ki delujejo na CŽS. Beers-ovi kriteriji zlasti poudarjajo, da uporaba kratko delujočih BDZ ne predstavlja varnejše alternative dolgo delujočim BDZ, kar pogosto zasledimo v različnih kriterijih in člankih (npr. PRISCUS lista). (20, 23)

4.3.2.2 Kontrolna skupina in primerjava s skupino primerov

Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze

V kontrolni skupini smo zasledili 79 PIM, kar je 15,5 % vseh predpisanih zdravil v tej skupini in je manj kot pri primerih (20,2 %). Povprečno število predpisanih PIM, neodvisnih od diagnoze, je bilo 1,6 PIM na osebo, kar je prav tako manj kot v skupini primerov (2,8 PIM/primer). Kontrole so bile pogosteje brez PIM, v primerjavi s primeri smo pri njih tudi manjkrat zasledili dve ali več PIM na osebo (preglednica XII). S statistično analizo med skupinama nismo ugotovili značilne razlike v številu ugotovljenih PIM po Beers-ovem kriteriju Mann-Whitney U test; $U = 3091,50$; $p = 0,065$).

Preglednica XII: Primerjava PIM med kontrolno skupino in skupino primerov – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze

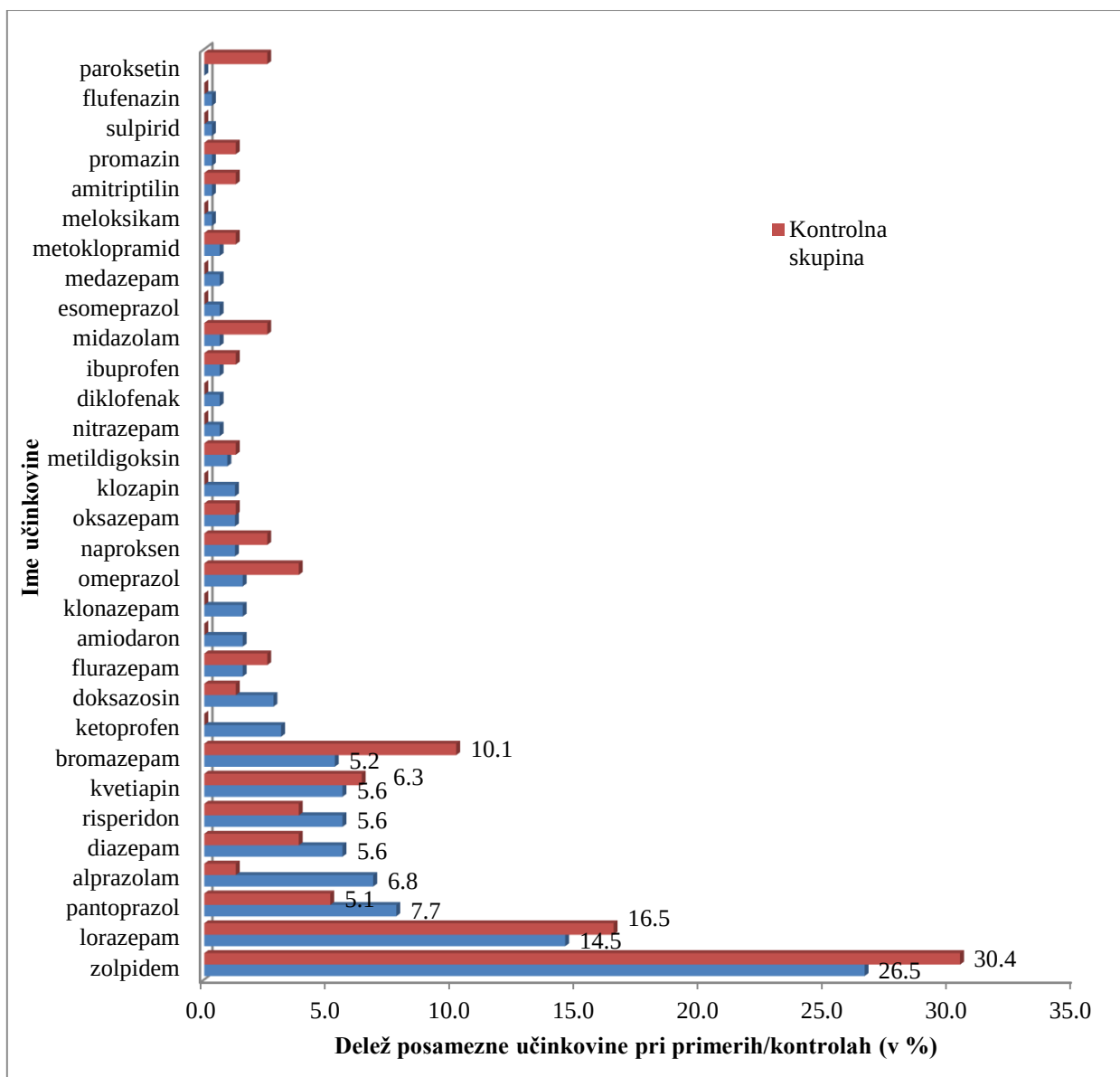
Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze	Kontrolna skupina	Skupina primerov
Število vseh PIM	79	324
Delež vseh PIM glede na število vseh predpisanih zdravil v skupini	15,5 %	20,2 %
Povprečno število PIM na kontrolo/primer (mediana)	1,6 (2)	2,8 (2)
Delež primerov, ki v svoji terapiji niso imeli predpisanega PIM	16,7 %	9,0 %
Delež kontrol/primerov s samo 1 predpisano PIM	25,0 %	25,2 %
Delež kontrol/ primerov z 2 ali več predpisanimi PIM	58, 3%	65,8 %

Trend predpisovanja PIM glede na skupine zdravil se v kontrolni skupini v primerjavi s skupino primerov bistveno ne razlikuje (preglednica XIII). Tudi v kontrolni skupini prevladujejo PIM iz skupine učinkovin z delovanjem na CŽS. Znotraj omenjene skupine zdravil je tako pri primerih kot pri kontrolah največ sedativov in hipnotikov, vendar je delež v kontrolni skupini nekoliko večji. Na drugem mestu so, pri obeh skupinah, antipsihotiki, podobna je tudi pogostost predpisa PIM iz skupine Zdravila za zdravljenje GIT (kontrole: 8,9 %; primeri: 10,5 %).

Preglednica XIII: Primerjava števila in deleža skupin PIM med skupino primerov in kontrolno skupino – Beers-ov kriterij za PIM, neodvisne od diagnoze.

