

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za *farmacijo*



ANŽE VASLE

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



ANŽE VASLE

**VREDNOTENJE POVEZAVE MED PADCI, PREDPISOVANJEM
PSIHOFARMAKOV TER INTERAKCIJAMI MED ZDRAVILI PRI
STAROSTNIKI V DOMOVIH STAREJŠIH OBČANOV**

MAGISTRSKA NALOGA

**CORRELATION BETWEEN FALLS, PSYCHOPHARMACOTHERAPY AND
DRUG INTERACTIONS AMONG ELDERLY IN NURSING HOMES**

MASTER'S THESIS

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm., in somentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin, farm.

Zahvala

Za nenehno pomoč pri izdelavi naloge, pripravljenost in strokovno sodelovanje se iskreno zahvaljujem izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos in doc. dr. Mateju Štuhecu.

Hvala tudi ostalim, ki ste me spodbujali na moji študijski poti. Staršem za neizmerno podporo in potrpljenje skozi vsa leta, več generacijam ekip iz študentske za radosti polno študijsko življenje in članom ŠL za pridobivanje kliničnih izkušenj. Hvala tudi posameznikom, ki ste mi hote ali nehote omogočili spoznavanje pravih vrednot, tako življenjskih kot strokovnih.

Avtor, mentorica in somentor se posebej zahvaljujemo tudi doc. dr. Robertu Oraveczu, dr. med., spec. psih., za pomoč pri pridobitvi domske klinične dokumentacije.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm., in somentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin, farm.

Ljubljana, marec 2017

Anže Vasle

Predsednik komisije: prof. dr. dr. h.c. Stanko Srčič, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Matjaž Ravnikar, mag. farm.

VSEBINA

SEZNAM PREGLEDNIC	VI
POVZETEK	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1. UVOD.....	1
1.1 STAROST IN STAROSTNIKI	1
1.2 STARANJE PREBIVALSTVA	1
1.3 STAROSTNIKI V DOMOVIH STAREJŠIH OBČANOV.....	2
1.4 STAROSTNIKI IN ZDRAVILA.....	2
1.4.1 Fiziološke spremembe v starosti	2
1.4.2 Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetiko.....	2
1.4.3 Vpliv fizioloških sprememb na farmakodinamiko.....	4
1.4.4 Krhkost	5
1.4.5 Neželeni učinki zdravil.....	5
1.4.6 Polifarmakoterapija	6
1.5 Interakcije med zdravili	6
1.5.1 Farmacevtske interakcije.....	6
1.5.2 Farmakokinetične interakcije	7
1.5.3 Farmakodinamične interakcije	8
1.6 Dejavniki tveganja za padce pri starostnikih	9
1.6.1 Zunanji dejavniki tveganja za padec	9
1.6.2 Notranji dejavniki tveganja za padec	10
1.7 Zdravila z delovanjem na živčevje	11
1.7.1 Benzodiazepini in sorodna zdravila	12
1.7.2 Antidepresivi	12
1.7.3 Antipsihotiki.....	13
1.7.4 Opioidi.....	13
1.7.5 Ukinitev psihofarmakov	14
2. NAMEN RAZISKAVE.....	15
3. METODE DELA	16
3.1 PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA	16
3.2 IZBOR VZORCA ZA RAZISKAVO.....	16
3.2.1 Skupina primerov	16
3.2.2 Skupina kontrol	16
3.3 TERAPIJA STANOVALCEV	17

3.4 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	18
3.5 STATISTIČNA ANALIZA	20
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	21
4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI	21
4.1.1 Skupina primerov	21
4.1.2 Skupina kontrol in primerjava s primeri	22
4.2 TERAPIJA VKLJUČENIH STANOVALCEV	23
4.2.1 Skupina primerov	23
4.2.2 Skupina kontrol in primerjava s celotnimi primeri	24
4.2.3 Najpogosteje predpisane učinkovine	27
4.2.4 Anksiolitiki, hipnotiki in sedativi – primerjava med primeri in kontrolami	28
4.2.5 Antidepresivi – primerjava med primeri in kontrolami	30
4.2.6 Opiodi – primerjava med primeri in kontrolami	31
4.2.7 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta – primerjava med primeri in kontrolami	31
4.3 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	32
4.3.1 Skupina primerov	32
4.3.2 Interakcije – skupina kontrol in primerjava s primeri	33
4.3.3 Farmakokinetične/farmakodinamične interakcije	34
4.3.4 Najpogostejše interakcije, ki zvišajo tveganje za padeč	34
4.3.5 Mehanizmi odkritih interakcij	35
4.5 PREDNOSTI IN OMEJITVE RAZISKAVE	44
5. SKLEPI	47
6. VIRI IN LITERATURA	49
7. PRILOGE	I
7.1 Priloga 1: Ocena etičnosti predloga raziskave	I
7.2 Priloga 2: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za starost (primeri, kontrole)	II
7.3 Priloga 3: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število zdravil, ki zvečajo tveganje za padeč (primeri, kontrole)	III
7.4 Priloga 4: Rezultati X^2 testa povezave med padci in predpisom posamezne skupine zdravil	IV
7.5 Priloga 5: Rezultati X^2 testa povezave med padci in predpisom posameznih skupin anksiolitikov, hipnotikov in sedativov	V
7.6 Priloga 6: Seznam vseh odkritih potencialnih interakcij z zaviralnim delovanjem na CŽS	VI

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Notranji dejavniki tveganja za padec po SZO	10
Preglednica II: Razdelitev zdravil z delovanjem na živčevje po ATC.....	11
Preglednica III: Primerjava benzodiazepinov in zolpidema.....	18
Preglednica IV: Razvrstitev interakcij med zdravili v bazi Lexicomp glede na klinični pomen	19
Preglednica V: Starostna porazdelitev primerov in kontrol.....	22
Preglednica VI: Porazdelitev primerov in kontrol v skupine glede na število vseh predpisanih zdravil	23
Preglednica VII: Primerjava števila in deleža zdravil v DSO Tezno in DSO Idila.....	24
Preglednica VIII: Primerjava števila in deleža zdravil v skupinah primerov in kontrol...	26
Preglednica IX: Deleži najpogosteje predpisanih učinkovin v skupinah primerov in kontrol.....	27
Preglednica X: Števila in deleži anksiolitikov, hipnotikov in sedativov v skupinah primerov in kontrol.....	29
Preglednica XI: Primerjava števila in deleža interakcij v DSO Tezno in DSO Idila.	32
Preglednica XII: Primerjava števila in deleža interakcij v skupinah kontrol in primerov	34
Preglednica XIII: Vse odkrite interakcije X pri primerih in kontrolah	35
Preglednica XIV: Najpogostejših 5 interakcij D pri primerih in kontrolah.....	35
Preglednica XV: Interakcije z zaviralnim delovanjem na CŽS - vse odkrite interakcije X in najpogostejše interakcije D.....	36
Preglednica XVI: Odkrite interakcije z zaviralnim delovanjem na kardiovaskularni sistem	38
Preglednica XVII: Odkrite interakcije z antiholinergičnim delovanjem.....	39
Preglednica XVIII: Odkrite interakcije z zaviralnim delovanjem na dopaminergični sistem.....	41
Preglednica XIX: Odkrite interakcije, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema	42
Preglednica XX: Odkrite interakcije, ki znižujejo krvni sladkor.....	43
Preglednica XXI: Odkrite interakcije, ki zmanjšujejo trdnost kosti.....	43

POVZETEK

Uvod: Staranje privede do značilnih fizioloških sprememb v telesu, ki lahko pomembno vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin. Posledično je pri starostnikih večje tveganje za pojav neželenih učinkov zdravil in interakcij med zdravili.

Namen: Z raziskavo smo želeli v domovih starejših občanov pri starostnikih, starejših od 65 let, ugotoviti povezavo med padci, predpisovanjem posameznih skupin zdravil in interakcijami med zdravili.

Metode: Izvedli smo retrospektivno raziskavo primerov s kontrolami pri stanovalcih Doma starejših občanov Tezno in Doma starejših občanov Idila. Skupino primerov so predstavljali stanovalci, ki so v letu 2013 doživeli padec zaradi katerega koli vzroka, skupino kontrol pa naključno izbrani stanovalci brez padca v letu 2013. V prvem delu smo analizirali, ali so starostniki v skupini primerov prejeli več zdravil kot stanovalci v skupini kontrol. V drugem delu smo preverjali, ali so imeli stanovalci v skupini primerov več potencialnih interakcij med zdravili kot tisti v kontrolni skupini.

Rezultati: V raziskavo smo vključili 159 primerov padcev in 50 kontrol. Skupini sta imeli primerljivo razmerje spolov (78 % žensk v skupini primerov in 74 % pri kontrolah), razlikovali pa sta se v starosti, saj so bili primeri povprečno starejši za 4,5 let. Med skupinama nismo dokazali statistično značilnih razlik v številu vseh predpisanih zdravil. Dokazali smo značilno povezavo padcev s predpisom antidepresiva ($p=0,009$) ali opioida ($p=0,022$) ter značilno višji delež kontrol s predpisanimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta kot pri primerih ($p<0,001$). Dokazali smo značilno višji delež stanovalcev z odkritimi potencialnimi interakcijami med zdravili katerekoli stopnje (X ali D) ($p=0,045$) in stopnje D ($p=0,026$). Nato smo izbrali posamezne interakcije z večjim tveganjem za padec. Število izbranih interakcij D je bilo višje v skupini primerov, vrednost statističnega testa razlike v številu pa mejno negativna ($p=0,053$).

Sklepi: V raziskavi smo določili najpogosteje predpisana zdravila in najpogostejše potencialne interakcije pri vključenih starostnikih. Dejavniki tveganja, ki statistično značilno vplivajo na padec pri starostnikih v domovih starejših občanov, so bili: predpis antidepresiva, predpis opioida in prisotnost potencialne interakcije D med zdravili.

Ključne besede: starostniki, padec, psihofarmaki, interakcije med zdravili, dom starejših občanov

ABSTRACT

Introduction: Ageing leads to specific physiological changes that can affect drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Consequently there is an increased risk for an occurrence of adverse effects and drug interactions in elderly patients.

Aim: Our main aim was to determine a possible association between falls, drug prescribing and drug interactions in nursing homes residents aged over 65.

Methods: We conducted a retrospective case-control study in two Slovenian nursing homes. Case group included residents who experienced a fall in 2013 and control group included 50 randomly selected residents without a fall in 2013. In the first part of the study we were analysing whether case group residents were prescribed more medication than control group residents. In the second part we were analysing whether case group residents had more drug interactions than controls.

Results: We included 159 cases and 50 control in our study. Both groups had a similar gender ratio (78% women in the case group and 74% in the control group) but cases were significantly older (4,5 years on average). Groups had no significant difference in the number of prescribed medication. We established an association between falls and a prescription of an antidepressant ($p=0,009$) or an opioid ($p=0,022$) while controls had a significantly higher number of prescribed beta blocking agents ($p<0,001$). There was a significantly higher proportion of cases with at least one drug interaction of any risk rating (X or D) ($p=0,045$) and a significantly higher proportion of cases with at least one interaction D ($p=0,026$) compared to controls. We then selected specific interactions that carry a greater risk for falling. Cases had a higher number of selected interactions D than controls while the difference was statistically negative but very borderline ($p=0,053$).

Conclusions: We determined the most prescribed drugs and most common drug interactions in elderly in nursing homes. Statistically significant identified risk factors for falling were: a prescription of an antidepressant, a prescription of an opioid and a potential drug interaction D.

Key words: elderly, falls, psychotropic drugs, drug interactions, nursing homes

SEZNAM OKRAJŠAV

5-HT	5-hidroksitriptamin
AARB	antagonist adrenergičnih receptorjev beta
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemijska klasifikacija
CŽS	centralni živčni sistem
DSO	dom starejših občanov
GABA	4-aminobutanojska kislina
HR	razmerje ogroženosti (angl. <i>hazard ratio</i>)
LADME	sproščanje, absorpcija, porazdelitev, metabolizem, izločanje
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
NU(Z)	neželen učinek (zdravil)
OECD	Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj
OR	razmerje obetov (angl. <i>odds ratio</i>)
RAS	renin-angiotenzinski sistem
SSRI	zaviralci ponovnega privzema serotonina
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija (angl. <i>WHO</i>)
TCA	triciklični antidepresivi
UDP	uridin-difosfat

1. UVOD

1.1 STAROST IN STAROSTNIKI

Starost predstavlja zadnje življenjsko obdobje. Glede na podatke iz literature starostnike najpogosteje opredelimo kot osebe, stare 65 let ali več. Gerontologija oz. veda, ki se ukvarja s staranjem in obvladovanjem procesa staranja, starost od 65. leta deli na tri obdobja. Prvo obdobje, starost od 65. do 75. leta, imenujemo zgodnja starost. Gre za čas, ko je zdravje posameznika običajno še relativno stabilno in njegova dejavnost ni bistveno zmanjšana. V obdobju srednje starosti, od 76. do 85. leta, najpogosteje začne prihajati do upada življenjske moči in pojava različnih bolezni. V obdobju pozne starosti, od 86. leta dalje, postaja človek vse bolj prejemnik pomoči mlajših in opravlja vedno manjši obseg vsakodnevnih dejavnosti. Omenjena razvrstitev temelji na predvideni funkcionalni starosti populacije. Iz tega razloga omenjenih lastnosti ni mogoče vedno posplošiti na posameznike (1).

Potrebe starostnikov se razlikujejo od potreb mladostnikov. Starostniki imajo pogosto več sočasnih obolenj (t.i. komorbidnost), kar lahko vpliva na kakovost življenja in nadaljnje zaplete. Starostniki so bolj dovzetni za neželene dogodke, povezane z zdravljenjem, še posebej neželene učinke zdravil (NUZ). Pri starostnikih so vplivi bolezni na psihofizično stanje bolj izraziti, kar lahko vodi do izolacije in pojava duševnih motenj ter nemobilnosti starostnikov (2). Mobilnost je eden poglobitvenih dejavnikov, ki vpliva na kakovost življenja pri starostnikih, zato zanje omejitve mobilnosti predstavljajo pomemben vpliv na vsa področja njihovega življenja (3).

1.2 STARANJE PREBIVALSTVA

Staranje prebivalstva je pojav, ko se zaradi daljšanja življenja ter manjšega števila rojstev večja delež starega prebivalstva glede na celotno prebivalstvo. Staranje prebivalstva vpliva na vsa področja gospodarskega in družbeno-socialnega življenja. Delež starostnikov se povečuje v razvitih deželah sveta, vključno s Slovenijo. Medtem ko je delež starostnikov med prebivalci Evropske unije (EU) leta 1992 znašal 14,1 % in v Sloveniji 16,8 %, danes deleža znašata 18,9 % za Evropsko unijo (podatki iz leta 2015) in 18,4 % za Slovenijo (podatki iz leta 2016) (4). Po projekciji Evropskega statističnega urada, ki napoveduje spreminjanje števila prebivalcev EU (EUROPOP2013), naj bi se delež starostnikov v

Sloveniji v prihodnosti vztrajno zviševal in do leta 2060 dosegel 29,4 %, od česar naj bi bilo kar 42,3 % starejših od 80 let (5).

1.3 STAROSTNIKI V DOMOVIH STAREJŠIH OBČANOV

V Sloveniji je v letu 2015 v okviru institucionalnega varstva obratovalo 98 domov starejših občanov (DSO) in posebnih zavodov. Od skupnih 20.224 ležišč jih je bilo 13.823 na voljo v 54 javnih domovih, 4.849 pri 39 zasebnih izvajalcih s koncesijo, preostanek pa v 5 posebnih zavodih za odrasle. Dodatno sta dva zasebna izvajalca ponujala še 161 mest za starejše z dovoljenjem za delo. Izvajanje institucionalnega varstva za starejše skladno z Zakonom o socialnem varstvu predstavlja osrednjo dejavnost DSO. Gre za javno službo, ki jo zakon opredeljuje kot obliko socialnovarstvene storitve, namenjeno odpravljanju osebnih stisk in težav starejših od 65 let in drugih oseb, ki zaradi starosti, bolezni ali drugih razlogov ne morejo živeti doma. Do storitev so po slovenski zakonodaji upravičeni vsi državljani s stalnim prebivališčem v Sloveniji in tujci z dovoljenjem za stalno bivanje. Ob sprejemu v oskrbo se med stanovalcem in domom sklene dogovor, v katerem so opredeljene obseg in vrste storitev oskrbe in druge posebnosti. O sprejemu, premestitvi ali odpustu v soglasju z oskrbovanci ali njihovimi skrbniki odločajo DSO (6).

1.4 STAROSTNIKI IN ZDRAVILA

1.4.1 Fiziološke spremembe v starosti

Staranje v telesu povzroča fiziološke spremembe, kar lahko pomembno vpliva na izide zdravljenja z zdravili. Te spremembe lahko vplivajo tako na farmakokinetiko kot farmakodinamiko zdravil in so v nadaljevanju bolj podrobno predstavljene.

1.4.2 Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetiko

Sproščanje in absorpcija

S starostjo se zmanjšajo: motiliteta želodca in peristaltika prebavnega trakta, površina črevesnega epitelija, izločanje želodčne kisline, pepsina in pretok krvi v prebavilih (splanhnični pretok). Spremenjeni pogoji v prebavnem traktu lahko vplivajo na sproščanje učinkovin iz nekaterih farmacevtskih oblik. Sprememba v absorpciji je kljub temu dokazana za majhno število učinkovin (npr. indometacin, prazosin in digoksin). Dodatno

se glede na nekatere farmakokinetične študije zmanjša absorpcija učinkovin, ki se absorbirajo aktivno s prenašalci (npr. železo, kalcij in vitamini). Za primerjavo naj navedemo, da imajo učinkovine, ki zavirajo motiliteto prebavnega trakta (npr. učinkovine z antiholinergičnim in antihistaminergičnim delovanjem), veliko večji vpliv na absorpcijo učinkovin kot sam proces staranja (7-9).

