

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dora Božek

POVEZANOST POVEĆANOG RIZIKA OD PADOVA S PRIMJENOM ODREĐENIH
SKUPINA LIJEKOVA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc.Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 4. lipnja 2018.godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, predpovjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc.Petra Turčić

2. Izv.prof.dr.sc.Lidija Bach-Rojecky

3. Doc.dr.sc.Miroslav Herceg

Rad ima 70 listova.

Predgovor

Ovaj rad, izrađen pod mentorstvom izv.prof.dr.sc.Lidije Bach-Rojecky, predan je na ocjenu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

Zahvaljujem se mentorici, izv.prof.dr.sc.Lidiji Bach-Rojecky na ukazanom povjerenju, pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

Od srca hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je ukazati na rastući problem povezanosti padova s primjenom određenih skupina lijekova u osoba starije životne dobi. Prikazani su najvažniji znanstveni radovi vezani za područje ovog istraživanja, a opisani su i pretpostavljeni mehanizmi koji doprinose povećanom riziku od padova za određene skupine lijekova. Raspravljane su mjere kojima se mogu smanjiti rizici od padova u osoba starije životne dobi.

Materijal/Ispitanici i metode

Pretraživana je literatura u bibliografskim bazama prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Proučavani su na analitički i kritički način pregledni članci, meta-analize, originalni znanstveni radovi, opisi slučajeva, te stručni radovi relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada.

Rezultati

Udio osoba starije životne dobi u svijetu je u stalnom porastu, a padovi predstavljaju vodeći uzrok ozljeda, hospitalizacije i smrti među njima, pri čemu je primjena određenih skupina lijekova jedan od najvažnijih čimbenika rizika. Pretraživanjem bibliografskih baza nađen je velik broj studija koje su ispitivale povezanost primjene lijekova s rizikom od padova i prijeloma, kao najvažnije posljedice padova. Budući da se studije razlikuju s obzirom na dizajn, uključne i isključne kriterije, praćene parametre i čimbenike koji mogu utjecati na primarne ishode, rezultati su često nejednoznačni i kontradiktorni, bez jasnih zaključaka i preporuka. Skupine lijekova za koje postoje nedvojbeni dokazi da povećavaju rizik od pada su benzodiazepini, antidepresivi i antipsihotici, a kao osnovni mehanizam u pozadini ističe se

sedacija, konfuzija i otežana motorna koordinacija pacijenata. Za lijekove iz skupine antikolinergika i antihipertenziva rezultati nisu jednoznačni. Ovim radom naglašena je potreba za revidiranjem terapije u osoba starije životne dobi, uz procjenu koristi primjene spomenutih skupina lijekova u odnosu na rizik od padova i posljedičnih prijeloma.

Zaključak

Ljekarnici imaju vrlo važnu ulogu unutar zdravstvenih sustava koji skrbe o osobama starije životne dobi, a njihova uloga u sprječavanju padova može se očitovati kroz sudjelovanje u pregledu terapije i uočavanju mogućih medikacijskih pogrešaka, te u savjetovanju pacijenata o izbjegavanju i/ili smanjenju rizika od padova. Implementiranje strategija za smanjenje rizika od padova može značajno pozitivno utjecati na kvalitetu života uz smanjenje morbiditeta, kao i na ukupne izravne i neizravne troškove liječenja osoba starije životne dobi.

SUMMARY

Objectives

The aim of this work is to point to the growing problem of a connection between falls and the use of certain groups of medications among elderly individuals. The most important scientific papers related to this field of study are presented, and the presumed mechanisms are described that contribute to an increased risk of falls with use of a given group of drugs. Measures have been discussed to reduce the risk of falls in older persons.

Material/Patients and methods

A search was made in bibliographic databases according to research topic, research subject, authors, and journals. Studies were made in an analytic and critical manner of review articles, meta-analyses, original research papers, descriptions of cases, and technical papers relevant to the issues of this specialist work.

Results

The proportion of elderly people in the world is steadily increasing, and falls are the leading cause of injury, hospitalization, and death among them, with the use of certain medication groups being one of the most important risk factors. Bibliographic searches have uncovered a large number of studies that investigated the association between the use of drugs with the risk of falls and fractures, as the most important consequence of falls. Since the studies differ in terms of design, inclusion and exclusion criteria, observed parameters, and factors that may affect the primary outcomes, the results are often uneven and contradictory, without clear conclusions and recommendations. The drug groups for which there is undeniable evidence of increased risk of fall are benzodiazepines, antidepressants, and antipsychotics, and the

underlying mechanism in the background involves the sedation, confusion, and impaired motor coordination of patients. The results are not definitive for drugs from the group of anticholinergics and antihypertensives. This work emphasizes the need to revise therapy in elderly individuals, with full assessment of the benefits of the use of these drugs in relation to the risk of falls and consequent fractures.

Conclusion

Pharmacists play a very important role in health care systems for elderly individuals, and their role in preventing falls can be manifested through participation in a review of therapies and detection of possible medication errors, as well as in counseling patients on avoiding and/or reducing their risk of falling. Implementing strategies to reduce the risk of falls can have a significant positive impact on the quality of life, with a reduction of morbidity, as well as the total direct and indirect costs of treating the elderly.

SADRŽAJ

1. Uvod i pregled područja istraživanja.....	1
1.1. Specifičnosti starije životne dobi.....	1
1.2. Promjene u farmakodinamici i farmakokinetici.....	2
1.3. Neprikladnost lijekova u osoba starije životne dobi.....	8
1.5. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani.....	8
1.6. Padovi kao događaj.....	9
1.7. Povezanost politerapije i padova.....	10
1.8. Pregled literature.....	11
2. Cilj istraživanja.....	20
3. Materijali i metode.....	21
3.1. Lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav.....	21
3.1.1. Anksiolitici, derivati benzodiazepina.....	21
3.1.1.1. Mehanizam djelovanja benzodiazepina.....	24
3.1.2. Antipsihotici.....	28
3.1.2.1. Mehanizam djelovanja antipsihotika.....	30
3.1.3. Antidepresivi.....	34
3.1.3.1. Mehanizam djelovanja antidepresiva.....	40
3.1.4. Antikolinergički lijekovi.....	43

3.1.4.1. Mehanizam djelovanja antikolinergičkih lijekova.....	44
3.2. Antihipertenzivi.....	45
4. Rasprava.....	50
4.1. Važnost optimizacije terapije.....	50
5. Zaključak.....	52
5.1. Uloga farmaceuta u smanjenju rizika od pada kao neželjene posljedice primjene neprikladnih lijekova.....	52
6. Literatura.....	55
7. Životopis.....	61

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pod pojmom „starije osobe“ podrazumijevamo sve osobe u dobi od 65 godina i starije. Zahvaljujući porastu općeg životnog standarda i unaprjeđenju zdravstvene zaštite, u razvijenim zemljama produžio se životni vijek, a time je porastao udio starijih osoba u cjelokupnoj populaciji. Prema popisu stanovništva iz 2016. godine udio osoba starijih od 65 godina u Europskoj uniji (EU) dosegao je 19.2%, a predviđa se da će se do 2080.godine povećati na 29.1%(1).

Ljudi starije životne dobi vrlo su specifična i osjetljiva dobna skupina, čije progresivno povećanje udjela bitno utječe na zdravstvenu, ekonomsku, socijalnu, obrazovnu i gospodarsku strukturu pučanstva. Iako je napretkom medicine i znanosti postignut značajan produžetak očekivane životne dobi, ovakav demografski trend ujedno je i veliki izazov za europske sustave zdravstvene i socijalne skrbi.

1.1.Specifičnosti starije životne dobi

Prema opće prihvaćenim demografskim kriterijima odnosno klasifikaciji Ujedinjenih naroda, kao početak starije dobi uzima se dobna granica od 65 godina. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije starost dijelimo na raniju (65 do 74 godine), srednju (75 do 84 godine) i duboku starost (85 i više godina). Starenje i starost se jasno razlikuju; dok starenje predstavlja prirodan i ireverzibilan fiziološki proces, koji u različitim ljudima napreduje različitom brzinom, sama starost predstavlja određeno životno razdoblje povezano s kronološkom dobi (2).

Starije osobe najčešće boluju od kroničnih bolesti i vrlo često od više takvih bolesti u isto vrijeme (komorbiditeti). Kao posljedica toga, najčešća medicinska intervencija u populaciji starijih osoba jest propisivanje lijekova, što često dovodi do politerapije a nerijetko i polipragmazije. Politerapija je vrlo česta pojava u liječenju starijih osoba, a u literaturi je

definirana kao istodobna primjena više od 4 lijekova. Polipragmazija podrazumijeva nesvršishodno i nekritičko propisivanje većeg broja lijekova (6 ili više) istom bolesniku (3).

Zbog politerapije i polipragmazije česte su medikacijske pogreške iz kojih mogu proizaći brojni terapijski problemi, poput većeg rizika od neželjenih i štetnih učinaka, interakcija i sl. Osobe starije dobi osjetljivije su na učinke lijekova od mlađe populacije iz više razloga.

Razlozi mogu biti:

-Veća učestalost kroničnih bolesti i komorbiditeta što posljedično vodi ka politerapiji i polipragmaziji;

-Fiziološke promjene povezane sa starenjem koje utječu na farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova;

-Povećana osjetljivost na neželjene učinke lijekova uslijed smanjenje mogućnosti prilagodbe starog organizma;

-Nedostatak kliničkih studija na ispitanicima starije životne dobi zbog čega je doziranje lijekova neprecizno, nuspojave nesigurne, a učinkovitost upitna (4).

1.2.Promjene u farmakodinamici i farmakokinetici

Farmakokinetika opisuje sudbinu lijeka u organizmu, a odnosi se na procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. Ovi farmakokinetički procesi određuju koncentraciju lijeka u plazmi, kao i na mjestu djelovanja, u ovisnosti o vremenu te utječu na konačno farmakološko djelovanje lijeka. Farmakokinetički procesi mijenjaju se kao posljedica fiziološkog starenja organizma (Tablica 1). Najznačajnije su pritom promjene u farmakokinetici lijekova koje su posljedica smanjenog bubrežnog i jetrenog klirensa ili povećanje volumena distribucije za lijekove topive u lipidima.

Apsorpcija lijekova

Proces apsorpcije lijeka u osoba starije životne dobi promijenjen je zbog smanjenja apsorptivne površine tankog crijeva, kao i povišenja želučanog pH. Također, sam proces pražnjenja crijeva je usporen. Navedeno može utjecati na vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije lijeka u krvi i time do odgođenog djelovanja lijeka (5).

Distribucija lijekova

Starenjem se ukupna tjelesna voda smanjuje za 10-20%, a udio masnog tkiva u organizmu se povećava. Kao posljedica takvih promjena, lijekovi koji su topivi u vodi imat će manji volumen distribucije, odnosno njihova koncentracija u plazmi bit će povećana. S druge strane, lijekovi topivi u mastima imat će veći volumen raspodjele što za posljedicu ima duže vrijeme polueliminacije (primjerice, benzodiazepini). Proteini plazme se blago snizuju, a hipoalbuminemija može dovesti do povećane koncentracije slobodnog-nevezanog lijeka u plazmi. To može biti značajno u slučaju lijekova s uskom terapijskom širinom, kao što su varfarin, digoksin, fenitoin...(5).

Jetreni metabolizam

Starenjem se smanjuje metabolizam prvog prolaska kroz jetru. Razlog ovome je smanjenje jetrene mase kao i smanjenje protoka krvi kroz jetru. Također, smanjuje se aktivnost enzimskog sustava u jetri. Sukladno tome, bioraspoloživost lijekova koji imaju izražen metabolizam prvog prolaska kroz jetru se značajno povećava (primjerice, nitrati, propranolol, nifedipin). Suprotno tome, pro-lijekovi koji se aktiviraju prilikom prolaska kroz jetru (primjerice, klopidogrel), mogu imati smanjen klinički učinak (5).

Renalna eliminacija

Bubrežna masa, a posljedično i broj nefrona smanjuje se starenjem organizma. Također, dolazi do smanjenog protoka krvi kroz bubrege i smanjenja glomerularne filtracije. Budući da istovremeno dolazi do smanjenja mišićne mase, ovo smanjenje glomerularne filtracije neće posljedično dovesti do porasta kreatinina u plazmi. Možemo zaključiti kako klirens kreatinina kod starijih osoba nije pouzdan indikator bubrežne funkcije. Posljedica navedenih promjena u funkciji bubrega je smanjeno izlučivanje lijekova koji se eliminiraju putem bubrega. Ovo je osobito klinički značajno za one lijekove koji imaju uski terapijski indeks (npr. digoksin) (5).

Tablica 1. Fiziološke promjene koje prate starenje i mogući utjecaj na farmakokinetiku (6)

Farmakokinetika	Promjena	Razlog promjene	Klinički značaj	Primjeri lijekova
Apsorpcija	Može biti usporena, ali bioraspoloživost uglavnom ostaje nepromijenjena	Smanjena funkcija želuca i crijeva, kao i protok krvi kroz crijeva	Mali	
Distribucija	Volumen distribucije hidrofilnih lijekova je smanjen, a lipofilnih povećan	Smanjenje mišićne mase i porast udjela masnog tkiva starenjem	Važno za neke lijekove	Vankomicin, amiodaron, diazepam i flunitrazepam mogu imati povećan $t_{1/2}$. Lijekovi topivi u vodi poput digoksina i litija imaju veće koncentracije u plazmi i kraći $t_{1/2}$.
Metabolizam	Jetreni metabolizam može biti smanjen	Smanjen protok krvi kroz jetru i jetrena masa	Važno za nekoliko lijekova	Amlodipin, diltiazem, ropirinol i teofilin
Eliminacija	Smanjena renalna eliminacija	Smanjenje razine glomerularne filtracije	Vrlo važno	Digoksin, gabapentin, glipizid i hidroklorotiazid

Farmakodinamičke promjene odnose se na promijenjenu, u većini slučajeva, povećanu osjetljivost na određene skupine lijekova kao što su antikoagulansi, lijekovi za bolesti kardiovaskularnog sustava i lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav (SŽS). Starenje je povezano sa strukturnim i neurokemijskim promjenama u SŽS-u. Kao posljedica povećane propusnosti krvno-moždane barijere, mozak starijih osoba izložen je većim koncentracijama lijekova. To često rezultira pojavom konfuzije, dezorijentacije, nemira, pretjerane sedacije i

depresije kod primjene lijekova koji djeluju u SŽS-u, poput antipsihotika, antikolinergika i benzodiazepina (6).

Promjene u farmakodinamici ne utječu samo na učinkovitost lijekova, već i na njihove neželjene učinke i toksičnost. Kada govorimo o utjecaju starenja na farmakodinamske promjene, tada možemo reći da uglavnom postoji povećanje osjetljivosti na lijekove (Tablica 2). Ista koncentracija lijeka u plazmi kod starije osobe može biti povezana s većim rizikom od neželjenih učinaka u odnosu na mlađu osobu.

Tablica 2. Primjer farmakodinamskih promjena kod osoba starije dobi (7)

Lijek	Farmakodinamički učinak	Promjene povezane sa dobi
Benzodiazepini	Sedacija, povećan rizik od pada, paradoksalna ekscitacija	Povećan
Diltiazem	Snjiženje krvnog tlaka	Povećan
Levodopa	Neželjeni učinci ovisni o dozi (delirijum, diskinezija)	Povećan
Morfin	Analgezija, depresija disanja	Povećan
Varfarin/Fenprokumon	Antikoagulacija	Povećan
Teofilin	Bronhodilatacija	Smanjen
NSAID, uključujući inhibitore COX-2	Oštećenje bubrega	Povećan

1.3. Neprikladnost lijekova u osoba starije životne dobi

Starija životna dob povezana je s komorbiditetima kao i s promijenjenom farmakodinamikom i farmakokinetikom lijekova, kao što je prethodno opisano. Zbog svega navedenog, mnogi lijekovi su neprikladni za starije osobe zbog njihovih farmakoloških učinaka i potencijalnih nuspojava. Pri tome, mnoge nuspojave vrlo je teško razlikovati od simptoma same bolesti koje pacijent već ima ili ih je razvio, zbog čega mnogi lijekovi mogu povećati rizik od

komplikacija, primjerice padova, koje osobito pogađaju starije osobe. Lijekovi kod kojih rizik primjene nadilazi očekivane koristi u starijih osoba, a koji mogu biti zamijenjeni lijekovima koji se bolje podnose, zovemo potencijalno neprikladnim lijekovima (8).