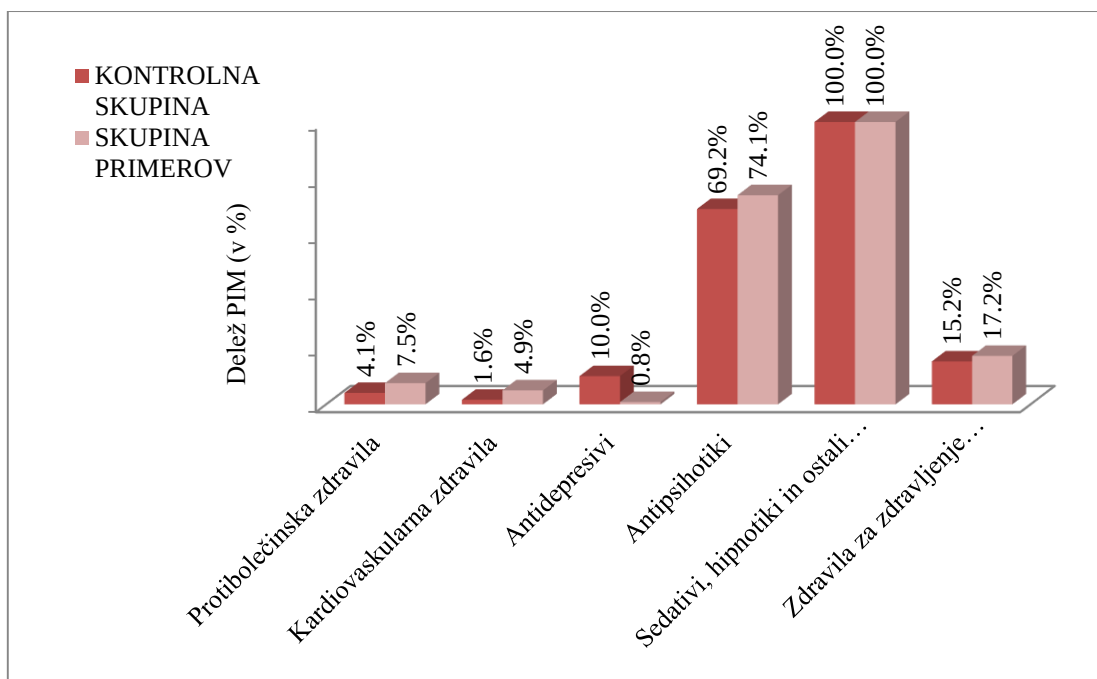
Skupine zdravil	Kontrolna skupina		Skupina primerov	
	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM	ŠTEVILO PIM	DELEŽ PIM
Protibolečinska zdravila (N02 in M01A)	3	3,8 %	19	5,8 %
Kardiovaskularna zdravila (C01-C10)	2	2,5 %	17	5,2 %
Antidepresivi (N06A)	3	3,8 %	1	0,3 %
Antipsihotiki (N05A)	9	11,4 %	43	13,3 %
Sedativi, hipnotiki in ostali BDZ (N05C)	55	69,6 %	210	64,8 %
Zdravila za zdravljenje bolezni GIT (A02, A03)	7	8,9 %	34	10,5 %

Na sliki 6 je prikazana primerjava pogostosti predpisa posameznih PIM med primeri in kontrolami. Pri starostnikih, ki so bili vključeni v kontrolno skupino, smo našli le 20 različnih PIM. Najpogosteje predpisano PIM je v obeh skupinah nebenzodiazepinski hipnotik **zolpidem**, ki se je pogosteje pojavljal v kontrolah (30,4 % proti 26,5 % pri primerih). Pogosteje se je v kontrolah pojavljal tudi BDZ, **lorazepam** (kontrola 16,5 %, primeri: 14,5 %), ki ga kriterij prav tako uvršča med zdravila s povečanim tveganjem za pojav padca pri starostnikih, in **bromazepam** (kontrola: 10,1 %; primeri 5,2 %), ki smo ga vključili naknadno. Zanimiv je tudi podatek, da smo pri kontrolni skupini kot PIM našli antidepresiv paroksetin, ki pa se pri primerih ni pojavil nikoli. V kontrolni skupini se večkrat pojavlja tudi antidepresiv amitriptilin, ki bi lahko zaradi antiholinergičnih NU, sedacije in posredno s povzročitvijo ortostatske hipotenzije povzročil padec. (22) Po drugi strani pa so imele kontrole, redkeje kot primeri, predpisan potencialno neprimeren ZPČ pantoprazol, ki pa ni direktno povezan s padci.



Slika 6: Primerjava pogostosti predpisa posameznih PIM v skupini primerov in kontrolni skupini - Beers-ov kriterij za PIM neodvisne od diagnoze.

Tudi pri kontrolni skupini nas je zanimalo, kolikšen delež predpisanih zdravil v posamezni skupini sodi med PIM. Dobljene rezultate smo primerjali z združenimi podatki vseh primerov (slika 7).



Slika 7: Delež (%) PIM glede na vsa predpisana zdravila iz iste skupine - primerjava skupine primerov s kontrolno skupino.

Beers-ov kriterij za PIM, odvisne od diagnoze

V kontrolni skupini smo prepoznali bistveno manj od diagnoz odvisnih PIM kot pri primerih, tj. 41 zdravil, kar predstavlja 8,0 % vseh predpisanih zdravil v kontrolni skupini (skupina primerov: 28,0 %) oz. povprečno 0,9 PIM na osebo. V kontrolni skupini stanovalci niso padli, zato med PIM ni bilo zdravil, ki so potencialno neprimerna pri diagnozi padec v preteklosti. Za lažjo primerjavo smo zato dodatno prešteli PIM, ki jih kriterij opredeli kot potencialno neprimerne v primeru padca. Starostniki v kontrolni skupini so imeli predpisanih 111 zdravil, ki so PIM ob diagnozi padec, kar predstavlja 21,8 % vseh predpisanih zdravil. Na kontrolo je bilo tako predpisanih 2,3 PIM, ki bi bile neprimerne ob padcu, kar je manj kot v skupini primerov (2,9 PIM na primer). Primerjava med kontrolno skupino in padlimi primeri je prikazana v Preglednici XIV.

Preglednica XIV: Primerjava števila in deleža PIM med kontrolno skupino in skupino primerov - Beers-ov kriterij za PIM, ki so odvisne od diagnoze.

Beers-ov kriterij za PIM, odvisne od diagnoze	Kontrolna skupina	Skupina primerov
Število vseh od diagnoze odvisnih PIM	41	450
Delež vseh PIM glede na število vseh predpisanih zdravil v DSO	8,0 %	28,0 %
Povprečno število PIM-diagnoza na primer (mediana)	0,9 (1)	2,7 (3)
Število PIM , odvisnih od diagnoze padec	111	438
Delež PIM, odvisnih od diagnoze padec, glede na vsa predpisana zdravila	21,8 %	27,2 %
Povprečno število PIM na primer pri diagnozi padec (mediana)	2,3 (2)	2,9 (3)

Skupina primerov je pogosteje prejela učinkovine iz naslednjih skupin: antipsihotiki, BDZ, nebenzodiazepinski hipnotiki, TCA, SSRI, opiodi in antikonvulzivi. Vse omenjene skupine učinkovin delujejo na CZS in sodijo med učinkovine z velikim tveganjem za padec ali zlom pri starostnikih. Zmanjšanje števila PIM iz skoraj treh PIM na primer na vsaj en resnično potreben PIM lahko zmanjša verjetnost padca. (32)

