

Arh.farm 2009;59: 436 – 446

Stručni rad/Professional paper

Farmaceutska zdravstvena zaštita kod starijih

Sandra Vezmar, Branislava Miljković

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti) primenjuju oko polovinu ukupno propisanih lekova. U ovoj populaciji je česta polipragmazija koja se definiše istovremenom primenom više od četiri leka ili primenom više lekova nego što je klinički opravdano. Kao posledica polipragmazije, neretko se javljaju problemi u farmakoterapiji poput niskog stepena *adherence*, povećane učestalosti neželjenih reakcija na lek i interakcija među lekovima. Pružanjem usluga zdravstvene zaštite, farmaceuti u značajnoj meri mogu pomoći gerijatrijskoj populaciji. Kvalitetna farmaceutska zdravstvena zaštita podrazumeva proveru indikacija za svaki lek koji pacijent primenjuje (odnosi se na propisane lekove i one koji se izdaju bez recepta), proveru potencijalnih interakcija, otkrivanje neželjenih reakcija i drugih problema koje pacijent može iskusiti. Otklanjanje navedenih problema i edukacija pacijenta o koristi, načinu primene, potencijalnim neželjenim reakcijama na lekove i prevenciji njihovih posledica značajno doprinosi poboljšanju ishoda terapije i kvaliteta života pacijenata.

Ključne reči: farmaceutska zdravstvena zaštita, stariji pacijenti, polipragmazija, *adherence*, neželjene reakcije, interakcije

Uvod

Osobe visokog životnog doba (≥ 65 godina starosti) čine oko 10-18 % ukupne populacije i primenjuju oko polovinu propisanih lekova. U ovoj populaciji se najčešće javljaju farmakoterapijski problemi. Obzirom da je gerijatrijska populacija u stalnom porastu, pružanje kvalitetne farmaceutske zdravstvene zaštite u toj populaciji postaje sve značajnije kako sa aspekta poboljšanja terapijskih ishoda i kvaliteta života pacijenata tako i sa aspekta smanjenja troškova zdravstvenog sistema usled prevencije ili rešavanja problema u farmakoterapiji (1).

Starenje je složen biološki proces, koji podrazumeva specifične promene u sastavu i fiziološkim funkcijama organizma. Usled ovih promena može doći do značajnih promena u koncentraciji leka, a samim tim i terapijskog efekta. Tako može doći do izostanka odgovora ili do povećanja toksičnosti, učestalosti i intenziteta neželjenih reakcija na lekove.

Posledice fizioloških promena ogledaju se i u farmakoterapiji gde se često uočavaju promene u farmakokinetici i farmakodinamici lekova. Pošto starije osobe češće oboljevaju, neretko su primorani na hroničnu terapiju sa više lekova.

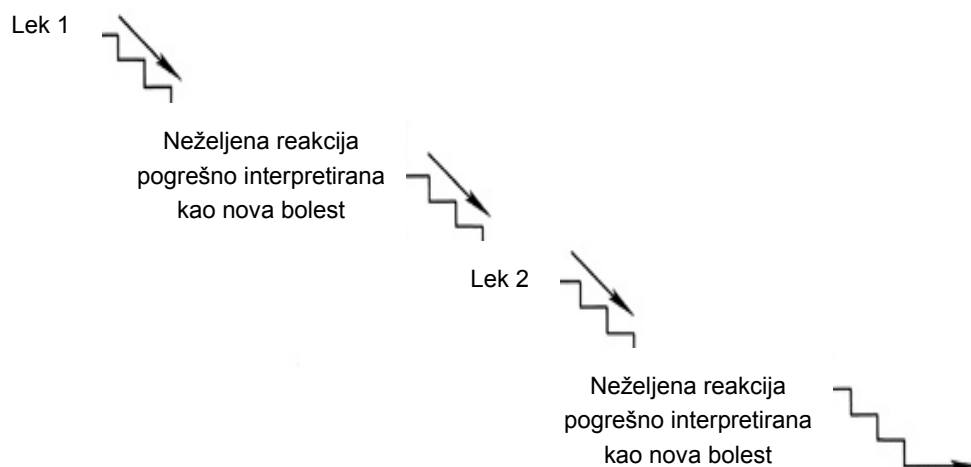
Polipragmazija

Polipragmazija se najčešće definiše kao istovremena primena više od četiri leka. Međutim, smatra se da je ispravnija definicija primena više lekova nego što je klinički opravdano za datog pacijenta (2).