Potencijalno neprikladne lijekove (engl. *potentially inappropriate medication*-PIM) smatra se potencijalno štetnim za starije osobe temeljeno na njihovim farmakološkim učincima, prijašnjim istraživanjima, spoznajama i iskustvima. Potencijalno neprikladan lijek može postati neprikladnim ukoliko rizik njegove primjene nadmašuje koristi, a nakon što su u obzir uzete i sve medicinske okolnosti određenog pacijenta. Propisivanje neprikladnih lijekova je vrlo važan problem, kojeg je moguće spriječiti.

Prema istraživanju provedenom u SAD-u na ukupno 493971 ispitanika, 49 % hospitaliziranih bolesnika primalo je barem jedan neodgovarajući lijek prema Beersovim kriterijima (opisano u nastavku), a 6 % primalo je tri ili više takvih lijekova (9).

Upotreba lijekova općenito se smatra primjerenom onda kada je korist njihove primjene veća od potencijalnih rizika. Budući da su osobe starije životne dobi podložnije razvoju nuspojava, napravljena je lista lijekova kako bi pomogla kliničarima da izbjegavaju primjenu upravo onih lijekova čiji je rizik primjene veći od koristi.

Najpoznatija takva lista prvi put je izdana 1991. godine od strane gerijatra Mark Beersa, po kojem je i dobila ime. Nakon prvotne objave, nekoliko je puta ažurirana, a najnoviju verziju objavilo je u studenom 2015. godine Američko gerijatrijsko udruženje za lijekove dostupne na američkom tržištu. Prema ovim kriterijima ukupno 53 lijeka i/ili skupine lijekova podijeljeni su u 3 kategorije:

1. neprikladni za primjenu u starijih
2. neprikladni za primjenu u starijih pri određenim bolestima i stanjima
3. mogu se upotrijebiti uz oprez (8).

PRISCUS lista nastala je u Njemačkoj za lijekove dostupne na njemačkom tržištu i upotrebljava se kao integralni dio gerijatrijske farmakoterapije.

STOPP i START kriteriji su također izazvali interes među kliničarima budući da su noviji od Beersovih kriterija. STOPP kriterije (engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) razvila je multidisciplinarna skupina sastavljena od irskih gerijatarata, farmakologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite. Ovi kriteriji uključuju i lijekove s međusobnim interakcijama, navode moguće interakcije između lijeka i bolesti, lijekove koji povećavaju rizik od padova i posebno navode problem dupliciranja prilikom propisivanja lijekova. Kriteriji su napravljeni prema organskim sustavima i svaki je kriterij popraćen sažetim objašnjenjem zašto je navedeni lijek potencijalno neodgovarajući. Glavne prednosti STOPP kriterija su uključivanje američkih i europskih lijekova u popis, organizacija i struktura kriterija prema organskim sustavima, jednostavnost i brza detekcija PIM-a. Ovi se kriteriji koriste uz START-kriterije (engl. *Screening Tool to Alert to Right Treatment*) koji posebno ukazuju na ograničavanje propisivanja ili izostavljanje klinički indiciranih lijekova (10).

Uzimajući u obzir Beersove kriterije za SAD i Priscus kriterije za Njemačku, Europski EU (7)- PIM protokol razvijen je od strane stručnjaka iz sedam europskih zemalja i prilagođen je lijekovima dostupnim na području Europske Unije. Prema ovom protokolu 282 lijeka iz 34 terapijske skupine smatraju se potencijalno neprikladnim lijekovima za primjenu kod starijih osoba, pri čemu su neki od lijekova ograničeni dozom, odnosno duljinom trajanja terapije. Također, ova lista potencijalno neprikladnih lijekova sadrži preporuke za prilagodbu doze i terapijske alternative (11).

1.4. Kaskada propisivanja lijekova

Posljedice uzimanja lijekova često su neprepoznate pa se nuspojave tretiraju kao nova bolest ili se objašnjavaju samim procesom starenja, što rezultira propisivanjem dodatnog lijeka umjesto ukidanjem ili smanjenjem doze lijeka odgovornog za nuspojavu. Tada je pacijent u opasnosti od razvoja neželjenih učinaka na novo propisane i često nepotrebne lijekove. Ovdje su najviše tome izložene starije osobe skroničnim bolestima i politerapijom.

Primjeri takvih situacija:

- propisivanje antiparkinsonika za liječenje nuspojava antipsihotika ili metoklopramida
- inhibitori kolinesteraze (npr. donepezil) se često propisuju za simptome demencije, a njihova nuspojava su proljev i inkontinencija. Pogrešno je za liječenje inkontinencije u tom slučaju propisati lijek s antikolinergičkim svojstvima, koji uzrokuju konstipaciju i retenciju urina (12).

1.5. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani

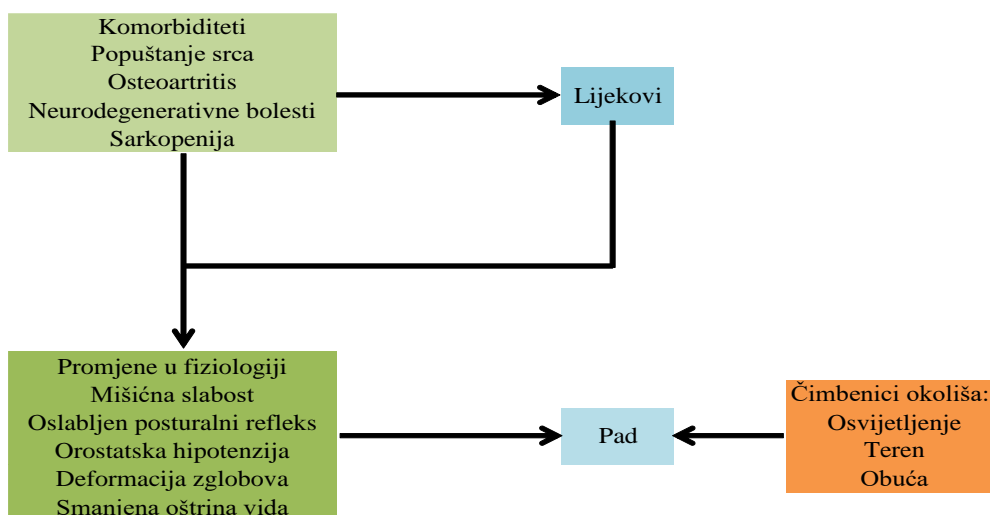
Upotreba biljnih lijekova i dodataka prehrani kod starijih osoba je u stalnom porastu. Prema podacima iz SAD-a 14% starijih osoba uzimalo je bezreceptne lijekove 1998. godine, dok je taj broj za 2010. godinu narastao na 63%. Problem nastaje u tome što kliničari vrlo često ne pitaju pacijente za primjenu takvih pripravaka, a sami pacijenti gotovo nikad ne prijavljuju upotrebu istih. Također, biljni lijekovi i dodaci prehrani mogu stupati u interakcije s lijekovima propisanim na recept i tako dovesti do neželjenih učinaka lijekova, zbog čega je vrlo važno poznavati njihova svojstva, rizike i opasnosti (12).

1.6. Padovi kao događaj

Padovi su vrlo čest događaj kod starijih osoba.

Prema presječnom istraživanju napravljenom na temelju prikupljenih informacija o zdravstvenom stanju, zdravstvenoj zaštiti i zdravstvenim smjernicama stanovnika Kanade, procijenjeno je da u Kanadi svake godine pad doživi 20-30% starijih osoba, a polovica istih će doživjeti još jedan pad u narednoj godini (13). Starenjem se učestalost padova povećava, pri čemu najveći rizik imaju osobe starije od 75 godina.

Padovi su vodeći uzrok smrtonosnih kao i nesmrtonosnih ozljeda i hospitalizacija. 5-10% padova rezultira ozbiljnim ozljedama poput prijeloma, ozljeda glave i ozljeda kože ili sluznice u obliku razderotina. Prijelomi kuka su u 95% slučajeva uzrokovani padom. 20% osoba koje su doživjele prijelom kuka umre u razdoblju od godine dana, a drugih 20% bude hospitalizirano ili smješteno u posebne institucije skrbi. Također, kao posljedica pada, ostaje strah od mogućeg sljedećeg pada što dovodi do smanjene tjelesne aktivnosti, socijalne izolacije i smanjene funkcionalnosti (13).



Slika 1. Mogući razlozi padova u starijih osoba (7).

Lijekovi su najčešći faktor rizika povezan s padovima na koji je moguće utjecati (Slika 1). Prema smjernicama Američkog gerijatrijskog udruženja pacijentima koji su doživjeli pad treba pregledati medikacijsku terapiju i ukoliko je potrebno promijeniti terapiju kako bi se spriječile daljnje mogućnosti pada. Posebna pozornost za ukidanje terapije trebala bi biti usmjerena na starije osobe koje uzimaju 4 i više lijekova kao i one koji uzimaju psihotropne lijekove (14).

1.7. Povezanost politerapije i padova

Lijekovi mogu doprinijeti padovima različitim mehanizmima. Lijekovi mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju, propadanje kognitivnih funkcija, motoričku retardaciju, parkinsonizam, probleme s ravnotežom, vrtoglavice...Primjerice, pacijent koji uzima diuretike može osjetiti snažnu potrebu za mokrenjem i prilikom užurbanog odlaska u kupaonicu, pasti.

Politerapija se također smatra faktorom rizika za padove. U prospektivnoj kohortnoj studiji koju su proveli Richardson i suradnici(15), te u presječnom istraživanju koje su proveli Ziery i suradnici (16), politerapija je povećavala rizik od pada samo ukoliko je jedan od lijekova pripadao onima koji povećavaju rizik od pada (primjerice benzodiazepin).

U posljednje vrijeme istraživanja su usmjerena na pretjeranu primjenu lijekova kao i na primjenu potencijalno neprikladnih lijekova. Beersovi kriteriji koriste se kako bi pomogli identificirati lijekove neprikladne za starije osobe, posebno one lijekove koji povećavaju rizik od padova. Važan korak u smanjenju rizika za pad je ukidanje onog lijeka koji nosi najveći rizik. Posebnu pozornost treba usmjeriti na lijekove koji su uvedeni nedavno u terapiju. Kad identificiramo lijek koji je potencijalno neprikladan, sljedeći korak bi trebao biti smanjivanje doze i/ili potpuno isključivanje lijeka iz terapije. Pritom je vrlo važno razgovarati s pacijentom i educirati ga kako bi razumio rizike i razloge zbog kojih provodimo određene promjene u terapiji i kako bi sam aktivno sudjelovao u ovom procesu.

1.8. Pregled literature

Prema Campbellu (1991) postoji nekoliko načina na koje lijekovi mogu povećati rizik od pada kod osoba starije životne dobi. Najvažniji od njih su sedacija, smanjena ravnoteža i vrijeme reakcije, hipotenzija i parkinsonizam uzrokovan lijekom. Dokazivanje povezanosti primjene određenih lijekova i padova dosada je bilo teško zbog određenih metodoloških problema. Međutim, sada postoje snažni dokazi da je uporaba psihotropnih lijekova, s mogućim izuzetkom benzodiazepina kratkog djelovanja i hipnotika, povezana sa značajnim povećanjem rizika od pada. Dokazi koji povezuju druge skupine lijekova s povećanim rizikom od pada su različiti. Smanjenje rizika od pada uzrokovanih lijekovima zahtjeva pažljivu individualnu prilagodbu terapije i javnozdravstvene kampanje kako bi se osiguralo sigurno propisivanje lijekova osobama starije životne dobi (17).

Kallin i suradnici (18) napravili su presječno istraživanje kako bi istražili predispoziciju i moguće čimbenike koji utječu na pad među osobama starije životne dobi koje žive u ustanovama sa zdravstvenom skrbi. Uključeno je 58 žena i 25 muškaraca, prosječne dobi od 79.6 godina. Stopa incidencije bila je 2.29 padova / osobi na godinu. Antidepresivi (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, SIPPS), oštećen vid i nesposobnost korištenja stepenica bez pomoći bili su samostalno povezani s povećanim rizikom od pada. 28 osoba (53.8%) pretrpjelo je ozljede zbog pada, uključujući 21 prijelom. Smatra se da je 27% padova izazvala akutna bolest, a 8.6% nuspojava lijeka. Akutni simptomi bolesti ili nuspojave lijeka povezani su s 58% padova koji su rezultirali prijelomima. Dok se ne dokaže drugačije, sam pad bi trebalo smatrati mogućim simptomom bolesti ili nuspojavom lijeka. Zaključeno je da upotreba SIPPS predstavlja važan rizičan čimbenik za padove u osoba starije životne dobi.

Povezanost primjene različitih lijekova s padovima i prijelomima predmet je više od 50 observacijskih studija objavljenih nakon 1988.godine. Samo nekoliko studija je bilo ciljano dizajnirano za istraživanje povezanosti upotrebe lijekova i padova, dok je većina imala metodološka ograničenja. Poseban problem su nekontrolirani čimbenici (dob, spol, doza lijeka, politerapija, komorbiditeti...) koji mogu dovesti do zabune i pogrešne interpretacije rezultata. Prema dotada objavljenim podacima, pacijenti koji uzimaju psihotropne lijekove imaju oko dvostruko veći rizik od pada i prijeloma, u usporedbi s osobama koje ne uzimaju ove lijekove. Najjači dokaz je za antidepresive; gotovo je svaka relevantna studija pronašla povezanost s padovima. Utjecaj kratkodjelujućih i dugodjelujućih benzodiazepina, te kardiovaskularnih lijekova na rizik od pada nije se pokazao značajnim (19).

Ray i suradnici su 1987.godine napravili istraživanje (na 1021 bolesnika s prijelomom kuka i 5606 pridruženih kontrola) s ciljem procjene rizika od prijeloma kuka uslijed primjene četiri skupine psihotropnih lijekova. Osobe liječene hipnotikom/anksiolitikom kratkog djelovanja (vrijeme poluživota manje ili jednako 24 sata) nisu imali povećan rizik od prijeloma kuka.

Nasuprot tome, značajno povećani rizik bio je povezan s trenutačnom uporabom hipnotika/anksiolitika duljeg djelovanja (više od 24 sata) pri čemu je omjer vjerojatnosti (OR)¹ iznosio 1.8 (95% CI 1.3-2.4), zatim za tricikličke antidepresive 1.9 (95% CI 1.3-2.8) i za antipsihotike 2.0 (95% CI 1.6-2.6). Rizik je bio veći kod primjene većih doza za sve tri skupine lijekova. Iako nije dokazana uzročno-posljedična veza, ovi podaci su poduprli hipotezu da sedativni i autonomni učinci psihotropnih lijekova povećavaju rizik od pada i prijeloma kod starijih osoba. Rezultati su ukazali na potrebu za provođenjem ciljanih studija na ovu temu koje bi uključivale različite starosne skupine ispitanika i lijekove s različitim mehanizmima djelovanja i profilom sedativnog i autonomnih učinaka (20).