V Sloveniji je že potekala raziskava pri starostnikih, v kateri so ugotavljali PIM z uporabo Beers-ovih kriterijev. Presečna raziskava je potekala leta 2009 v 12 DSO po Sloveniji, vključili pa so 2010 stanovalcev, starejših od 65 let. V nasprotju z našimi rezultati so našli največ neprimernih zdravil iz skupine neselektivnih NSAR (3,6 %), medtem ko so bili BDZ po pogostosti predpisovanja šele na tretjem mestu. Razlogov za razlike je lahko več. Vključenih je bilo bistveno več starostnikov iz različnih DSO. Različne so bile tudi metode za pridobivanje potrebnih podatkov za raziskavo. Uporabili so namreč vprašalnike, ki jih je izpolnil zdravnik DSO, in s tem pridobili širši nabor podatkov o posameznem stanovalcu. Poleg tega so se Beers-ovi kriteriji v tem času posodobili. (29)

4.4 PRIMERJAVA KRITERIJEV: PRISCUS LISTA – BEERS-OVI KRITERIJI

Nemška PRISCUS lista in ameriški Beers-ovi kriteriji sta dva različna kriterija, ustvarjena za različna trga zdravil, zaradi česar se deloma razlikujejo tudi navedene učinkovine. Beers-ovi kriteriji so skupek različnih kriterijev, ki ob pravilni uporabi zagotavljajo celovit pregled terapije starostnika, medtem ko je PRISCUS lista strnjen seznam potencialno najbolj neprimernih učinkovin za starostnike, ki jasno pove, katerih učinkovin naj starostniki ne bi prejeli. PIM s PRISCUS liste smo primerjali z Beers-ovimi kriteriji v delu, v katerem PIM niso neposredno odvisne od diagnoze, saj je le-ta najbolj podoben celotni PRISCUS listi. Omenjena kriterija se med seboj razlikujeta v tem, da PRISCUS lista kot PIM pogosteje navaja posamezne učinkovine ter predlaga možne terapevtske alternative, medtem kot so v Beers-ovem kriteriju za PIM, neodvisne od diagnoze, pogosteje navedene skupine učinkovin, pri tem pa ni predlogov terapevtskih zamenjav, kar zmanjšuje praktično vrednost pri odločanju o izbiri zdravila v praksi. Navedba celotne skupine učinkovin kot PIM pri Beers-ovih kriterijih je tudi glavni razlog, da smo pri uporabi tega kriterija našli več PIM kot pri pregledu terapije s PRISCUS listo (npr. pri primerih 324 proti 188 PIM). PRISCUS lista v posebnem stolpcu navaja, na kaj mora biti zdravstveni delavec pozoren, če je PIM zavestno uporabljeno in katere biološke funkcije ter kazalce je priporočljivo spremljati. Beers-ovi kriteriji na drugi strani navajajo diagnoze, pri katerih zdravilo ni potencialno neprimerno. PRISCUS lista v nekaterih primerih točno določi dnevni odmerek, ki naj bi veljal za še ustreznega pri uporabi med starostniki (zolpidem >5 mg/dan, lorazepam >2 mg/dan, oksazepam >60 mg/dan), medtem ko so strokovnjaki, ki so oblikovali Beers-ov kriterij, kot neprimerne vzeli vse odmerke učinkovin. Za zolpidem pa so celo zapisali, da njegova uporaba ne izboljša težav s spanjem, za kar se najpogosteje predpisuje. Dodatno smo uporabili tudi drugi Beers-ov kriterij, kjer so PIM odvisne od diagnoze. Pri uporabi slednjega smo dobili še nekoliko več PIM, kar je verjetno posledica tega, da v seznamu večinoma najdemo kot potencialno neprimerne celotne skupine zdravil. Prednost obeh Beers-ovih kriterijev je tudi podatek o kakovosti dokaza, na podlagi katerega so oblikovali priporočilo, ter moč priporočila, kar pripomore k večji zanesljivosti priporočil, ki temeljijo na z dokazi podkrepljeni medicini (npr. raziskave in metaanalize).

V letu 2016 je bil objavljen sistematičen pregled raziskav, objavljenih v podatkovnih bazah PubMed in/ali EMBASE, ki so ugotovljale pogostost uporabe PIM v DSO. Ugotovili so, da so raziskovalci za vrednotenje PIM pogosto uporabljali Beers-ove kriterije. Različne verzije kriterijev od leta 1991 do predzadnje posodobitve, leta 2012, so bile uporabljene v 70 % (N = 30) vseh preiskovanih raziskav, medtem ko so PRISCUS listo uporabili samo enkrat. (34)

4.4.1 Število in vrste najpogostejših PIM

Primerjali smo število PIM dobljenih s PRISCUS listo s številom PIM dobljenih s Beers-ovim kriterijem za PIM, neodvisne od diagnoze, najprej za skupino primerov, nato pa še za kontrolno skupino. Tako v skupini primerov kot v kontrolni skupini je značilna razlika med številom PIM, ugotovljenih z uporabo različnih kriterijev (Wilcoxonov test predznačnih rangov; primeri: $Z = -7,833$; $p < 0,001$; kontrole: $Z = -4,304$; $p < 0,001$). Večina učinkovin, ki jih PRISCUS kriterij navaja kot neprimerne za starostnike, so kot PIM označene tudi na Beers-ovem kriteriju, dodane pa so še nekatere druge učinkovine in skupine učinkovin.

4.4.1.1 Primeri padcev

Pri pregledu terapije vključenih primerov padcev s PRISCUS liste smo našli 21 različnih PIM, medtem ko smo jih pri uporabi Beers-ovega kriterija za PIM, neodvisne od diagnoze, našli 30. Od tega smo 17 učinkovin našli na obeh kriterijih. Pri uporabi Beers-ovega kriterija je več primerov imelo predpisano vsaj en PIM kot pa z uporabo PRISCUS liste (PRISCUS: 74,8 %; Beers: 91,6 %). S pregledom terapije z Beers-ovim kriterijem smo našli več PIM na primer, kot pa pri pregledu terapije s PRISCUS listo (PRISCUS 1,1 PIM/primer, BEERS: 2,1 PIM/primer). Pri obeh kriterijih smo dobili največje število PIM iz skupine sedativov ali hipnotikov, med njimi je bil najpogostejši nebenzodiazepinski hipnotik zolpidem. Glede na Beers-ov kriterij pa so se kot PIM pogosto pojavili tudi antipsihotiki in ZPČ. Slednjih PRISCUS lista ne navaja kot neprimerne, Beers-ov kriterij pa zajema kar celotno skupino.

4.4.1.2 Kontrolna skupina

Tudi pri kontrolah je bil pri uporabi Beers-ovega kriterija delež kontrol z vsaj eno PIM večji v primerjavi z deležem, ki smo ga dobili s PRISCUS listo (PRISCUS: 68,7 %; Beers: 83,3 %). Prav tako je bilo večje tudi število PIM na kontrolo (PRISCUS: 1,1; Beers: 1,7). Našli smo 14 PIM dobljenih s PRISCUS listo in 20 PIM, pridobljenih z uporabo Beers-ovih kriterijev.