Porazdelitev

Starostniki imajo manjši delež puste telesne mase, kar je posledica zmanjševanja mišične mase. Delež vode v telesu se do 80. leta zmanjša za 10-15 %, zato se zmanjša volumen porazdelitve hidrofilnih učinkovin (npr. litij, tubukurarin in famotidin). Količina maščevja se s starostjo poveča, z 18 % na 36 % pri moških in z 33 % na 45 % pri ženskah. Učinkovine, ki se jim zaradi tega poveča volumen porazdelitve, so npr. diazepam, amiodaron, verapamil in teikoplanin. Volumen porazdelitve je primarni farmakokinetični parameter, zato neposredno vpliva na razpolovni čas učinkovin in na sekundarne farmakokinetične parametre, npr. čas za doseg stacionarnega stanja. Pomembne razlike v porazdelitvi učinkovin so možne pri krhkih, podhranjenih starostnikih, kjer pride do upada tako mišične mase kot maščevja. To predstavlja dejavnik tveganja za prevelike koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi, zato je treba biti pri tovrstnih bolnikih pozoren na prilagajanje odmerkov zdravil (9). S starostjo se zmanjša tudi koncentracija plazemskih beljakovin, kot sta albumin in alfa₁ kisli glikoprotein, kar ima lahko za posledico manjšo vezavo nekaterih učinkovin. Vendar naj te spremembe v splošnem ne bi bile klinično pomembne, saj se kompenzirajo z večjim celokupnim očistkom (8, 9).

Metabolizem

Podatki o spremembah metabolizma v starosti so različni. S starostjo se zmanjšata masa jeter za 25-35 % in pretok krvi skozi jetra za okoli 40 %. Vendar naj to ne bi vplivalo na funkcijske jetrne teste, prav tako v *in vitro* raziskavi niso dokazali povezave med starostjo in aktivnostjo citokromov (10). Metabolizem II. faze se s starostjo bistveno ne spremeni, npr. aktivnosti glutation-transferaze in UDP-glukoroniltransferaze se ne zmanjšata. Zdi se, da tako spremembe v starosti ob sorazmerno ohranjeni funkciji jetrnih encimov najbolj vplivajo na metabolizem učinkovin, katerih presnova je omejena s pretokom skozi jetra, ti. učinkovin z visokim ekstrakcijskim razmerjem. Tem učinkovinam se metabolizem zmanjša, kar lahko klinično pomembno podaljša razpolovni čas učinkovine. Hkrati lahko te spremembe zmanjšajo tudi metabolizem prvega prehoda skozi jetra, kar ima za

posledico spremenjeno izpostavljenost bolnika aktivni obliki učinkovine. Metabolizem učinkovin z nizkim ekstrakcijskim razmerjem v starosti ni zmanjšan (11).

Ledvično izločanje

Po 40. letu pride do konstantnega zmanjševanja ledvične funkcije. Zmanjša se pretok krvi skozi glumerule, spremeni se tudi hitrost glomerulne filtracije, ki upada s hitrostjo okoli 1 % na leto. Do 90. leta starosti se lahko hitrost glomerulne filtracije fiziološko zmanjša tudi za 50 %. Posledično je pričakovati zmanjšan očistek učinkovin, ki se v večji meri izločajo skozi ledvice, kot so npr. diuretiki, digoksin, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), nekatere protimikrobne učinkovine in druge. Pri uravnavanju odmerjanja učinkovin glede na izračunan ledvični očistek je treba upoštevati dejstvo, da je lahko koncentracija serumskega kreatinina zmanjšana tudi zaradi upada mišične mase v starosti in tako morda nizka tudi v primeru zmanjšane ledvične funkcije (8, 9, 12).

1.4.3 Vpliv fizioloških sprememb na farmakodinamiko

Spremembe v starosti lahko vplivajo na farmakodinamiko učinkovin, predvsem preko sprememb na nivoju receptorjev, znotrajceličnega signaliziranja in/ali homeostatskih mehanizmov. Starostniki so manj dovzetni za učinke agonistov adrenergičnih receptorjev, npr. salbutamola, kar pojasnjujejo s t.i. regulacijo receptorjev navzdol (angl. down-regulation). Prav tako je bilo raziskano, da se pri starostnikih zmanjša število D₂ dopaminskih receptorjev, kar lahko vodi v pojav ekstrapiramidalnih simptomov, prav tako upade število adenozijskih A₁ receptorjev in holinergičnih nevronov ter receptorjev. S starostjo pride tudi do progresivnega upada homeostatskih mehanizmov. Z zdravili povzročene spremembe fizioloških funkcij se tako kasneje povrnejo v prvotno stanje. To je eden izmed mehanizmov močnejših učinkov zdravil in hkrati večjega tveganja za pojav NUZ pri starostnikih. Primer je večje tveganje za pojav ortostatske hipotenzije pri prejemanju zdravil, ki znižujejo krvni tlak (8, 9).

Starostniki so bolj občutljivi na NUZ, ki delujejo na centralni živčni sistem (CŽS), zato se bolj pogosto pojavljajo delirij, aritmije in že prej omenjeni ekstrapiramidalni simptomi ter ortostatska hipotenzija. Posebej velja izpostaviti benzodiazepine, saj so starostniki še posebej dovzetni za zaviranje CŽS. Sedacija se lahko pojavi pri nižjih plazemskih koncentracijah benzodiazepinov. Pri tem gre za spremembe na nivoju receptorjev, ki so v starosti bolj občutljivi na učinke benzodiazepinov, dodatni dejavniki tveganja za

prekomerno sedacijo pa so demenca, hipoalbuminemija, kronična ledvična okvara in sočasno jemanje drugih zdravil (8, 9).

1.4.4 Krhkost

Posebno stanje pri starostnikih je t.i. sindrom krhkosti, ki predstavlja povečano tveganje za pojav zdravstvenih težav, vključno z večjim tveganjem za pojav NUZ. V literaturi ni mogoče najti enotne definicije krhkosti, prevladujeta pa dve. Po prvi gre za stanje, ki se pojavi kot seštevanje primanjkljajev v telesu, ki se začne na celičnem nivoju in se nato izrazi na nivoju organov. Po drugi uveljavljeni definiciji pa gre za nabor bolezenskih znakov in simptomov s sarkopenijo kot osrednjim stanjem in petimi kriteriji fenotipa krhkosti: upočasnjenostjo, šibkostjo, nizko fizično aktivnostjo, izrčpanostjo in zmanjšanjem telesne višine. Krhkost zmanjšuje kakovost življenja in vodi do omejitev pri vsakodnevnih opravilih, kot so vstajanje iz sedečega položaja, dvigovanje stvari ali hoja po stopnicah, predvsem pa poveča nevarnost padcev in poškodb (13). Pri krhkih bolnikih je potrebna posebna previdnost pri odmerjanju zdravil, predvsem pri preračunavanju odmerkov glede na bolnikovo telesno maso ali ledvično funkcijo (13, 14).

1.4.5 Neželeni učinki zdravil

Vsako zdravilo ima poleg želenega učinka, ki je pričakovan, tudi NU, ki pa se izrazijo z različno verjetnostjo. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14) definira NU kot škodljivo in nenamerno reakcijo, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije (15).

Kongkaew in soavtorji so v sistematičnem pregledu raziskav pregledali 25 objavljenih izsledkov raziskav, v katerih so deleže hospitalizacij, povezanih z NUZ, primerjali s starostnimi skupinami bolnikov. Ocenjena mediana deleža hospitalizacij zaradi NUZ pri vseh starostnih skupinah je bila 5,3 %. Pri starostnikih je znašala 10,7 %, medtem ko je znašala pri odraslih 6,3 % in 4,1 % pri otrocih (16). V avstralski prospektivni raziskavi starostnikov starosti nad 75 let so dokazali, da je 30,4 % hospitalizacij posledica izraženih NUZ. Avtorji zaključijo, da bi lahko več kot 53,5 % hospitalizacij zaradi NUZ preprečili (17). V norveški raziskavi so proučevali NUZ s smrtnim izidom v bolnišnici in dokazali, da je bilo v dveletnem obdobju 18 % smrti posledica izraženega NUZ. 49,6 % teh primerov je bilo povezanih z napačno izbiro zdravila, napačnim odmerjanjem ali aplikacijo

zdravil, zato so v raziskavi domnevali, da bi jih bilo mogoče preprečiti (18). Podobno so v ameriški raziskavi proučevali pojavnost NUZ v dveh ustanovah za dolgotrajno oskrbo. Od 815 NUZ v 9 mesecih študije je bilo kar 42 % NUZ ocenjenih kot potencialno preprečljivih, s pojavnostjo 4,1 potencialno preprečljivih NUZ na 100 bolnik-mesecev (19).

1.4.6 Polifarmakoterapija

Celokupna poraba zdravil na recept s starostjo narašča in je največja pri starejših od 85 let. To je pomembno z vidika pojavnosti NUZ. Uporabo več zdravil hkrati imenujemo polifarmakoterapija. V literaturi ni najti enotne definicije, ponavadi pa za spodnjo mejo polifarmakoterapije velja prejemanje pet ali sedem zdravil hkrati. Tveganje za težave, povezane z zdravili, se povečuje s predpisom vsakega dodatnega zdravila v terapiji. Znanstveni viri kažejo, da je polifarmakoterapiji izpostavljenih 20-50 % starostnikov (20). To je pomembno, saj je bila polifarmakoterapija prepoznana kot napovedni dejavnik za hospitalizacijo, smrt, zlome, hipoglikemije, podhranjenost, pljučnico, slabšo mobilnost in večjo potrebo po pomoči drugih pri osebni negi bolnika (21, 22). V raziskavi je bila verjetnost pojava NUZ pri starostnikih, ki prejemanje dve zdravili, 13 %, pri uporabi petih zdravil je narasla na 58 % in pri uporabi sedmih ali več zdravil na 82 %. Hkrati se tako večja tudi verjetnost za pojav interakcij med zdravili (23).

1.5 Interakcije med zdravili

Pri bolniku, ki sočasno jemlje več zdravil hkrati, lahko pride do njihovega medsebojnega učinkovanja oz. interakcij med zdravili. Zdraviloma, ki vstopata v interakcijo, se lahko učinek zveča (sinergizem) ali zmanjša (antagonizem, delni agonizem), včasih pa je reakcija glede na poznane učinke obeh zdravil nepričakovana (idiosinkrazija). Interakcije glede na pojavnost delimo na potencialne in klinično izražene interakcije. Potencialne interakcije imajo določeno verjetnost, da bo do interakcije v praksi prišlo, medtem ko se klinično izražene interakcije opazijo v trenutni klinični sliki bolnika. Dokazano je bilo, da se pri bolnikih, ki prejemanje 7 zdravil hkrati, potencialne interakcije pojavijo pri 100 % bolnikov, klinično pa se izrazijo zgolj pri 20 % (24, 25). Interakcije glede na mehanizem delimo na farmacevtske, farmakokinetične ter farmakodinamične.

1.5.1 Farmacevtske interakcije

Farmacevtske oz. fizikalno-kemične interakcije so najbolj predvidljive. Pojavijo se pri sočasni aplikaciji zdravil ali uporabi iste poti za aplikacijo, npr. istega infuzijskega sistema. Pri kemični inkompatibilnosti gre za tvorbo raznih kompleksov, oborin in soli, ki so lahko neučinkovite ali celo nevarne. Pri fizikalni inkompatibilnosti pa gre največkrat za spremenjeno topnost učinkovin, kjer se lahko učinkovina že med samo aplikacijo (npr. v infuzijski vrečki) izobori in posledično ni pričakovati želene absorpcije in delovanja.

1.5.2 Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije so najpogostejše in nastopijo, ko neko zdravilo vpliva na farmakokinetični profil druge učinkovine. Ta je posledica procesov sproščanja, absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja (LADME) v telesu, zato so lahko pomembne spremembe na vseh LADME nivojih.

Interakcije - sproščanje

V prebavnem traktu lahko eno zdravilo spremeni pogoje v okolju in s tem vpliva na sproščanje in/ali raztapljanje drugega zdravila. Primer je sprememba pH v želodcu, ki lahko povzroči, da se učinkovina iz farmacevtske oblike sprosti ali raztopi z drugačno hitrostjo ali v spremenjenem obsegu, kar vpliva na hitrost absorpcije in obseg absorpcije (npr. kapsule duloksetina). Zdravila lahko intramolekularno ali s hrano tvorijo slabo topne komplekse, kar lahko zmanjša obseg absorpcije (26, 27).

Interakcije - absorpcija

Zdravila, ki vplivajo na hitrost praznjenja želodca ali na motiliteto črevesja, lahko spremenijo hitrost in/ali obseg absorpcije drugih zdravil. Absorpcija je lahko spremenjena tudi neposredno preko vpliva na prenašalce v steni prebavil. Nekatera zdravila npr. inducirajo ali inhibirajo P-glikoprotein, kar prenaša številne učinkovine iz stene črevesja nazaj v lumen. Zdravila lahko sočasno vplivajo na absorpcijo preko večih mehanizmov. Tako npr. neomicin vpliva na absorpcijo nekaterih zdravil preko delovanja na črevesno steno, hkrati pa zaradi slabe absorpcije maščobnih in žolčnih kislin povzroča diarejo. Slednja lahko zmanjša absorpcijo učinkovin, saj se le-te manj časa zadržujejo v prebavnem traktu (10, 26).

Interakcije - porazdeljevanje

Pri interakcijah na nivoju porazdeljevanja učinkovin gre največkrat za izpodrivanje učinkovine iz vezavnih mest plazemskih beljakovin. V tem primeru se obe zdravili vežeta na ista vezavna mesta na beljakovinah, a z različno afiniteto. Učinkovina z manjšo afiniteto vezave se tako nahaja v plazmi v večji koncentraciji. Posledično lahko v večji meri prehaja v tkiva, kar neposredno vpliva na volumen porazdelitve učinkovine, a je lahko klinično pomembno le pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom (26, 27).

Interakcije - metabolizem

Zdravila pogosto vplivajo na procese metabolizma v telesu, predvsem v jetrih in steni prebavil. Najbolj raziskani so vplivi na sistem jetrnih citokromov P-450, lahko pa so spremenjeni tudi ostali encimski sistemi. Učinkovine, ki inducirajo jetrne encime, povečajo sintezo citokromov, s tem pa tudi večjo hitrost in obseg metabolizma učinkovin. Primeri močnih induktorjev so karbamazepin, fenitoin, barbiturati, rifampicin in drugi. Ta zdravila lahko močno zmanjšajo koncentracijo drugih učinkovin v plazmi, v primeru predzdravil pa lahko tudi močno povečajo plazemsko koncentracijo aktivnih presnovkov. Indukcija je najvišja po nekaj tednih, po ukinitvi induktorja pa je odvisna od razpolovnega časa učinkovine in inducirane citokroma. Nasprotno gre pri inhibiciji jetrnih encimov za zmanjšano aktivnost citokromov, kar zmanjša hitrost in obseg jetrnega očistka ter podaljša razpolovno dobo učinkovine. Inhibitor se lahko reverzibilno ali ireverzibilno veže na citokrom in zavre metabolizem substrata. To je hitrejši proces od indukcije in lahko nastopi že po prvem odmerku inhibitorja. Po ukinitvi reverzibilnega inhibitorja je trajanje inhibicije odvisno zgolj od njegovega razpolovnega časa, pri ireverzibilnih inhibitorjih pa od sinteze novih citokromov (27).

Interakcije - izločanje

Na nivoju izločanja zdravil je pomembna sprememba izločanja skozi ledvica. Ta je lahko na primer zmanjšana v primeru zdravil, kot so NSAR, kar preko zaviranja prostaglandinov spremeni ledvično hemodinamiko. Na izločanje zdravil skozi ledvica vpliva tudi pH urina, saj lahko znižan pH urina zmanjša izločanje kislinskih učinkovin (npr. metotreksat) ter obratno. Dodatno lahko zdravila, ki v prebavnem traktu zavirajo rast črevesnih bakterij, zmanjšajo obseg ponovne absorpcije zdravil z enterohepatičnim kroženjem (npr. nekatere protimikrobne učinkovine) (27).

1.5.3 Farmakodinamične interakcije

Mehanizmi **farmakodinamičnih interakcij** so različni, posledica je spremenjen farmakodinamski učinek. Dve zdravili lahko delujeta aditivno, sinergistično ali antagonistično. To se lahko zgodi, kadar delujeta na isti fiziološki sistem, še pogosteje pa, kadar delujeta na isto tarčo. V tem primeru eno zdravilo izpodrine drugega iz vezavnih mest na receptorjih, zaradi česar se spremeni terapevtski učinek. Pri bolnikih se v splošnem farmakodinamske interakcije klinično izražajo zelo različno, tako glede na hitrost nastopa spremenjenega učinka kot tudi glede na njegov obseg (28, 29).

1.6 Dejavniki tveganja za padce pri starostnikih

Padec je definiran kot nenamerna in nepričakovana izguba ravnotežja, ki ima za posledico pristanek na tleh ali na kakšni drugi nižji lokaciji. Večina padcev se začne v pokončnem položaju, vendar se padec prav tako zgodi pri vstajanju iz stola ali postelje (30). Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2004 opredelila dejavnike tveganja za padec in jih razdelila na zunanje oz. ekstrinzične dejavnike in notranje oz. intrinzične dejavnike (preglednica I).

1.6.1 Zunanji dejavniki tveganja za padec

Literaturni podatki o vplivu zunanjih ali ekstrinzičnih dejavnikov na padce so različni. Po nekaterih podatkih so ekstrinzični dejavniki vzrok 30 – 50 % padcev. SZO jih deli na okoljske nevarnosti (slaba osvetljenost, spolzka tla, neravne površine itd.), neprimerno obutev in oblačila ter uporabo neprimernih pripomočkov za hojo (31).