Ispitivanja u gerijatrijskoj populaciji pokazuju da je prosečna dnevna upotreba različitih lekova od 2 do 9 (3,4). Studije pokazuju da u Sjedinjenim Američkim Državama 57% žena starijih od 65 godina koristi više od 5 propisanih lekova i da 12% koristi više od 10 lekova (5), dok u Evropi 51% pacijenata primenjuje više od 6 lekova dnevno (4,6). Studije pokazuju da je u 55-60% starijih pacijenata neopravdana primena bar jednog leka u terapiji (7,8). Najčešći razlozi neopravdane upotrebe lekova su nedostatak indikacije (32%), nedostatak efikasnosti (18%) ili terapijski duplikat (7%) (4).

Smatra se da polipragmaziju uzrokuju zdravstveni radnici neadekvatnim propisivanjem i izdavanjem leka, ali i pacijenti sami. Česte greške u propisivanju nastaju usled neprepoznavanja neželjenih reakcija na primenjene lekove što uzrokuje tzv. kaskadu propisivanja: neželjene reakcije na jedan lek prepoznaju se kao simptom nove bolesti, koja se onda počne lečiti drugim lekom (9). Na primer, čest neželjeni efekat kod starijih pacijenata je hipertenzija, koja počinje da se tretira kao nova bolest. Usled toga se najčešće uvode tiazidni diuretici, koji mogu dovesti do povećanja urične kiseline, zatim

se alopurinol uključuje u terapiju radi prevencije gihta. Najčešće se simptomi demencije shvataju kao prateća bolest starijih umesto kao neželjene reakcije antiholinergičkih lekova (antiparkisonici, antidepresivi, antihistaminici, lekovi protiv migrene itd.) (10). Primer kaskade propisivanja lekova prikazan je na slici 1.



Slika 1. Kaskada propisivanja lekova (11).

Demografski podaci pacijenata su takođe udruženi sa polipragmazijom. Smatra se da starost, ženski pol, nizak stepen obrazovanja i život u ruralnim predelima podstiču polipragmaziju (1,4).

Posledice polipragmazije ogledaju se u povećanom riziku od interakcija, povećanoj učestalosti i intenzitetu neželjenih efekata terapije, što može uticati na slabiju saradnju pacijenta sa zdravstvenim radnikom (nizak stepen *adherence*). Takođe je povećan rizik od novog morbiditeta, hospitalizacije i mortaliteta. Navedeni faktori doprinose lošijem kvalitetu života pacijenta, otežanim dnevnim aktivnostima i nepotrebnim troškovima (1,4).

Adherence

Polipragmazija često iziskuje složen režim doziranja što predstavlja problem za starije pacijente i dovodi do izostanka ili nepravilne primene propisanih lekova. Takođe, pojava neželjenih reakcija na lek može biti razlog odluke da se prestane sa upotrebom leka (12). Pogrešna uverenja, zabrinutost od zavisnosti i neželjenih reakcija na lekove, oslabljene mentalne i motorne sposobnosti takođe doprinose nižem stepnu *adherence* (10,11).

Česti su i problemi sa neodgovarajućim farmaceutskim oblikom (otežano gutanje) ili otvaranjem ambalaže (pacijent sa artritismom).

Istraživanja pokazuju da je problem *adherence* prisutan u približno polovini starijih pacijenata, a posledice se ogledaju u povećanom riziku od primene subterapijske ili prekomerne doze što može rezultirati različitim ishodima, od izostanka terapijskog efekta do ugroženosti života pacijenta (13,14). Nizak stepen *adherence* kod starijih pacijenata može uzrokovati dodatne posete lekaru, hospitalizacije, slabiju kontrolu hroničnih bolesti, povećanje intenziteta neželjenih reakcija na lek, interakcije i izostanak pozitivnih ishoda terapije (1).