4.5 OBLIKOVANJE NAPOVEDNIH MODELOV

V statističnem modelu za napoved padca pri starostnikih smo preverjali vpliv neodvisnih spremenljivk, ki so po dosedanjih podatkih iz literature (21, 29, 30, 31) kazale potencialni vpliv na pojav padca: spol, starost, število predpisanih zdravil in število PIM na primer oz. kontrolo. Z metodo logistične regresije smo najprej dobili dva modela, za vsak kriterij enega. Poenotenje števila PIM namreč ni bilo mogoče zaradi večjih razlik v kriterijih (drug nabor učinkovin, ki se smatrajo kot PIM, zaradi tega posledično različno število PIM). V končna modela smo vključili le spremenljivke spol, starost in število PIM na primer/kontrolo, saj dodatno vključevanje števila predpisanih zdravil na primer/kontrolo v model ni značilno izboljšalo modela. Nazadnje smo ustvarili še nova dva modela, kjer smo uporabili samo PIM povezane s padci, ki smo jih dobili z Beers-ovim kriterijem za PIM, odvisne od diagnoze starostnika. Kot spremenljivke smo, podobno kot prej, vključili spol, starost in PIM odvisne od diagnoze padec (enkrat kot kategorično spremenljivko, drugič kot dihotomno), dodatek celokupnega števila zdravil pa je tudi tokrat poslabšal model.

4.5.1 Model z uporabo PIM po PRISCUS listi

Model s PIM po PRISCUS listi je kot celota statistično značilen: $p(\chi^2 = 21,98, df = 6) = 0,001$ in opiše 15,4 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2 = 0,154$). Model zadovoljivo razlikuje med obravnavanima skupinama (Hosmer and Lemeshow test: $p(\chi^2 = 7,972, df = 6) = 0,436$) in pravilno napove 96,8 % primerov padcev in 10 % kontrol (priloga 5). Na pojav padca značilno vpliva le starost (preglednica XV). Z naraščanjem starosti se povečuje verjetnost za padec starostnika v DSO (razmerje obetov 1,108).

Preglednica XV: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM uporabili podatke dobljene z uporabo PRISCUS liste.

SPREMENLJIVKA	B	P
Starost	0,103 (Exp (B) = 1,108)	< 0,001
Spol	- 0,0380	0,928
0 PIM/primer oz. kontrolo	/	0,971
1 PIM/primer oz. kontrolo	0,277	0,510
2 PIM/primer oz. kontrolo	0,246	0,616
3 PIM/primer oz. kontrolo	0,439	0,703
4 PIM/primer oz. kontrolo	21,7	0,999

4.5.2 Model z uporabo PIM po Beers-ovih kriterijih

Tudi pri modelu z vključenimi PIM, pridobljenimi z Beers-ovim kriterijem, neodvisnim od diagnoze, smo z logistično regresijo dobili značilen model: $p(\chi^2 = 24,031, df = 8) = 0,002$. Model opiše 16,8 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2 = 0,168$). Ustreznost modela glede razlikovanja med skupinama je v tem primeru nekoliko slabša, a še vedno sprejemljiva (Hosmer and Lemeshow test; $p(\chi^2 = 10,990, df = 8) = 0,202$). Model pravilno napove 97,4 % primerov in 8,3 % kontrol (priloga 6). Tudi v tem primeru je starost edina spremenljivka, ki značilno vpliva na pojav padca (preglednica XVI) in sicer se, prav tako kot pri uporabi PRISCUS modela, vsako leto, z višjo starostjo, poveča tveganje za padec (razmerje obetov 1,137).

Preglednica XVI: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev

SPREMENLJIVKA	B	P
Starost	0,102 (Exp(B) = 1,137)	<0,001
Spol	0,128	0,768
0 PIM/primer oz. kontrolo	/	0,346
1 PIM/primer oz. kontrolo	0,528	0,362
2 PIM/primer oz. kontrolo	0,232	0,677
3 PIM/primer oz. kontrolo	1,145	0,097
4 PIM/primer oz. kontrolo	1,762	0,054
5 PIM/primer oz. kontrolo	1,288	0,327
6 PIM/primer oz. kontrolo	21,693	1,000

4.5.1 Modela z uporabo PIM, odvisnih od diagnoze padec, po Beers-ovih kriterijih

Padce smo poskusili napovedati tudi z bolj usmerjenim modelom. Kot kategorično spremenljivko smo vključili PIM, ki so v Beers-ovih kriterijih neprimerna v primeru diagnoze padca v preteklosti. Z logistično regresijo smo dobili značilen model: $p(\chi^2 = 28,498, df = 7) < 0,001$, ki opiše 19,7 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2 = 0,197$). Ustreznost modela je glede na prejšnja dva, tokrat najmanj primerna, vendar še vedno tik nad mejo $p = 0,05$ (Hosmer and Lemeshow test; $p(\chi^2 = 14,680, df = 8) = 0,066$). Model pravilno napove 97,4 % primerov, kar je enako kot pri prejšnjem modelu, delež pravilnosti napovedi kontrol pa je višji kot pri prejšnjih dveh modelih (25,0 %) (priloga 7). Starost tudi tokrat ostaja spremenljivka, ki značilno vpliva na pojav padca (razmerje obetov 1,108). PIM celokupno značilno vplivajo na pojav padca. V primeru predpisa dveh PIM se nakazuje značilen vpliv na pojav padca, pri treh PIM pa je le ta že značilen (preglednica XVII).

Preglednica XVII: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM odvisne od diagnoze padec, uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev (PIM kot kategorična spremenljivka)

SPREMENLJIVKA	B	P
Starost	0,099 ($\text{Exp}(\mathbf{B}) = 1,108$)	< 0,001
Spol	0,221	0,611
0 PIM/primer oz. kontrolo	/	0,023
1 PIM/primer oz. kontrolo	-0,620	0,444
2 PIM/primer oz. kontrolo	1,007	0,053
3 PIM/primer oz. kontrolo	1,281	0,009
4 PIM/primer oz. kontrolo	0,635	0,238
5 PIM/primer oz. kontrolo	0,775	0,177

Ker zadnji model glede na Hosmer in Lemeshow test ni najbolj optimalen. Ker smo želeli dodatno oceniti vpliv PIM na padec, smo naredili nov model, pri katerem smo PIM uvedli kot dihotomno spremenljivko (0 ali 1 PIM ter 2 ali več PIM). Dobili smo značilen model: $p(\chi^2 = 26,244, df = 3) < 0,001$, ki opiše 18,2 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkerke $R^2 = 0,182$). Zadnji model je glede na Hosmer in Lemeshow test najbolj primeren od vseh ustvarjenih: $p(\chi^2 = 5,134, df = 8) = 0,743$. Model pravilno napove 96,8 % primerov in 25,0

% kontrol, kar je enako kot prejšnji in nekoliko bolje kot prva dva (priloga 8). Glede na rezultate modela (preglednica XVIII) lahko povemo, da starost (razmerje obetov 1,097) in predpis 2 ali več PIM (razmerje obetov 4,184) značilno povečata tveganje za padec. Glede na razmerje obetov lahko povemo, da ima predpis dveh ali več PIM večji vpliv na starost kot pa sama starost. Dodatna uvedba števila predpisanih zdravil na osebo med spremenljivke je glede na Hosmer in Lameshow test le poslabšala model.