1.6.2 Notranji dejavniki tveganja za padec

Preglednica I: Notranji dejavniki tveganja za padec po SZO (31)

Dejavnik tveganja	Opis
Starost	Tveganje se veča s starostjo bolnikov.
Padec v anamnezi	Poveča verjetnost za ponoven padec.
Okolje	Bolniki, ki živijo sami, imajo višje tveganje.
Kronične bolezni	Tveganje za padec narašča s skupnim bremenom kroničnih bolezni pri bolniku. Bolezni obtočil, kronična obstruktivna pljučna bolezen, depresija in artritis ga skupno zvišajo za 32 %, dodatno pa še bolezni ščitnice, diabetes in periferne nevropatije.
Okrnjena gibljivost in hoja	Pomembni dejavniki so oslabiljenost mišic, težave z ohranjanjem ravnotežja, težave pri hoji in vstajanju iz stola ter vse okvare in bolezni spodnjih udov.
Sedeč način življenja	Gibalno manj aktivni bolniki imajo večjo atrofijo mišic, manj stabilne sklepe in posledično višje tveganje za padec. Tveganje je tudi pri zmanjšani aktivnosti zaradi akutnega stanja v 14 dneh pred padcem.
Psihološki status – strah pred padcem	Strah pred padcem viša tveganje za padec. Navaja ga 70 % bolnikov po nedavnem padcu in 40 % bolnikov brez nedavnega padca, povezan pa je s spremembo drže, hitrostjo hoje, mišično šibkostjo in zmanjšano kakovostjo življenja.
Prehranske motnje	Dejavnik tveganja predstavlja nizek indeks telesne mase, v DSO pa tudi pomanjkanje vitamina D, kar lahko vodi v nenormalno hojo, mišično šibkost, osteomalacijo in osteoporozo.
Zmanjšana kognicija	Kognitivni upad je povezan z višjim tveganjem za padec. Starostniki v DSO z demenco padajo dvakrat pogosteje kot tisti z normalnim kognitivnim statusom. Pri starostnikih, starejših od 75 let, je neodvisni dejavnik tveganja tudi oslabiljen kratkoročni spomin.
Okvare vida	Zmanjšana ostrina vida, zmanjšano vidno polje, zmanjšana občutljivost za kontrast, katarakta, glavkom in degeneracija makule večajo tveganje za padec. Dodatno ga zvečajo multifokalna očala ali leče, saj te vplivajo na zaznavo globine vida.
Bolezni stopal	Deformacije prstov, nohtov, rane na stopalih in splošna bolečina pri hoji vplivajo na ravnotežje in zvišujejo tveganje za padec.
Zdravila	Povezava je podrobneje opisana v poglavjih 1.7 in 4.

Rezultati raziskav dejavnikov so pogosto nasprotujoči. Tako npr. SZO navaja, da je pri nekaterih raziskavah telesna aktivnost povezana z manjšim tveganjem za padce, pri drugih pa telesna aktivnost in pogosta hoja zvišata celokupno tveganje za poškodbe. SZO v tem primeru zaključuje, da je telesna aktivnost dokazano koristna predvsem za stanovalce DSO. Študije kažejo tudi, da so intrinzični dejavniki bolj pomembni pri starejših od 80 let,

ekstrinzični pri mlajših od 75 let, tveganje pa pri vseh skupinah s seštevanjem večih dejavnikov eksponentno narašča (31).

1.7 Zdravila z delovanjem na živčevje

Zdravila z delovanjem na živčevje v anatomsko-terapevtsko-kemijski (ATC) klasifikaciji opredeljuje skupina N, ki se dalje deli v anestetike (N01), analgetike (N02), antiepileptike (N03), antiparkinsonike (N04), psiholeptike (N05), psihoanaleptike (N06) ter druga zdravila z delovanjem na živčevje (N07) (32).

Preglednica II: Razdelitev zdravil z delovanjem na živčevje po ATC (32)

N01 Anestetiki
N01A Splošni anestetiki N01B Lokalni anestetiki
N02 Analgetiki
N02A Opioidi N02B Drugi analgetiki in antipiretiki N02C Zdravila proti migreni
N03 Antiepileptiki
N03A Antiepileptiki
N04 Antiparkinsoniki
N04A Antiholinergiki N04B Dopaminergiki
N05 Psiholeptiki
N05A Antipsihotiki N05B Anksiolitiki N05C Hipnotiki in sedativi
N06 Psihoanaleptiki
N06A Antidepresivi N06B Psihostimulansi, zdravila za zdravljenje hiperkinezije in učinkovine za obnavljanje celic CŽS N06C Kombinacije psiholeptikov in psihoanaleptikov N06D Zdravila za zdravljenje demence
N07 Druga zdravila z delovanjem na živčevje
N07A Parasimpatikomimetiki N07B Zdravila za zdravljenje zasvojenosti N07C Zdravila proti vrtoglavici N07X Druga zdravila z delovanjem na živčevje

Celokupna poraba zdravil na recept s starostjo narašča in je največja pri starejših od 85 let. To je pomembno z vidika pojavnosti NUZ. V raziskavi je bila verjetnost pojava NUZ pri starostnikih, ki prejema dve zdravili hkrati, 13 %, pri uporabi petih zdravil je narasla na

58 % in pri uporabi sedmih ali več zdravil na 82 %. Hkrati se tako večja tudi verjetnost za pojav interakcij med zdravili (23). Ambulantna poraba zdravil z delovanjem na živčevje (ATC N) pri vseh starostnih skupinah v Sloveniji je v letu 2015 znašala 3.252.784 receptov, kar predstavlja 18,9 % vseh predpisanih receptov v državi v tem letu, kar skupino uvršča na drugo mesto za porabo zdravil za bolezni srca in ožilja (skupina ATC J). 17.57.874 receptov zdravil iz skupine N je bilo predpisanim osebam, starejšim od 60 let, kar predstavlja 54 % predpisanih zdravil z delovanjem na živčevje. Od tega je bilo 32,2 % zdravil predpisanim moškim in 67,8 % ženskam (33).

1.7.1 Benzodiazepini in sorodna zdravila

Zdravila, ki jih strukturno uvrščamo med benzodiazepine, so po ATC porazdeljena med antiepileptike (N03AE), anksiolitike (N05BA) ter hipnotike in sedative (N05CD). Razlikujejo se po nastopu delovanja in razpolovnem času učinkovine ter aktivnih presnovkov. Podoben mehanizem delovanja ima tudi zolpidem (vezava na različno mesto receptorja kot benzodiazepini), ki v skupini hipnotikov in sedativov spada med benzodiazepinom sorodna zdravila (N05CF). Jemanje benzodiazepinov so povezali z zvečanim tveganjem za padec v številnih raziskavah. Tveganje je bilo zvečano pri kratko in dolgodelujočih učinkovinah, posamezne raziskave pa so pokazale naraščanje tveganja z večanjem razpolovnega časa učinkovin (34). Verjeten mehanizem padca je izguba ravnotežja in pozornosti zaradi sedativnih učinkov zdravil (35).

Po kazalniku Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) iz leta 2013 o predpisovanju dolgodelujočih benzodiazepinov in sorodnih zdravil starejšim je Slovenija pod skupnim povprečjem držav v OECD. Kljub temu pa ostajamo v vrhu držav po predpisovanju dolgodelujočih benzodiazepinov starejšim (npr. diazepam in flurazepam), kjer Slovenija dvakratno presega povprečje vseh OECD držav in zaseda drugo mesto za Južno Korejo (36). Po kazalniku predpisovanja zdravil prebivalcem posamezne regije v Sloveniji je bila Osrednjeslovenska regija na drugem mestu po številu predpisanih anksiolitikov (9,2 % prebivalcev; slovensko povprečje: 7,7 %) in zolpidema (3,6 % prebivalcev; slovensko povprečje: 3,1 %) (33).

1.7.2 Antidepresivi

Študija stanovalcev DSO v Združenih državah Amerike (ZDA) je pokazala zvečano tveganje za padec pri uvedbi tricikličnih antidepresivov (TCA) (OR 2,0), uvedbi

selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) (OR 1,8) in uvedbi trazodona (OR 1,2). V primeru visokih odmerkov je bilo tveganje še višje. Jemanje amitriptilina v odmerku 50 mg ali več je pokazalo OR 2,4, jemanje fluoksetina v odmerku 20 mg ali več (ali ekvivalentnega odmerka primerljivega antidepresiva) pa OR 1,9 (37). Podobno je študija stanovalcev DSO pokazala zvišano tveganje za padec pri prejemnikih SSRI (OR 2,04) (38). Na podlagi pregleda literature Huang in sodelavci zaključujejo, da uporaba SSRI v primerjavi z uporabo TCA ne zmanjšuje tveganja za padce in zlome kolka (34). Podravska regija z Mariborom je bila v letu 2015 v predpisovanju vseh antidepresivov v državi na tretjem mestu s 7,3 % prebivalcev (ob slovenskem povprečju 6,9 %) (33). Predlaganih mehanizmov, po katerih antidepresivi povzročijo padec, je več. TCA lahko preko blokiranja histaminergičnih receptorjev povzročijo sedacijo in motnje spanja, preko blokiranja adrenergičnih receptorjev (predvsem α_1) pa ortostatsko hipotenzijo in motnje srčnega ritma. SSRI imajo manjšo afiniteto do navedenih receptorjev. Kljub temu pogosto povzročajo motnje spanja (predvsem krajšanje faze spanja REM) in motnje ravnotežja, raziskave pa kažejo tudi na možnost zmanjšanja kostne gostote pri bolnikih, ki se zdravijo s SSRI (39).

1.7.3 Antipsihotiki

Metaanaliza iz leta 2009 je pokazala OR za padec ob jemanju antipsihotikov 1,71 (40). Podatki kažejo, da so posamezne skupine antipsihotikov med sabo primerljive. V avstralski študiji stanovalcev DSO so proučevali tveganje za padec ob jemanju atipičnih antipsihotikov olanzapina in risperidona v primerjavi z jemanjem tipičnih antipsihotikov. Tveganje za padec sta statistično zvišala jemanje tipičnih antipsihotikov in jemanje olanzapina, jemanje risperidona pa ne. Verjetna razlaga za neznačilno zvišanje tveganja pri risperidonu je bila različna izbira antipsihotikov glede na zdravstveno stanje bolnikov. Po izbiri vzorca bolnikov brez Parkinsonove bolezni in anamneze padca je bilo tveganje za padec ob jemanju risperidona 5,05 (HR) (41). Podobno je ameriška študija stanovalcev 6 DSO pokazala primerljivo zvišanje tveganja za zlom kolka pri uporabi tipičnih antipsihotikov (OR 1,37) in atipičnih antipsihotikov (OR 1,35) (42). Tako tipični kot atipični antipsihotiki lahko povzročijo hipotenzijo, sedacijo in motnje ravnotežja, kar je predpostavljen mehanizem za padec pri starostnikih (43).

1.7.4 Opioidi

Literaturni podatki o vplivu opioidov na tveganje za padec so različni. Metaanalizi iz leta 1999 in 2007 sta opredelili jemanje opioidov kot statistično neznačilen dejavnik tveganja, z OR 0,97 oz. 0,89 (35, 40). Nasprotno je druga metaanaliza iz leta 2007 pokazala relativno tveganje RR za zlom 1,38 pri jemanju opioidov (44). Podobno so v kanadski študiji 3 leta spremljali 403 399 bolnikov, starejših od 65 let. Tveganje za poškodbo je bilo 1,10 (HR) pri kodeinu, 2,27 (HR) pri kodeinu v kombinacijah z drugimi protibolečinskimi zdravili in 1.19 (HR) pri oksikodonu. Avtorji ocenjujejo, da je zvečanje tveganja pri kombinacijah kodeina predvsem posledica sočasnega jemanja benzodiazepinov pri proučevanih bolnikih. Prav tako je bilo tveganje zvišano (HR 1,05) pri srednje močnih opioidih. V to skupino so vključili hidromorfon, morfin, meperidin in metadon. Pri fentanilu, ki je močan opioid, pa povečanje tveganja ni bilo statistično značilno. Predpostavljen mehanizem padca je bil izguba ravnotežja zaradi sedacije in izgube koordinacije (45).

1.7.5 Ukinitiv psihofarmakov

Podatki kažejo, da se tveganje za padec po ukinitvi psihofarmakov znova zniža. Tako so v novozelandski študiji pri 93 bolnikih proučevali spremembo tveganja za padec po ukinitvi hipnotikov, anksiolitikov ali antidepresivov. Študija je bila dvojno slepa. V eni skupini so bolniki prejeli zdravila po predhodno obstoječi shemi, v drugi pa so jim terapijo postopoma zamenjevali s farmacevtskimi oblikami brez aktivnih učinkovin, tako da so po 14 tednih prejeli zgolj placebo. 44 tednov po začetku študije je bilo relativno tveganje skupine z ukinitvijo v primerjavi z jemanjem psihofarmakov 0,34. Avtorji opozarjajo, da so potrebne nadaljnje študije, ki bi specifično opredelile vlogo posameznih skupin zdravil (46).

2. NAMEN RAZISKAVE

Izvedli bomo retrospektivno raziskavo primerov s kontrolami pri stanovalcih Doma starejših občanov Tezno in Doma starejših občanov Idila. Za ta namen bomo izbrali stanovalce, ki so starejši od 65 let, in jih razvrstili v skupini primerov in kontrol. Primere bodo predstavljali stanovalci, ki so v letu 2013 doživeli padec zaradi katerega koli vzroka, kontrole pa stanovalci, pri katerih do padca v letu 2013 ni prišlo.

V prvem delu želimo analizirati, ali so starostniki v skupini primerov prejeli več zdravil kot stanovalci v skupini kontrol. Osredotočili se bomo na zdravila, za katera bomo na podatkov iz literature in izkušenj iz klinične prakse predpostavili, da lahko pri starostnikih zvečajo tveganje za padec. Predpostavljamo, da imajo primeri značilno več zdravil s potencialnim tveganjem za padec kot v skupini kontrol. V drugem delu želimo analizirati, ali so imeli stanovalci v skupini primerov več potencialnih interakcij med zdravili kot tisti v kontrolni skupini. Potencialne interakcije (kategoriji X oz. D) med zdravili bomo določili s podatkovno bazo Lexicomp. Nato bomo na podlagi podatkov iz literature in izkušenj iz klinične prakse izbrali tiste interakcije X in D, ki lahko povzročijo padec v primeru, da se klinično izrazijo. Predpostavljamo, da bo število takšnih interakcij značilno večje v skupini primerov.

Poglavitni namen raziskave je pridobiti nove informacije o povezavi med uporabo psihofarmakov in potencialnimi interakcijami med zdravili ter padci pri starostnikih v domovih starejših občanov.

3. METODE DE LA

Študijo smo zasnovali kot retrospektivno opazovalno raziskavo primerov s kontrolami, v kateri smo pregledali terapijo in interakcije med zdravili pri stanovalcih DSO. Za opravljanje raziskave smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje (odločba št. 0120-441/2015-2 KME 38/10/15 z dne 26. oktobra 2015, Priloga 1).

3.1 PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA

Raziskavo smo izvedli med stanovalci dveh DSO v podravski regiji - DSO Tezno in DSO Idila. DSO Tezno se nahaja v Mariboru. Je javni socialnovarstveni zavod in ima kapaciteto 220 postelj v 115 stanovanjskih enotah. DSO Idila je zasebni dom s koncesijo, ki nudi institucionalno varstvo 165 stanovalcem v eno in dvoposteljnih sobah. Nahaja se v ruralnem okolju v Vukovskem dolu v bližini Maribora. V obeh DSO opravljajo delo specialista družinske medicine različni zdravniki, a imata oba DSO istega specialista psihiatra, ki je sodeloval pri izvedbi raziskave.

3.2 IZBOR VZORCA ZA RAZISKAVO

V raziskavo smo vključili stanovalce, ki so bili v letu 2013 stari 65 let ali več, in torej po uporabljeni definiciji spadajo med starostnike. Glede na vključitvene in izključitvene kriterije smo jih razdelili v skupino primerov in skupino kontrol.

3.2.1 Skupina primerov

V skupino primerov smo vključili stanovalce DSO Tezno in DSO Idila, ki so v letu 2013 doživeli padec in so bili na dan padca stari 65 let ali več. Kot padec smo šteli zabeležen dogodek padca na internem dokumentu DSO, imenovanem "Poročilo o incidentu". Nekateri stanovalci so imeli zabeleženih več padcev, zato smo vsak padec pri stanovalcu obravnavali kot ločen primer. Po pregledu dokumentacije smo izključili tiste primere, pri katerih je bilo iz zabeleženih okoliščin, mogoče sklepati na vzroke za padec, ki niso povezani z zdravili (npr. mokra tla v sobi, fizično nasilje).

3.2.2 Skupina kontrol

V kontrolno skupino smo vključili stanovalce DSO Tezno, ki smo jih naključno izbrali med tistimi stanovalci, ki v letu 2013 niso doživeli padca in so izpolnjevali vključitvene kriterije.

3.3 TERAPIJA STANOVALCEV

Podatke o terapiji v raziskavo vključenih stanovalcev smo pridobili v sodelovanju z domskim specialistom psihiatrije, ki nam je posredoval vse podatke. Izpisali smo vso sistemsko terapijo, v pregled pa nismo vključili lokalne terapije, kot so npr. mazila, očne kapljice in podobno. Pri primerih smo izpisali terapijo, ki so jo stanovalci prejeli na dan padca, pri kontrolah pa na izbrani dan v letu 2013, ki je bil enak za vse kontrole. Pri zapisu števila zdravil smo upoštevali število različnih učinkovin. Tako smo npr. pri stanovalcu, ki je prejel dve zdravili z enalaprilom, to šteli kot eno zdravilo. Prav tako smo kot eno zdravilo šteli, če je stanovalec prejel isto učinkovino v različnih jakostih, kot je npr. zolpidem v 5 mg in 10 mg odmerku. Pri izpisu posameznih skupin in podskupin zdravil smo upoštevali trenutno veljavno anatomsko-terapevtsko-kemijsko (ATC) klasifikacijo (47). Pri obeh skupinah stanovalcev smo zabeležili število vseh učinkovin.

V nadaljevanju je strokovni tim kliničnega farmacevta in zdravnika psihiatra izbral skupine zdravil, za katere je ocenil, da njihova uporaba poveča tveganje za padec pri starostnikih. Tim je pri izbiri upošteval podatke iz literature in klinične izkušnje. V ATC skupini N so bile izbrane naslednje skupine zdravil:

- antidepresivi (N06A)
- antipsihotiki (N05A)
- anksiolitiki (N05B)
- hipnotiki in sedativi (N05C)
- opioidi (N02A)

Dodatno so bile izbrane še naslednje skupine zdravil:

- zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09)
- diuretiki (C03)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (C08)
- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (C07)

Skupini N05B in N05C smo zaradi podobnega mehanizma delovanja učinkovin obravnavali združeno. Učinkovine v tej skupini smo glede na razpolovni čas učinkovine in njenih aktivnih presnovkov razdelili na dolgodelujoče in kratkodelujoče, kot je prikazano v preglednici III. Dolgodelujoče učinkovine so bile tiste, ki imajo razpolovni čas daljši od 50 ur.