Neželjene reakcije na lekove

Učestalost neželjenih reakcija raste eksponencijalno sa porastom broja lekova (1,14). One su zastupljene kod 5-35% starijih pacijenata (15,16). O njihovom značaju govore podaci da je upravo neželjena reakcija na jedan ili više lekova u 12-20% slučajeva uzrok hospitalizacije (16-18) odnosno u oko 50 % slučajeva uzrok smrti pacijenata starijih od 60 godina (18).

Do povećanog rizika od neželjenih reakcija u gerijatrijskoj populaciji dolazi zbog promenjene farmakokinetike i/ili farmakodinamike leka usled fizioloških promena, interakcija lekova, prisustva hroničnih bolesti ili stanja koja utiču na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku lekova a koja su česta u starijih pacijenata. Sa starenjem organizma dolazi do prirodnog gubitka funkcije na ćelijskom nivou pa se smanjuje broj i afinitet β -adrenergičkih receptora zbog povišene koncentracije kateholamina kao i odgovor α_2 -adrenoreceptora. Promene GABA_A-benzodiazepinskih receptora najverovatnije dovode do povećane osetljivosti na benzodiazepine (20).

Posturalna hipotenzija često je posledica smanjenja osetljivosti baroreceptornih mehanizama, aktivnosti i osetljivosti simpatičkog sistema, vazomotorne sposobnosti arteriola i vena i mehanizama regulacije volumena. Antihipertenzivi, diuretici, fenotiazini i triciklični antidepresivi češće uzrokuju posturalnu hipotenziju u starih bolesnika u poređenju sa osobama srednje životne dobi (10).

Starenjem opada sposobnost tolerancije glukoze što je posledica smanjenja sekrecije i osetljivosti insulina. Zbog otežane regulacije nivoa glukoze, stariji ljudi su pod većim rizikom od hipoglikemije prouzrokovane sulfonilureom (19).

Centralni nervni sistem je često osetljiviji kod starijih osoba. Broj dopaminskih neurona i D₂ receptora opada, pa se povećana učestalost akinezije, tardivne diskinezije, Parkinsonovog sindroma može javiti kao posledica

dugotrajne antipsihotičke terapije. Broj holinergičkih neurona i receptora, koji su uključeni u kognitivne funkcije, takođe opada. Smanjen sadržaj acetilholina prouzrokuje povećanu osetljivost na antiholinergički (antimuskarinski) efekat neuroleptika i tricikličnih antidepresiva (19).

Gastrointestinalna krvarenja usled primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova i/ili acetilsalicilne kiseline su češća i opasnija kod starijih, naročito kada postoji renalna insuficijencija ili pridružena bolest srca (19).

Osetljivost starijih pacijenata na antikoagulantni efekat varfarina i rizik od krvarenja je povećan u poređenju sa mlađim pacijentima (19).

Ukupna telesna tečnost je niža kod starijih, pa gubitak tečnosti češće dovodi do dehidracije. Kombinovano sa smanjenim osećajem žeđi, manjim unosom tečnosti, i oslabljenim kardiovaskularnim refleksom, može doći do hipovolemije i smanjene perfuzije organa što uzrokuje povećani rizik od hipokalijemije, hiponatrijemije i prerenalne azotemije pri upotrebi tiazida u kombinaciji sa diuretikom Henleove petlje. Zbog redukcije renalnog klirensa kod starijih osoba, tiazidi i diuretici Henleove petlje imaju više koncentracije u plazmi i toksičnost je povećana (18, 19).

Opstipacija je čest i dugotrajan problem u starijih pacijenata, ali obično nije primarno izazvan lekovima nego neadekvatnom dijetom i nepokretnošću i može se na nju uticati pravilnim izborom hrane. Ipak, lekovi kao verapamil, antidepresivi, antiholinergici, antihistaminici, opijati mogu biti uzrok akutne opstipacije (21).

Padovi i frakture mogu biti posledica propisivanja antihipertenziva ili nekordinacije mišića nakon primene psihofarmaka, posebno kod žena u menopauzi ili u dubokoj starosti kod oba pola (20).