Istraživanje Modena i suradnika iz 2010. godine provedeno je na švedskom stanovništvu u dobi od 65 i više godina. Primjena psihotropnih lijekova tijekom 3 mjeseca prije pada bila je povezana sdvostruko većim rizikom od pada kod muškaraca (OR 2.14, 95% CI 1.87-2.44) i kod žena (OR 2.21, 95% CI 2.04-2.39). Rizik se pokazao većim ako su lijekovi primjenjivani tijekom 7 dana prije pada kod muškaraca (OR 5.61, 95% CI 2.54-12.41) i kod žena (OR 3.30, 95% CI 2.24-5.17). Sličan obrazac primjećen je za sve specifične skupine psihotropnih

¹Omjer vjerojatnosti (OR) je mjera povezanosti između izloženosti i ishoda. OR predstavlja vjerojatnost da će se ishod pojaviti s obzirom na određenu izloženost, u usporedbi s vjerojatnostima ishoda koji se javljaju u odsustvu takve izloženosti. OR se najčešće koriste u istraživanjima parova, ali mogu se koristiti i u presječnim i kohortnim istraživanjima (uz neke izmjene i / ili pretpostavke). OR se koriste za usporedbu relativnih vjerojatnosti pojave ishoda (primjerice bolesti ili poremećaja), s obzirom na izloženost varijabli od interesa (primjerice zdravstvena karakteristika, aspekt povijesti bolesti), a također se može koristiti i za utvrđivanje je li određena izloženost faktor rizika za određeni rezultat i usporediti veličinu različitih čimbenika rizika za taj ishod. Interval pouzdanosti (engl. Confidence interval-CI) označava razinu nesigurnosti oko mjere učinka (preciznost procjene učinka) koja se u ovom slučaju izražava kao OR. Većina studija izvještava o 95%-tnom intervalu pouzdanosti (95% CI). Mali CI ukazuje na visoku razinu preciznosti OR i obratno. Međutim, za razliku od p vrijednosti, 95% CI ne prikazuje statističku značajnost mjere. U praksi, 95% CI se često koristi kao zamjena za prisutnost statističke značajnosti ako se ne preklapa nula vrijednost (npr. OR = 1). Ipak, bilo bi neprimjereno tumačiti OR s 95% CI koji obuhvaća nulu vrijednost kao dokaz za nedostatak povezanosti između izloženosti i ishoda.

lijekova: opiodi, antidepresivi i anksiolitici /hipnotici / sedativi. Općenito, pokazalo se da pacijenti koji koriste psihotropne lijekove imaju najveći izgled za pad odmah nakon početka terapije. Budući da se ovi lijekovi široko primjenjuju među osobama starije životne dobi, Modena i sur. naglašavaju da povećan rizik za padove predstavlja važan javnozdravstveni problem koji bi mogao biti riješen racionalnijom primjenom lijekova (21).

Van Strien i suradnici proveli su retrospektivnu kohortnu studiju na gerijatrijskom odjelu Medicinskog centra Sveučilišta Utrechta u Nizozemskoj između 1. siječnja 2011. i 1. travnja 2012. godine. Cilj ove studije bio je ispitati povezanost između upotrebe različitih skupina psihotropnih lijekova i učestalosti pada kod starijih osoba. Nakon multivarijantne prilagodbe, učestalost padova je ostala značajno povezana s izlaganjem psihotropnim lijekovima (OR 1.96, 95% CI 1.17-3.28), antipsihoticima (OR 3.62, 95% CI 1.27-10.33), hipnoticima i anksioliticima (OR 1.81, 95% CI 1.05-3.11), kratkodjelujućim benzodiazepinima (OR 1.94, 95% CI 1.10-3.42) i antidepresivima (OR 2.35, 95% CI 1.33-4.16). Ova studija ponovno je potvrdila da primjena psihotropnih lijekova, uključujući benzodiazepine kratkog djelovanja, snažno povećava učestalost padova kod starijih osoba. Naglašeno je da o padovima kao o posljedicama primjene psihotropnih lijekova trebaju razmišljati liječnici koji propisuju lijekove osobama starije životne dobi, ali i sami pacijenti. Ukoliko je moguće, primjenu ovih lijekova treba izbjegavati kod osoba starije životne dobi, posebno ako postoje drugi čimbenici rizika za pad (22).

Berdot i suradnici proveli su multicentričnu četverogodišnju prospektivnu kohortnu studiju 3C u Francuskoj na uzorku od 6343 osobe starije od 65 godina. I rezultati ove studije pokazali su da korisnici potencijalno neprikladnih psihotropnih lijekova, posebice dugodjelujućih benzodiazepina imaju povećan rizik od pada (23).

Longitudinalna kohortna studija koju su proveli Hanlon i suradnici uključivala je 3055 ispitanika, a za cilj je imala procijeniti povezanost primjene više psihotropnih lijekova ili primjene visokih doza psihotropnih lijekova u starijih odraslih osoba s rizikom ponavljajućih padova (≥ 2). Ponavljajući padovi smatraju se važnijim predmetom za istraživanje nego jedan pad jer višestruki padovi često signaliziraju veći problem i povećani rizik za kasnije padove. Štoviše, ponavljajući padovi povezani su sa značajnim morbiditetom i često dovode do toga da osobe starije životne dobi ograniče svoje dnevne aktivnosti, što dovodi do daljnjeg gubitka ravnoteže i problema u mobilnosti. Dosadašnje studije pokazale su kako osobe starije životne dobi koje uzimaju jedan od psihotropnih lijekova (npr. benzodiazepini, antidepresivi, antipsihotici, opioidni analgetici) imaju povećani rizik od pojedinačnog pada i prijeloma. U razdoblju od 5 godina, čak 24.1% osoba primjenjivalo je >2 psihotropna lijeka godišnje, dok je više od 18.9% ispitanika uzimalo visoke doze (3 puta veće doze od standardne dnevne doze). Godišnje, čak 9.7% sudionika istraživanja doživjelo je ponavljajući pad. Analize su pokazale da su osobe koje koriste više psihotropnih lijekova istovremeno imale povećani rizik od ponavljajućeg pada (podešeni OR 1.95, 95% CI 1.35 – 2.81), kao i one koje su uzimale visoke doze psihotropnih lijekova (prilagođen OR 2.89, 95% CI 1.96 - 4.25) (24).

Hartikainen i suradnici napravili su sustavni pregled 29 članaka koji su uključivali padove i primjenu lijekova, od kojih je samo jedan randomizirano kliničko istraživanje, a ostali su prospektivna i retrospektivna kohortna istraživanja. Lijekovi iz skupine benzodiazepina bili su povezani s padovima ili lomovima nastalima kao posljedica padova u čak 17 studija. Povećan rizik od pada uočen je kod novopropisanog lijeka, kod njegove dugotrajne primjene, a neovisno o poluvremenu života lijeka u plazmi i trajanju djelovanja. Također, istodobna primjena 2 ili više benzodiazepina dvostruko je povećala rizik od prijeloma kuka. Tri studije

nisu pokazale povezanost benzodiazepina i padova. Antidepresivi, uključujući tricikličke antidepresive i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SIPPS), povezani su s padovima u 12 studija pri čemu je rizik bio u rasponu od 1.2 do 6 puta veći. Unutar 2 tjedna od početka primjene SIPPS, rizik za prijelom kuka bio je 6.3 puta veći, dok je kod tricikličkih antidepresiva bio 4.76 puta veći. Rizik je ostao povišen kod dugotrajne primjene ovih lijekova i bio je ovisan o dozi lijeka. U pet studija nije pronađena povezanost padova i antidepresiva. Antipsihotici su bili povezani s povećanim rizikom od prijeloma i padova u 7 studija, a samo 2 studije uključivale su nove atipične antipsihotike. Randomizirano kliničko ispitivanje pokazalo je povezanost primjene risperidona s padovima, a rizik je bio ovisan o dozi. U 3 studije nije dokazana povezanost. Podaci o povezanosti padova i drugih lijekova koji ne pripadaju skupini lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav pokazana je u 12 studija. Pri tome je u tri studije pronađena povezanost primjene lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav i padova, dok u ostalih 9 studija ova povezanost nije pronađena (25).

Woolcott i suradnici napravili su meta-analizu o utjecaju 9 skupina lijekova na padove kod starijih osoba. Glavna metoda za procjenu rizika lijekova bila je procjena omjera vjerojatnosti koji je dobiven koristeći Bayesovu metodu analize. Ova metoda omogućava integriranje prethodno dobivenih rezultata s novo dostupnim informacijama kako bi se dobio omjer vjerojatnosti s 95%-tnim intervalom pouzdanosti. Podaci dobiveni ovakvom analizom omogućavaju nam procjenu vjerojatnosti da primjena određenih lijekova povećava rizik od pada. Ova studija zapravo pruža kvantitativnu nadogradnju prethodnih meta-analiza napravljenih od strane Leipzig i suradnika (1999). Oni su objavili 2 meta-analize koje su procijenjivale povezanost između padova i korištenja različitih skupina lijekova kod starijih osoba, a koje su nastale pretraživanjem članaka objavljenih u razdoblju od 1966.-1996. godine. Analizom po Bayesovoj metodi kombinirani su rezultati dobiveni navedenom meta-analizom s novo dostupnim informacijama za one lijekove koji su prethodno proučavani. Također,

procjena rizika napravljena je i za one lijekove koji nisu bili prethodno procijenjivani od strane Liepzig i suradnika. Pretraživanjem članaka objavljenih na engleskom jeziku u razdoblju 1996.-2007. godine, koji su uključivali pacijente starije od 60 godina, pronađene su 22 studije koje su ispunjavale tražene kriterije. Dobivene su sljedeće vrijednosti neprilagođenog omjera vjerojatnosti: antihipertenzivi OR 1.24 (95% CI, 1.01-1.50), diuretici OR 1.07 (95% CI, 1.01-1.14), beta blokatori OR 1.01 (95% CI, 0.86-1.17), sedativi i hipnotici OR 1.47 (95% CI, 1.35-1.62), neuroleptici i antipsihotici OR 1.59 (95% CI, 1.37-1.83), antidepressivi OR 1.68 (95% CI, 1.47-1.91), benzodiazepini OR 1.57 (95% CI, 1.43-1.72), narkotici OR 0.96 (95% CI, 0.78-1.18) i nesteroidni protuupalni lijekovi OR 1.21 (95% CI, 1.01-1.44). Iz dobivenog slijedi da je upotreba sedativa i hipnotika, antidepressiva i benzodiazepina značajno povezana s padovima kod starijih osoba (26).

Epidemiološka studija iz 2015. godine koju su proveli Montali i suradnici imala je za cilj procijeniti utjecaj nekoliko skupina lijekova na vrstu i ozbiljnost ozljeda nastalih kao posljedica pada u bolesnika starijih od 65 godina (2533) koji su primljeni na traumatski odjel hitne medicine tijekom 2013. godine zbog ozljeda nastalih kao posljedica pada. Analizirani su podaci o uzroku i načinu pada pacijenta, o lijekovima kojeg trenutno uzima, te vrsti i ozbiljnosti ozljeda. Višestruka regresijska analiza pokazala je značajnu korelaciju između nekih skupina lijekova i ishoda povezanih s padom. Identificirane su tri skupine lijekova kao prediktori hospitalizacije: antikoagulansi (OR 1.59, 95% CI 1.22-2.07), antiagregacijski lijekovi (OR 1.41, 95% CI 1.12-1.79) i opioidni analgetici (OR 2.38, 95% CI 1.23-4.62), te četiri skupine lijekova kao prediktori traumatske ozljede mozga: antiagregacijski lijekovi (OR 2.02, 95% CI 1.56-2.62), antikoagulansi (OR 1.89, 95% CI 1.14-2.55), antihipertenzivi (OR 1.44, 95% CI 1.08-1.93) i psihotropni lijekovi (OR 1.93, 95% CI 1.09-3.44). Niti jedan lijek nije pronađen kao značajan prediktor frakture kuka. Statini, inhibitori protonske pumpe, antiaritmici, antidijabetici, lijekovi s djelovanjem na štitnjaču i antikonvulzivi nisu bili povezani niti s

jednim od promatranih ishoda. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da padovi predstavljaju važan uzrok morbiditeta kod starijih pacijenata. Budući da stariji pacijenti uzimaju veći broj lijekova koji povećavaju rizik od padova (primjerice psihotropni lijekovi, antihipertenzivi, opioidni analgetici) potrebna je racionalizacija terapije, prije svega fokus treba biti stavljen na optimizaciju upotrebe antihipertenziva, opioidnih analgetika i psihotropnih lijekova, dok bi se primjena antikoagulansa i antiagregacijskih lijekova trebala individualizirati (27).

Studija Thorella i suradnika analizirala je podatke od 38407 osoba starijih od 75 godina s ciljem detekcije povezanosti primjene lijekova s FRID liste (engl. *fall risk-increasing drugs*) u kombinaciji s komorbiditetima i rizika prijeloma kuka. Rezultati su pokazali povećan rizik od prijeloma kuka kod osoba koje uzimaju lijekove sa FRID liste te povećanje rizika sa svakim dodanim čimbenikom koji je uzet u obzir (dob, spol i komorbiditeti). Zaključak studije je da čimbenike poput dobi, spola, komorbiditeta te primjene psihotropnih lijekova s FRID liste treba uzeti u razmatranje kako bi se na vrijeme prepoznale visokorizične osobe, te poduzele odgovarajuće intervencije u terapiju u svrhu smanjenja rizika od prijeloma kuka (28).

Richardson i suradnici proveli su veliku prospektivnu kohortnu studiju TILDA na uzorku od 6831 osobe starije od 50 godina, a cilj je bio procijeniti utjecaj politerapije i lijekova povezanih s padovima na ukupni rizik od pada. Studije objavljene do tada ukazivale su na činjenicu da politerapija povećava rizik od pada samo onda kad su u terapiju uključeni lijekovi koji povećavaju navedeni rizik. Tijekom razdoblja praćenja (rujan 2009 – prosinac 2012) prijavljen je 231 pad na 1000 osoba godišnje. Politerapija koja je uključivala antidepressive bila je povezana s većim rizikom od padova općenito (podešeni relativni rizik – aRR² 1.28, 95% CI 1.06-1.54), s padovima koji su doveli do ozljeda (aRR 1.51, 95% CI 1.10-

²Relativni rizik (engl. *relative risk*-RR) mjeri veličinu povezanosti između izložene i neizložene skupine, odnosno uspoređuje incidenciju ili rizik događaja među onima koji imaju specifičnu izloženost s onima koji nisu

2.07) i s većim brojem padova (aRR 1.60, 95% CI 1.19-2.15), dok upotreba antidepresiva u monoterapijia i politerapija bez antidepresiva nije bila povezana s većim rizikom. Upotreba benzodiazepina povezana je s padovima kada su oni dio politerapije (aRR 1.40, 95% CI 1.04-1.87), ali je povezana i s većim brojem padova (aRR 1.32, 95% CI 1.05-1.65), neovisno o politerapiji. Ostali proučavani lijekovi, uključujući antihipertenzive, diuretike i antipsihotike, nisu bili povezani s povećanim rizikom od pada. Rezultati ove studije podudaraju se s još jednom studijom koja je uključila odrasle osobe starije od 55 godina, a gdje je također pronađeno da politerapija povećava rizik od pada samo ako uključuje i lijekove koji povećavaju rizik istog, tj. ukoliko uključuje redovitu uporabu antidepresiva ili benzodiazepina (15).

Zaključno, većina autora ovakvih studija predlaže aktivno uključivanje zdravstvenih radnika u prilagodbu terapije starijih osoba s ciljem prepoznavanja specifičnih skupina lijekova, ali i drugih čimbenika koji povećavaju rizik od padova i njihovih posljedica.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

bili izloženi. RR se često koristi kada studija uključuje usporedbu vjerojatnosti događaja koji se javlja između dvije skupine. Budući da se temelji na incidenciji događaja s obzirom da već znamo stanje izloženosti ispitanika, prikladno ga je koristiti za prospektivne kohortne studije. RR zahtijeva ispitivanje dviju dihotomnih (binarnih) varijabli, gdje jedna varijabla mjeri događaj (dogodio se/nije se dogodio), a druga varijabla mjeri grupe (grupa 1/grupa 2). Relativni rizik se izračunava dijeljenjem vjerojatnosti događaja koji se dogodio za skupinu 1 s vjerojatnosti događaja koji se pojavio za skupinu 2.