Preglednica III: Primerjava benzodiazepinov in zolpidema (48)

Učinkovina	Začetek delovanja (ure)	Razpolovni čas učinkovine (ure)	Razpolovni čas aktivnega presnovka (ure)	Primerjalni peroralni odmerek (mg)
Dolgodelujoče učinkovine				
diazepam	1 (p.o.)	20-50	3-100	5
flurazepam	0,5-2 (p.o.)	2-3	47-100	30
medazepam	0,5-2 (p.o.)	2	36-200	10
klordiazepoksid	2-4 (p.o.)	5-30	3-100	10
Kratkodelujoče učinkovine				
alprazolam	0,7-1,6 (p.o.)	6-20	-	0,5
klonazepam	1-4 (p.o.)	18-39	-	0,25
lorazepam	1-1,5 (p.o.)	10-20	-	1
oksazepam	2-3 (p.o.)	3-21	-	15
temazepam	0,75-1,5 (p.o.)	10-20	-	30
midazolam	0,5-1 (i.v.)	1-4	-	2
bromazepam	2-3 (p.o.)	10-20	10-20	3
zolpidem	0,25 (p.o.)	2,5	-	-

*p.o.= peroralna uporaba, i.v. = intravenska uporaba

3.4 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Za iskanje potencialnih interakcij med zdravili smo uporabili podatkovno bazo Lexicomp Online (49). Lexicomp je naročniška internetna podatkovna baza založniške hiše WolterKluwers. Poleg iskalnika interakcij ponuja tudi monografije učinkovin in številna druga orodja, kot so npr. iskalnik zdravil po njihovem videzu, orodja za preračunavanje odmerkov, preverjanje intravenske kompatibilnosti učinkovin, preverjanje skladnosti terapije z alergijami na zdravila in orodje za ugotavljanje toksičnosti učinkovin LexiTox.

Lexicomp interakcije glede na klinični pomen razvršča v pet skupin, ki so prikazane v preglednici IV.

Preglednica IV: Razvrstitev interakcij med zdravili v bazi Lexicomp glede na klinični pomen (50)

Stopnja klinične pomembnosti	Opis	Razlaga
A	Ni znane interakcije	V literaturi ni podatkov o interakciji med izbranimi zdravili.
B	Ukrep ni potreben	Literaturni podatki kažejo na možnost pojava interakcije, vendar je zelo malo ali nič podatkov o njeni klinični pomembnosti.
C	Svetovano je spremljanje terapije	Literaturni podatki kažejo na možnost pojava klinično pomembne interakcije med zdravili. Koristi terapije v večini primerov odtehtajo možna tveganja.
D	Svetovan je razmislek o spremembi terapije	Literaturni podatki kažejo na možnost pojava klinično pomembne interakcije med zdravili. Potrebna je individualna odločitev na podlagi razmerja tveganja in koristi za bolnika.
X	Interakciji se je potrebno izogniti	Literaturni podatki kažejo na možnost pojava klinično pomembne interakcije med zdravili, pri čemer je kombinacija v večini primerov kontraindicirana, koristi pa odtehtajo tveganja v zelo redkih primerih.

V raziskavi smo v pregled vključili le interakcije stopnje X in stopnje D in jih glede na mehanizem tudi razdelili na farmakodinamične in farmakokinetične, medtem ko fizikalno-kemičnih interakcij nismo obravnavali. V nekaterih primerih vstopata zdravili v interakcijo po več različnih mehanizmih in v teh primerih smo vsak mehanizem obravnavali kot ločeno interakcijo. Prav tako smo ločeno obravnavali posamične interakcije, ki so se pojavile pri več stanovalcih. V raziskavi smo vrednotili potencialne interakcije, t. j. interakcije, ki imajo določeno verjetnost, da se bodo pri nekem bolniku tudi klinično izrazile. Zabeležili smo število vseh odkritih potencialnih interakcij pri stanovalcih. V nadaljevanju smo se osredotočili le na tiste interakcije, za katere je strokovni tim kliničnega farmacevta in zdravnika psihiatra ocenil, da lahko potencialno povzročijo

padec. Znova smo zabeležili število vseh takšnih interakcij pri stanovalcih, poleg tega pa smo opisali najpogostejše mehanizme v raziskavi odkritih interakcij.

Baza Lexicomp se dnevno posodablja in aktualizira. Posledično so se podatki o nekaterih interakcijah spremenili med samo študijo. Tako je bila npr. interakcija mirtazapin - sertralin prvotno ovrednotena s kliničnim pomenom D, kasneje pa se je njena ocena spremenila v C. Končni zajem podatkov o interakcijah odraža stanje na dan 1. 12. 2016.

3.5 STATISTIČNA ANALIZA

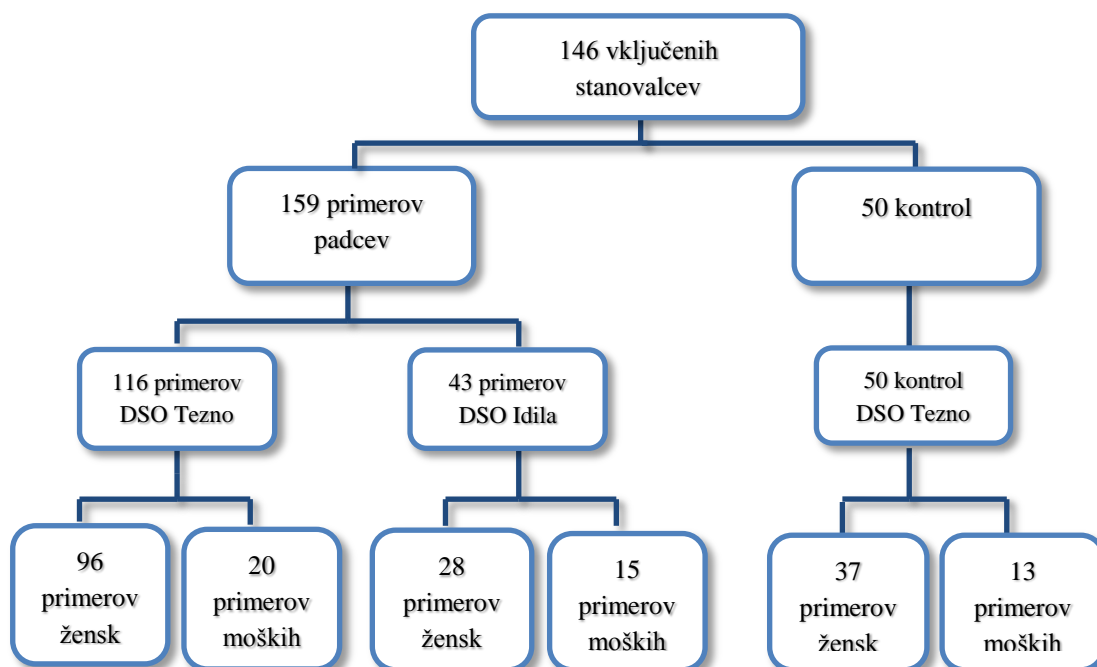
Značilnosti vzorca stanovalcev smo opisali z opisno statistiko. Pri normalno porazdeljenih spremenljivkah smo opisne podatke podajali s povprečnimi vrednostmi, pri nenormalno porazdeljenih spremenljivkah pa z mediano. Ob mediani smo vedno navedli tudi najnižjo in najvišjo vrednost spremenljivke v vzorcu. V nadaljevanju smo s statističnimi testi najprej primerjali vrednosti izbranih spremenljivk znotraj skupine primerov in nato med skupinama primerov in kontrol. Zanimale so nas razlike v spolu, starosti, številu vseh predpisanih zdravil, številu izbranih skupin zdravil, številu vseh potencialnih interakcij in številu izbranih potencialnih interakcij.

Pri statistični analizi zveznih spremenljivk smo normalnost porazdelitve določali s Shapiro-Wilkovim testom. V primeru normalne porazdelitve spremenljivk smo uporabili t-test za neodvisna vzorca, v nasprotnem primeru pa Mann-Whitneyev U test. V primeru dihotomnih spremenljivk (npr. 'predpis zdravila' oz. 'brez predpisa zdravila') smo uporabili χ^2 test. Upoštevali smo stopnjo tveganja $\alpha=0,05$. Statistično obdelavo podatkov smo izvedli s programoma Microsoft Excel 2010 in IBM SPSS Statistics (verzija 23).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI

V raziskavo smo glede na vključitvene in izključitvene kriterije vključili stanovalce DSO Tezno in DSO Idila, kot kaže diagram na sliki 1. Skupino **primerov** je predstavljalo 96 stanovalcev, od tega jih je 61 prebivalo v DSO Tezno in 35 v DSO Idila. Povprečna starost stanovalcev je bila 84,2 leti. Nekateri stanovalci so v preiskovanem obdobju doživeli več padcev. Skupno smo tako v skupini primerov zabeležili 159 padcev pri 96 stanovalcih. Skupino **kontrol** je predstavljalo 50 naključno izbranih stanovalcev DSO Tezno, ki v letu 2013 niso doživeli padca. Povprečna starost kontrol je bila 80,5 let.



Slika 1: Razdelitev stanovalcev v raziskavi

4.1.1 Skupina primerov

Pri vključenih stanovalcih smo skupno zabeležili 159 primerov padcev. 116 padcev smo zabeležili pri 61 stanovalcih DSO Tezno, 43 padcev pa pri 35 stanovalcih DSO Idila. V nadaljevanju raziskave smo vsak padec obravnavali kot ločen primer. Primeri DSO Tezno so bili stari od 67 let do 101 leta, s povprečno starostjo 86,1 leto. Primeri DSO Idila so bili stari od 70 do 93 let in v povprečju mlajši od DSO Tezno, s povprečno starostjo 82,3 leta. Ta razlika je bila tudi **statistično značilna** (t test za neodvisna vzorca; $t=2,857$; $p=0,005$).

V obeh DSO so bili padci pogostejši pri ženskah kot pri moških in sicer se je v DSO Tezno pri ženskah zgodilo 83 % padcev, v DSO Idila pa 65 % padcev. Povezava med spolom in posameznim DSO sicer **ni bila statistično značilna** ($\chi^2(2, N=209) = 5,86, p=0,053$), vendar je bila p vrednost zelo mejna.

4.1.2 Skupina kontrol in primerjava s primeri

Skupina kontrol je bila sestavljena iz 50 stanovalcev DSO Tezno, ki v letu 2013 niso doživeli padca. Povprečna starost kontrol je bila 80,5 let, pri čemer je bil najmlajši stanovalec star 65 let, najstarejši pa 92 let. Kontrole so bile povprečno mlajše od primerov za 4,5 leta, razlika pa je bila **statistično značilna** (normalna porazdelitev vzorca-priloga 2, t test za neodvisna vzorca; $t=3,856; p<0,001$). Rezultat je pričakovan, saj je tudi glede na literaturo starost dejavnik tveganja za padec, tveganje pa s starostjo narašča (31). Primere in kontrole smo glede na starost razdelili v 4 kategorije (preglednica V). V obeh skupinah so večino predstavljali stanovalci, stari med 76 in 95 let. Pri tem je bil pri primerih precej višji delež stanovalcev starih med 86 in 95 let.

Preglednica V: Starostna porazdelitev primerov in kontrol

STAROSTNA SKUPINA	PRIMERI		KONTROLE	
	N	delež	N	delež
65 - 75 let	18	11 %	8	16 %
76 - 85 let	65	41 %	33	66 %
86 - 95 let	63	40 %	9	18 %
96 ali več let	13	8 %	0	0 %
VSOTA	159	100 %	50	100 %

V skupini kontrol je bilo 74 % žensk. To je primerljivo s primeri, kjer so ženske predstavljale 78 % vseh stanovalcev. Razmerje je skladno s splošno populacijo starostnikov v Sloveniji in je verjetno posledica daljše življenjske dobe pri ženskah (25). Ženski spol je sicer po nekaterih literaturnih podatkih dejavnik tveganja za padce. Tako je bilo v danski raziskava akutnih hospitalizacij zaradi posledic padca pri starostnikih kar tri četrtine žensk (51). Podobno so v ameriški raziskavi 22.560 akutnih obravnav zaradi poškodb pri padcih starostnikov nad 65 let ženske predstavljale 70,5 % vseh primerov (52). V naši raziskavi **ni bilo značilne** povezave med spolom stanovalcev in padcem ($\chi^2(2, N=209)=0,342, p=0,559$).

4.2 TERAPIJA VKLJUČENIH STANOVALCEV

Pri vseh stanovalcih smo izpisali sistemsko terapijo. Najprej smo pregledali vsa predpisana zdravila in sicer je bilo 1657 zdravil v skupini primerov in 521 zdravil v skupini kontrol. Stanovalce v obeh skupinah smo glede na število predpisanih zdravil razdelili v 5 skupin. Rezultati so prikazani v preglednici VI. V obeh skupinah je največji delež primerov oz. kontrol prejel med 9 in 11 zdravil. Iz podatkov je razvidno, da so bili skoraj vsi vključeni primeri in kontrole izpostavljeni polifarmakoterapiji (prejemanju 5 zdravil ali več). Literaturni viri pri starostnikih navajajo 58 % verjetnost za pojav NUZ pri uporabi 5 zdravil in 82 % verjetnost pri uporabi 7 zdravil ali več, hkrati pa se z naraščanjem števila zdravil povečuje tudi verjetnost za pojav interakcij med zdravili (23).

Preglednica VI: Porazdelitev primerov in kontrol v skupine glede na število vseh predpisanih zdravil

ŠTEVILO PREDPISANIH ZDRAVIL	PRIMERI		KONTROLE	
	N	delež	N	delež
5 ali manj zdravil	15	9 %	4	8 %
6 do 8 zdravil	38	24 %	11	22 %
9 do 11 zdravil	51	32 %	17	34 %
12 do 14 zdravil	33	21 %	14	28 %
15 ali več zdravil	22	14 %	4	8 %
VSOTA	159	100 %	50	100 %

4.2.1 Skupina primerov

Kot je predstavljeno v preglednici VII, so imeli primeri DSO Tezno povprečno predpisanih več zdravil kot primeri DSO Idila (mediana 10 v primerjavi z mediano 9). Razlika je bila tudi **statistično značilna** (porazdelitev vzorca ni bila normalna, Mann-Whitneyev test; $U=1893,5$; $p=0,019$). Možna razlaga za to je različna praksa predpisovanja zdravil v vključenih DSO, saj ima vsak svojega specialista družinske medicine, kar prispeva k različnemu trendu predpisovanja zdravil. Prav tako je lahko to posledica razlike v zdravstvenem stanju vključenih stanovalcev, česar pa v raziskavi nismo preverjali. V skupini primerov **ni bilo značilne razlike** med DSO v številu izbranih zdravil, ki lahko povzročijo padec (porazdelitev vzorca ni bila normalna, Mann-Whitneyev test; $U=2267$; $p=0,372$).

V nadaljevanju raziskave smo se nato osredotočili le na izbranih 8 skupin zdravil, ki lahko povzročijo padec in so predstavljene v poglavju 3. *METODE DELA*. V obeh DSO so bili najpogosteje predpisana skupina zdravil anksiolitiki, hipnotiki in sedativi. Med zdravili z delovanjem na živčevje so sledili antidepresivi, opiodi in antipsihotiki. Pri zdravilih za boleznih srca in ožilja so bili najpogosteje predpisani diuretiki in zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (RAS).

Preglednica VII: Primerjava števila in deleža zdravil v DSO Tezno in DSO Idila

	DSO TEZNO		DSO IDILA	
	Skupno:	Mediana*:	Skupno:	Mediana*:
Število vseh predpisanih zdravil	1259	10 (1-21)	398	9 (3-15)
Število predpisanih zdravil, ki lahko povzročijo padec	583	5 (0-12)	199	5 (1-8)
Delež zdravil, ki lahko povzročijo padec, med vsemi zdravili	46 %	/	50 %	/
Št. anksiolitikov (N05B) ter hipnotikov in sedativov (N05C)	153	1 (0-3)	50	1 (0-2)
Delež primerov z aksiolitiki, hipnotiki ali sedativi	88 %	/	77 %	/
Št. diuretikov (C03)	99	1 (0-3)	36	1 (0-2)
Delež primerov z diuretiki	64 %	/	63 %	/
Št. antidepresivov (N06A)	94	1 (0-2)	33	1 (0-2)
Delež primerov z antidepresivi	66 %	/	70 %	/
Št. zdravil z delovanjem na RAS (C09)	91	1 (0-2)	24	0 (0-2)
Delež primerov z zdravili z delovanjem na RAS**	72 %	/	49 %	/
Št. opiodov (N02A)	60	1 (0-2)	20	0 (0-3)
Delež primerov z opiodi	51 %	/	42 %	/
Št. antipsihotikov (N05A)	41	0 (0-2)	18	0 (0-2)
Delež primerov z antipsihotiki	33 %	/	40 %	/
Št. AARB (C07)	15	0 (0-1)	12	0 (0-1)
Delež primerov z AARB***	13 %	/	28 %	/
Št. zaviralcev kalcijevih kanalčkov (C08)	30	0 (0-1)	6	0 (0-1)
Delež primerov z zaviralci kalcijevih kanalčkov	26 %	/	14 %	/

*ob mediani sta podani najnižja in najvišja vrednost spremenljivke

**renin-angiotenzinski sistem

***antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

4.2.2 Skupina kontrol in primerjava s celotnimi primeri

Primeri so imeli nižjo mediano števila vseh predpisanih zdravil kot kontrole (10 v primerjavi z 11). Statistično značilne povezave primerov ali kontrol s številom vseh zdravil **nismo dokazali** (porazdelitev vzorca ni bila normalna, Mann-Whitneyev U test; $U=3911,5$; $p=0,864$). Primeri so imeli večji razpon med najnižjim in najvišjim številom predpisanih zdravil pri posameznem stanovalcu. Eden izmed primerov je tako na dan padca prejemal kar 21 zdravil.