Mentalna konfuzija je izrazito čest neželjeni efekat koji se uglavnom pripisuje samom životnom dobu ali je takođe mogu izazvati antipsihotici triciklični antidepresivi, antiholinergici, fenotiazini, opoidi, alkohol, benzodiazepini, cimetidin, levodopa, litijum, fenobarbiton, fenitoin i hinidin (22).

Navedene neželjene reakcije na lekove sumirane su u Tabeli I.

Tabela I Česte neželjene reakcije kao posledica terapije u starijih pacijenata

Neželjena reakcija	Lekovi
Produžena sedacija i konfuzija	Benzodiazepini
Posturalna hipotenzija	Antihipertenzivi, diuretici, fenotiazini, triciklični antidepresivi
Hipoglikemija	Derivati sulfonilureje
Akinezija, tardivna diskinezija, Parkinsonov sindrom	Antipsihotici
Antimuskarinski efekat: potreba za spavanjem, suva usta, pomućen vid, opstipacija, urinarna retencija	Neuroleptici i triciklični antidepresivi
Gastrointestinalno krvarenje	Acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi
Pojačano krvarenje	Varfarin
Dehidracija praćena hipokalijemijom, hiponatrijemijom i prerenalnom azotemijom	Diuretici (kombinacija tiazida i diuretika Henleove petlje)
Opstipacija	Verapamil, antidepresivi, antiholinergici, antihistaminici, opijati
Padovi i frakture – posledica posturalne hipotenzije ili inkoordinacije mišića	Antihipertenzivi, psihofarmaci
Mentalna konfuzija	Antipsihotici, triciklični antidepresivi, antiholinergici, fenotiazini, opioidi, alkohol, benzodiazepini, cimetidin, levodopa, litijum, fenobarbiton i fenitoin

Interakcije

Pri istovremenoj primeni više od 5 lekova, u teoriji postoji verovatnoća od 50% da će se javiti interakcija, a pri primeni više od 7 lekova verovatnoća raste na 100 %. Smatra se da 20% ovih interakcija ima klinički značaj (1,23). Prevalenca potencijalno opasnih interakcija raste sa starošću i brojem primenjenih lekova (23).

Najčešće klinički značajne interakcije kod starijih pacijenata su istovremena primena digoksina i furosemida, nimesulida i acetilsalicilne kiseline, alopurinola i enalapрила kao i acetilsalicilne kiseline i diklofenaka (24). Furosemid može dovesti do hipokalemije koja pojačava kardiotoksičnost digoksina. Pri istovremenoj upotrebi acetilsalicilne kiseline i nimesulida/diklofenaka (kao i svih drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova) može doći do povećanog rizika od neželjenih reakcija poput krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Toksičnost alopurinola pojačana je u kombinaciji sa ACE inhibitorima posebno kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (25).

Takođe je važno poznavati upotrebu lekova koji se izdaju bez recepta (*over-the-counter*, OTC) kod starijih ljudi. Studije pokazuju da 90 % starijih pacijenata uzima više od 1, dok 50 % uzima od 2 do 4 OTC leka, 47 do 59 % starijih pacijenata uzima vitamin ili mineral, dok od 11 do 14 % uzima biljni suplement (5,26). Navedeni lekovi mogu imati visok potencijal za stupanje u interakcije sa drugim lekovima što se u praksi često zanemaruje.

Uloga farmaceuta u umanjenju polipragmazije

Najvažnija uloga koju farmaceut obavlja je pružanje farmaceutske zdravstvene zaštite koja ima za cilj optimalnu primenu lekova zarad postizanja ishoda koji poboljšavaju kvalitet života pacijenta (27). U gerijatrijskoj populaciji se problemi u farmakoterapiji javljaju najčešće usled niskog stepena *adherence*, pojave neželjenih reakcija na lek i interakcija.