Udio osoba starije životne dobi u svijetu konstantno raste, a padovi predstavljaju vodeći uzrok ozljeda, hospitalizacije i smrti među njima. Prema podacima iz 2004.godine u SAD-u jedna od tri osobe starije od 65 godina barem jednom godišnje doživi pad. Uzroci padova osoba starije životne dobi mogu biti različiti, od promjene fiziologije i fizičkog funkcioniranja, do upotrebe (i zloupotrebe) lijekova za liječenje niza komorbiditeta. Također, rizik od neželjenih učinaka lijekova raste, zbog politerapije, brojnih komorbiditeta, kognitivnih oštećenja i fizioloških promjena koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Primjena lijekova jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za padove. U lijekove koji povećavaju rizik od pada (*Fall risk increasing drugs - FRIDs*) ubrajaju se lijekovi za kardiovaskularne bolesti, benzodiazepini, antidepresivi, antiepileptici, antipsihotici, antiparkinsonici, opiodi i spazmolitici, pri čemu psihotropni lijekovi imaju najveći rizik. Premda je neupitno da određene skupine lijekova značajno povećavaju rizik, posebice uz ostale rizične čimbenike poput dobi, ženskog spola i komorbiditeta, nema jednoznačnih preporuka kako na taj rizik utjecati. Smanjenje doze ili prekid terapije psihotropnim lijekovima čini se kao jedno od rješenja, što često nije moguće provesti. Intervencije koje su proučavali Chang i suradnici (29), te koje se predlažu u okviru NICE (engl. *National Institute for Health and CareExcellence*) smjernica uključuju kombinirani pristup temeljen na multifaktorijalnoj procjeni rizika od padova, a koji uključuje reviziju i prilagodbu terapije, kao i edukaciju i praćenje rizičnih osoba, uz odgovarajuće nefarmakološke mjere poput tjelovježbe i sl.

Cilj ovog rada je ukazati na rastući problem povezanosti padova s primjenom određenih skupina lijekova u osoba starije životne dobi. U ovom radu posebna pozornost posvetit će se farmakološkoj karakterizaciji određenih skupina lijekova kako bi se objasnili mehanizmi koji doprinose većem riziku od padova. Također, naglasit će se i predložiti mjere kojima se mogu smanjiti rizici od padova u osoba starije životne dobi.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav

3.1.1. Anksiolitici, derivati benzodiazepina

Anksiolitici i hipnotici su vrlo široko propisivani lijekovi među starijom populacijom, pri čemu su benzodiazepini najčešće korišteni lijekovi u ovoj populaciji. Njihova najčešća primjena je u terapiji nesanice i anksioznih poremećaja. Pokazalo se da su benzodiazepini učinkoviti u kratkotrajnoj terapiji nesanice, dok kod dugotrajne primjene dovode do narušavanja kognitivnih funkcija, pamćenja i poremećaja u spavanju. Međutim, unatoč tome što je njihova korist u terapiji nesanice kratkotrajna (govorimo o nekoliko tjedana), u gotovo 80% starijih osoba terapija benzodiazepinima traje 2 godine i više (30).

Također, zabrinjava i sedacija preko dana, koja je osobito izražena kod primjene dugodjelujućih benzodiazepina, budući da može dovesti do padova, lomova ili automobilskih nesreća. Pacijenti također navode toleranciju i simptome ustezanja kod dugotrajne primjene. Zbog navedenog, potrebno je procijeniti potrebu za primjenom ovih lijekova tijekom dužeg razdoblja (više od 4 tjedna) u liječenju nesanice i onda kad je moguće napraviti plan za smanjivanje doze ili potpuno ukidanje lijeka iz terapije. Pacijenti koji primjenjuju kratkodjelujuće benzodiazepine češće će imati simptome ustezanja nakon naglog prekida primjene lijekova, pa se prije potpunog ukidanja iz terapije preporuča prvo uvesti dugodjelujući benzodiazepin kojem se postepeno smanjuje doza. Benzodiazepini ne liječe uzrok nesanice već zbog sedativnog djelovanja olakšavaju uspavljivanje, usnivanje i održavaju san, odnosno djeluju simptomatski. Nefarmakološke mjere poput higijene spavanja i poticaja sna bi trebale biti prva linija liječenja problema sa spavanjem (31).

Prema mnogim istraživanjima benzodiazepini su lijekovi koji su povezani s padovima, bilo da se uzimaju po potrebi ili su u stalnoj terapiji, te bez obzira na trajanje djelovanja (kratkodjelujući ili dugodjelujući). Benzodiazepini povećavaju rizik jer uzrokuju mišićnu

slabost, vrtoglavicu, zbunjenost, somnolenciju i poremećaj u koordinaciji, što je posljedica osnovnog mehanizma djelovanja benzodiazepinana GABA neurotransmitorski sustav (32).

Brojne studije i meta-analize pokazale su da je rizik od padova i loma bedrene kosti kod starijih osoba (starijih od 65 godina) povećan uslijed primjene kratkodjelujućih benzodiazepina, te da je ovisan o dozi (25,33,34). Rizik je također bio povećan uslijed primjene više benzodiazepina te uslijed naglog povećanja doze. Ovisno o dizajnu studije, uključnim i isključnim kriterijima, analiziranim parametrima, rizik od padova i posljedičnih prijeloma je bio manje ili veće kliničke značajnosti.

Američka studija na uzorku od 2510 osoba starijih od 65 godina, koji su stacionirani u domovima pokazala je 44% veću učestalost padova među osobama koje primjenjuju benzodiazepine u odnosu na osobe koje ne koriste ovu skupinu lijekova. Ovaj rizik bio je povećan kod povećanja doze i na samom početku terapije benzodiazepinima. Studijom je pokazano kako je rizik od pada veći prilikom korištenja dugodjelujućih nego srednje i kratkodjelujućih spojeva, što odgovara nekim prijašnjim studijama i podupire preporuke o izbjegavanju korištenja dugodjelujućih benzodiazepina. Međutim, ovi podaci ne isključuju opasnosti primjene kratkodjelujućih benzodiazepina (od kojih su skoro svi bili primjenjeni prije spavanja) jer su dvostruko povećali rizik od pada tijekom noći, zbog čega je bilo potrebno poduzeti mjere prevencije pada (35).

Diaz-Gutierrez i suradnici su 2017. godine napravili sustavni pregled literature objavljene u bazama podataka PUBMED i EMBASE u razdoblju od siječnja 2007. do veljače 2017. godine. Kriteriji za uključivanje bili su prospektivne studije koje su procjenjivale odnos primjene benzodiazepina i posljedičnih padova kod osoba starijih od 65 godina. Prema rezultatima 12 studija uključenih u ovaj sustavni pregled, potvrđeno je da je primjena benzodiazepina

povezana s većim rizikom pada u starijih osoba. Ovaj sustavni pregled nadopunjuje rezultate prethodnih studija i upozorava na neučinkovitost smjernica kliničke prakse i preporuka za smanjenje korištenja benzodiazepina u starijih. Iako posljednja objavljena studija daje prednost kratkodjelujućim benzodiazepinima u malim dozama za terapiju nesanice i anksioznosti kod starijih osoba, dokazi iz prakse ukazuju na činjenicu da se preporuke vrlo često zanemaruju, te se benzodiazepini s dugim poluvremenom života i dalje propisuju u dozama koje premašuju preporučene. Također, u ovom pregledu je uočeno da se rizik od pada povećava korištenjem benzodiazepina u kombinaciji s drugim lijekovima, kao i uslijed komorbiditeta koji mogu kao zaseban čimbenik povećati vjerojatnost pada i posljedičnih lomova (36).

Temeljem većine dostupnih studija, od kojih su neke analizirane u ovom radu, načelno se prednost daje primjeni kratkodjelujućih benzodiazepina uz poduzimanje mjera za sprječavanje pada kod osoba starije životne dobi.

Kod starijih osoba koje boluju od demencije pokazana je povezanost primjene benzodiazepina s padovima. Postoje dokazi o povezanosti primjene dugodjelujućih benzodiazepina i učestalosti demencije, odnosno primjećeno je da je upotreba benzodiazepina na neki način povezana s kognitivnim oštećenjem kod starijih osoba koji su imali normalnu osnovnu kognitivnu funkciju bez dijagnoze demencije prije primjene benzodiazepina (37).

Liječenje s benzodiazepinima treba postepeno prekidati budući da naglo prekidanje terapije može dovesti do pogoršanja kognitivnih funkcija, ali i mogućeg pogoršanja nesanice, anksioznosti, agitiranosti, odnosno do stanja koje zovemo sindromom ustezanja.

Zaključno, usprkos zabrinjavajućim rezultatima dobivenim u prethodnim brojnim meta-analizama i preporukama objavljenim u kliničkim smjernicama, upotreba benzodiazepina kod starijih osoba i dalje je povezana s visokom učestalosti padova. Česta, a

ponekad i neracionalna primjena benzodiazepina može se objasniti njihovom učinkovitosti, brzim djelovanjem, jednostavnim načinima primjene, relativno dobrom podnošljivosti i činjenicom da antidepresivi koji se koriste u kroničnom liječenju anksioznih poremećaja pokazuju brojne nedostatke: od lošije podnošljivosti, do odgođenog i ograničenog djelovanja. Propisivanje benzodiazepina osobama starije životne dobi treba biti u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama koje prednost daju kratkodjelujućim benzodiazepinima, dok bi primjenu dugodjelujućih trebalo pažljivo razmotriti te odlučiti temeljem procjene koristi i rizika za svaku stariju osobu. Budući da su nesanica, kao i akutna anksiozna stanja (osjećaj straha i tjeskobe) najčešći razlozi neracionalne primjene benzodiazepina, primjeni sigurnije nefarmakološke terapije kao što je kognitivno bihevioralna terapija i psihoedukacija trebalo bi dati prednost. Stoga je prije donošenja odluke o uvođenju benzodiazepina u terapiju osoba starije dobi obavezno procijeniti odnos koristi i rizika, terapiju provoditi kratko vrijeme, uz postepeno smanjenje doze kod ukidanja lijeka.

3.1.1.1. Mehanizam djelovanja benzodiazepina

Benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori GABA-A receptora. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA, engl., *gama amino butyric acid*) je najvažniji inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu, s visokim koncentracijama u korteksu i limbičkom sustavu. Glavnina fizioloških učinaka GABA-e postiže se putem GABA-A receptora. Osim za GABA-A, GABA fiziološke učinke postiže i vezanjem za druge dvije vrste receptora, GABA-B i GABA-C, od kojih GABA-B ima farmakološko značenje.

Struktura samog GABA-A receptora tipična je za strukturu većine ionotropnih receptora odnosno receptora koji se aktiviraju kad se signalna molekula-ligand veže za ekstracelularnu regiju te dovodi do otvaranja kanala selektivno propusnog za ione koji prolaze niz koncentracijski gradijent. GABA-A receptor se sastoji od pet glikoproteinskih podjedinica,

obilježenih grčkim slovima (α , β , γ , δ itd.), posloženih u krug tako da formiraju poru ili kanal koji ostaje zatvoren sve dok se ligand, u ovom slučaju GABA, ne veže na ekstracelularni dio receptora. Svaka od podjedinica veliki je protein koji prolazi kroz staničnu membranu 4 puta. Ovi receptori zapravo su kanali za kloride ione koji se otvaraju vezanjem GABA-e što posljedično dovodi do provođenja iona klora u stanicu, hiperpolarizacije membrane i u konačnici neuronske inhibicije (38). Stoga GABA smanjuje ekscitabilnost (podražljivost) neurona, te ima depresorni učinak.

GABA-A receptori su vrlo široko rasprostranjeni unutar mozga. Sve je više dokaza koji ukazuju na veliku heterogenost ovih receptora.

Naime, do danas je identificirano čak 19 različitih podjedinica GABA-A receptora, koje su podijeljene u 7 „obitelji“ podjedinica (α , β , γ , δ , ϵ , θ i π). Pri tome, neke od podjedinica postoje u nekoliko izoformi, primjerice dokazano je 6 izoformi α , 3 β i sl. Upravo činjenica da se radi o receptorima iste osnovne strukture koji se međusobno razlikuju s obzirom na podjedinice od kojih su građene, omogućava njihovu vrlo veliku funkcionalnu različitost. Razlikuju se u afinitetu vezanja GABA-e, aktivnosti kanala i stupnju utjecaja endogenih modulatora na vezanje GABA-e, kao i regionalnoj i staničnoj distribuciji u SŽS-u (38).

GABA-A receptori što se mogu aktivirati (pri čemu se kloridni kanali otvaraju) vezanjem endogenog liganda GABA-e, podložni su modulaciji od strane različitih farmakološki i klinički važnih lijekova poput benzodiazepina, barbiturata, anestetika, antikonvulziva, kao i etanola. Upravo na temelju farmakoloških učinaka ovih lijekova zaključeno je da GABA-A receptori posreduju u kontroli ekscitabilnosti mozga, u modulaciji anksioznosti, cirkadijalnom ritmu, budnosti, pamćenju, učenju,...(39).

Aktivacija GABA-A receptora, bilo endogenim tvarima bilo benzodiazepinima i drugim lijekovima dovodi do sedacije, amnezije i ataksije, te brojnih drugih učinaka ovisno o tipu

receptora te njegovoj distribuciji u različitim regijama mozga. Suprotno tome, smanjenje funkcije GABA-ergičkog sustava dovodi do uzbuđenja, anksioznosti, nemira, nesanice i pretjerane reaktivnosti (40).

GABA-A receptor je glavno mjesto djelovanja benzodiazepina. Ovo postojanje više različitih podjedinica GABA receptora uzrokuje njihovu heterogenost i smatra se jednim od razloga za različitost u farmakološkom djelovanju benzodiazepina. Isto tako, različitost afiniteta benzodiazepina za receptore različitih podtipova može biti razlog ovoj različitosti u farmakološkom djelovanju.

Benzodiazepini se vežu u „džepić“ između $\alpha 1$ ili $\alpha 2$ ili $\alpha 3$ ili $\alpha 5$ i $\gamma 2$ podjedinica, pri čemu mijenjaju konformaciju GABA-A proteinskog kompleksa i povećavaju učestalost vezanja GABA-e za njeno specifično vezno mjesto koje se nalazi između αi β podjedinica.

Posljedično, benzodiazepini povećavaju frekvenciju otvaranja kloridnih kanala i hiperpolarizaciju stanice (pojačavaju inhibitorni učinak GABA-e). Zbog takvog djelovanja, benzodiazepini nisu pravi agonisti GABA-A receptora već pozitivni alosterički modulatori (40,41).

Benzodiazepini se uglavnom dobro asporbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene. Snažno se vežu za proteine plazme i zbog svoje lipofilnosti jako dobro prodiru kroz krvno-moždanu barijeru, te se nakupljaju i sporo eliminiraju iz masnog tkiva, što im povećava volumen distribucije. Lipofilniji predstavnici ove skupine (diazepam) obično imaju veću brzinu apsorpcije i brže nastupanje kliničkih učinaka. Većina benzodiazepina podliježe oksidativnom metabolizmu enzimima citokroma P450 (faza I). Nastali metaboliti se nakon hidroksilacije mogu vezati za aktivnu glukuronsku kiselinu (faza II) pri čemu se inaktiviraju i izlučuju iz organizma urinom u obliku konjugata, glukuronida. Aktivne metabolite imaju diazepam, flurazepam i alprazolam (41).

Diazepam se zbog liposolubilnosti nakuplja u masnom tkivu, ovisno o ukupnoj masi masnog tkiva, povećava se volumen distribucije, a time i poluvrijeme eliminacije. Nakon prekida liječenja nuspojave kod pretilih osoba traju prosječno dvaput duže u odnosu na osobe normalne tjelesne težine (95 naprema 40 sati).

Međusobno se razlikuju prema vremenu polueliminacije lijeka i aktivnog metabolita, te ih stoga dijelimo na kratkodjelujuće, srednje dugodjelujuće i dugodjelujuće. Kratkodjelujući benzodiazepini imaju poluvrijeme eliminacije 1-8h (triazolam, midazolam), srednje dugodjelujući 8-40h (alprazolam, bromazepam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam), a dugodjelujući 40-200 h (diazepam, flurazepam – imaju dugodjelujuće aktivne metabolite).