Preglednica XVIII: Rezultati logistične regresije za napovedni model, kjer smo za število PIM odvisne od diagnoze padec, uporabili podatke dobljene z uporabo Beers-ovih kriterijev (PIM kot dihotomna spremenljivka)

SPREMENLJIVKA	B	P
Starost	0,093 (Exp(B) = 1,097)	0,001
Spol	0,220	0,605
Št. PIM/primer oz. kontrolo	1,431 (Exp(B) = 4,184)	0,001

Za vse modele smo izračunali občutljivost, specifičnost ter pozitivno napovedno vrednost in negativno napovedno vrednost (preglednica XIX). Napovedni model s PIM po PRISCUS listi je bolj občutljiv kot napovedni modeli s PIM po Beers-ovih kriterijih. Modela, pri katerih smo uporabili PIM, povezane izključno s padci, sta bolj specifična od drugih dveh, pri katerih smo vključili vse najdene PIM, ne glede na diagnozo. Zadnja dva modela imata tudi najboljšo pozitivno in negativno napovedno vrednost. Zaključimo lahko, da so vsi modeli zelo občutljivi (ustrezno napovejo padec pri padlih osebah), vendar slabše specifični (slabše napovejo, da oseba iz kontrolne skupine ne bo padla).

Preglednica XIX: Občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost, negativna napovedna vrednost za vse napovedne modele.

	Občutljivost	Specifičnost	Pozitivna napovedna vrednost	Negativna napovedna vrednost
Model z uporabo PIM po PRISCUS listi	1,04	0,104	0,777	0,500
Model z uporabo PIM po Beers-ovih kriterijih	0,974	0,083	0,774	0,500
Model z uporabo PIM-padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = kategorična spr.)	0,974	0,25	0,807	0,75
Model z uporabo PIM-padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = dihotomna spr.)	0,967	0,25	0,806	0,705

Glede na rezultate naših modelov lahko sklepamo, da poleg višje starosti tudi predpis dveh ali več PIM pri starostnikih v DSO poveča tveganje za padec. Z uporabo kriterijev za ugotavljanje primernosti zdravil pri starostnikih lahko zmanjšamo število PIM pri omenjeni skupini ljudi, jih zamenjamo z ustrežnejšimi terapevtskimi alternativami, in tako preventivno delujemo na pojav padca kot javnozdravstvenega problema. Pomembno je, da omenjene kriterije v praksi uporabljajo strokovnjaki s kliničnim znanjem, saj tako lahko kljub omejitvam dosežejo čim boljše obravnavo starostnika in izboljšanje kliničnih izidov.

4.6 OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE

Primerjava primerov s kontrolami je raziskava, s katero smo skušali ugotoviti, ali je izpostavljenost določenemu dejavniku vzrok za pojav določenega izida. V našem primeru je bil dejavnik prisotnost PIM, izid pa padec starostnika. Pred izvedbo raziskave je pomembno, da je le ta dobro načrtovana, saj s tem zmanjšamo verjetnost, da bi dobili izkrivljene rezultate. Kljub dobremu načrtu pa se še vedno lahko srečamo z omejitvami, ki jih je treba upoštevati pri interpretaciji rezultatov raziskave.

Pomembno omejitev naše raziskave je predstavljala kontrolna skupina z vsemi svojimi lastnostmi. Majhno število oseb v kontrolni skupini je bila prav gotovo omejitev raziskave, saj jo je bilo težje primerjati z veliko večjo skupino primerov. Za primerjave smo tako večinoma predstavili podatke v obliki deležev. Razlika v velikosti vzorca se je izkazala kot pomanjkljivost tudi v napovednem modelu, ki je, glede na vključene spremenljivke, v manjšem odstotku pravilno napovedal kontrole. Slabost kontrolne skupine je bila tudi njena sestava. Skupina primerov je bila namreč sestavljena iz stanovalcev iz dveh različnih DSO, med katerimi se lahko pojavljajo pomembne razlike v predpisovanju zdravil. Kontrolna skupina je bila na drugi strani sestavljena zgolj iz stanovalcev DSO Tezno, s čimer je bila zmanjšana variabilnost osnovnih podatkov, kar lahko pomembno vpliva na rezultate. Poglavitni vzrok za tovrstno oblikovanje kontrolne skupine je bilo pomanjkanje oseb, ki bi ustrezale vključitvenim kriterijem, zato je takšna kontrolna skupina predstavljala optimalno izbiro v danih okoliščinah.

Omejitev je predstavljala tudi pogosto nepopolna medicinska dokumentacija. Velikokrat smo opazili, da imajo stanovalci predpisana zdravila za kronične bolezni, ki pa niso

navedena med diagnozami. Velikokrat tudi ni bilo navedenega podatka, o tem, kdaj so bile diagnoze postavljene. Pogosto se je tudi zgodilo, da v dokumentaciji ni bil natančno naveden predpis zdravil, ki se jemljejo po potrebi. Ravno ta zdravila smo pogosto zasledili na seznamih PIM, njihova neprimernost za starostnike pa je bila pogosto omejena z uporabljenim odmerkom. S popolnejšo medicinsko dokumentacijo ter pogovorom s stanovalci DSO bi lahko pridobili več potrebnih informacij za ugotavljanje primernosti terapije. Zaradi retrospektivne narave raziskave smo tako velikokrat rezultate interpretirali teoretično s pomočjo podatkov, ki smo jih imeli na razpolago, kar prav tako predstavlja eno izmed omejitev.

Ker gre za retrospektivno raziskavo, nismo imeli stika s padlimi stanovalci. Za nekoliko boljše opredelitev vzroka padcev bi potrebovali pogovor s starostnikom, saj bi lahko preverili, kako so se počutili stanovalci pred padcem, in če je padec povezan z nedavno spremembo v terapiji. Prav tako nismo imeli podatka, če stanovalci prejemajo tudi zdravila, ki so dostopna brez recepta, zeliščne pripravke ali prehranska dopolnila, ki bi tudi lahko vplivala na tveganje za padec.

Zaradi razlik med kriterijema nam ni uspelo ustvariti dveh primerljivih modelov za napoved padca z uporabo števila PIM, ki so bolj specifično povezani s padci. PIM povezane s padci smo kot napovedni dejavnik vključili samo pri modelu, pri katerem smo PIM dobili z uporabo Beers-ovih kriterijev, saj PRISCUS lista nima posebnega seznama učinkovin, ki bi bile potencialno neprimerne v primeru padca. Za izdelavo modela z uporabo PIM glede na PRISCUS listo bi potrebovali širšo skupino strokovnjakov, ki bi določila, katere PIM iz PRISCUS liste so posredno ali neposredno povezane s padci.