Izbrana zdravila, ki lahko povzročijo padec, so pri primerih predstavljala 47 % vseh predpisanih zdravil, pri kontrolah pa 42 %. Primeri so povprečno prejemali nekoliko več zdravil, ki lahko povzročijo padec (mediana 5 v primerjavi z mediano 4), vendar razlika **ni bila statistično značilna** (porazdelitev vzorca ni bila normalna-priloga 3, Mann-Whitneyev U test; $U=3372$; $p=0,101$). Tako nismo potrdili hipoteze, da so stanovalci s padcem prejemali višje število zdravil, ki povečajo tveganje za padec. Kljub temu smo med primeri in kontrolami odkrili določene razlike v številu zdravil, ki bi lahko bile predmet nadaljnjih raziskav. Predstavljene so v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Primerjava števila in deleža zdravil v skupinah primerov in kontrol

	PRIMERI		KONTROLE	
	Skupno:	Mediana*:	Skupno:	Mediana*:
Število vseh predpisanih zdravil	1657	10 (1-21)	521	11 (0-12)
Število predpisanih zdravil, ki lahko povzročijo padec	782	5 (0-5)	221	4 (0-4)
Delež zdravil, ki lahko povzročijo padec, med vsemi zdravili	47 %	/	42 %	/
Št. anksiolitikov (N05B) ter hipnotikov in sedativov (N05C)	203	1 (0-3)	56	1 (0-2)
Delež primerov oz. kontrol z aksiolitiki, hipnotiki ali sedativi	85 %	/	80 %	/
Št. diuretikov (C03)	135	1 (0-3)	42	1 (0-2)
Delež primerov oz. kontrol z diuretiki	64 %	/	70 %	/
Št. antidepresivov (N06A)	127	1 (0-2)	30	0 (0-2)
Delež primerov oz. kontrol z antidepresivi	67 %	/	46 %	/
Št. zdravil z delovanjem na RAS** (C09)	115	1 (0-2)	32	1 (0-1)
Delež primerov oz. kontrol z zdravili z delovanjem na RAS	65 %	/	64 %	/
Št. opioidov (N02A)	80	0 (0-3)	16	0 (0-2)
Delež primerov oz. kontrol z opiodi	48 %	/	30 %	/
Št. antipsihotikov (N05A)	59	0 (0-2)	13	0 (0-1)
Delež primerov oz. kontrol z antipsihotiki	35 %	/	26 %	/
Št. AARB*** (C07)	27	0 (0-1)	21	0 (0-1)
Delež primerov oz. kontrol z AARB	17 %	/	42 %	/
Št. zaviralcev kalcijevih kanalčkov (C08)	36	0 (0-1)	11	0 (0-1)
Delež primerov oz. kontrol z zaviralci kalcijevih kanalčkov	23 %	/	22 %	/

*ob mediani sta podani najnižja in najvišja vrednost spremenljivke

**renin-angiotenzinski sistem

***antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Pri obeh skupinah stanovalcev so bili anksiolitiki, hipnotiki in sedativi najpogosteje predpisana skupina zdravil glede na delež stanovalcev s predpisom. Rezultat je skladen z analizo predpisovanja zdravil v Sloveniji v letu 2015. V njej so bila zdravila z delovanjem na živčevje druga najpogosteje predpisana ATC skupina (33). Med primeri in kontrolami so bile sicer statistično značilne povezave le z uporabo antidepresivov, opioidov ter

antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (AARB) (Priloga 4) in so podrobneje predstavljene v nadaljevanju.

4.2.3 Najpogosteje predpisane učinkovine

V obeh skupinah smo pregledali 10 najpogosteje predpisanih učinkovin, kar je prikazano v preglednici IX. Ugotovili smo, da se ujema kar 9 od 10 najpogostejših učinkovin. Najpogosteje predpisani učinkovini sta bili v obeh skupinah analgetik paracetamol in hipnotik zolpidem. Pri primerih je sledil inhibitor protonske črpalke pantoprazol, pri kontrolah pa acetilsalicilna kislina, večinoma predpisana v odmerku za preprečevanje tromboembolizmov.

Pri primerih smo med 10 najpogosteje predpisanimi učinkovinami zabeležili 5 učinkovin, ki glede na literaturne podatke zvišajo tveganje za padec - zolpidem, tramadol, sertralin in lorazepam (vsi iz ATC skupine N) in furosemid (ATC skupina C), pri kontrolah pa dodatno še bisoprolol. Navedene učinkovine lahko povzročijo padec po več možnih mehanizmih. Zolpidem, tramadol, sertralin in lorazepam lahko povzročijo prekomerno sedacijo. Sertralin, tramadol, bisoprolol in furosemid lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, tramadol in sertralin pa povzročata tudi spremembe v ravnotežju (40, 53-55). Od omenjenih učinkovin seznam potencialno neprimernih zdravil za starostnike Priscus odsvetuje uporabo zolpidema in lorazepama. Kot alternativa so predlagani sedativni antidepressivi (trazodon, mianserin, mirtazapin), sedativni antipsihotiki, zdravilna špajka (*Valeriana officinalis*) in nefarmakološki ukrepi (56).

Preglednica IX: Deleži najpogosteje predpisanih učinkovin v skupinah primerov in kontrol*

PRIMERI		KONTROLE	
paracetamol	6,6 %	paracetamol	7,4 %
zolpidem	5,3 %	zolpidem	5,1 %
pantoprazol	4,5 %	acetilsalicilna kislina	3,7 %
tramadol	4,5 %	bisoprolol	3,5 %
sertralin	3,6 %	furosemid	3,5 %
furosemid	3,5 %	laktuloza	3,3 %
laktuloza	3,5 %	pantoprazol	3,3 %
acetilsalicilna kislina	3,1 %	sertralin	2,7 %
lorazepam	2,8 %	lorazepam	2,5 %
metamizol	2,6 %	tramadol	2,5 %

*Zdravila, ki povečujejo tveganje za padec, so v preglednici označena krepko.

4.2.4 Anksiolitiki, hipnotiki in sedativi – primerjava med primeri in kontrolami

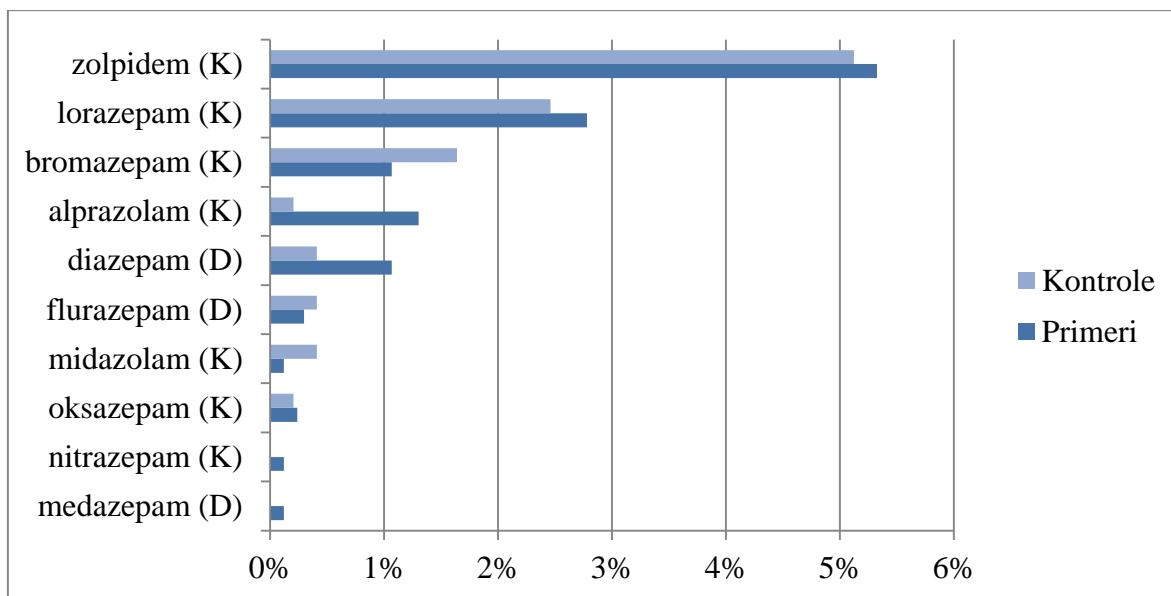
Tako pri primerih kot pri kontrolah sta bili med izbranimi skupinami zdravil najpogosteje predpisani izbrani skupini anksiolitiki (N05B) ter hipnotiki in sedativi (N05C). V navedeni skupini sodita tudi zolpidem in lorazepam, ki smo jih zabeležili med najpogostejšimi učinkovinami tako pri primerih kot pri kontrolah. Posledično smo se v raziskavi podrobneje osredotočili na zdravila iz teh skupin. Kot kaže preglednica X, je bil v skupini primerov višji delež stanovalcev s predpisanimi anksiolitiki, hipnotiki in sedativi. Prejemalo jih je 85 % primerov in 80 % kontrol. Primeri so prejeli več dolgodelujočih učinkovin od kontrol. Posledično je bil pri primerih tudi večji delež oseb s predpisanimi kombinacijami dolgo- in kratkoddelujočih učinkovin, vendar je iz tega podatka težko sklepati o trendih predpisovanja v DSO zaradi zelo majhnega deleža primerov (14 %) oz. kontrol (12 %) s predpisom dolgodelujoče učinkovine. Povezavi med padcem in predpisom dolgodelujočih učinkovin ali njihovih kombinacij **nista bili statistično značilni** (Priloga 5).

Kratkoddelujoče učinkovine so bile predpisane pogosteje od dolgodelujočih v obeh skupinah stanovalcev. Ta rezultat je skladen s priporočili predpisovanja benzodiazepinov pri starostnikih, ki, v kolikor se uporabi tovrstnih učinkovin ni možno izogniti kar v celoti, svetujejo uporabo benzodiazepinov s krajšim razpolovnim časom oz. uporabo zolpidema (56, 57). Kontrole so prejemale več kratkoddelujočih učinkovin od primerov. Tako tudi povezava predpisa kratkoddelujoče učinkovine s padci **ni bila statistično značilna** (Priloga 5). Rezultati se razlikujejo od literaturnih virov, ki ta zdravila povezujejo z zvišanim tveganjem za padec pri starostnikih (34). Tako so npr. v metaanalizi 40 študij ugotovili prilagojeno OR za padec 1,48 ob jemanju vseh skupin benzodiazepinov, 1,44 ob jemanju kratkoddelujočih benzodiazepinov in 1,32 ob jemanju dolgodelujočih benzodiazepinov (35). Možna razlaga za drugačne rezultate so razlike v vključenih preiskovancih, saj je bila večina študij izvedenih na doma živečih ali akutno hospitaliziranih bolnikih, le redke pa na stanovalcih DSO.

Preglednica X: Števila in deleži anksiolitikov, hipnotikov in sedativov v skupinah primerov in kontrol. Ob mediani sta podani najnižja in najvišja vrednost spremenljivke.

	KONTROLE	PRIMERI
Mediana števila zdravil	1 (0-2)	1 (0-3)
Delež primerov oz. kontrol s predpisanimi zdravili	80 %	85 %
Mediana števila kratkodelujočih zdravil	1 (0-2)	1 (0-3)
Delež primerov oz. kontrol s predpisanimi kratkodelujočimi učinkovinami	74 %	72 %
Mediana števila dolgodelujočih učinkovin	0 (0-1)	0 (0-1)
Delež primerov oz. kontrol s predpisanimi dolgodelujočimi učinkovinami	12 %	14 %
Delež primerov oz. kontrol s hkratno predpisanimi kratko- in dolgodelujočimi učinkovinami	6 %	13 %

Najpogosteje predpisana učinkovina pri primerih in kontrolah je bil **zolpidem**. Prejemalo ga je 57 % primerov in 50 % kontrol. Med posameznimi učinkovinami je predstavljal približno 5 % vseh učinkovin in 43 oz. 47 % vseh anksiolitikov, hipnotikov in sedativov pri primerih oz. kontrolah. V skupini **primerov** po pogostosti sledijo lorazepam (2,8 % vseh predpisanih zdravil), alprazolam (1,3 % vseh predpisanih zdravil), bromazepam (1,1 % vseh predpisanih zdravil) in diazepam (1,1 % vseh predpisanih zdravil). V skupini **kontrol** zolpidemu sledita lorazepam (2,5 % vseh predpisanih zdravil) in bromazepam (1,6 % vseh predpisanih zdravil). Vse navedene učinkovine so kratkodelujoče, z izjemo dolgodelujočega diazepama, kar se ujema z ugotovitvijo, da so bili v raziskavi kratkodelujoči anksiolitiki, hipnotiki in sedativi predpisani pogosteje od dolgodelujočih.



Slika 2: Deleži posameznih benzodiazepinov in zolpidema med vsemi zdravili v skupinah primerov in kontrol. K = kratkodelujoč, D = dolgodelujoč

4.2.5 Antidepresivi – primerjava med primeri in kontrolami

Stanovalci v skupini primerov so prejeli več antidepresivov kot kontrole (67 % primerov v primerjavi s 46 % kontrol). Uporaba antidepresivov je bila **značilno povezana** s primeri padcev ($\chi^2(2, N=209)=6,877, p=0,009$). Tudi literaturni podatki antidepresive povezujejo s povečanim tveganjem za padeč, kar velja za TCA (OR 2,0), SSRI (OR 1,8) in druge, redkeje predpisane učinkovine, kot sta amitriptilin (OR 2,4) in trazodon (OR 1,2) (33, 37, 38). Najpogosteje predpisan antidepresiv v obeh skupinah je bil sertralin iz skupine SSRI. Predstavljal je 3,6 % vseh predpisov zdravil pri primerih in 2,7 % vseh predpisov zdravil pri kontrolah. Rezultati so skladni z analizo predpisovanja zdravil v Sloveniji, kjer so bili SSRI najpogosteje predpisani antidepresivi v Sloveniji. Študija 368 stanovalcev DSO v ZDA je pokazala zvišano tveganje za padeč pri prejemnikih SSRI (OR 2,04) in pri prejemnikih ostalih antidepresivov (OR 1,33) (38). Kljub navedenemu imajo SSRI v primerjavi z drugimi skupinami antidepresivov sorazmerno ugoden profil NU. Njihovo alternativo za zdravljenje depresije in sorodnih stanj pri starostnikih predstavljajo pripravki šentjanževke (*Hypericum perforatum*) ter nefarmakološki ukrepi (npr. psihoterapija) (56).

4.2.6 Opioidi – primerjava med primeri in kontrolami

Primeri in kontrole so imeli enako mediano števila predpisanih opioidov (0), razlika pa je bila v deležu stanovalcev s predpisanimi opioidi in sicer jih je prejelo 48 % primerov in 30 % kontrol. Povezava predpisa opioida s primeri je bila **statistično značilna** ($\chi^2(2, N=209)=5,242, p=0,022$). Rezultati se ujemajo z metaanalizo, ki je pokazala relativno tveganje RR za zlom 1,38 pri jemanju opioidov (44). V naši raziskavi je bil med opioidi najpogosteje predpisan tramadol, ki je predstavljal 4,5 % vseh predpisanih učinkovin pri primerih in 2,5 % pri kontrolah. V britanski raziskavi starostnic, ki so doživele zlom pri padcu, kot alternativo tramadolu predlagajo transdermalni buprenorfin (58). Ostali opioidi skupno so bili predpisani manj pogosto, njihovi deleži so znašali 0,4 % vseh učinkovin pri primerih in 0,6 % pri kontrolah. Kriteriji Priscus pri starostnikih kot alternativo svetujejo uporabo paracetamola oziroma nizkih odmerkov NSAR (npr. ibuprofen). Hkrati avtorji opozarjajo, da je bolnike potrebno pozorno spremljati in uporabiti najmanjši možni odmerek najkrajši možni čas zdravljenja (56).

4.2.7 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta – primerjava med primeri in kontrolami

Ugotovili smo **statistično značilno** povezavo med predpisom AARB in preučevano skupino ($\chi^2(2, N=209)=13,458, p<0,001$), pri čemer so bili AARB pogosteje predpisani v skupini kontrol (42 %) kot pri primerih (17 %). Dobljeni rezultat je v nasprotju z našo prvotno predpostavko, da so ta zdravila pogosteje predpisana pri bolnikih s padcem. Prav tako rezultat ni skladen z literaturnimi podatki, da je jemanje AARB dejavnik tveganja za padce pri starostnikih. V metaanalizi 22 študij so pri starostnikih s predpisanimi AARB dokazali tveganje za padeč OR 1,14 (40). V finski študiji, ki ni bila zajeta v tej metaanalizi, so dokazali še večje tveganje, in sicer OR 2,4 (59). Metaanaliza iz leta 2009 pa je pokazala tveganje za padeč pri uporabi antihipertenzivov 1,26 (OR). Pri tem je bilo pri jemanju diuretikov OR 1,03 in pri jemanju AARB 1,14 (40). Avtorji v raziskavah zaključujejo, da je vzrok za zvišano tveganje za padce pri jemanju antihipertenzivov najverjetneje povezan z NU zniževanja krvnega tlaka, kot je npr. omotica (59). Možno je, da so imeli stanovalci skupine primerov v naši raziskavi boljši nadzor krvnega tlaka stanovalcev ter posledično optimizirano antihipertenzivno terapijo, vendar pa nismo mogli dostopati do protokolov zdravstvene oskrbe v DSO, da bi lahko ta potencialni vpliv podrobneje analizirali.

4.3 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Pri stanovalcih smo s podatkovno bazo Lexicom pregledali njihovo terapijo in preverili potencialne interakcij med zdravili. Med vsemi odkritimi interakcijami smo nato izbrali tiste, ki lahko v primeru, da se klinično izrazijo, povzročijo padec.

4.3.1 Skupina primerov

V skupini primerov smo **skupno** zaznali 611 potencialnih interakcij X in D, od tega 498 v terapiji stanovalcev DSO Tezno in 113 v terapiji stanovalcev DSO Idila. 48 % vseh interakcij pri primerih smo izbrali kot **potencialno nevarne za padec**. Kot je prikazano v preglednici XI, so imeli stanovalci DSO Tezno povprečno več potencialno nevarnih interakcij kot v DSO Idila na primer.

Preglednica XI: Primerjava števila in deleža interakcij v DSO Tezno in DSO Idila. Ob mediani sta podani najnižja in najvišja vrednost spremenljivke.