Poluvijek eliminacije i dužina djelovanja lijeka odražavaju se na terapijske, ali i na neželjene učinke. Kod primjene benzodiazepina hipnotika s vrlo kratkim djelovanjem (primjerice, midazolam) može se u drugoj polovici noći javiti nesanica, tzv. povratna insomnija pa su stoga takvi lijekovi indicirani kod nesanica koju karakterizira otežano usnivanje. Kod primjene hipnotika s dugim djelovanjem (primjerice, flurazepam) može se zbog produžena (rezidualnog) učinka sutradan manifestirati sedacija i psihomotorna usporenost (42).

Drugi način podjele benzodiazepina je prema potentnosti, odnosno jačini djelovanja. Prvi otkriveni benzodiazepini bili su slabe do srednje jačine djelovanja (klordiazepoksid, oksazepam i temazepam). Zbog svoje učinkovitosti i relativno male toksičnosti bili su prva linija liječenja anksioznosti i nesаницe. Kasnije su otkriveni visokopotentni benzodiazepini (diazepam, alprazolam i klonazepam), koji su imali brži početak djelovanja i bolje terapijske učinke. Ovi noviji lijekovi doveli su do širenja indikacija za uporabu: za poremećaje panike, kao dodatak selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina za liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja, kao dodatak antipsihoticima za liječenje akutne manije ili agitacije.

Bez obzira što se radi o lijekovima s velikom terapijskom širinom, dobro poznatim farmakološkim svojstvima, dobrim profilom podnošljivosti i sigurnosti, potreban je poseban oprez uslijed njihove primjene. Upravo te prednosti, u nekim situacijama i kod određenih profila bolesnika mogu postati nedostaci ukoliko se pažljivo ne procijeni odnos koristi (brzi početak djelovanje, malo nuspojava, široke indikacije) u odnosu na rizike primjene (sedacija, poremećaj koordinacije, konfuzija, paradoksalne reakcije, ovisnost i sl.) koji su posebno izraženi kod osoba starije životne dobi. Stoga je nužno provoditi racionalnu farmakoterapiju (pravi lijek u odgovarajućoj dozi tijekom ograničenog vremena), biti svjestan rizika primjene i spriječiti moguće posljedice, pri čemu su padovi jedan od najvažnijih.

3.1.2. Antipsihotici

Antipsihotici su vrlo često korišteni lijekovi u starijoj populaciji za liječenje simptoma poput halucinacija i deluzija kod oboljelih od neurodegenerativnih bolesti kao i za različite poremećaje u ponašanju. Ovi lijekovi povezani su s povećanim rizikom od padova i prijeloma (25).

Fraser i suradnici proveli su kohortno retrospektivno istraživanje u koje su bile uključene osobe starije od 65 godina (ukupno 195554 osoba) kojima je propisan atipični antipsihotik u razdoblju od siječnja 2003. do prosinca 2011.godine. Rezultati analize su pokazali da atipični antipsihotici povećavaju rizik od ozbiljnog pada (za 52%), nekralježničkog osteoporotskog prijeloma (za 50%), prijeloma kuka i posjeta bolnici uslijed pada. Rizik od prijeloma i pada nije bio ovisan o propisanom atipičnom antipsihotiku, niti o dozi (43).

Ova studija nadopunjuje prethodno objavljene članke koji su identificirali prijelom i pad kao komplikaciju primjene atipičnih antipsihotika. Prethodno je utvrđeno da su atipični

antipsihotici povezani s hipotenzijom, sedacijom i poremećajima u hodu i ravnoteži, stoga je moguće da su padovi posljedica tih neželjenih učinaka. Zaključno, sve veći broj studija dovode u pitanje široko rasprostranjenu uporabu atipičnih antipsihotika kod starijih osoba, te naglašavaju potrebu za njihovom racionalnom primjenom nakon pažljive procjene koristi i rizika, posebice od padova i posljedičnih prijeloma. Ovi lijekovi trebali bi biti korišteni samo za iznimne situacije (primjerice, jako agitirani pacijent u velikom stresu, ako postoji opasnost da pacijent naudi sebi ili drugima). Također, preporuča se primjena najnižih učinkovitih doza u najkraćem mogućem vremenu.

Koponen i suradnici proveli su kohortno istraživanje na osobama koje imaju dijagnozu Alzheimerove bolesti kako bi istražili je li primjena antipsihotika povezana s rizikom prijeloma kuka te usporedili rizik prema trajanju primjene i između 2 najčešća korištena antipsihotika (risperidon i kvetiapin). Osobe kojima je propisana terapija antipsihotikom, imale su povećan rizik od prijeloma kuka u odnosu na osobe iste dobi bez antipsihotika u terapiji. Rizik je bio povećan od prvog dana primjene lijeka i ostao je povećan tijekom trajanja terapije. Kvetiapin je bio povezan sa sličnim rizikom prijeloma kuka kao i risperidon tijekom prvih 2.7 godina primjene. U usporedbi s niskom dozom ($\leq 0,5$ mg) risperidona, više doze ($> 0,5$ mg) bile su povezane s većim rizikom od prijeloma kuka. Budući da su rezultati ove studije pokazali da je rizik od prijeloma kuka povećan od prvog dana primjene antipsihotika, kod osoba s Alzheimerovom bolešću potrebno je ozbiljno razmotriti uvođenje ovih lijekova, nakon pažljive procjene terapijske koristi u odnosu na rizike od neželjenih događaja (44).

3.1.2.1. Mehanizam djelovanja antipsihotika

Antipsihotici su skupinalijekova različite kemijske strukture koji pokazuju veliku neselektivnost s obzirom na receptore na koje se vežu. Svi antipsihotici se vežu na receptore za neurotransmitor dopamin te blokiraju (potpuno ili parcijalno) njihovu postreceptorsku signalizaciju (lijekovi djeluju kao kompetitivni antagonisti ili parcijalni agonisti) (45).

Dopamin je katekolaminski neurotransmitor u neuronima središnjeg i perifernog živčanog sustava i jedan je od glavnih modulatornih neurotransmitora u mozgu. Smješten je u vezikulama na krajevima aksona i otpušta se prilikom depolarizacije neurona. Svoje učinke postiže vezanjem na specifične membranske receptore (danas poznajemo pet podskupina receptora D1-D5). Inaktivira se enzimima monoamino oksidazom B (MAO-B) ili katekol-O-metil transferazom (COMT) nakon ponovnog unosa u presinaptički živčani završetak putem specifičnog proteinskog prenositelja.

Do danas je identificirano 5 podtipova dopaminskih receptora koji se dijele u dvije porodice - D1 (receptori D1 i D5) i D2 (receptori D2, D3 i D4). Svi su receptori monomeri, građeni od jedne proteinske podjedinice sa 7 transmembranskih segmenata. Nakon vezanja dopamina za vezno mjesto na receptoru, aktivira se unutarstanični G-protein koji ili inducira aktivnost adenilat ciklaze (D1 porodica) ili inhibira (D2 porodica) (46).

Antipsihotici pokazuju veliku selektivnost prema D2 receptorima koji su široko distribuirani u različitim regijama mozga. Klinička učinkovitost antipsihotika povezana je s blokadom 60-80% D2 dopaminskih receptora u mozgu, što se smatra glavnom farmakodinamskom karakteristikom ove skupine lijekova (47).

Antipsihotici blokiraju dopaminergičnu transmisiju u četiri glavna dopaminergična puta u mozgu: mezolimbickom, mezokortikalnom, nigrostrijatalnom i tuberoinfundibularnom.

Dok je djelovanje na pozitivne simptome shizofrenije povezano s blokadom D2 receptora u mezolimbičkom putu, neurološke nuspojave poput ekstrapiramidnog sindroma (tremor, spastičnost i rigidnost, akatizija) i diskinezije posljedica su blokade receptora u nigrostrijatalnom (bazalni gangliji), a hiperprolaktinemija je posljedica blokade D2 receptora u tuberoinfundibularnom putu (na razini adenohipofize).

Antipsihotike općenito možemo podijeliti u dvije skupine: tipični (antipsihotici prve generacije) i atipični antipsihotici (antipsihotici druge generacije).

Tipični antipsihotici (klorpromazin, perfenazin, haloperidol, flufenazin, loksapin, trifluoperazin..) imaju snažan afinitet za dopaminske receptore, te zbog toga u nigrostrijatalnom sustavu uzrokuju pojavu ekstrapiramidnih nuspojava. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije i imaju slab učinak na negativne simptome, a katkad ih čak mogu i potaknuti. Nuspojave ove skupine lijekova variraju ovisno o lijeku i mogu uključivati pospanost, uznemirenost, suha usta, konstipaciju, zamagljen vid, emocionalno otupljivanje, vrtoglavicu, začepljen nos, povećanje tjelesne težine, osjetljivost grudi, tekući iscedak iz grudi, izostanak menstruacije, ukočenost mišića ili grčeve, itd (45).

Osim što djeluju kao antagonisti dopaminskih D2 receptora, svaki od tipičnih antipsihotika imaju različite učinke na 5-HT_{2a}, α ₁, histaminske i muskarinske receptore, što također za posljedicu ima i različit profil nuspojava. S obzirom na potentnost, tipične antipsihotike možemo podijeliti na nisko i visokopotentne. Visokopotentni antipsihotici prve generacije (primjerice, haloperidol) primjenjuju se u dozi od 1-10 mg i imaju malu aktivnost na histaminskim i muskarinskim receptorima. Zbog toga imaju manje izražene antimuskarinske i antihistaminske nuspojave, ali imaju veliki rizik od ekstrapiramidnih nuspojava (posljedica blokade strijatalnih D2 receptora). Niskopotentni antipsihotici prve generacije primjenjuju se

u dozama od 100mg i više i značajno utječu na histaminsku i muskarinsku aktivnost što uzrokuje povećanu sedaciju i antikolinergičke učinke, ali imaju mali rizik od ekstrapiramidnih nuspojava (48).

Tipični antipsihotici imaju visoki afinitet i sporu disocijaciju s D2 receptora, dok je kod atipičnih disocijacija s receptora brža, a veličina blokade D2 receptora manja (60%).

Atipični antipsihotici ili antipsihotici druge generacije (klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon, paliperidon) pokazuju širi spektar kliničkih učinaka (djeluju i na negativne simptome shizofrenije), te bolju podnošljivost od tipičnih. Ovi lijekovi imaju manji rizik od ekstrapiramidnog sindroma, ali veći rizik od metaboličkih nuspojava (povećanje težine, hiperglikemija, hiperlipidemija, povećan kardiovaskularni rizik). Atipični antipsihotici također djeluju kao antagonisti D2 receptora, ali ono što ih čini različitima od antipsihotika prve generacije je njihovo antagonističko djelovanje na 5-HT_{2a} receptore.

Dapače, ova skupina lijekova pokazuje veći afinitet za 5HT_{2a} nego za D2 receptore. Osim što pokazuju niži afinitet prema D₂ dopaminskim receptorima, vežu se i za D₃ i D₄ receptore. Ovi lijekovi su obično prvi izbor za liječenje shizofrenije, a ponekad se koriste i u liječenju poremećaja raspoloženja i anksioznosti, kao što su bipolarni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Neke moguće nuspojave atipičnih antipsihotika su suha usta, vrtoglavica, zamagljen vid, produženje QT intervala i metabolički sindrom (45).

Međutim, atipični antipsihotici se s različitim afinitetom vežu i za druge serotoninske receptore čiju aktivnost moduliraju, kao i za α -adrenergičke (blokada α_1 veže se za hipotenzivno djelovanje), histaminske H₁ (blokada središnjih receptora uzrokuje sedaciju) i druge (Tablica 3).

Tablica 3. Atipični antipsihotici – afinitet vezanja za receptore (49)

Receptor	Ziprasidon	Risperidon	Olanzapin	Kvetiapin	Klozapin	Aripiprazol
D2	++++	++++	++	+	+	++++
5-HT _{2a}	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5-HT _{2c}	+++++	++++	++++	-	++	++
5-HT _{1a}	++++	+	-	+	+	++++
5-HT _{1d}	++++	+	+	-	-	-
α ₁ -adrenergički	++	++++	++	++	++++	++
M ₁ -muskarinski	-	-	++++	++	++++	-
H ₁ -histaminski	++	++	++++	++++	++++	++

++++ - vrlo visok, +++ - visok, ++ - umjeren, + - nizak, - - neznan

Farmakokinetički parametri apsorpcije, distribucije i eliminacije pokazuju određene sličnosti za sve antipsihotike, unatoč tome što potječu iz raznih kemijskih skupina (Tablica 4). U načelu, većina se antipsihotika lako, ali nepotpuno apsorbira kada su primijenjeni oralno zbog manje ili više izraženog metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Osim u obliku tableta i dražeja, mogu se primjenjivati i u obliku raspadljivih tableta za usta, oralne otopine, u obliku supozitorija, otopina za injiciranje s brzim nastupom djelovanja te u obliku suspenzija za intramuskularnu primjenu s odgođenim oslobađanjem (depo-oblici). Vršna plazmatska koncentracija se obično dostigne jedan do četiri sata nakon oralne primjene, odnosno 30 minuta do jednog sata nakon intramuskularne primjene. Ravnotežne koncentracije se postižu nakon tri do pet dana ponavljane primjene, tj. nakon 3-5 poluvijeka eliminacije. Većina antipsihotika je izrazito topljiva u lipidima i vezana za proteine plazme (92-99%). Nevezana frakcija lijeka je raspoloživa za prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Antipsihotici se metaboliziraju putem jetrenih mikrosomskih P450 enzima (većina putem enzima CYP3A4, CYP1A2 i CYP2D6), pri čemu nastaju aktivni metaboliti (osim kod paliperidona i ziprasidona). Izlučuju se urinom i fecesom. Poluvijek eliminacije je različit, prosječno iznosi oko 24 sata. Interindividualne i intraindividualne varijacije u biotransformaciji lijekova mogu biti znatne, što objašnjava razlike između pacijenata u oralnim dozama potrebnim za terapijski učinak (50).

Tablica 4. Klinički parametri u ovisnosti o farmakokinetičkim karakteristikama lijekova i načinu primjene (per os, intramuskularna primjena otopine, intramuskularna primjena soli - depo-oblika) (51).

Generički naziv	Način primjene	Početak djelovanja	Cmax	Trajanje djelovanja	Vrijeme polueliminacije
Antipsihotici prve generacije					
Klorpromazin	PO	30-60 min	2-4 h	4-6 h	3-40 h
	IM	Nepoznat	2-3 h	4-18 h	3-40 h
Perfenazin	PO	Varijabilan	Nepoznat	Nepoznato	Nepoznato
	IM/IV	5-10 min	1-2 h	6 h	Nepoznato
Flufenazin dekanat	IM	24-72 h	24 h	1-3 tjedna	7-10 dana
Flufenazin hiroklorid	PO	60 min	3-5 h	6-8 h	5-15 h
Haloperidol	PO	2 h	2-6 h	8-12 h	21-24 h
	IM	20-30 min	30-45 min	4-8 h	/
Loksapin	PO	30 min	1.5-3 h	12 h	3-4 h
Trifluoperazin	PO	Varijabilan	2-4 h	<12h	3-40 h
	IM	Brz	1-2 h	<12h	3-40 h
Antipsihotici druge generacije					
Kvetiapin	PO	Varijabilan	2-4 h	8-10 h	6 h
Risperidon	PO	1-2 h	3-17 h	Tjednima	20-30 h
Ziprasidon	PO	Varijabilan	1 h	6-8 h	3 h
Aripiprazol	PO	Varijabilan	3-5 h	24 h	75-146 h
Klozapin	PO	Nepoznat	1-6 h	4-12 h	9-17 h
Olanzapin	PO	Varijabilan	4-5 h	Tjednima	20-27 h
Paliperidon	IM	/	30-33 dana	Mjesecima	84-139 dana

3.1.3. Antidepresivi

Antidepresivi mogu povećati rizik od pada. Smatra se da doprinose padu različitim mehanizmima. Nuspojave poput sedacije, ortostatske hipotenzije, poremećaja u spavanju i ravnoteži samo su neki od mogućih razloga koji dovode do padova kod osoba starije životne dobi. Kako bi se smanjio rizik od nuspojava, preporuča se početi terapiju s niskim dozama i potom postepeno povećavati dozu. Ukoliko osoba već uzima antidepresive i doživjela je pad, preporuča se smanjivanje doze. Prema nekim studijama, triciklički antidepresivi (TCA) nose veći rizik od selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS). Iako za novije antidepresive još nema jednoznačnih dokaza da povećavaju rizik od padova, postoji zajednički konsenzus da su ovi lijekovi nezavisni faktor rizika za padove i potrebno je pažljivo pratiti njihovo propisivanje i primjenu u pacijenata koji imaju povijest padova ili povećani rizik za padove(52,53).