5 SKLEPI

Na podlagi vseh rezultatov smo prišli do naslednjih pomembnejših zaključkov:

- Stanovalci, ki so padli, so bili značilno starejši v primerjavi s kontrolami ($p = 0,009$). Povezava spola s padcem ni bila statistično značilna ($p = 0,402$). Po navedbah literature sta sicer oba, starost in spol, lahko dejavnika tveganja za padec.
- Med kontrolno skupino in skupino primerov ni statistično značilne razlike v številu predpisanih zdravil ($p = 0,480$). Polifarmakoterapija ni nujno sama po sebi dejavnik tveganja za pojav padca, kar zasledimo tudi v nekaterih virih.
- Z uporabo Beers-ovih kriterijev smo tako pri primerih kot tudi pri kontrolah našli več PIM kot z uporabo PRISCUS liste:
 - PRISCUS: primeri = 1,14 PIM/primer; kontrole = 0,96 PIM/kontrolo
 - BEERS: primeri = 2,8 PIM/primer; kontrole = 1,6 PIM/kontroloRazlog za to je verjetno dejstvo, da so v Beers-ovih kriterijih pogosteje navedene cele skupine učinkovin, pri PRISCUS listi pa samo posamezne učinkovine, katerih neprimernost je lahko vezana na prekoračitev določenega dnevnega odmerka.
- Primeri so imeli večji delež predpisanih PIM kot kontrole ne glede na to, kateri kriterij smo uporabili za vrednotenje, vendar ta razlika ni značilna (PRISCUS: $p = 0,214$; BEERS: $p = 0,065$).
- Glede na oba kriterija so bila PIM najpogosteje iz skupine zdravil **Hipnotiki in sedativi** (PRISCUS: 76,0 %, BEERS: 64,8 %). Pri uporabi PRISCUS liste sledijo **analgetiki in NSAR** (8,0 %) ter **antipsihotiki** (4,8 %), pri uporabi Beers-ovih kriterijev pa **antipsihotiki** (13,3 %) in **zdravila za zdravljenje GIT** (10,5 %).
- Pri obeh kriterijih je najpogosteje ugotovljeno PIM za primere nebenzodiazepinski hipnotik, **zolpidem**. Na drugem in tretjem mestu glede na PRISCUS listo sta **alprazolam** in **diazepam**, glede na Beers-ove kriterije pa **lorazepam** in **pantoprazol**.
- Najboljši napovedni model za padce smo dobili z uvedbo PIM kot dihotomne spremenljivke (0 ali 1 PIM in 2 ali več PIM). **Višja starost** (razmerje obetov 1,097) in **predpis dveh ali več PIM** (razmerje obetov 4,184) značilno povečata tveganje za pojav padca pri starostnikih. Z uporabo kriterijev za PIM pri predpisovanju zdravil starostnikov bi tako lahko zmanjšali pojav padca kot NU, povzročenega z zdravili.

6 VIRI:

1. Magoni AA, Jackson SHD: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamic: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (1): 6–14
2. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M: The ageing process and the potential interventions to extend life expectancy. *Clinical Interventions in Ageing* 2007; 2 (3): 401–412
3. Klotz U: Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41 (2): 67–76
4. McLean AJ, Le Couteur DG: Ageing biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 (2): 163–84
5. Turheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843–53
6. Internetni vir: Textbook of Geriatric Medicine International, (citirano 28. 09. 2016) [https://books.google.si/books?id=BE4hFHFC0PUC&pg=PR11&lpg=PR11&dq=geriatric+medicine+international+\(textbook+of\)&source=bl&ots=xUQqDqbSV7&sig=v_Dgf7H5EMggGkMSiymBsuQ8E1c&hl=sl&sa=X&ved=0ahUKEwjvy4_T_jOA_hUB6CwKHx4NDV4Q6AEINzAD#v=onepage&q&f=false](https://books.google.si/books?id=BE4hFHFC0PUC&pg=PR11&lpg=PR11&dq=geriatric+medicine+international+(textbook+of)&source=bl&ots=xUQqDqbSV7&sig=v_Dgf7H5EMggGkMSiymBsuQ8E1c&hl=sl&sa=X&ved=0ahUKEwjvy4_T_jOA_hUB6CwKHx4NDV4Q6AEINzAD#v=onepage&q&f=false)
7. Bunc M, Gradecki I.: Arterijska hipertenzija in srce: celovit pristop k zdravljenju hipertenzivne bolezni srca. 8. posvet o kronični bolezni srca z mednarodno udeležbo, konferenčni zbornik. 2013: 10–12
8. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Rigler A., Škoberne A: BOLEZNI LEDVIC. 3. Izd., Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana - Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Ljubljana, 2014: 463–479
9. Durakovic Z, Vitezić D: Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Period biol* 2013; 115 (4): 517–520
10. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije. 2. izd., UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 75–83, 225–233
11. Lowery ME, Brubaker LA, Kuhlmann E, Kovacs JE: The ageing lungs. *Clinical Interventions in Ageing*. 2013; 8: 1489–1496

12. Jensen FAP, Brouwers JBRJ: Clinical Pharmacology in Old Persons. Scientifica, 2012; 2012 (18)
13. Wooten MJ: Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults. South Med J. 2012; 105 (8): 437–445.
14. Shi S, Morike K, Klotz U: The clinical implications of ageing for rational drug therapy. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64 (2): 183–199
15. Internetni vir (citirano 28.11.2016): <http://www.oapublishinglondon.com/article/621>
16. Internetni vir: Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/> (citirano 4. 10. 2016)
17. Internetni vir: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/poraba_ambulantno_predpisanih_zdravil_v_sloveniji_2014.pdf (citirano 4. 10. 2016)
18. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R: Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. Drugs Aging 2012; 29 (5): 359-376
19. Internetni vir (citirano 29. 11. 2016): [http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/dc6166f08ba44018c1257f7d004a670d/\\$FILE/okroznica%20ZAE%2017%202016.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/dc6166f08ba44018c1257f7d004a670d/$FILE/okroznica%20ZAE%2017%202016.pdf)
20. Holt S, Schmiedl S, Thürmann AP: Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31–32): 543–51
21. Mann E, Haastert B, Böhmendorfer B, Frühwald T, Iglseder B, Roller-Wirnsberger R, Meyer G: Prevalence and association of potentially inappropriate prescriptions in Austrian nursing home residents: secondary analysis of a cross-sectional study. Wien Klin Wochenschr 2013; 125 (7-8): 180-8
22. De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R: A composite screening tool for medication review of outpatients. Drugs Aging 2007; 24 (9): 733-60
23. 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): 2227-2246