	DSO TEZNO	DSO IDILA
Število vseh odkritih interakcij	498	113
Mediana vseh odkritih interakcij	4 (0-19)	1 (0-12)
Število odkritih interakcij, ki lahko povzročijo padec	231	60
Mediana interakcij, ki lahko povzročijo padec	2 (0-9)	1 (0-5)
Število interakcij X, ki lahko povzročijo padec	17	1
Mediana interakcij X, ki lahko povzročijo padec	0 (0-3)	0 (0-1)
Delež interakcij X, ki lahko povzročijo padec, med vsemi odkritimi interakcijami X	49 %	17 %
Delež primerov z odkritimi interakcijami X	9 %	10 %
Število vseh interakcij D, ki lahko povzročijo padec	214	59
Mediana interakcij D, ki lahko povzročijo padec	1,5 (0-7)	1 (0-5)
Delež D interakcij, ki lahko povzročijo padec, med vsemi odkritimi interakcijami D	50 %	53 %
Delež primerov z odkritimi interakcijami D	68 %	58 %

Prevladovale so interakcije tipa D. Podatki o pojavnosti interakcij so bili skladni s pričakovanji glede na literaturne vire. Ti navajajo pojav potencialnih interakcij pri 100 % bolnikov, ki prejema 7 zdravil ali več. V raziskavi je velika večina stanovalcev prejela več kot 6 zdravil (85 % primerov in 96 % kontrol) (24).

4.3.2 Interakcije – skupina kontrol in primerjava s primeri

Vse odkrite potencialne interakcije:

V skupini kontrol smo skupno zabeležili 153 potencialnih interakcij. Tako primeri kot kontrole so imeli mediano potencialnih interakcij 1, med skupinami **ni bilo statistično značilne razlike** v številu vseh potencialnih interakcij (Mann-Whitneyev U test; $U=3396,0$; $p=0,117$). Pri potencialnih interakcijah X sta imeli obe skupini mediano 0 in med skupinama **ni bilo statistično značilne razlike** v številu interakcij X (Mann-Whitneyev U test; $U=3759,0$; $p=0,361$). Dokazali smo **statistično značilno povezavo** med prisotnostjo katere koli potencialne interakcije (X ali D) in padcem ($X^2(2, N=209)=4,033$, $p=0,045$). Rezultat je predvsem posledica visokega deleža primerov z interakcijo D, zato je bila tudi povezava odkrite potencialne interakcije D s padcem **statistično značilna** ($X^2(2, N=209)=4,974$, $p=0,026$). Mediana potencialnih interakcij D je bila pri primerih in kontrolah 1. V tem primeru se tudi nakazuje značilna razlika v številu interakcij D med skupinama (Mann-Whitneyev U test; $U=3396$; $p=0,051$). Predpostavljena razloga za razlike med primeri in kontrolami sta različna praksa predpisovanja zdravil zaradi drugega specialista družinske medicine in različna obolevnost stanovalcev obeh DSO.

Izbrane interakcije:

42 % vseh interakcij pri kontrolah in 48 % pri primerih smo izbrali kot **potencialno nevarne za padec**. Odkrite so bile pri 60 % kontrol in 66 % primerov. Kljub večjemu deležu primerov z odkrito izbrano interakcijo v primerjavi s kontrolami povezava s padci ($X^2(2, N=209)=0,606$, $p=0,436$) **ni bila statistično značilna**. Mediana celokupnega števila izbranih interakcij (X in D) je bila v obeh skupinah 1, razlika v številu interakcij med skupinama **ni bila statistično značilna** (Mann-Whitneyev test; $U=3335,6$; $p=0,077$). Podoben rezultat smo dobili pri izbranih interakcijah X. Pri enaki mediani števila interakcij X pri primerih in kontrolah (0) razlika v številu interakcij med skupinama **ni bila statistično značilna** (Mann-Whitneyev test; $U=3928,5$; $p=0,802$), prav tako ne povezava med deležem stanovalcev z interakcijo X in padcem ($X^2(2, N=209)=0,066$, $p=0,798$). Primeri so imeli enako tudi mediano izbranih interakcij D kot kontrole (1), pri čemer je bila razlika v številu izbranih interakcij D s padcem statistično **mejna** (Mann-Whitneyev U test; $U=3335,5$; $p=0,053$). Tako nismo potrdili hipoteze o višjem številu interakcij, ki zvečajo tveganje za padec, pri stanovalcih skupine primerov, vendar mejni rezultati kažejo na potencialen vpliv števila izbranih interakcij D. Povzeti so v preglednici XII.

Preglednica XII: Primerjava števila in deleža interakcij v skupinah kontrol in primerov. Ob mediani sta podani najnižja in najvišja vrednost spremenljivke.

	KONTROLE	PRIMERI
Število vseh odkritih interakcij	153	611
Mediana vseh odkritih interakcij	3 (0-19)	3 (0-19)
Število odkritih interakcij, ki lahko povzročijo padec	64	291
Mediana interakcij, ki lahko povzročijo padec	1 (0-6)	1 (0-9)
Število interakcij X, ki lahko povzročijo padec	6	18
Mediana interakcij X, ki lahko povzročijo padec	0 (0-2)	0 (0-3)
Delež interakcij X, ki lahko povzročijo padec, med vsemi odkritimi interakcijami X	40 %	47 %
Delež primerov oz. kontrol z odkritimi interakcijami X, ki lahko povzročijo padec	10 %	9 %
Število interakcij D, ki lahko povzročijo padec	58	273
Mediana interakcij D, ki lahko povzročijo padec	1 (0-6)	1 (0-7)
Delež interakcij D, ki lahko povzročijo padec, med vsemi odkritimi interakcijami D	42 %	52 %
Delež primerov oz. kontrol z odkritimi interakcijami D, ki lahko povzročijo padec	58 %	65 %

4.3.3 Farmakokinetične/farmakodinamične interakcije

Med prepoznanimi interakcijami, ki lahko povzročijo padec, so bile vse interakcije X v skupini primerov farmakodinamične. Med interakcijami D je bilo 83 % farmakodinamičnih interakcij in 15 % farmakokinetičnih interakcij, pri 2 % pa mehanizem ni poznan. Tudi pri kontrolah so bile vse interakcije X farmakodinamične. Pri interakcijah D je bilo 83 % farmakodinamičnih interakcij, 16 % farmakokinetičnih interakcij in 1 % interakcij z neznanim mehanizmom. Razlog za visok delež farmakodinamičnih interakcij v raziskavi je verjetno specifična terapija starostnikov, npr. velika uporaba psihofarmakov s sedativnim delovanjem, katerih učinek je lahko aditiven. Interakcijam se v splošnem lahko izognemo z zamenjavo enega izmed zdravil, ki vstopajo v interakcijo, z drugim zdravilom, ki ima ugodnejši farmakodinamični oziroma farmakokinetični profil, ali pa s spremembo odmerjanja katerega izmed zdravil.

4.3.4 Najpogostejše interakcije, ki zvišajo tveganje za padec

Najpogostejša interakcija X pri primerih je bila karbamazepin – tramadol, ki je predstavljala 28,6 % vseh interakcij X pri primerih. Vse odkrite interakcije X so prikazane

v preglednici XIII. Pri kontrolah je bila najpogostejša interakcija X bisoprolol – rivastigmin, ki je predstavljala 50 % odkritih interakcij.

Preglednica XIII: Vse odkrite interakcije X pri primerih in kontrolah

Primeri				Kontrole			
Odkrite interakcije X			Število	Odkrite interakcije X			Število
karbamazepin – tramadol			6	bisoprolol – rivastigmin			3
bisoprolol – rivastigmin			3	ipratropij (inhalacije) – kvetiapin			1
ipratropij (inhalacije) – kvetiapin	–		3	ipratropij (inhalacije) – risperidon			1
ipratropij (inhalacije) – risperidon	–		2	ipratropij (inhalacije) – glikopironij			1
ipratropij (inhalacije) – klozapin	–		2	/			
ipratropij (inhalacije) – loratadin	–		2	/			
pindolol – rivastigmin			1	/			
ipratropij (inhalacije) – solifenacin	–		1	/			
metoklopramid – kvetiapin			1	/			

V preglednici XIV je predstavljeno najpogostejših 5 interakcij D pri kontrolah in primerih. Najpogostejša interakcija je bila med tramadolom in zolpidemom. Vse interakcije v preglednici so farmakodinamične interakcije z zolpidemom in so posledica sinergističnega zaviranja CZS.

Preglednica XIV: Najpogostejših 5 interakcij D pri primerih in kontrolah

Primeri		Kontrole	
Najpogostejše interakcije D	Delež med vsemi D interakcijami	Najpogostejše interakcije D	Delež med vsemi D interakcijami
tramadol - zolpidem	16,1 %	tramadol - zolpidem	14,8 %
lorazepam - zolpidem	7,7 %	lorazepam - zolpidem	11,5 %
mirtazapin - zolpidem	7,3 %	bromazepam - zolpidem	8,2 %
alprazolam - zolpidem	5,1 %	kvetiapin - zolpidem	6,6 %
tizanidin - zolpidem	5,1 %	mirtazapin - zolpidem	4,9 %

4.3.5 Mehanizmi odkritih interakcij

Glede na mehanizem smo interakcije, ki lahko povzročijo padec, razvrstili v 6 skupin.

Zaviranje CZS

Pri sočasnem jemanju zdravil, ki zavirajo delovanje (CŽS), je lahko ta učinek prekomerno izražen. To ima za posledico motnje vseh funkcij CŽS, kot so motorične sposobnosti, koordinacija in ravnotežje, in lahko vodi v padec. Učinek je bolj izražen ob uvedbi novega zdravila, ki zavira CŽS, ali ob zvišanju odmerkov teh zdravil (60, 61). V raziskavi smo odkrili 1 takšno interakcijo tipa X in 43 različnih interakcij tipa D. V preglednici XV so prikazane vse interakcije X in najpogostejše interakcije D, ki so se pojavile pri vsaj 15 primerih oz. kontrolah, vse odkrite interakcije s tem mehanizmom pa so predstavljene v Prilogi 6.

Preglednica XV: Interakcije z zaviralnim delovanjem na CŽS - vse odkrite interakcije X in najpogostejše interakcije D*

Interakcije X	Število - primeri		Število - kontrole		Mehanizem interakcije FK/FD
karbamazepin – tramadol	6		0		FD
Interakcije D	Število - primeri	Delež med vsemi D interakcijami - primeri	Število - kontrole	Delež med vsemi D interakcijami - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
tramadol – zolpidem	44	18,7 %	9	17,3 %	FD
lorazepam – zolpidem	21	8,9 %	7	13,5 %	FD
mirtazapin – zolpidem	20	8,5 %	3	5,8 %	FD
alprazolam – zolpidem	14	6,0 %	2	3,8 %	FD
zolpidem – tizanidin	14	6,0 %	1	1,9 %	FD
kvetiapin – zolpidem	11	4,7 %	4	7,7 %	FD
risperidon – zolpidem	13	5,5%	2	3,8 %	FD

*celoten seznam odkritih interakcij se nahaja v Prilogi 6.

V raziskavi je bila odkrita interakcija X med tramadolom in karbamazepinom, ki se je ponovila pri 6 primerih. Tramadol je učinkovina z mešanim delovanjem na opioidne

receptorje in serotoninski sistem. Je agonist na opioidnih μ -receptorjih, zavira privzem serotonina in noradrenalina v presinaptični nevron ter deluje kot antagonist na 5-hidroksitriptaminskih receptorjih (5-HT_{2C}) za serotonin. Preko zaviranja noradrenergičnih in serotonergičnih poti zavira tudi delovanje CŽS. Ob sočasnem jemanju karbamazepina, ki zavira CŽS preko večih poti, lahko pride do sinergističnega učinka, pojava zgoraj navedenih simptomov in padca (predvsem preko sinergističnega delovanja v serotonergičnem sistemu) (49, 62).

Najpogostejša interakcija D v raziskavi je bila interakcija med tramadolom in zolpidemom, ki se je ponovila pri 44 primerih in 9 kontrolah. Do padca kot posledice interakcije lahko pride, če bolnik ob tramadolu prejema zolpidem, ki zavira CŽS preko svojega delovanja na receptorje GABA-A (pomembna je predvsem vezava na alfa₁ GABA-A receptorje). Podoben mehanizem interakcije lahko nastopi v primeru, če bolnik ob zolpidemu prejema druga zdravila, ki zavirajo CŽS, npr. benzodiazepine, ki prav tako zavirajo CŽS preko delovanja na receptorje GABA-A (sinergizem). Mirtazapin, kvetiapin in risperidon zavirajo CŽS predvsem preko zaviralnega delovanja na histaminergične receptorje H₁. Enak mehanizem velja tudi za loratadin, ki sicer deluje predvsem kot periferni antihistaminik, v določenem obsegu pa lahko preide tudi krvnomožgansko pregrado in deluje na histaminergične receptorje v možganih. Navedenim interakcijam se je mogoče izogniti z zamenjavo analgetika (npr. metamizola v primeru tramadola) ali sedativa (npr. baldrijanovi produkti ali sedativni antidepresivi) (49, 56).

Zaviranje kardiovaskularnega sistema

Sočasno jemanje zdravil, ki zavirajo kardiovaskularni sistem, lahko povzroči znižanje krvnega tlaka. To lahko povzroči simptome kot so omotičnost, vrtoglavica in sinkopa in lahko vodi v padec. V raziskavi smo odkrili 2 različni interakciji tipa X in 8 različnih interakcij tipa D. Navedene so v preglednici XVI.

Preglednica XVI: Odkrite interakcije z zaviralnim delovanjem na kardiovaskularni sistem

Interakcije X	Število – primeri	Število - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
bisoprolol – rivastigmin	3	3	FD
pindolol – rivastigmin	1	0	FD
Interakcije D			
mirtazapin – tizanidin	10	0	FK
perindopril – indapamid	3	0	FD
metoprolol – sertralin	2	0	FK
propranolol – tizanidin	2	0	FK
bisoprolol – tizanidin	0	1	FD
karvedilol – tizanidin	1	0	FD
ranitidin – tizanidin	0	1	FK
sertralin – tizanidin	0	1	FK

Rivastigmin je zaviralec encimov acetilholinesteraze in butirilholinesteraze. Pri jemanju se lahko pojavi bradikardija, kar zniža krvni tlak. V primeru sočasnega jemanja AARB, kot sta bisoprolol in pindolol, lahko pride do sinergističnega znižanja srčne frekvence, kar lahko vodi v omedlevico in lahko povzroči padec. Odkrili smo dve različni interakciji X s tem mehanizmom (49, 59).

Tizanidin je mišični relaksant z delovanjem na adrenergične receptorje (alfa₂ agonist). Med pogoste NU tizanidina spadata znižanje srčne frekvence in krvnega tlaka. Ob sočasnem jemanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev, kot sta bisoprolol in karvedilol, ter drugih zdravil, ki zavirajo kardiovaskularni sistem (npr. mirtazapin), lahko pride do sinergističnega znižanja krvnega tlaka. Odkrili smo 2 različni interakciji D s tem mehanizmom, ki sta se pojavili pri 1 primeru in 1 kontroli. Podobno sinergistično znižujeta tlak tudi diuretik Henleyeve zanke indapamid in zaviralec angiotenzinske konvertaze perindopril. To interakcijo kategorije D smo odkrili pri 3 primerih (49, 59).

V primeru sočasnega jemanja mirtazapina in tizanidina se lahko zvišajo plazemske koncentracije slednjega. Mirtazapin je namreč v Lexicompu naveden kot šibek inhibitor citokroma CYP1A2, preko katerega se tizanidin presnavlja. Posledično se lahko učinki

tizanidina (vključno z znižanjem krvnega tlaka in frekvence) močnejše izrazijo. Omenjeno interakcijo smo odkrili pri 10 primerih. Enak mehanizem velja tudi pri sočasnem jemanju tizanidina s propranololom, ranitidinom ali sertralinom, kar smo zaznali pri 2 primerih in 2 kontrolah. Pri sočasnem jemanju sertralina in metoprolola se lahko zviša plazemska koncentracija (in s tem učinki) metoprolola, najverjetneje zaradi inhibicije citokroma CYP2D6 s sertralinom. Interakcijo smo zaznali pri 2 primerih. Navedenim interakcijam se je mogoče izogniti predvsem z ustrezno počasno titracijo rivastigmina in AARB ter spremljanjem krvnega tlaka pri bolniku. Glede na številne interakcije tizanidina bi bilo pri proučevanih stanovalcih smiselno preveriti ustreznost uporabe tizanidina, odmerke in se odločiti za morebitno zamenjavo učinkovine (49, 63).

Antiholinergično delovanje

Sočasno jemanje dveh zdravil, ki zavirata delovanje holinergičnega sistema, lahko privede do naslednjih simptomov in znakov: suha koža in sluznice, razširjene zenice, zvišana telesna temperatura, zvišan krvni tlak, delirij, kognitivne težave, zmanjšano izločanje urina ter zaprtje. Bolniki lahko doživijo padec predvsem zaradi pojava spremenjenega mentalnega statusa, miokloničnih krčev in tremorja (49). V raziskavi smo odkrili 6 različnih interakcij tipa X s tem mehanizmom, ki so se skupno pojavile pri 10 primerih in 3 kontrolah in so povzete v preglednici XVII. Interakcij D s tem mehanizmom nismo odkrili.

Preglednica XVII: Odkrite interakcije z antiholinergičnim delovanjem

Interakcije X	Število – primeri	Število - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
ipratropij (inhalacije) – kvetiapin	3	1	FD
ipratropij (inhalacije) – risperidon	2	1	FD
ipratropij (inhalacije) – klozapin	2	0	FD
ipratropij (inhalacije) – loratadin	2	0	FD
ipratropij (inhalacije) – glikopironij	0	1	FD
ipratropij (inhalacije) – solifenacin	1	0	FD

Ipratropij (v obliki ipratropijevega bromida) se v obliki inhalacijske raztopine uporablja za lajšanje simptomov kroničnih obstruktivnih dihalnih motenj, kot sta bronhialna astma in kronični bronhitis. Njegov bronhodilatatorni učinek je posledica zaviranja muskarinskih receptorjev M₃, v manjšem deležu pa deluje tudi na druge muskarinske receptorje. Običajni odmerki ipratropija v obliki pršila so nizki (20-40 µg 3-4 x na dan). Nekateri stanovalci so v naši raziskavi sočasno prejeli kvetiapin, risperidon, glikopironij, loratadin ali solifenacin. Vse našete učinkovine delujejo zaviralno na razne podtipne muskarinskih receptorjev. Do klinično izražene interakcije lahko pride predvsem v primeru večjega obsega absorpcije ipratropijevega bromida ob hkratnih visokih odmerkih drugih antiholinergičnih zdravil. To je še posebej verjetno pri hospitaliziranih bolnikih, ki ipratropij akutno prejemajo v nebulizirani obliki v višjih odmerkih. Posledično se navedene antiholinergične interakcije redko klinično izrazijo (npr. interakcija 0,05 mg ipratropija v razpršilu s 25 mg kvetiapina). Izogniti se jim je mogoče z izbiro drugega bronhodilatatorja (npr. salbutamol) in/ali psihofarmaka (npr. trazodon namesto 25 mg kvetiapina ali mirtazapin 15 mg namesto 25 mg kvetiapina). Interakciji s solifenacinom se je mogoče izogniti z izbiro drugega zdravila iz te skupine, npr. darifenacina. Tovrstna zamenjava je opisana v literaturi in je privedla do odprave delirija in halucinacij zaradi solifenacina. Razlog je verjetno manjši obseg prehoda darifenacina v CZS in s tem manjša verjetnost centralnih učinkov, ki so posledica blokade muskarinskih receptorjev (64). Tovrstne zamenjave, izvedene z ustreznim skrbnim načrtovanjem farmakoterapije, so posebej pomembne pri bolnikih z duševnimi motnjami, ki so povezane s holineričnim sistemom. Primer sta Alzheimerjeva demenca in Parkinsonova bolezen, ki sta pogosti pri stanovalcih DSO (64).