Iako farmaceutska zdravstvena zaštita podrazumeva individualizaciju, postoje neke opšte metode koje pospešuju *adherence* svih pacijenata, uključujući i gerijatrijsku populaciju. Kada god je moguće, farmaceut mora težiti da obezbedi:

Aдекватne informacije pacijentu. Farmaceutska zdravstvena zaštita se u osnovi fokusira na edukaciju pacijenta i njegovih članova porodice o bolesti i mogućoj terapiji. U tu svrhu je neophodno kako usmeno saopštavanje tako i pružanje pisanih informacija koje pacijent može koristiti kao podsetnik. Veoma je važan odabir informacija koje su bitne za pacijenta i njihovo prenošenje na način koji je njemu razumljiv. Pacijentu je potrebno objasniti njegovo zdravstveno stanje i moguću terapiju, rizik i korist terapije. Potrebno ga je informisati o načinu upotrebe, mogućim neželjenim reakcijama na lek i neophodno je uveriti se da je pacijent razumeo savete i uputstvo.

Podizanje nivoa svesti o brizi o zdravlju. Farmaceut treba da ohrabri pacijenta da zauzme aktivnu ulogu u svojoj terapiji. Zastrašivanje i strogo upozoravanje pacijenta može biti kontraproduktivno. Potrebno je pomoći

pacijentu da uklopi složenu terapiju u svakodnevni život i da u što manjoj meri poremeti dnevne aktivnosti (28). U tom cilju, od značajne pomoći mogu biti pomoćna sredstva poput kutija za doziranje (*Dosett box*) u kojima pacijent može da rasporedi svoje lekove za celu nedelju.

Stariji pacijenti često prihvataju neželjene reakcije kao sastavni deo bolesti. Iz tog razloga je potrebno da farmaceut pacijentu skrene pažnju na moguću pojavu neželjenih reakcija na lekove, za koje, ukoliko se pojave, treba da se obrati lekaru ili farmaceutu. Iako se neke neželjene reakcije ne mogu izbeći, kod drugih korekcija (sniženje) doze leka može dovesti do postizanja terapijskog ishoda bez neprijatnosti za pacijenta.

U cilju provere interakcija imperativ je vođenje istorije lečenja, koja obuhvata sve lekove koji se izdaju na i bez recepta. Veoma često su uzroci klinički značajnih interakcija promene u metabolizmu jednog leka usled indukcije ili inhibicije metaboličkih enzima od strane drugog leka. Stoga je važno poznavati metabolički put lekova, kako bi se predvidela potencijalna interakcija. Posledica interakcije lekova može biti ispoljavanje neželjenih reakcija ili neefikasnost terapije i zato je u ovim slučajevima uvek potrebno posumnjati na interakciju. Ukoliko se utvrdi da postoji interakcija, neophodno je izbeći njene negativne efekte. To se može učiniti povlačenjem jednog od lekova iz terapije ukoliko je to moguće (o čemu mora odlučiti lekar) ili korigovanjem doze jednog od lekova, tako da se ostvari željeni terapijski ishod a istovremeno izbegnu neželjene reakcije na lek.

U Velikoj Britaniji farmaceutska zdravstvena zaštita starijih pacijenata uključuje redovnu proveru indikacija za svaki propisani lek u terapiji starijih pacijenata. Povećan rizik od farmakoterapijskih problema imaju pacijenti:

- koji primenjuju četiri ili više lekova
- koji su nedavno otpušteni iz bolnice
- stariji od 75 godina
- kod kojih je došlo do pogoršanja zdravstvenog stanja (29).

Prilikom identifikacije farmakoterapijskog problema, potrebno je imati uvid u sve preparate koje pacijent primenjuje uključujući propisane lekove, OTC preparate, biljne i homeopatske preparate. U nekim slučajevima stariji pacijenti uzimaju lekove ili preparate po preporuci ukućana, prijatelja ili komšija, pa je potrebno eksplicitno pitati za takav slučaj, obzirom da se takve informacije nerado pružaju zdravstvenim radnicima. Nakon prvog koraka, potrebno je proveriti da li pacijent razume svrhu i način upotrebe svakog leka. Zatim je neophodno proveriti pojavu neželjenih reakcija. Važno je i proveriti da li pacijenti sprovode testove za praćenje ishoda terapije poput merenja krvnog pritiska, šećera u krvi i sl. kada je to indikovano.