24. Kashyap M, Iqbal ZM: A review of screening tools used for the assessment of appropriateness of prescriptions among elderly patients. *J Pharm BioSci* 2014; 3(2014): 72–79
25. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S: Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68 (6): 936–947
26. Internetni vir (citirano 28. 9. 2016):
http://www.nijz.si/files/uploaded/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf
27. Čeršek M, Tomšič M, Tepeš B, Štabuc B, Markovič S, Vujasinovič M, Blinc A, Skok P: Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84 (1): 3–15
28. Internetni vir (citirano 5. 10. 2016):
<http://www.stat.si/statweb/prikazi-novico?id=5477&idp=17&headerbar=15>
29. Šter PM, Gorup CE, Klančič D: Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 231–240
30. R. de Jong M, Van der Elst M, Hartholt AK: Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4 (4): 147–154
31. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF, Jackson SL, Brown JS, Fitzgerald JL: Circumstances and consequences of falls experienced by a community population 70 years and over during a prospective study. *Age Ageing*. 1990; 19 (2): 136-41.
32. Zeimer H: Medications and Falls in Older People. *J Phar Prac Res* 2008; 38 (2): 148–150
33. Bushra R, Aslam N: An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J* 2010; 25 (3): 155–161
34. Morin L, Laroche ML, Texier G, MScPharm JK: Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *JAMDA* 2016; 17 (9): 862.e1–862.e9

7 PRILOGE

7.1 Priloga 1: Ocena etičnosti raziskave



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana

T: 01 478 60 01
F: 01 478 60 58
E: gp.mz@gov.si
www.mz.gov.si

Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
Fakulteta za farmacijo
Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7
1000 Ljubljana

Številka: 0120-441/2015-2
KME 38/10/15
Datum: 26. oktober 2015
Zadeva: Ocena etičnosti predloga raziskave

Spoštovana gospa profesorica Kerec Kos,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste z datumom 10. 9. 2015 poslali v oceno etične primernosti predlog raziskave z naslovom

"Povezava med padci in zdravili, ki jih prejemajo oskrbovanci v domovih za starejše občane".
Retrospektivna raziskava.

KME je na seji 13. oktobra 2015 ocenila, da za izvedbo raziskave ni etičnih zadržkov¹.

Lepo pozdravljam,

Pripravil:
Tone Žakelj

Anton
Zakelj

Digitalno
podpisal
Anton Zakelj
Datum:
2016.03.14
10:25:46
+01'00'

dr. Božidar Voljč, dr. med.
predsednik KME

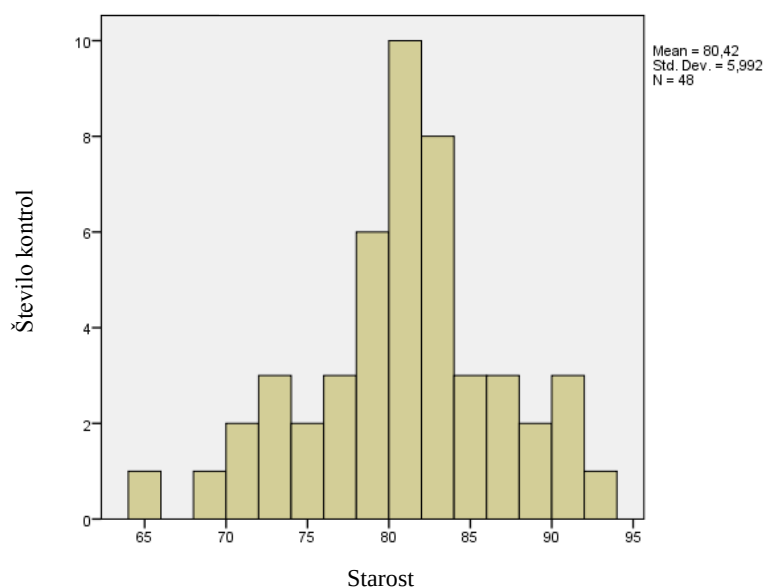
P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številki tega dopisa.

¹ KME svetuje rabo izraza "stanovalec doma za starejše", in ne "oskrbovanec".

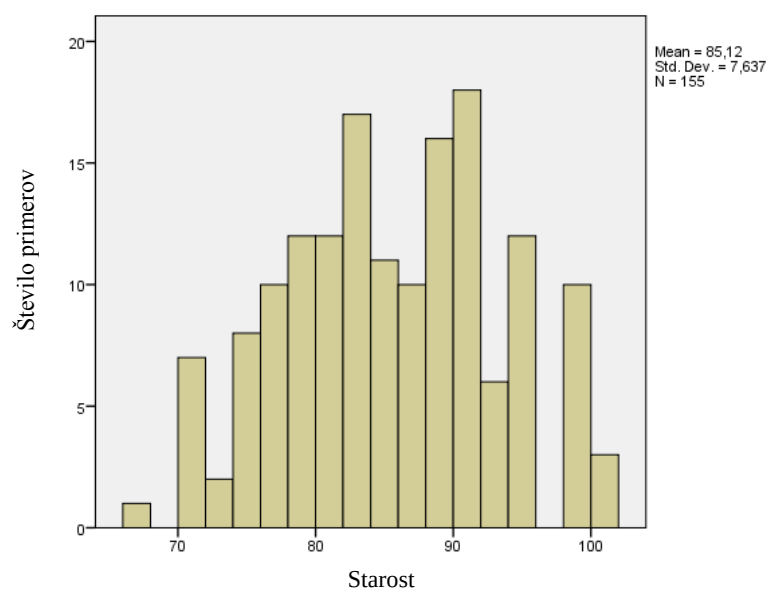
7.2 Priloga 2: Rezultati Shapiro- Wilkonson testa o normalnosti porazdelitvi vzorca za STAROST (kontrolne, primeri)

	Kontrolna skupina, Skupina primerov	N	p
Starost	Kontrola	48	0,511
	Primer	155	0,080