Mogući mehanizam kod tricikličkih antidepresiva je povećana antikolinergička aktivnost i posljedične nuspojave (smanjenje kognitivnih sposobnosti, konstipacija, suhoća usta, vrtoglavica). Noviji ne-triciklički antidepresivi različitim mehanizmima djelovanja (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina/noradrenalina/dopamina) imaju manji antikolinergički potencijal od TCA pa se stoga smatraju sigurnijima za pacijente starije dobi koji boluju od depresije. Ipak, ovi lijekovi također nose svoje rizike, pa stoga i ovdje vrijedi princip primjene najnižih učinkovitih doza i postepenog povećanja doze.

Studije koje su uspoređivale učinkovitost TCA i SIPPSS nisu pokazale bolju učinkovitost niti za jednu od navedenih skupina lijekova u liječenju depresije, stoga su TCA lijekovi izbora kod osoba koje ne reagiraju na ili ne podnose SIPPSS. Među TCA nortriptilin i desipramin imaju nižu antikolinergičku aktivnost i smatraju se lijekovima izbora u ovoj situaciji. Osim u liječenju depresije, TCA se koriste i u terapiji neuropatske boli. Često se tada prednost daje gabapentinu i pregabalinu (antikonvulzivi, blokatori kalcijevih ionskih kanala u SŽS-u), ali je i kod ovih lijekova zbog sedacije kao nuspojave potrebno polako titrirati dozu (54).

Otkriće da se serotonin iz crijeva može vezati na serotoninске receptore na osteoblastima i tako suprimirati proliferaciju osteoblasta povećalo je zabrinutost oko sigurnosti primjene antidepresiva, osobito SIPPSS. Potencijalna povezanost između primjene antidepresiva i metabolizma koštanog tkiva je vrlo složena i još uvijek nedovoljno jasna. Mnoge epidemiološke studije pokazale su da osobe koje primjenjuju antidepresive kao kroničnu terapiju imaju smanjenu gustoću kostiju i veći rizik od prijeloma u odnosu na osobe koje ih ne koriste (55).

SIPPSS su češće propisivana skupina lijekova od ostalih antidepresiva budući da se smatraju relativno sigurnijima. Međutim, dostupna istraživanja ne isključuju povećani rizik od padova i posljedičnih koštanih prijeloma. Ginzburg i Rosero napravile su meta-analizu studija koje su

objavljene u razdoblju od 1970-kolovoza 2008.godine, a koje su istraživale rizik od prijeloma između različitih SIPPS i TCA. Zaključeno je da obje skupine antidepresiva imaju povećani rizik, koji je kod TCA najveći u početku terapije da bi se kasnije smanjivao, dok se isti povećavao tijekom primjene SIPPS (56).

Eom i suradnici svojom kasnijom meta-analizom potvrdili su povećani rizik od prijeloma uslijed primjene SIPPS, neovisno od primijenjene doze, međutim pokazali su veći rizik unutar prvih 6 tjedana terapije (podešeni OR 3.83, 95% CI 1.96-7.49), nego kod primjene dulje od 6 tjedana (podešeni OR 1.60, 95% CI 0.93- 2.76) (57).

Istraživanje koje su proveli Quach i suradnici ispitalo je povezanost između depresije, antidepresiva i unutarnjih ili vanjskih padova starijih odraslih osoba u domovima za starije. Ukupna stopa pada iznosila je 26 padova/100 osoba na godinu. Sama depresija smatra se rizičnim čimbenikom za padove, unutarnje i vanjske. Upotreba antidepresiva povećala je rizik od vanjskih padova za 70% i djelomično utjecala na povezanost između depresije i vanjskih padova (58).

Budući da su studije koje su ispitivale povezanost primjene TCA i rizika od koštanih prijeloma pokazale nedosljedne nalaze, Qing i suradnici analizirali su rezultate studijaobjavljenih do lipnja 2012.godine. Rezultati provedene meta-analize ukazali su da je primjena TCA povezana s povećanim rizikom od prijeloma, neovisno o depresiji i mineralnoj gustoći kostijui to u prvih 6 tjedana terapije.Smanjeni učinak tijekom vremena može biti posljedica smanjivanja učinka lijeka s dugotrajnom primjenom (razvoj tolerancije), kao i manje izraženih kardiovaskularnih nuspojava. Osnovni mehanizam povezanosti između upotrebe TCA i fraktura ostaje nejasan. Gubitak koštanog tkiva kao i veća sklonost padu

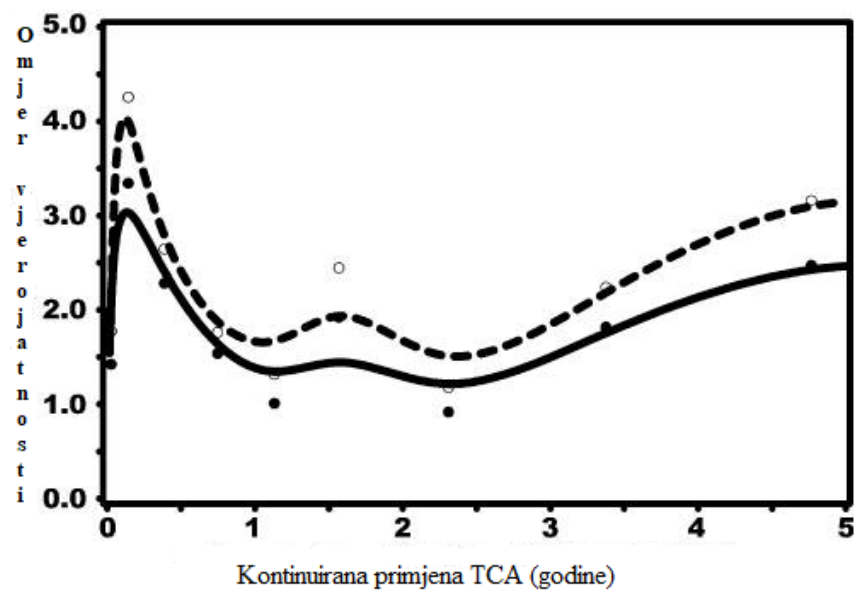
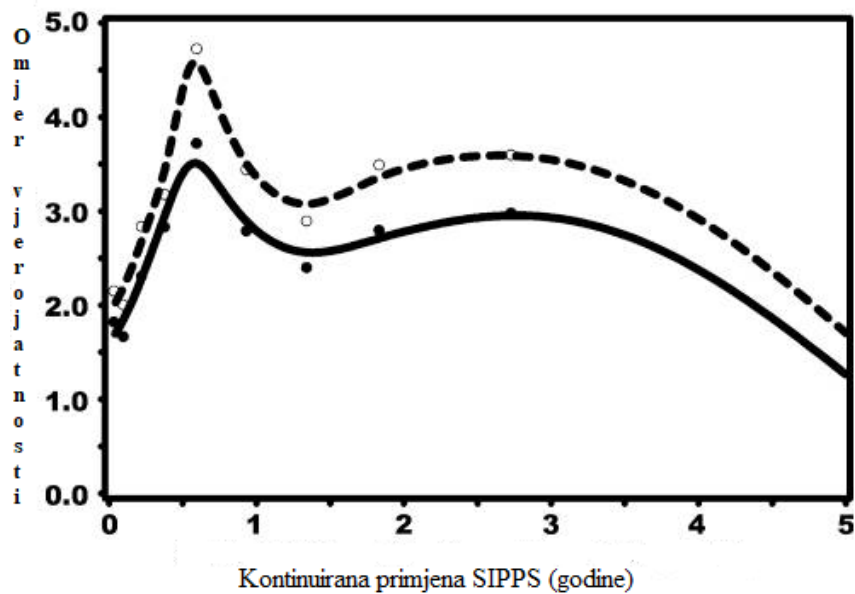
doprinosu povećanom riziku prijeloma. U ranoj fazi liječenja s TCA, pacijenti često imaju snižen krvni tlak, što može povećati rizik od ortostatske hipotenzije i rizik od pada. Korištenje TCA može uzokovati tahikardiju, koja može utjecati na minutni volumen i smanjiti protok krvi u SŽS-u, što pak može dovesti do konfuzije i delirija. Pored toga, TCA može dovesti do povećanja tjelesne mase i lošije posturalne ravnoteže. Svi ti štetni učinci mogu povećati rizik od pada i time povećati rizik prijeloma. Povećani rizik povezan s TCA je umjeren, ali može imati značajan klinički učinak. Qing i suradnici zaključili su da liječnici koji propisuju čak i niske doze TCA-a moraju biti svjesni povećanog rizika od prijeloma u osoba starije životne dobi te da odluku o propisivanju temelje na procjeni koristi primjene u odnosu na rizik (59).

Vestergaard i sur. također su pokazali povećanje rizika od prijeloma s povećanjem dobi i doze SIPPSS-a. Utjecaj dobi sugerira da osobe koje primjenjuju SIPPSS starenjem postanu osjetljiviji na njihovo štetno djelovanje. Ovo može biti posljedica utjecaja lijeka, kao i starenja na gustoću kostiju i na padove, budući da se oboje pogoršava s godinama. Također, kao rezultat antidepresivnog djelovanja lijekova, može doći do povećane pokretnosti i aktivnosti prethodno depresivnih i slabo pokretnih osoba koje imaju ionako povećani rizik za padove i prijelome. Rezultati ove studije ponovno potvrđuju da bi za starije pacijente prije uvođenja SIPPSSu terapiju trebalo procijeniti korist s obzirom na rizik od prijeloma (52).

Još je jedna studija koju su proveli Ziery i suradnici na 7983 osoba starijih od 55 godina pratila utjecaj antidepresiva na nekralježničke prijelome tijekom razdoblja od 10 godina. U tom razdoblju 1219 osoba doživjelo je nekralježnički prijelom, od kojih je najčešći bio prijelom kuka, a potom zapešća, nadlaktične kosti i zdjelice. Nakon prilagodbe za dob i spol, pokazalo se da osobe koje su koristile SIPPSS imaju 2.25 puta povećan rizik nekralježničkog prijeloma (95% CI, 1.41-3.59), dok je isti bio povećan za više od 3 puta kod osoba koje su

koristile SIPPSSnajmanje 6 mjeseci u usporedbi s osobama koje nisu primjenjivale antidepresive. Premda je rizik pokazan i za TCA, on je bio manji s upotrebom duljom od 6 mjeseci. Korištenje drugih antidepresiva, osim TCA ili SIPPSS, nije bilo povezano s povećanim rizikom od prijeloma (60).

Cilj studije koju su proveli van den Brand i suradnici ispitali su povezanost primjene antidepresiva i rizika od prijeloma kuka ili bedrene kosti, s obzirom na stupanj inhibicije 5-HT transportera i duljinu primjene lijeka (Slika 2). U analizu su uključene ukupno 33104 osobe (podaci su uzeti iz nizozemske baze PHARMO-RLS). Studija je ponovno pokazala povećani rizik prijeloma za osobe koje koriste SIPPSS i TCA, pri čemu je rizik bio najveći tijekom prvih nekoliko mjeseci korištenja i ostao je povišen samo pri kontinuiranoj upotrebi lijekova, da bi naglo pao 6 mjeseci nakon prekida terapije. Nadalje, pokazano je da je rizik prijeloma veći uslijed primjene antidepresiva s većim stupnjem inhibicije 5-HT transportera (primjerice paroksetin, sertralin, klomipramin, fluoksetin). Prilagođeni omjer rizika za lijekove koji pokazuju niski stupanj inhibicije transportera (maprotilin, mianserin, fluvoksamin, trazodon, citalopram) iznosio je 1.64 (95% CI 1.14-2.35), a za lijekove koji pokazuju visoki stupanj inhibicije 2.31 (95% CI 1.94-2.76) (61).



Isprekidane linije i prazne točke: neprilagođeni omjer vjerojatnosti sa 95% CI

Pune linije i pune točke: prilagođeni omjer vjerojatnosti sa 95% CI

Slika 2. Trajanje kontinuirane primjene SIPPS i TCA i rizik od prijeloma kuka/bedrene kosti(61).

Sansone i Sansone su u svojoj meta-analizi 21 studije ponovno pokazali da SIPPSS djeluju negativno na koštano tkivo (smanjena mineralna gustoća kostiju, rizik od fraktura), ali su dodatno ukazali na povećani rizik uslijed istodobne primjene više lijekova koji djeluju preko serotoninergičkog sustava i/ili duljom izloženosti SIPPSS. Stvarno značenje ovog rizika teško je odrediti zbog bezbroj mogućih zbunjujućih čimbenika u dostupnim studijama, ali sve ukazuje na to da se rizik ne smije zanemariti. U prilog ovim saznanjima dodatno ide i činjenica da su serotoninški receptori identificirani na osteoklastima, osteoblastima i staničnim linijama osteocita, što sugerira da serotonin može biti važan regulator u metabolizmu kosti. Iako nisu dostupne formalne preporuke vezane uz upotrebu SIPPSS u osoba starije životne dobi, oprez se savjetuje kod osoba s potencijalnim rizikom (tj. kod osoba s osteoporozom ili s osteoporotskim prijelomima u anamnezi) (62).

3.1.3.1. Mehanizam djelovanja antidepresiva

Antidepresivi su najčešće propisivani lijekovi koji se osim u liječenju depresije, koriste često i u drugim indikacijama, poput anksioznih poremećaja te kroničnih boli. Osnovni mehanizam djelovanja antidepresiva je povećanje koncentracije jednog ili više neurotransmitora u mozgu, i to u najvećoj mjeri serotonina, zatim noradrenalina, a u najmanjoj mjeri dopamina. Antidepresivi se razlikuju prema afinitetu za transportne proteine na presinaptičkim živčanim završecima koje inhibiraju i na taj način povećavaju dostupnost spomenutih neurotransmitora u sinaptičkoj pukotini i njihove pre- i postsinaptičke učinke. Međutim, noviji antidepresivi pokazuju različit afinitet vezanja i za pojedine podskupine 5-HT receptora koje aktiviraju ili blokiraju, kao i za druge monoaminske i ne-monoaminske receptore (63). Svi poznati antidepresivi su učinkoviti u terapiji depresije i nema dokaza o većoj učinkovitosti jednog naspram drugog. Stoga, čimbenici koji utječu na odabir antidepresiva su nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, ali i suradljivost pacijenta.

Antidepresivi se dijele s obzirom na strukturu (triciklički, tetraciklički), odnosno prema osnovnom mehanizmu djelovanja.

Antidepresive dijelimo u sljedeće skupine: neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) i selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A, triciklički antidepresivi (TCA), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).

Neselektivni inhibitori monoaminooksidaze i selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A

Inhibitori monoaminooksidaze tipa A spadaju među prve razvijene antidepresive. Monoamini se u normalnim uvjetima metaboliziraju enzimom monoaminooksidazom (MAO). Pri tome serotonin i noradrenalin primarno razgrađuje monoaminooksidaza tipa A u neuronima, dok se dopamin metabolizira u ne-neuronalnim stanicama i neuronima preko MAO-B. MAO inhibitori, kako im samo ime kaže, blokiraju ovaj enzim i tako sprječavaju razgradnju monoamina, povećavajući njihovu dostupnost (64).