Takođe je važno da farmaceuti provere i praktične aspekte primene lekova. Najčešći problemi koji se javljaju su:

- poteškoće u dobijanju leka na recept
- poteškoće vezane za pakovanje leka (teško se otvara blister ili kutija za lek)
- poteškoće u gutanju. U tom slučaju za pacijenta su indikovani farmaceutski oblici poput rastvora ili solubilnih tableta ukoliko postoje
- oslabljen vid pacijenta i poteškoće sa čitanjem pakovanja i uputstva
- poteškoće sa pamćenjem. Pacijenti zaborave da primene lek ili dolazi do predoziranja zbog dvostruke primene. U ovom slučaju su od koristi kutije za doziranje (28).

Pitanja koja treba postaviti pacijentu u cilju pružanja kvalitetne zdravstvene zaštite prikazana su u Tabeli II.

Tabela II Pitanja koja je korisno postaviti tokom procene farmakoterapije (28)

Koliko dugo primenjujete lek?
Da li primenjujete lek iz originalnog pakovanja?
Koja je svrha leka?
Da li znate kada, u kojoj dozi i koliko često da primenjujete lek?
Da li imate dnevnu rutinu za primenu leka?
Imate li neželjenih reakcija na lek?
Da li ste alergični na bilo koji lek?
Da li kupujete (ili Vam neko kupuje) lekove koji ne idu na recept u apoteci ili supermarketu?
Da li Vam je neko (prijatelji, porodica) dao ili pozajmio lekove, vitamine, biljne ili homeopatske preparate?
Uzimate li bilo koji drugi oblik leka, lekovitog preparata ili narodnih lekovitih preparata?

Zaključak

Istraživanja pokazuju da se stariji pacijenti često žale na farmakoterapijske probleme poput nedostatka efikasnosti leka (neotklanjanje simptoma bolesti), poteškoća u primeni odgovarajućih doza za svaki lek i pojave neželjenih reakcija na lekove. Farmaceuti mogu značajno doprineti otklanjanju postojećih i prevenciji potencijalnih problema pružanjem usluga poput provere opravdanosti primene lekova, poboljšanja stepena *adherence*, prevencije i prepoznavanja neželjenih reakcija i interakcija lekova u cilju poboljšanju terapijskog ishoda i kvaliteta života.

Literatura

1. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32.
2. Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992;8(1):143-58.
3. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(3):196-204.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-
5. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-44.
6. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I et al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293(11):1348-58.
7. Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. A randomized controlled trial. *Med Care*. 1992;30(7):646-58.
8. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 2004;116(6):394-401.
9. Tamblin R. Medication use in seniors: challenges and solutions. *Therapie*. 1996;51(3):269-82.
10. Macolić Šarinić V. Primjena lekova u starijoj dobi. *Klinička farmakologija*, Medicus, Zagreb. 2002.
11. Duraković Z. Osobitosti primjene lijekova u liječenju kroničnih bolesti. Način života i kronične bolesti, Medicus, Zagreb 2002.

12. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med.* 1984;100(2):258-68.
13. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 1999;36(2):153-62.
14. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(2):142-9.
15. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-16.
16. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 1999;33(11):1147-53
17. Crome P. What's different about older people. *Toxicology.* 2003;192(1):49-54.
18. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer.* 1997;80(7):1302-10.
19. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843-53.
20. Kažić T, Gotovi lekovi, priručnik za farmakoterapiju, Integra, Beograd, 2009.
21. Varagić V, Milošević M, Farmakologija, 21. izdanje, Elit Medica, Beograd, 2007.
22. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(2):133-43.
23. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(4):377-86.
24. British National Formulary. 56th ed. London, Pharmaceutical Press. 2008
25. Stoehr GP, Ganguli M, Seaberg EC, Echement DA, Belle S. Over-the-counter medication use in an older rural community: the MoVIES Project. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(2):158-65.
26. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
27. Denham MJ, Barnett NL. Drug therapy and the older person: role of the pharmacist. *Drug Saf.* 1998;19(4):243-50.
28. Livingston S. Effective interventions to support medicines use in older people. http://www.pharmj.com/pdf/cpd/pj_20030628_olderpeople3.pdf. Pristupljeno septembra 2009.
29. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997; 315(7115): 1096–9.