Histogram – Kontrole



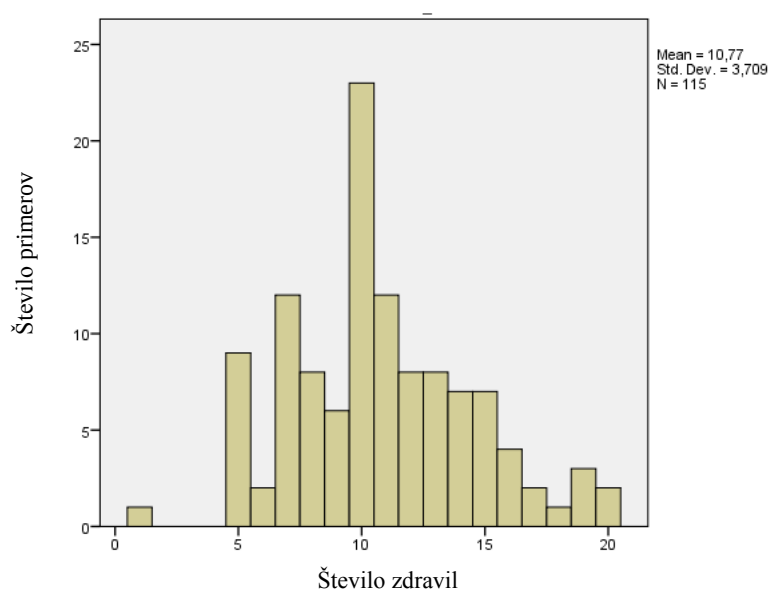
Histogram – Primeri



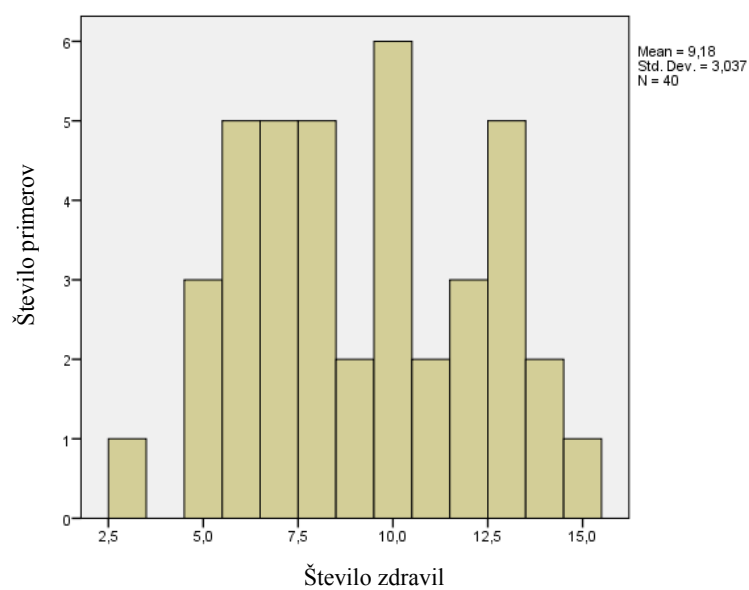
7.3 Priloga 3: Rezultati Shampiro- Wilkingson testa o porazdelitvi vzorca za ŠTEVILO ZDRAVIL (DSO Tezno, DSO Idila)

	DSO Tezno, DSO Idila	N	P
Število zdravil (primeri)	Tezno	115	0,028
	Idila	40	0,181

Histogram – DSO Tezno



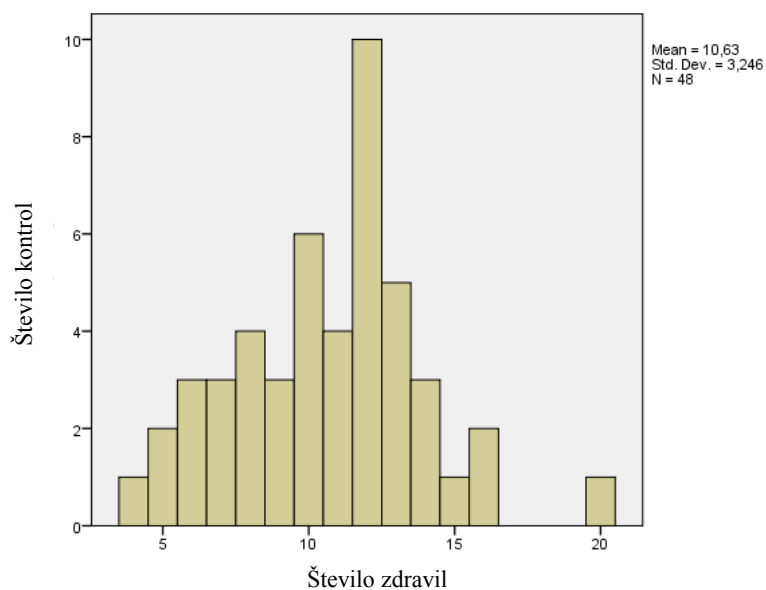
Histogram – DSO Idila



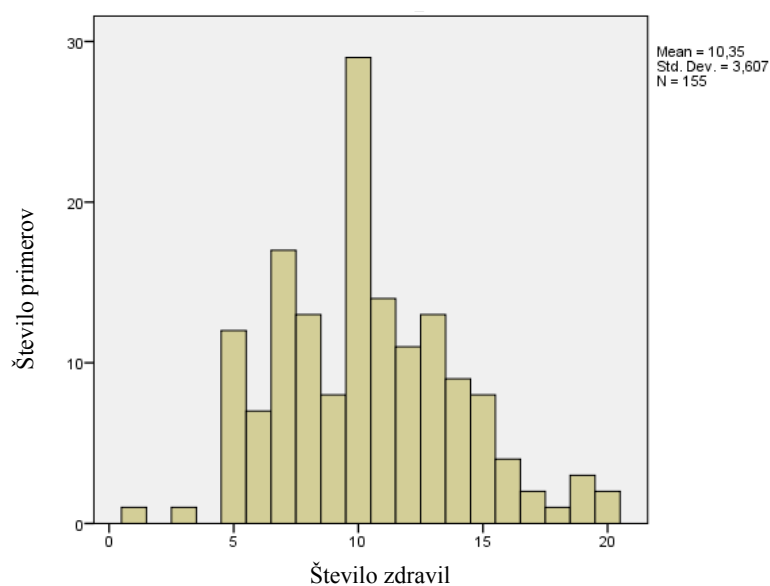
7.4 Priloga 4: Rezultati Shampiro- Wikingson testa o porazdelitvi vzorca za ŠTEVILO ZDRAVIL (kontrole, primeri)

	Kontrolna skupina, Skupina primerov	N	p
Število zdravil	Kontrola	48	0,343
	Primer	155	0,010

Histogram – Kontrole



Histogram – Primeri



7.5 Priloga 5: Pravilnost napovedi modela s PIM po PRISCUS listi

			Predvideno		Pravilnost napovedi (%)
			Kontrola	Primer	
	Opazovano	Kontrola	5	43	10,4
		Primer	5	150	96,8
	Skupni delež				76,4

7.6 Priloga 6: Pravilnost napovedi modela s PIM po Beers-ovih kriterijih

			Predvideno		Pravilnost napovedi (%)
			Kontrola	Primer	
	Opazovano	Kontrola	4	44	8,3
		Primer	4	151	97,4
	Skupni delež				76,4

7.7 Priloga 7: Pravilnost napovedi modela z uporabo PIM odvisnih od diagnoze padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = kategorična spremenljivka)

			Predvideno		Pravilnost napovedi (v %)
			Kontrola	Primer	
	Opazovano	Kontrola	12	36	25,0
		Primer	4	151	97,4
	Skupni delež				80,3

7.8 Priloga 8: Pravilnost napovedi modela z uporabo PIM odvisnih od diagnoze padec po Beers-ovih kriterijih (PIM = dihotomna spremenljivka)

			Predvideno		Pravilnost napovedi (v %)
			Kontrola	Primer	
	Opazovano	Kontrola	12	36	25,0
		Primer	5	150	96,8
	Skupni delež				79,8