Zaviranje dopaminergičnega sistema

Sočasno jemanje dveh zdravil, ki zavirata delovanje dopaminergičnega sistema, lahko privede do pojava ekstrapiramidnih simptomov, kot so npr. akatizija, diskinezija in tardivna diskinezija, kar lahko vodi v padec zaradi motoričnih motenj (49). Odkrili smo eno takšno interakcijo tipa X med metoklopramidom in kvetiapinom, prikazano v preglednici XVIII. Izogniti se ji je mogoče predvsem z uporabo drugega antiemetika namesto metoklopramida. Ta interakcija lahko zmanjša učinkovitost antiipsihotikov, a v primeru kvetiapina je zaradi njegovega širokospektralnega receptorskega delovanja manj verjetno, da se bo interakcija klinično izrazila (65).

Preglednica XVIII: Odkrite interakcije z zaviralnim delovanjem na dopaminergični sistem

Interakcije X	Število – primeri	Število – kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
metoklopramid – kvetiapin	1	0	FD
Interakcije D			
levodopa – kvetiapin	2	1	FD
levodopa – železo	2	0	FK

Jemanje levodope skupaj z zdravili, ki lahko zmanjšajo njen učinek, lahko privede do slabše kontrole Parkinsonove bolezni. Tudi to lahko vodi v poslabšanje motoričnih motenj in posledično v padec. Odkrili smo 2 različni interakciji tipa D s tem mehanizmom. Ob hkratnem jemanju levodope z železom lahko pride do manjše absorpcije levodope zaradi nastanka kompleksov (farmakokinetična interakcija). Tej interakciji se je mogoče izogniti predvsem s časovnim zamikom odmerjanja levodope in/ali železa (49, 66). Ob sočasnem jemanju kvetiapina lahko ta zmanjša učinkovitost levodope zaradi farmakodinamičnega antagonizma. Levodopa je zdravilo, ki se v telesu pretvori v dopamin in tako zvišuje njegove koncentracije v CŽS, kvetiapin pa zavira številne dopaminske receptorje D₁, D₂, D₃ in D₄ (čeprav v manjšem obsegu kot večina drugih antipsihotikov). Bolniki s Parkinsonovo boleznijo imajo pogosto tudi številna sočasna obolenja, kot so vedenjski simptomi in demenca. To lahko vodi do povečanega nemira, ki ga je pogosto potrebno zdraviti z antipsihotiki. Učinkovini izbora za to sta klopazapin in kvetiapin. V tem primeru je zdravljenje ustrezno kljub navedenih potencialnim interakcijam, bolnike pa je treba spremljati in po potrebi prilagoditi odmerke levodope (67). Opisane interakcije D so predstavljene v preglednici XVIII.

Zvišano serotonergično delovanje

Pri sočasnem jemanju zdravil, ki zvišujejo delovanje serotoninskega sistema, lahko pride do pojava simptomov agitacije, zmedenosti, zmanjšane koordinacije gibov, mišične rigidnosti in zvišanega krvnega tlaka. Vse naštetu lahko povzroči padec pri bolniku. V nekaterih primerih lahko pride tudi do pojava t.i. serotoninskega sindroma, ki je stanje

visoke telesne temperature, epileptičnih krčev in aritmije ter lahko vodi v nezavest in smrt. V raziskavi smo odkrili 3 različne interakcije tipa D s takšnim mehanizmom, predstavljene v preglednici XIX.

Preglednica XIX: Odkrite interakcije, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema

Interakcije D	Število – primeri	Število - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
sertralin – trazodon	8	2	FD
metoklopramid – sertralin	1	1	FD
escitalopram – trazodon	0	1	FD

Sertralin in escitalopram sta antidepresiva, ki delujeta predvsem preko zaviranja ponovnega privzema serotonina (SSRI). Sočasno jemanje trazodona, ki prav tako zavira ponovni privzem serotonina, dodatno pa zavira še serotoninske receptorje predvsem 5-HT_{2A}, lahko privede do zvišane koncentracije serotonina v telesu (49). Trazodon je primerno zdravilo pri starostnikih, saj ni uvrščeno na nobeno listo neprimernih zdravil za starostnike. V nizkih odmerkih (50-150 mg) je bupropion najbolj pogosto kombiniran antidepresiv s SSRI, saj odpravlja morebitno nespečnost zaradi jemanja SSRI (68). Pojav opisane interakcije je verjeten predvsem pri višjih odmerkih trazodona (nad 150 mg na dan) (49). Podoben mehanizem interakcije velja za sočasno jemanje sertralina in metoklopramida. Slednji je antiemetik z agonističnim delovanjem na serotoninske receptorje 5-HT₄ in antagonističnim delovanjem na serotoninske receptorje 5-HT₃. Interakcija je manj verjetna zaradi običajno kratkotrajnega jemanja antiemetikov, povsem pa se ji lahko izognemo predvsem z drugo izbiro antiemetika.

Zniževanje krvnega sladkorja

Sočasno jemanje zdravil, ki znižujejo krvni sladkor, lahko vodi v hipoglikemijo. Ta lahko preko zaviralnega delovanja na CŽS povzroči simptome, kot so omotičnost, zmanjšana zavest in posledično padec (49, 69). V raziskavi smo odkrili različne 3 interakcije tipa D s tem mehanizmom, predstavljene v preglednici XX.

Preglednica XX: Odkrite interakcije, ki znižujejo krvni sladkor

Interakcije D	Število – primeri	Število - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
gliklazid – vildagliptin	3	0	FD
insulin – vildagliptin	3	0	FD
gliklazid – linagliptin	0	1	FD

Gliklazid znižuje krvni sladkor preko receptorjev v trebušni slinavki, kjer spodbuja izločanje insulina v krvni obtok. Vildagliptin in linagliptin znižujeta krvni sladkor preko inhibicije encima dipeptilpeptidaze 4, kar posledično privede do večjega izločanja insulina in manjšega izločanja glukagona. Insulin nato niža krvni sladkor predvsem preko večjega privzema v tarčna tkiva. Sočasno jemanje navedenih zdravil lahko privede do sinergističnega znižanja krvnega sladkorja (49). Spremljanje koncentracije glukoze v krvi je zelo pomembno pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo, še posebej pa to velja pri starostnikih, ki so v splošnem bolj občutljivi na spremembe krvnega sladkorja. Starostniki pogosto tudi niso zmožni izvajati samostojnih meritev, zato je v DSO zelo pomembno, da za to poskrbi osebje (70).

Vpliv na trdnost kosti

Pri sočasnem jemanju zdravil iz skupine bisfosfonatov in železa lahko pride do kelacije in manjše absorpcije obeh zdravil (farmakokinetična interakcija). Posledično se lahko zmanjša trdnost kosti, kar lahko vodi v padec. Starostniki z osteoporozo imajo ob padcu večje tveganje za zlome kosti (49, 71). V raziskavi smo odkrili eno interakcijo tipa D pri dveh primerih, prikazano v preglednici XXI.

Preglednica XXI: Odkrite interakcije, ki zmanjšujejo trdnost kosti

Interakcije tipa D	Število – primeri	Število - kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
alendronska kislina – železo	2	0	FK

Polivalentni ioni vplivajo na absorpcijo alendronata, klodronata, ibadronata, etidronata, risedronata, tiludronata, ne pa tudi pamidronata in zoledronske kisline. Nekateri povzetki

temeljnih značilnosti zdravila bisfosfonatov opozarjajo zgolj pred sočasnim jemanjem kalcija in magnezija, nekatera pa omenjajo tudi specifično interakcijo z železovimi ioni (72, 73). Tem interakcijam se lahko izognemo z ustreznim časovnim zamikom pri odmerjanju zdravil.

4.5 PREDNOSTI IN OMEJITVE RAZISKAVE

V raziskavi smo pridobili nove podatke o povezavi med padci in predpisovanjem zdravil v DSO, saj je bilo v Sloveniji izvedeno zelo malo tovrstnih raziskav. Dobljeni rezultati kažejo na pomembne skupine zdravil in interakcij, ki zahtevajo dodatno pozornosti pri klinični obravnavi starostnikov v DSO. Predstavljeni so ugotovljeni vplivi posameznih dejavnikov, predlagane pa so tudi klinične intervencije. Rezultati lahko služijo tudi kot podlaga za načrtovanje nadaljnjih raziskav na tem področju.

Naša raziskava ima tudi nekaj omejitev:

Omejitve zasnove raziskave

Raziskava, ki smo jo izvedli, je bila retrospektivna. Posledično se s stanovalci nismo mogli pogovoriti o okoliščinah njihovega padca ali pridobiti anamneze zdravljenja z zdravili. Prav tako je bila raziskava neintervencijska. Tako ni bilo možno preveriti, ali bi morebitne intervencije, zasnovane na podlagi rezultatov te raziskave, spremenile želene izide zdravljenja z zdravili.

Omejitve populacije stanovalcev

Glavno omejitev predstavljajo razlike med skupino primerov in skupino kontrol, saj je bilo v skupino kontrol vključenih skoraj dvakrat manj stanovalcev, zato nismo uspeli vsakega primera povezati z ustreznim parom iz kontrol. Manjše število kontrol je posledica pomanjkanja število stanovalcev DSO, ki zadoščajo vključitvenim kriterijem. Skupina primerov je vsebovala stanovalce iz dveh različnih domov, DSO Tezno in DSO Idila. Pri proučevanju njihove terapije smo odkrili razlike v vzorcih predpisovanja zdravil. V skupini primerov je bila razlika v številu zdravil na primer med DSO statistično značilna, zaradi česar je bila skupina primerov manj homogena. Skupino kontrol so predstavljali zgolj stanovalci DSO Tezno, zato je bilo težko ovrednotiti pomembnost te razlike pri izračunu

rtveganj za padec. Dodatna omejitev je bila razlika v starosti, saj so bile kontrole značilno mlajše od primerov (Priloga 2).

Omejitve dokumentacije

Omejitev je predstavljala tudi pridobljena domska dokumentacija, ki je bila v nekaterih primerih nepopolna, a v danem trenutku edina možna. Pri izpisu terapije ni bilo razvidno, kdaj so stanovalci prejeli določena zdravila. To nas je zanimalo predvsem zaradi ocene klinične pomembnosti nekaterih interakcij. Primer je interakcija med alendronsko kislino in železom, ki smo jo prepoznali kot potencialno nevarno za padec. Interakcija je klinično nepomembna, kadar bolnik zdravili prejme v razmiku dveh ur. Dodatno za nekatera zdravila ni bil naveden datum uvedbe terapije (npr. zaviralci protonske črpalke, ki imajo pogosto omejeno trajanje zdravljenja). To je pomembno pri interpretaciji nekaterih farmakokinetičnih interakcij. Tako nas npr. pri indukciji jetrnih citokromov zanima, ali se je ta že izrazila v polni meri.

Zabeležena je bila le predpisana terapija na recept. Tako nismo imeli podatkov o tem, ali so stanovalci prejeli tudi zdravila brez recepta, prehranska dopolnila ali kakšne zdravilne rastline, ki imajo določen potencial, da vstopajo v interakcije z redno terapijo stanovalcev. Nekatera zdravila brez recepta lahko imajo pri starostnikih hipnotičen učinek (npr. kodein) ali pa vplivajo na absorpcijo drugih zdravil (npr. antacidi). Pri zdravilnih rastlinah in prehranskih dopolnilih lahko jemanje baldrijana povzroči dodatno zaviranje CŽS in hipnotičen učinek, jemanje zelenega čaja lahko privede do slabše absorpcije alendronata, jemanje šentjanževke pa lahko preko indukcije citokromov in glikoproteina P vpliva na farmakokinetiko številnih učinkovin (74).

V dokumentaciji razen opisa padcev tudi ni bilo zabeleženo, ali so se pri stanovalcih izrazili NUZ ali interakcije med zdravili, kot sta npr. sedacija ali antiholinergični učinki. Tako smo težko sklepali na delež klinično izraženih NUZ oz. interakcij, kar bi nam dalo boljše razumevanje pri izdelavi napovednega modela padcev, zato smo se osredotočili na potencialne interakcije in modeliranje opustili.

Omejitve podatkovne baze Lexicomp

Iskalnik interakcij v času izvedbe raziskave ni vseboval določenih učinkovin. Tako nismo mogli preveriti njihovega potencialnega vpliva na delovanje drugih učinkovin. Manjkajoče učinkovine so bile biperiden, donepezil, glikvidon, klometiazol, klopmamid, medazepam,

promazin, tietilperazin, zofenopril. Prav tako nismo uspeli najti zdravila Kreon®, ki vsebuje prebavne encime amilazo, lipazo in proteazo. Navedena zdravila so predstavljala 1 % vseh predpisanih učinkovin pri primerih in 0,6 % vseh predpisanih učinkovin pri kontrolah. Baza Lexicomp se je dnevno posodabljala. Nekatere učinkovine so bile tako kasneje dodane v bazo, spreminjala pa se je tudi stopnja pomembnosti odkritih interakcij. Ta je bila pomembna zaradi vključitvenih kriterijev naše raziskave, saj smo se osredotočili na interakcije X in D. Pri izvedbi raziskave smo upoštevali stanje baze Lexicomp na datum, naveden v poglavju 3. Metode.

5. SKLEPI

- Stanovalci, ki so doživeli padec, so bili v primerjavi s kontrolami značilno starejši (t-test za neodvisna vzorca; $p < 0,001$). Povezava spola stanovalcev s padcem ni bila značilna (X^2 test; $p = 0,559$).
- Med skupinama primerov in kontrol ni bilo značilnih razlik v številu vseh predpisanih zdravil in razlik v celokupnem številu predpisanih zdravil, za katere smo ocenili, da zvišajo tveganje za padec. (Mann-Whitneyev U test; $p = 0,864$ oz. $p = 0,101$).
- V skupini primerov padcev je bil višji delež stanovalcev s predpisanimi antidepresivi in opiodi kot pri kontrolah. Povezava s padcem je bila značilna za obe skupini zdravil (X^2 test; $p = 0,009$ oz. $p = 0,022$). Predpis antidepresiva in opioda smo tako opredelili kot ločena dejavnika tveganja za padec starostnikov v DSO. Stanovalce z omenjenima skupinama zdravil je treba pozorno spremljati, jemanje zdravil pa omejiti na najnižji odmerek za najkrajši možni čas.
- Kontrole so imele značilno višji delež stanovalcev s predpisom AARB kot primeri (X^2 test; $p < 0,001$). Glede na zasnovano raziskavo smo imeli premalo podatkov, da bi predpis AARB opredelili kot dejavnik, ki zmanjšuje tveganje za padec starostnikov.
- Dokazali smo značilno povezavo med padci in prisotnostjo potencialne X oz. D interakcije (X^2 test; $p = 0,045$). Vzrok za to je predvsem višje število odkritih interakcij stopnje D pri primerih kot pri kontrolah. Povezava med padci in prisotnostjo potencialne interakcije D je bila značilna (X^2 test; $p = 0,026$), medtem ko je bilo med skupinama statistično neznačilna, a mejna razlika v številu teh interakcij (Mann-Whitneyev U test; $p = 0,051$). Tako smo pojav katerekoli potencialne interakcije in pojav potencialne interakcije D opredelili kot dejavnika tveganja za padec starostnikov v DSO. Zdravila lahko vstopajo v interakcije preko številnih (odkritih in neodkritih) mehanizmov, zato na podlagi rezultatov zaključujemo, da je potrebno raziskati možnosti intervencij za zmanjševanje najpogostejših in klinično najpomembnejših interakcij pri starostnikih.
- Pri izbranih interakcijah, ki lahko povzročijo padec, nismo dokazali statistične povezave s padci (X^2 test; $p = 0,436$). V skupini primerov smo odkrili višje število interakcij D, ki lahko povzročijo padec, pri čemer je bila vrednost statističnega testa

razlik v številu mejna (Mann-Whitneyev U test; $p=0,053$). To nakazuje potrebi po nadaljnjih raziskavah o vplivu izbranih skupin interakcij na padec pri starostnikih.