Prvu generaciju inhibitora monoaminooksidaze danas su zamijenili reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze tipa A, kao što je moklobemid. To je siguran lijek, dobre podnošljivosti, a pri uzimanju nisu potrebna ograničenja u prehrani. Naime, istovremenim uzimanjem neselektivnih inhibitora MAO i hrane koja sadrži tiramin (primjerice fermentirani sirevi i pivo) može nastati vrlo jaka hipertenzivna kriza koja može rezultirati krvarenjima u mozgu, što nije slučaj kod moklobemida (64).

Triciklički antidepresivi (TCA)

Triciklički antidepresivi dobili su ime zbog tri prstena koja se nalaze u njihovoj kemijskoj strukturi. Triciklički antidepresivi su neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i

noradrenalina, a djeluju na način da neselektivno blokiraju prijenosne proteine na serotonergičkim i noradrenalinskim presinaptičkim neuronima zbog čega povećavaju koncentraciju neurotransmitora u sinaptičkim pukotinama. TCA su učinkoviti antidepresivi, ali imaju mnogo nuspojava budući da utječu i na druge receptorske sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak). Njihove najčešće nuspojave posljedica su blokiranja muskarinskih receptora za acetilkolin (tzv. antikolinergičke nuspojave): suhoća usta, zamućenje vida, otežano mokrenje, zatvor, pogoršanje glaukoma, mentalna konfuzija. Također mogu izazvati poremećaj rada srca pa je u bolesnika koji ih uzimaju uputno kontrolirati elektrokardiogram. U kliničkoj uporabi su dulje od 40 godina i njihova je djelotvornost pouzdano dokazana. Tetraciklički antidepresivi su skupina antidepresiva sa sličnim učinkom koja u svojoj kemijskoj strukturi ima četiri prstena (64).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Novija skupina antidepresiva su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina - SIPPS. Kako im samo ime kaže, oni smanjuju količinu serotonina koji se ponovno vraća u presinaptički neuron selektivno inhibirajući prijenosni protein za serotonin na presinaptičkom neuronu. SIPPS zbog selektivnog djelovanja na serotoninski sustav i malog ili nikakvog afiniteta za druge receptore imaju manje izražene i blaže nuspojave od starije skupine TCA, imaju manje potencijalnih interakcija s drugim lijekovima i manje se povezuju sa suicidom od TCA (64).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i ostali lijekovi s multimodalnim djelovanjem

Ovo je skupina najnovijih antidepresiva, koji se ujedno zovu i dualni ili multimodalni antidepresivi, zbog mehanizma djelovanja na selektivnu inhibiciju ponovne pohrane više neurotransmitora, ali i afiniteta za pojedine serotoninske receptore. Također, zbog njihove

male aktivnosti na muskarinskim, histaminskim i α -adrenergičkim postsinaptičkim receptorima, imaju manje nuspojave od tricikličkih antidepresiva.

Dodatni afiniteti nekih novih antidepresiva (vortiooksetin, vilazodon) za serotoninske receptore (5-HT1a, 5-HT2a, 5-HT3, 5-HT7), čini ih lijekovima s multimodalnim djelovanjem koji bi trebali pokazivati bolje kliničke učinke uz bolji sigurnosni profil (65).

3.1.4. Antikolinergički lijekovi

Antikolinergički lijekovi blokiraju acetilkolin periferno i/ili središnje, što može narušiti kognitivne sposobnosti i uzrokovati probleme u ravnoteži, a to u konačnici može dovesti do pada. Antikolinergička skala rizika, razvijena od strane Rudolpha i suradnika, koristi se za klasifikaciju lijekova na osnovu razlike u njihovoj antikolinergičkoj aktivnosti. Lijekovi su rangirani prema njihovom antikolinergičkom potencijalu u 3 skupine – umjerena, jaka i vrlo jaka antikolinergička aktivnost. Vrijednost rizika za pacijenta je zbroj vrijednosti antikolinergičke aktivnosti za svaki od lijekova iz terapije (66).

Također, postoje lijekovi koji nisu klasificirani kao antikolinergici, ali unatoč tome posjeduju antikolinergičku aktivnost. Primjer ovakvog lijeka je paroksetin, lijek iz skupine SIPPSS koji pokazuje određeni (mali) afinitet vezanja za muskarinske receptore čime može utjecati na ukupnu antikolinergičku aktivnost lijekova s kojima se koristi stoga i on može pridonijeti padu (67).

Iako je općeprihvaćeno da upotreba antikolinergičkih lijekova može dovesti do pada, rezultati studija koje ocjenjuju ovu povezanost su različiti (23,68,69).

Lijekovi s antikolinergičkim svojstvima vrlo često se koriste kod osoba starije životne dobi. Za mnoge lijekove, poput bronhodilatatora, antiaritmika, antihistaminika, antihipertenziva, antiparkinsonika, miorelaksansa i psihofarmaka, dokazano je da imaju antikolinergičku

aktivnost. Najčešće nuspojave ovih lijekova su suha usta, mučnina, povraćanje, zatvor, bol u trbuhu, zadržavanje mokraće, zamagljen vid, tahikardija, te one neurološke poput zbunjenosti, agitacije i kome. Rastući dokazi iz eksperimentalnih studija i kliničkih ispitivanja ukazuju na činjenicu da lijekovi s antikolinergičkim svojstvima mogu uzrokovati fizičko i mentalno oštećenje kod osoba starije životne dobi. Međutim, nedostaje jednoznačnih dokaza o povezanosti između padova i lijekova s antikolinergičkim djelovanjem. Razlog tome vjerojatno su čimbenici koji utječu na analizu rezultata studija, a često je to osnovno stanje zbog kojeg se lijek propisuje primjerice, inkontinencije, politerapije, slabe fizičke sposobnosti, a koji sami za sebe mogu objasniti povećani rizik pada.

3.1.4.1. Mehanizam djelovanja antikolinergičkih lijekova

Antikolinergički lijekovi blokiraju učinak neurotransmitora acetilkolina u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Ovi lijekovi vežu se na receptore acetilkolina kao kompetitivni antagonisti (64).

Zbog široke kolinergičke inervacije perifernih tkiva i organa, ovi lijekovi mogu utjecati na funkciju srca, respiratornog i gastrointestinalnog sustava, mokraćnog mjehura, egzokrinih žlijezda, i dr. Kao odgovor na blokadu acetilkolina dolazi do smanjenja motiliteta u gastrointestinalnom sustavu, smanjene salivacije, dilatacije zjenica i ubrzanja pulsa. Ostali učinci antikolinergičkih lijekova uključuju smanjenu kontrakciju mjehura, te smanjenu rigidnost i tremor koji su povezani sa povećanom neuromuskularnom podražljivošću (70).

U lijekove koji posjeduju antikolinergičku aktivnost ubrajamo antiaritmike (prokainamid, dizopiramid), antihistaminike (klorfenamin, difenhidramin), antidepresive (amitriptilin, nortriptilin, doksepin), antipsihotike (klorpromazin, klozapin, olanzapin), bronhodilatatore

(ipratropij, tiotropij), antiemetike i spazmolitike (hioscin-butilbromid), antiparkinsonike (amantadin), urologike (oksibutinin, solifenacin, propiverin, darifenacin, trospij-klorid), itd.

Acetilkinolin je važan neurotransmiter u mozgu s ekscitacijskim učinkom. Periferno posreduje signalizaciju u simpatičkom i parasimpatičkom živčanom sustavu. Sintetizira se iz kolina i acetyl-koenzima A. Postoje dvije vrste receptora za acetilkolin koji su nazvani po njihovim agonistima, muskarinski i nikotinski receptori. Nikotinski receptori u mozgu igraju veliku ulogu u kognitivnim funkcijama, dok su periferno prisutni na neuro-muskularnoj vezi (motorna ploča) i reguliraju kontraktilnost mišića. Muskarinski receptori prisutni su u mozgu i periferno (71). Ova dva tipa receptora su i funkcionalno različiti. Naime, muskarinski receptor je receptor vezan za G-protein i posreduje sporiji postreceptorski unutarstanični odgovor putem kaskade reakcija, dok je nikotinski receptor ionski kanal reguliran ligandom koji poređuje brzi odgovor, odnosno depolarizaciju stanice.

Kolinergička transmisija posredovana acetilkolinom koja aktivira muskarinske receptore odvija se preventivno u autonomnim ganglijima, organima koji su inervirani parasimpatičkim dijelom autonomnog živčanog sustava i u SŽS. Identificirano je 5 podtipova muskarinskih receptora M1-M5. M1, M4 i M5 receptori uključeni su u kompleksne odgovore SŽS-a poput pamćenja, pažnje i analgezije. M2 receptori nalaze se u srcu, a M3 receptori u glatkim mišićima (71).

3.2. Antihipertenzivi

U terapijsku skupinu antihipertenzivaspadaju skupine lijekova različitih mehanizama djelovanja koje se koriste u liječenju povišenog krvnog tlaka, odnosno hipertenzije. Ovdje ubrajamo diuretike distalnog tubula, blokatore β -adrenoreceptora, inhibitore angiotenzin konvertitajućeg enzima (ACE-inhibitori), blokatore AT1 receptora za angiotenzin II i blokatore kalcijevih kanala (72).

Unatoč tome što su lijekovi iz ove skupine najčešće propisivani lijekovi među osobama starije životne dobi, broj studija koje su proučavale njihov utjecaj na rizik od padova je vrlo mali, a rezultati kontradiktorni i nedosljedni (73,74). Mogući razlozi za takva suprotna izvješća su nedostatak randomiziranih kliničkih ispitivanja, neuključivanje različitih antihipertenzivnih lijekova u studije, nedostatak prilagodbe za zbunjujuće čimbenike, različito doziranje i duljina primjene lijeka, te neadekvatne statističke analize rezultata ispitivanja.

Velika kohortna studija provedena na sveučilištu Yale istraživala je povezanost uporabe antihipertenzivnih lijekova i padova na ukupno 4961 osoba starijih od 70 godina. S obzirom na standardnu dnevnu dozu antihipertenziva, ispitanici su podijeljeni u 3 skupine: kontrolnu skupinu koja nije primjenjivala antihipertenzivnu terapiju (14.1%), ispitanike s umjerenim dozama (54.6%) i ispitanici s visokim dozama lijekova (31.3%). Tijekom razdoblja praćenja, 446 sudionika (9.0%) doživjelo je ozbiljne ozljede kao posljedicu pada (fraktura kuka i druge frakture, ozljede glave), a od njih je 111 (24.9%) umrlo. Prilagođeni omjeri rizika za ozbiljnu ozljedu nastalu kao posljedicu pada bili su za ispitanike s umjerenim dozama lijeka 1.40 (95% CI 1.03-1.90) odnosno 1.28 (95% CI 0.91-1.80) za visoke doze u usporedbi s kontrolnom skupinom. Od 503 sudionika koji su već doživjeli pad, podešeni omjeri rizika bili su 2.17 (95% CI 0.98-4.80) i 2.31 (95% CI 1.01-5.29). U ovom uzorku starijih odraslih osoba s hipertenzijom i drugim komorbiditetima, uporaba antihipertenzivnih lijekova povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih ozljeda nastalih kao posljedica pada. Osobe koje su već doživjele pad s ozbiljnom ozljedom (poput prijeloma kuka ili ozljede glave) i koriste antihipertenzivne lijekove imali su dva puta veći rizik od pada u odnosu na one koji nisu doživjeli pad (75).

Svaka od navedenih skupina antihipertenziva ima različite mehanizme djelovanja, stoga bi bilo potrebno za svaku od pojedinih skupina kao i njihovih različitih kombinacija napraviti

posebno praćenje rizika. Nužno je znati koje su skupine i kombinacije antihipertenziva najsigurnije za pacijente koji često imaju i ostale rizike za pad poput primjerice mišićne slabosti (25).

Osobe starije životne dobi podložnije su padovima zbog fizioloških promjena u kardiovaskularnom refleksu koje se događaju starenjem i mogu rezultirati ortostatskom hipotenzijom, koja za posljedicu ima neurološke učinke i posljedično poremećaj u hodu i ravnoteži. Također, promjene u ravnoteži elektrolita koje uzrokuju antihipertenzivni lijekovi mogu dovesti do neuroloških i fizičkih nuspojava koje čine ove osobe podložnijima padu. Ortostatska (posturalna) hipotenzija je prevelik pad sistoličkog (>20 mmHg) ili dijastoličkog krvnog tlaka (>10 mmHg) koji nastaje prilikom zauzimanja uspravnog položaja u vremenu od 3 minute nakon promjene iz ležećeg ili sjedećeg u uspravni položaj. Najčešći uzrok u starijih osoba je smanjena funkcija baroreceptora uz smanjenu rastezljivost zida arterija. Smanjena funkcija baroreceptora odgađa ubrzanje frekvencije srca kao odgovor na ustajanje. Paradoksalno, hipertenzija može doprinijeti smanjenoj osjetljivosti baroreceptora, povećavajući sklonost ortostatskoj hipotenziji (76). Lijekovi iz ove skupine mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju koja dovodi do povećanog rizika od pada kod starijih osoba. Najveći rizik je dakako kod samog uvođenja terapije, ali rizik postoji i tijekom terapije (28).

Klinički dokazi ukazuju na to da postoji povezanost između početka terapije antihipertenzivima i ortostatske hipotenzije u razdoblju neposredno nakon izlaganja lijeku, odnosno tijekom 14 dana nakon početka terapije. Potencijalni patofiziološki mehanizam kojim možemo objasniti ovu povezanost različit je za svaku od pojedinih skupina antihipertenziva.

Blokatori β -adrenoreceptora (propranolol, karvedilol, labetalol i dr.) koriste se u liječenju različitih bolesti kardiovaskularnog sustava (angina pectoris, aritmije, hipertenzija). Mogu

uzrokovati bradikardiju, smanjiti minutni volumen srca i uzrokovati perifernu vazokonstrikciju koja dovodi do pogoršanja periferne cirkulacije i rada srca. Kao rezultat toga može doći do promjena u mentalnom statusu što može dovesti do pada osoba starije životne dobi. Nedavna je studija pokazala veći rizik od pada uslijed primjene neselektivnih lijekova, neovisno o dozi i lipofilnosti (77).

Tiazidi i tiazidima slični diuretici (hidroklorotiazid, indapamid, klortalidon) inhibiraju transport natrijevih i kloridnih iona u distalnim tubulima bubrega što povećava izlučivanje soli i posljedično uzrokuje smanjenje volumena plazme i ekstracelularne tekućine. Dva dana nakon početka terapije ovim lijekovima starije osobe imaju značajan pad sistoličkog tlaka koji može uzrokovati posturalnu hipotenziju.

Inhibitori angiotenzin konvertaze (primjerice lizinopril, enalapril, ramipril, perindopril) uzrokuju početnu brzu vazodilataciju koja dovodi do zastoja krvi u venskom dijelu što za posljedicu ima smanjenje minutnog volumena srca i jaku hipotenziju.

U blokatore kalcijevih kanala ubrajamo dihidropiridinske (nifedipin, nimodipin, felodipin, lacidipin, amlodipin, lerkanidipin) i nedihidropiridinske (diltiazem, verapamil) lijekove, od kojih dihidropiridini češće uzrokuju hipotenziju zbog periferne vazodilatacije koju uzrokuju i koja posljedično može dovesti do pada.

Premda je primjena antihipertenziva u osoba starije životne dobi izuzetno korisna jer dokazano smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, ne smije se zanemariti rizik od padova, posebice tijekom prvih 14 dana od uvođenja lijeka (lijekova) u terapiju. Kako bi se to izbjeglo, potrebno je doze antihipertenziva postepeno povećavati te educirati pacijente o svim načinima na koje mogu spriječiti mogućnost pada i rizik za isti svesti na minimum (78).

Dakle, nema jasnog, ni statistički značajnog dokaza koji ukazuje na to da korištenje bilo kojeg od navedenih antihipertenzivnih lijekova povećava rizik od pada kod osoba starije životne

dobi. Ipak, slijedeći standardne kliničke smjernice za liječenje hipertenzije, liječnici koji propisuju terapiju trebaju biti svjesni mogućeg povećanog rizika od padova, posebice ukoliko postoje ostali čimbenici povećanog rizika.