6. VIRI IN LITERATURA

1. Ramovš J. Staranje v Sloveniji - raziskava o potrebah, zmožnostih in stališčih nad 50 let starih prebivalcev Slovenije. Ljubljana: Inštitut Antona Trstenjaka; 2013
2. Barbara K, Štrukelj AK. Gerontopsihiatrija - izziv in priložnost sodobnega časa. 5 psihogeriatrično srečanje; Zreče. Ljubljana: Spominčica - Slovensko združenje za pomoč pri demenci, konferenčni zbornik; 2008
3. Hudakova A, Hornakova A. Mobility and quality of life in elderly and geriatric patients. *International Journal of Nursing and Midwifery* 2011;3(7):81-5
4. Statistični urad RS. [citirano 14. 11. 2016] Dosegljivo na: www.stat.si
5. Eurostat. 2016 [citirano 14. 11. 2016]. Dosegljivo na: <http://ec.europa.eu/eurostat>.
6. Skupnost socialnih zavodov Slovenije. Splošno o domovih in posebnih zavodih [citirano 12. 11. 2016]. Dosegljivo na: <http://www.ssz-slo.si/splosno-o-domovih-in-posebnih-zavodih>
7. Bitar K, Greenwood-Van Meerveld B, Saad R et al. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2011;23(6):490-501
8. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British journal of clinical pharmacology* 2004;57(1):6-14
9. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental gerontology* 2003;38(8):843-53.
10. Welling PG. Interactions affecting drug absorption. *Clinical pharmacokinetics* 1984;9(5):404-34
11. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clinical pharmacokinetics* 1998;34(5):359-73
12. Cornu P, Steurbaut S, Šostarič S, et al. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *International journal of clinical pharmacy* 2014;36(3):519-25
13. Ministrstvo za zdravje. Resolucija o nacionalnem programu o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje 2015 [citirano 12. 11. 2016]. Dosegljivo na:

- http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javna_razprava_2015/Resolucija_o_nac_programu_prehrane_in_in_tel_dejavnosti_jan_2015.pdf
14. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M et al. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics* 2017;68:135-42
 15. Zakon o zdravilih, Uradni list RS, št. 17/14, 17/14 (2014)
 16. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *The Annals of pharmacotherapy* 2008;42(7):1017-25
 17. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal medicine journal* 2001;31(4):199-205
 18. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Archives of internal medicine* 2001 22;161(19):2317-23
 19. Gurwitz JH, Field TS, Judge J et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *The American journal of medicine* 2005;118(3):251-8
 20. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *European journal of clinical pharmacology* 2008;64(2):183-99
 21. Viktil KK, Blix HS, Moger TA. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British journal of clinical pharmacology* 2007;63(2):187-95
 22. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *Journal of gerontological nursing* 2005;31(9):4-11
 23. Patterson SM, Hughes C, Kerse N. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 16(5):CD008165
 24. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical reviews in oncology/hematology* 2003;48(2):133-43
 25. Mrhar A. Od potencialnih do ugotovljenih klinično pomembnih interakcij med zdravili. 2 slovensko srečanje o klinični farmakologiji; Ljubljana: Sekcija za klinično toksikologijo SZD; 2014
 26. Palleria C, Di Paolo A, Giofre C et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2013;18(7):601-10

27. Vourvahis M, Kashuba AD. Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):888-909
28. Premuš Marušič A, Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku splošne bolnišnice Murska Sobota. *Zdravstveno varstvo*. 2010 (49):189-201
29. Vasle A, Landekar N, Mrhar A. Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili. *Farmaceutski vestnik* 2014 (3):240-6
30. Commodore DI. Falls in the elderly population: a look at incidence, risks, healthcare costs, and preventive strategies. *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses* 1995;20(2):84-9
31. Todd C SD. What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, Health Evidence Network 2004
32. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2016: World Health Organization [citirano 14. 11. 2016]. Dosegljivo na: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
33. NIJZ. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015 Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015
34. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs & aging* 2012 01;29(5):359-76
35. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999;47(1):30-9
36. OECD. Health at a Glance 2015: OECD Publishing. [citirano 14. 11. 2016]. Dosegljivo na: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm>
37. Thapa PB, Gideon P, Cost TW et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *The New England journal of medicine* 1998;339(13):875-82
38. Arfken CL, Wilson JG, Aronson SM. Retrospective review of selective serotonin reuptake inhibitors and falling in older nursing home residents. *International psychogeriatrics* 2001;13(1):85-91

39. de Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Therapeutic advances in drug safety* 2013;4(4):147-54
40. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine* 2009;169(21):1952-60
41. Hien le TT, Cumming RG, Cameron ID et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53(8):1290-5
42. Mehta S, Chen H, Johnson ML et al Risk of falls and fractures in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *Drugs & aging* 2010;27(10):815-29
43. Fraser LA, Liu K, Naylor KL et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: a population-based cohort study. *JAMA internal medicine* 2015;175(3):450-2
44. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug safety* 2007;30(2):171-84
45. Buckeridge D, Huang A, Hanley J et al. Risk of injury associated with opioid use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;58(9):1664-70
46. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999;47(7):850-3
47. WHO. ATC/DDD Index 2017. [citirano 2. 1. 2017]. Dosegljivo na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
48. Sciences VAP. Comparison of benzodiazepines [citirano 14. 11. 2016]. Dosegljivo na: <http://www.vhpharmsci.com/vhformulary/tools/benzodiazepines-comparison.htm>
49. WoltersKluwer. Lexicomp Online [citirano 2016 1. 12. 2016]. Dosegljivo na: online.lexi.com/
50. WoltersKluwer. Lexicomp Online User Guide. [citirano 2016 1. 12. 2016]. Dosegljivo na: online.lexi.com/

51. Hartholt KA, van Beeck EF, Polinder S et al. Societal consequences of falls in the older population: injuries, healthcare costs, and long-term reduced quality of life. *The Journal of trauma* 2011;71(3):748-53
52. Stevens JA, Sogolow ED. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*. 2005;11(2):115-9
53. Darowski A, Chambers SA, Chambers DJ. Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs & aging* 2009;26(5):381-94
54. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2005;30(2):173-8
55. Torstensson M, Hansen AH, Leth-Moller K et al. Danish register-based study on the association between specific cardiovascular drugs and fragility fractures. *BMJ open* 2015;5(12):e009522
56. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Arzteblatt international* 2010;107(31-32):543-51
57. Salzman C, Shader RI, Greenblatt DJ et al. Long v short half-life benzodiazepines in the elderly. Kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam. *Archives of general psychiatry*. 1983;40(3):293-7
58. Hirst A, Knight C, Hirst M et al. Tramadol and the risk of fracture in an elderly female population: a cost utility assessment with comparison to transdermal buprenorphine. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2016;17(2):217-27
59. Koski K, Luukinen H, Laippala P et al. Physiological factors and medications as predictors of injurious falls by elderly people: a prospective population-based study. *Age and ageing* 1996;25(1):29-38
60. Krka dd. Helex 0,5 mg tablete, povzetek glavnih značilnosti zdravila [10. 2. 2017]. Dosegljivo na:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/400EB5DD909FA532C12579C2003F55F2/\\$File/s-015412.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/400EB5DD909FA532C12579C2003F55F2/$File/s-015412.pdf)
61. MedaPharma GmbH & Co. KG. Edluar 10 mg podjezične tablete, povzetek glavnih značilnosti zdravila [10. 2. 2017]. Dosegljivo na:

- [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6AAE9A1CCC4122BEC1257B1B0004EA27/\\$File/s-017107.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6AAE9A1CCC4122BEC1257B1B0004EA27/$File/s-017107.pdf)
62. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry*. 2009;6(4):17-21
 63. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M et al. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76(6):598-606
 64. Štuhec M. Solifenacin-induced delirium and hallucinations. *General hospital psychiatry* 2013;35(6):682 e3-4
 65. Lek dd. Kvelux 100 mg filmsko obložene tablete, povzetek glavnih značilnosti zdravila. [citirano: 10. 2. 2017]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A81B3514C418C3EC12579EC001FFDC2/\\$File/a-017945.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A81B3514C418C3EC12579EC001FFDC2/$File/a-017945.pdf)
 66. Roche d.o.o. Madopar 100 mg/25 mg tablete, povzetek glavnih značilnosti zdravila. [citirano: 10. 2. 2017]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6FC0245DF2740584C12579C2003F4F50/\\$File/s-012124.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6FC0245DF2740584C12579C2003F4F50/$File/s-012124.pdf)
 67. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *The Annals of pharmacotherapy* 2017;1060028017703992
 68. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed: Cambridge University Press; 2013
 69. Kachroo S, Kawabata H, Colilla S et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(3):243-53
 70. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L, Morley JE. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging and disease*. Mar 2015;6(2):156-67
 71. Perell KL, Nelson A, Goldman RL et al. Fall risk assessment measures: an analytic review. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 200;56(12):M761-6

72. Roche Registration Limited. Bonviva 150 mg filmsko obložene tablete, povzetek temeljnih značilnosti zdravila [citirano: 10. 2. 2017]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf
73. Generics UK Ltd. Alenax 70 mg tablete, povzetek temeljnih značilnosti zdravila [citirano: 10. 2. 2017]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7494D700B043003DC12579C2003F658C/\\$File/s-013794.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7494D700B043003DC12579C2003F658C/$File/s-013794.pdf)
74. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(6):515-25

7. PRILOGE

7.1 Priloga 1: Ocena etičnosti predloga 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 zdravi, 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,

Prilagodil:
Tone Žakelj

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

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

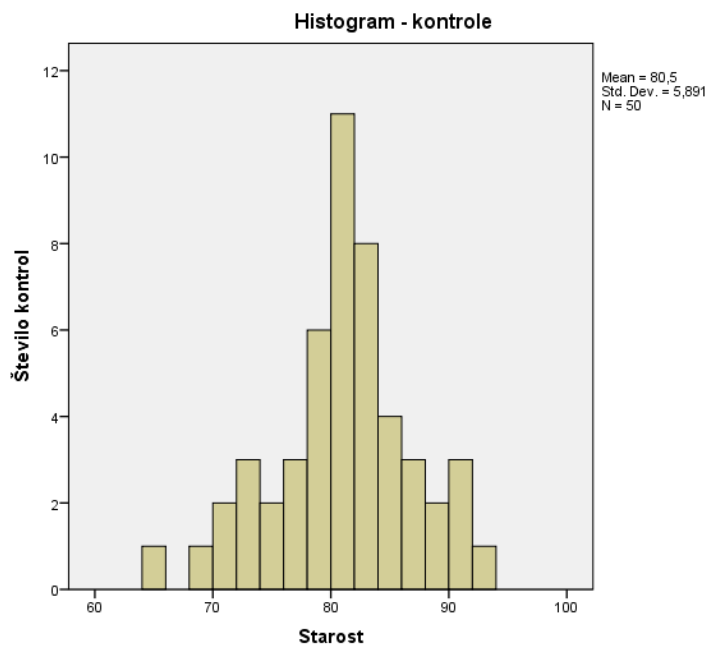
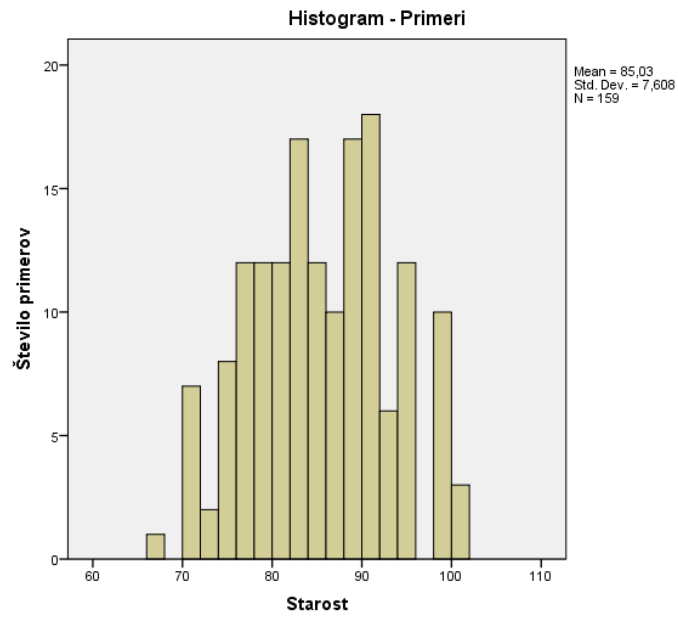
dr. Božidar Voljč, dr. med.
predsednik KME

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 "oskrbovavec".

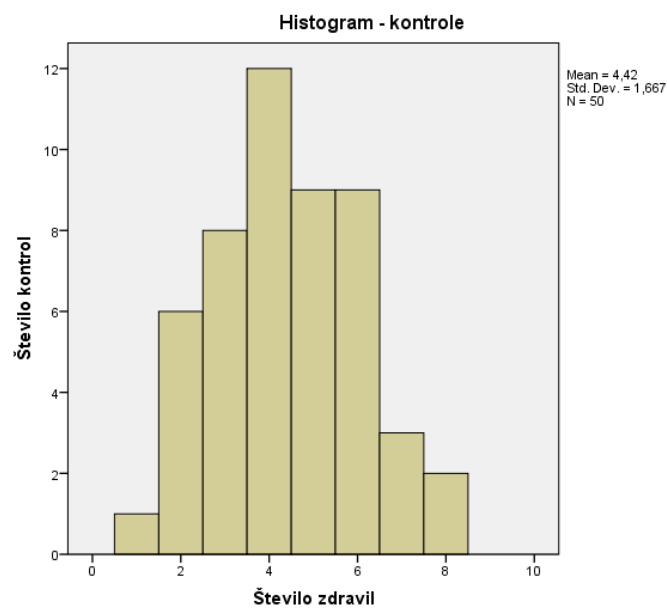
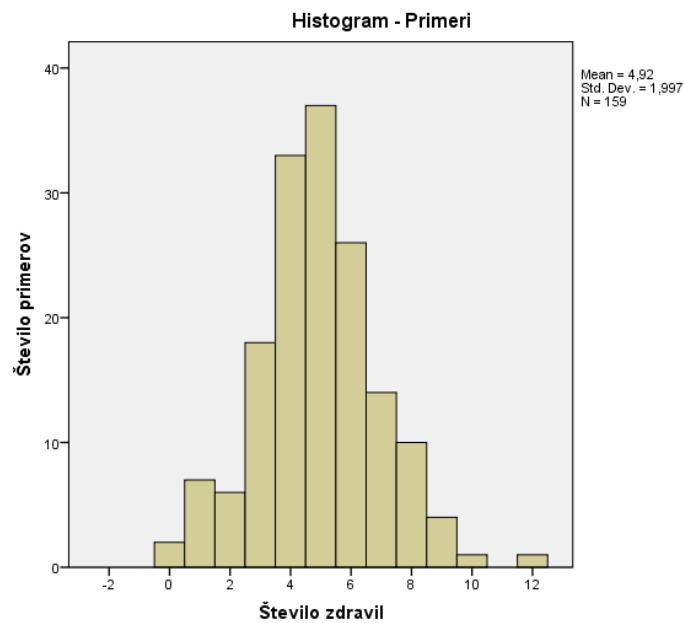
7.2 Priloga 2: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za starost (primeri, kontrole)

Shapiro-Wilkov test		N primerov/kontrol	p
Starost	Primeri	159	0,074
	Kontrole	50	0,422



7.3 Priloga 3: Rezultati Shapiro-Wilkovega testa normalnosti porazdelitve vzorca za število zdravil, ki zvečajo tveganje za padeč (primeri, kontrole)

Shapiro-Wilkov test		N	p
Število zdravil	Primeri	159	0,001
	Kontrole	50	0,089



7.4 Priloga 4: Rezultati χ^2 testa povezave med padci in predpisom posamezne skupine zdravil

χ^2 test		Predpis zdravila	Brez predpisa	p
Anksiolitiki, hipnotiki in sedativi	Primeri	135	24	0,291
	Kontrole	40	10	
Diuretiki	Primeri	101	58	0,402
	Kontrole	35	15	
Antidepresivi	Primeri	106	53	0,009
	Kontrole	23	27	
Zdravila z delovanjem na RAS*	Primeri	104	55	0,855
	Kontrole	32	18	
Opioidi	Primeri	77	82	0,022
	Kontrole	15	35	
Antipsihotiki	Primeri	55	104	0,258
	Kontrole	13	37	
AARB**	Primeri	27	132	<0,001
	Kontrole	21	29	
Zaviralci kalcijevih kanalčkov	Primeri	36	123	0,925
	Kontrole	11	39	

*renin-angiotenzinski sistem

** antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

7.5 Priloga 5: Rezultati χ^2 testa povezave med padci in predpisom posameznih skupin anksiolitikov, hipnotikov in sedativov

χ^2 test		Predpis zdravila	Brez predpisa	p
		Predpis kratko- ali dolgodelujuče učinkovine	Primeri	
	Kontrole	40	10	
Predpis kratkodelujoče učinkovine	Primeri	116	43	0,884
	Kontrole	37	13	
Predpis dolgodelujuče učinkovine	Primeri	23	136	0,660
	Kontrole	6	44	

7.6 Priloga 6: Seznam vseh odkritih potencialnih interakcij z zaviralnim delovanjem na CŽS

Interakcije X	Število – primeri	Število – kontrole	Mehanizem interakcije FK/FD
karbamazepin – tramadol	6	0	FD
Interakcije D			
tramadol – zolpidem	44	9	FD
lorazepam – zolpidem	21	7	FD
mirtazapin – zolpidem	20	3	FD
alprazolam – zolpidem	14	2	FD
zolpidem – tizanidin	14	1	FD
kvetiapin – zolpidem	11	4	FD
risperidon – zolpidem	13	2	FD
bromazepam – zolpidem	9	5	FD
diazepam – zolpidem	10	2	FD
furosemid – risperidon	10	1	ni znano
mirtazapin – tramadol	10	1	FD
cinazirin – zolpidem	7	0	FD
karbamazepin - sertralin	4	2	FK
bromazepam – klozapin	5	0	FD
loratadin – zolpidem	4	0	FD
klonazepam – klozapin	4	0	FD
klozapin – lorazepam	4	0	FD
lorazepam – valproat	4	0	FK
pregabalin – zolpidem	4	0	FD
entakapon – zolpidem	2	1	FD
lamotrigin – zolpidem	2	1	FD
oksikodon – zolpidem	3	0	FD
cetirizin – zolpidem	0	2	FD
fentanil – mirtazapin	1	1	FD
karbamazepin – kvetiapin	1	1	FK

klozapin – zolpidem	2	0	FD
levodopa – zolpidem	1	1	FD
mirtazapin – paroksetin	0	2	FK
karbamazepin – klaritromicin	1	0	FK
escitalopram – omeprazol	0	1	FK
fentanil – nilotinib	0	1	FK
fentanil – zolpidem	0	1	FD
karbamazepin – escitalopram	1	0	FK
klonazepam – zolpidem	1	0	FD
levodopa – tapentadol	1	0	FD
midazolam – zolpidem	1	0	FD
morfin – zolpidem	0	1	FD
oksazepam – zolpidem	1	0	FD
paliperidon – zolpidem	1	0	FD
risperidon – tramadol	1	0	FD
sulpirid – zolpidem	1	0	FD
tramadol – tapentadol	1	0	FD
zolpidem – zuklopentiksol	1	0	FD