4. RASPRAVA

4.1. Važnost optimizacije terapije

Vrlo važan faktor u brizi za starije osobe je optimizacija terapije. Sam proces propisivanja lijekova je vrlo kompleksan i uključuje odluku o tome je li lijek indiciran, odabir najboljeg lijeka, određivanje doze i načina uzimanja lijeka ovisno o pacijentovom psihološkom statusu, praćenje učinkovitosti i toksičnosti lijekova, edukaciju pacijenta o mogućim nuspojavama i situacijama u kojima se treba obratiti liječniku. Neželjeni učinci lijekova, osobito oni koje je moguće izbjeći, smatraju se vrlo ozbiljnom posljedicom neprikladnog propisivanja lijekova. Kod pregleda pacijenta uvijek je važno imati na umu mogućnost neželjenog učinka lijeka, pa je tako svaki novi simptom prije svega potrebno promatrati kao nuspojavu dok se ne dokaže drugačije (12).

Sve je više dokaza koji pokazuju da ukidanje određenih lijekova specifičnoj populaciji bolesnika ne dovodi nužno do pogoršanja ishoda liječenja, već pokazuje određene koristi, poput smanjenog rizika od neželjenih učinaka lijekova i manjih troškova liječenja.

Zdravstveni stručnjaci koji pregledavaju terapiju pacijenata, pri čemu treba naglasiti važnost kliničkih farmaceutičkih, moraju imati opsežno znanje o lijekovima kako bi mogli pouzdano utvrditi korist njihove primjene (12).

Propisivanje lijekova osobama starije životne dobi predstavlja poseban izazov. Naime, predmarketinška (klinička) ispitivanja lijekova uglavnom isključuju starije osobe, pa one doze koje su odobrene za primjenu temeljem rezultata takvih studija mogu biti neprikladne za ovu populaciju. Također, mnoge lijekove potrebno je primjenjivati uz vrlo veliki oprez upravo zbog promjena u farmakodinamici i farmakokinetici koje prate starenje. Posebnu pozornost treba obratiti na određivanje doze lijeka. Povećan udio masnog tkiva u odnosu na mišiće kod starijih osoba može dovesti do proporcionalnog povećanja volumena distribucije. Također,

starenjem se smanjuje bubrežni klirens pa je tako i izlučivanje lijekova smanjeno.

Posljedično, povećan volumen distribucije i smanjeno izlučivanje lijekova produljuju poluvrijeme izlučivanja lijekova i povećavaju koncentraciju lijeka u plazmi kod starijih osoba (79).

Politerapija i propisivanje potencijalno neprikladnih lijekova je rastući problem u osoba starije životne dobi. Prema studiji koju su 2017.godine objavili Varga i suradnici pronađeno je povećanje rizika od hospitalizacije povezane sa primjenom potencijalno neprikladnih lijekova za 16% (80). Neprikladni lijekovi mogu dovesti do zbunjenosti, oslabljenog zdravstvenog statusa, kognitivnih problema, padova, pa čak i smrti. Brzi rastući udio populacije osoba starijih od 65 godina dovest će do povećanja ovog problema ukoliko se više pozornosti ne bude obraćalo na razumijevanje i poboljšanje liječenja (81).

5. ZAKLJUČAK

5.1. Uloga farmaceuta u smanjenju rizika od pada kao neželjene posljedice primjene neprikladnih lijekova

Svjetska zdravstvena organizacija je 2018. godine izvijestila o padovima kao drugom vodećem uzroku nesretnih ili nenamjernih smrti širom svijeta (82). Ozljede nastale kao posljedica nenamjernih padova mogu dovesti do smrti, invaliditeta i izravnih medicinskih troškova. Padovi su glavni uzrok invaliditeta i smrtnosti osoba starijih od 75 godina širom svijeta. Stvarni broj padova mnogo je veći zbog starijih ljudi koji ne dolaze u bolnicu ili zbog činjenice da mnogi ne priznaju da padaju zbog straha od starenja.

Kako svjetska populacija stari, globalni sustavi zdravstvene zaštite suočit će se s teretom kroničnih bolesti i politerapijom međuosobama starije životne dobi. Ljekarnici imaju vrlo važnu ulogu unutar zdravstvenih sustava koji skrbe o takvim osobama. Uloga ljekarnika u sprječavanju pada može se očitovati kroz sudjelovanje u pregledu (poli)terapije i uočavanje mogućih medikacijskih pogrešaka (propisivanje neprikladnih lijekova i sl.) te u savjetovanju pacijenata/skrbnika o izbjegavanju i/ili smanjenju rizika od padova. Pri tome je neophodno poznavati ne samo farmakološka svojstva lijekova, već i posebnosti starije populacije (od fizioloških promjena koje prate starenje, a koje mogu utjecati na farmakološke karakteristike i učinke lijekova, do brojnih komorbiditeta koje su vezani uz stariju populaciju). Budući da je upotreba lijekova jedan od čimbenika koji se može utjecati kako bi se smanjio rizik od padova, ljekarnici su kao posljednja karika unutar zdravstvenog lanca u mogućnosti da identificiraju osobe starije životne dobi s povećanim rizikom od padova te poduzmu mjere kako bi se oni spriječili.

Prema mnogim autorima, pregled lijekova (politerapije) ključan je za prevenciju pada zbog nekoliko razloga:

1. Svaki lijek koji utječe na središnji živčani sustav (primjerice psihotropni lijekovi, antikolinergici) može izazvati vrtoglavicu, sedaciju, zbunjenost, zamagljen vid ili ortostatsku hipotenziju, što sve povećava rizik od pada.

2. Promjene koje se događaju u organizmu starenjem čine osobe podložnijima štetnim učincima lijekova.

3. Politerapija sama po sebi, je faktor rizika.

Stoga, pregled lijekova uključenih u terapiju s ciljem utvrđivanja može li se intervenirati u smislu smanjenja doze, prekida ili promjene terapije, kritične su komponente za sprječavanje pada osoba starije životne dobi (83).

Tradicionalna uloga farmaceuta kao izdavača lijekova i pružanja osnovne edukacije prerasli su danas u aktivno sudjelovanje u neposrednoj skrbi za pacijenta. Pritom je upravo skrb o osobama starije životne dobi posebno važna budući da je to populacija bolesnika s kojima se najčešće susreću. S obzirom da se većina kroničnih stanja liječi farmakološki, farmaceuti, kao stručnjaci za lijekove su u mogućnosti prepoznati, riješiti i spriječiti medikacijske pogreške i druge probleme vezane uz lijekove, kao što su primjena prevelikih ili preniskih doza, nuspojave i neadherencija. Također su kompetentni za kritičko preispitivanje i primjenu kliničkih smjernica u brizi za pojedinačnog pacijenta, a nerijetko se suočavaju s nedostatkom podataka (uobičajeno kod starijih odraslih osoba) kako bi pružili najbolju moguću skrb za pacijenta. Pregled publikacija objavljenih do studenog 2014. godine napravljen od strane Lee i suradnika snažno podupire prethodne studije koje su pokazale pozitivan učinak intervencija ljekarnika na ishode liječenja bolesnika starije životne dobi. Postoji jasna uloga farmaceuta koji rade samostalno ili kao dio tima u optimiziranju farmakoterapije u starijoj populaciji, zbog čega bi trebali biti integrirani kao nužni dionici u sustave zdravstvene skrbi (84).

Pažljivo određivanje mogućih interakcija lijekova i nuspojava može smanjiti rizik, povećati terapijske učinke i ishode liječenja. Implementiranje strategija za smanjenje rizika od padova može smanjiti patnju uslijed ozljeda, morbiditet i sveukupne izravne i neizravne troškove zdravstvenog osiguranja koji u konačnici utječu na pacijente i zdravstvene sustave općenito (85).

6. LITERATURA

1. Eurostat Statistics Explained: Population structure and ageing 2017. Dostupno na http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing . Pristupljeno: 20.03.2017.
2. Zavod za javno zdravstvo Varaždinske županije: Svjetski dan zdravlja 2012. – osnovni pojmovi o starenju. Dostupno na <https://www.zzzzzv.hr/?gid=2&aid=165>. Pristupljeno: 20.03.2017.
3. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health*. 2016;7(3):105–107.
4. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients participation in clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2015;6(4):184–189.
5. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14.
6. Midlöv P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *OA Elderly Medicine*. 2013;1(1):1.
7. Wehling M, ur. *Drug Therapy for the Elderly*. Wien: Springer-Verlag, 2013.
8. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543–551.
9. Rothberg MB, Pekow PS, Liu F i sur. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. *J Hosp Med*. 2008;3(2):91-102.
10. Petrović DG, Vlahović-Palčevski V. Prescribing drugs in older people. *Acta Fac Med Flum*. 2011;47(1):15-28.
11. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A i sur. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:991-999.
12. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Pristupljeno: 15.4.2017.
13. Seniors' Falls in Canada: Second Report. Dostupno na <https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/aging-seniors/publications/publications-general-public/seniors-falls-canada-second-report.html>. Pristupljeno: 16.04.2017.
14. De Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):147–154.
15. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing*. 2015;44(1):90–96.

16. Ziery G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJM, Stricker BHCH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(2):218–223.
17. Campbell AJ. Drug treatment as a cause of falls in old age. A review of the offending agents. *Drugs Aging*. 1991;1(4):289-302.
18. Kallin K, Lundin-Olsson L, Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y. Predisposing and precipitating factors for falls among older people in residential care. *Public Health*. 2002;116(5):263-71.
19. Cumming RG. Epidemiology of medication-related falls and fractures in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12(1):43-53.
20. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ 3rd. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med*. 1987;316(7):363-9.
21. Modén B, Merlo J, Ohlsson H, Rosvall M. Psychotropic drugs and falling accidents among the elderly: a nested case control study in the whole population of Scania, Sweden. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(5):440-6.
22. Van Strien AM, Koek HL, Van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas*. 2013;74(4):357-62.
23. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF i sur. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 2009;9:30.
24. Hanlon JT, Boudreau RM, Roumani YF i sur. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A*. 2009;64(4):492-8
25. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. *J Gerontol A*. 2007;62(10):1172–1181.
26. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO i sur. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60.
27. Montali F, Campaniello G, Benatti M, Rastelli G, Pedrazzoni M, Cervellin G. Impact of different drug classes on clinical severity of falls in an elderly population: Epidemiological survey in a trauma center. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2015;6(2):63-67.
28. Thorell K, Ranstad K, Midlöv P, Borgquist L, Halling A. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC Geriatrics*. 2014;14:131.
29. Chang TJ, Morton SC, Rubenstein LZ i sur. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004;328:680.
30. De Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):147–154.

31. Petit L, Azad N, Byszewski A, Sarazan FF, Power B. Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people: review of assessment tools and treatments. *Age Ageing*. 2003;32(1):19-25.
32. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4):1-14.
33. Herings RM, Stricker BH, De Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med*. 1995;155(16):1801-7.
34. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang Y, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):105-120.
35. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(6):682-5.
36. Diaz-Gutierrez MJ, Martinez-Cengotitabengoa M, De Adana ES, i sur. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*. 2017;101:17-22.
37. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci*. 2016;13(11):825–834.
38. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA-A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(5):331–343.
39. Gamma-Aminobutyric Acid. Dostupno na https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-aminobutyric_acid#section=Top. Pristupljeno: 20.05.2017.
40. Benzodiazepine Pathway, Pharmacodynamics. Dostupno na <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111376>. Pristupljeno: 20.05.2017.
41. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214–223.
42. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drug. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:423-440.
43. Fraser LA, Liu K, Naylor KL i sur. Falls and Fractures With Atypical Antipsychotic Medication Use: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):450-452.
44. Koponen M, Taipale H, Lavikainen P i sur. Antipsychotic Use and the Risk of Hip Fracture Among Community-Dwelling Persons With Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):257-263.
45. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17:1206–1227.
46. Crocker AD. Dopamine-mechanisms of action. *Aust Prescr*. 1994;17:17-21.

47. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, i sur. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *Excli J*. 2014;13:1163-1191.
48. Jibson MD. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. Dostupno na <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>. Pristupljeno: 20.05.2017.
49. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):4-10.
50. Ayano G. First Generation Antipsychotics: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Side Effects: A Review. Dostupno na <http://www.rroij.com/open-access/first-generation-antipsychotics-pharmacokinetics-pharmacodynamicstherapeutic-effects-and-side-effects-a-review-.php?aid=79718>. Pristupljeno: 22.05.2017.
51. Antipsychotic drugs. Dostupno na http://downloads.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/sample-content/9780781762632_Abrams/sampleChapter1.pdf. Pristupljeno: 23.11.2017.
52. Vestergaard P, Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Cooper C. Fractures in users of antidepressants and anxiolytics and sedatives: effects of age and dose. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):671-80.
53. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL i sur. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(6):476-84.
54. Haslam C, Nurmikko T. Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):111–120.
55. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, Solomon DH. Comparative safety of antidepressants on fracture risk in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):880–887.
56. Ginzburg R, Rosero E. Risk of Fractures with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors or Tricyclic Antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):98-103.
57. Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1186–1195.
58. Quach L, Yang FM, Berry SD, i sur. Depression, antidepressants, and falls among community-dwelling elderly people: the MOBILIZE Boston study. *J Gerontol A*. 2013;68(12):1575-81.
59. Wu Q, Qu W, Crowell MD, Hentz JG, Frey KA. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res*. 2013;28:753–763.
60. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(4):411-7.
61. Van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM i sur. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int*. 2009;20(10):1705-13.

62. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone?. *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(7-8):42-7.
63. Sharma B. Antidepressants: Mechanism of Action, Toxicity and Possible Amelioration. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2017;3(5):00082.
64. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. *Pharmacology: Examination & Board Review*. 11 izd, New York: McGraw Hill Medical, 2015.
65. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81-97.
66. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31.
67. Guzman F. The Psychopharmacology of Paroxetine: Mechanism of Action, Indications, Pharmacokinetics and Dosing. Dostupno na <https://psychopharmacologyinstitute.com/antidepressants/ssris/paroxetine-paxil-psychopharmacology-summary/>. Pristupljeno: 20.01.2018.
68. Marcum ZA, Perera S, Thorpe JM, i sur. Anticholinergic Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2015;49(11):1214-1221.
69. Collamati A, Martone AM, Poscia A, i sur. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):25-35.
70. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209–220.
71. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(4):441-52.
72. Jackson RE, Bellamy MC. Antihypertensive drugs. *BJA*. 2015;15(6):280–285.
73. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):40-50.
74. Zang G. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2013;41(5):1408-17.
75. Tinetti ME, Han L, Lee DSH i sur. Antihypertensive Medications and Serious Fall Injuries in a Nationally Representative Sample of Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588–595.
76. Ortostatska hipotenzija. Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/pristup-srcanom-bolesniku/ortostatska-hipotenzija>. Pristupljeno: 12.11.2017.

77. Ham AC, Van Dijk SC, Swart KMA i sur. Beta-blocker use and fall risk in older individuals: Original results from two studies with meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2292–2302.
78. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int*. 2013;24:2649-2657.
79. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging*. 2015;32(12):999-1008.
80. Varga S, Alcusky M, Keith SW i sur. Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2572–2580.
81. Al Odhayani A, Tourkmani A, Alshehri M, Alqahtani H, Mishriky A. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(1):200-207.
82. World Health Organization: Falls. Dostupno na <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/en/>. Pristupljeno: 20.09.2017.
83. Karani MV, Haddad Y, Lee R. The Role of Pharmacists in Preventing Falls among America's Older Adults. *Front Public Health*. 2016;4:250.
84. Lee J, Alshehri S, Kutbi H, Martin J. Optimizing pharmacotherapy in elderly patients: the role of pharmacists. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;205(4):101-111.
85. Falling Short of Therapy: The Pharmacist's Role in Preventing Falls. Dostupno na <http://www.pharmacytimes.com/contributor/jola-mehmeti-pharmd-mba-candidate-2018/2016/02/falling-short-of-therapy-the-pharmacists-role-in-preventing-falls>. Pristupljeno: 20.09.2017.