

Interakcije med zdravili za starostnike - teoretičen in praktičen vidik

Drug Interactions in Elderly - Theoretical and Practical View

Mihaela Tršinar, Tomaž Vovk

POVZETEK: S staranjem se pogostost obolenosti ljudi bistveno povečuje, zato starostniki jemljejo nesorazmerno več zdravil kot ostala populacija. Politerapija, farmakokinetske in farmakodinamske spremembe so verjetno med glavnimi vzroki za pogost pojav klinično pomembnih interakcij med zdravili pri starostnikih. Farmakokinetske interakcije med zdravili pri starostnikih potekajo na vse nivojih, vendar večina klinično pomembnih farmakokinetskih interakcij nastane na nivoju metabolizma in eliminacije zdravil, saj sta oba procesa pri starostnikih pomembno upočasnjena. Poleg farmakokinetskih interakcij so pri starostnikih pomembne tudi farmakodinamske interakcije med zdravili, ki nastanejo takrat, ko imajo sočasno uporabljena zdravila sinergistično oz. antagonistično farmakološko delovanje. Najpogostejše in najnevarnejše poročane interakcije med zdravili pri starostnikih zajemajo kombinacije varfarina z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami, sulfonamidi, makrolidnimi antibiotiki, kinoloni ali fenitoinom, kombinacije zaviralcev angiotenzinske konvertaze z nadomestki kalija ali spironolaktonom, kombinacije digoksina z amiodaronom ali verapamilom ter kombinacije teofilina in kinolonov. Farmacevtska intervencija predstavlja pomemben doprinos k izboljšanju terapije starostnikov. Za rešitev problemov povezanih s terapijo je ključnega pomena sodelovanje med zdravnikom in farmacevtom.

Ključne besede: starostniki, politerapija, interakcije, farmacevtska intervencija

ABSTRACT: The incidence of diseases increases with age, consequently the consumption of drugs is significantly higher in elderly than in other populations. Polytherapy, pharmacokinetic and pharmacodynamic alternations in elderly are probably one of the major factors that place the elderly population at higher risk of developing clinically significant drug-drug interactions. Pharmacokinetic drug interactions can occur at all pharmacokinetic levels, however the most of them appear at the drug metabolism and excretion level because of the impairments of both levels in elderly. On the other hand, pharmacodynamic drug interactions occur when two or more used drugs have synergistic or antagonistic pharmacological activities. The most frequent and dangerous reported drug-drug interactions in elderly include combinations of warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfonamides, macrolide antibiotics, quinolone antibiotics or phenytoin; combinations of angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium supplements or spironolactone; combinations of digoxin and amiodarone or verapamil and combinations of theophylline and quinolone antibiotics. Pharmaceutical intervention plays an important role in improvement of pharmacotherapy in elderly. The cooperation between pharmacist and physicians is one of the main key for improvement of pharmacotherapy in elderly.

Key words: elderly, polytherapy, interactions, pharmaceutical intervention

1 Uvod

Starostniki jemljejo nesorazmerno več zdravil na recept in brez recepta kot ostala populacija, ker se s staranjem povečuje pogostnost kroničnih bolezni in hkratna obolenost več organov. Poraba zdravil pri starostnikih predstavlja v ZDA, Veliki Britaniji in Nemčiji približno tretjino porabe vseh zdravil (1,2). Večina raziskav porabe zdravil pri starostnikih, ki se zdravijo ambulantno nakazujejo uporabo od dveh do šest zdravil na recept in od enega do treh zdravil brez recepta (3). V Sloveniji je bilo leta 2003 izdanih povprečno 19,4 receptov na prebivalca starejšega od 65 let, na prebivalca pod 65 let pa 5,5 (2). Vzroki za tako intenzivni trend naraščanja porabe zdravil so med

drugim odkritja številnih novih skupin zdravil npr. za zdravljenje sladkorne bolezni druga generacija sulfonilsečnin, bigvanidi, zaviralci glukozidaze alfa in tiazolidindioni ter uvajanja kliničnih smernic na podlagi z dokazi podprte medicine npr. zdravljenje srčnega popuščanja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, diuretikom Henljeve zanke, zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, spironolaktonom in digoksinom. Čeprav raba več zdravil pri zdravljenju določenih bolezni dokazano zmanjša obolenost in smrtnost, pa se povečuje pogostnost pojavljanja neželenih učinkov zdravil. Neželeni učinki zdravil so povprečno 2 do 3-krat pogostejši pri starejšem prebivalstvu kot pri mlajšem (2). Tako je po rezultatih raziskav v tujini 56% pogostnost

pojavljanja neželenih učinkov pri starostnikih v obdobju od 70 do 103 let, in v 4,6 do 22% so vzroki neželenih učinkov interakcije med zdravili (1). Na podlagi kombinatorne analize obstaja 50% teoretična verjetnost, da se pojavi interakcija med zdravili pri jemanju petih zdravil hkrati in ta verjetnost naraste na 100%, če se jemlje sedem zdravil hkrati. Tudi realni podatki potrjujejo te teoretične verjetnosti. Avtorji te raziskave navajajo, da so interakcije v 20% klinično zelo pomembne (3).

V Nemčiji povzročijo neželeni učinki zdravil približno 400 milijonov evrov bolnišničnih stroškov in na interakcije med zdravili odpade približno 80 milijonov evrov. Tudi pri odpustih iz bolnišnic prejmejo bolniki v 60% kombinacije zdravil, ki vsebujejo potencialne interakcije, ki so v 12,2% ocenjene kot resne (1). Ta dejstva nakazujejo kliničen in ekonomski pomen interakcij med zdravili za varno uporabo zdravil.

Interakcije med zdravili imajo za posledico povečan ali zmanjšan učinek zdravila. Interakcije, ki imajo za posledico zmanjšan učinek zdravila so večkrat spregledane in se obravnavajo kot poslabšanje bolezni pri starostniku ali kot slaba compliance pri jemanju zdravil. Kronične bolezni, fiziološke spremembe povezane s starostjo in spremenjena farmakokinetika in farmakodinamika zdravil imajo za posledico povečano nevarnost za nastanek klinično nevarnih interakcij med zdravili pri starostnikih (3).

2 Farmakokinetike in farmakodinamske spremembe pri starostnikih in njihova vloga pri nastanku interakcij med zdravili

2.1 Farmakokinetike spremembe

2.1.1 Absorpcija

V literaturi lahko zasledimo različne podatke o spremembah pri starostnikih, ki lahko vplivajo na absorpcijo zdravil (3-6). Najpogosteje poročajo o zvišanju želodčnega pH kot posledica atrofičnih sprememb želodčne sluznice z znižano sekretorno kapaciteto kisline, znižanem gastrointestinalnem pretoku krvi ter znižani gastrointestinalni motiliteti (3,4). Kljub temu pa pri zdravih starostnikih navadno za veliko večino zdravil ne opazimo sprememb v absorpciji. Znižana funkcija gastrointestinalnega trakta (GIT) pa lahko bistveno vpliva na nastanek interakcij.

Študija, ki je primerjala biološko uporabnost benzodiazepina triazolama pri sočasni uporabi ranitidina je pokazala 10% povečanje površine pod plazemsko krivuljo (PPK) triazolama pri odraslih mlajših od 60 let, medtem ko je bil porast pri starejših od 60 let za 31%. Dvig želodčnega pH zaradi uporabe ranitidina, naj bi bil odgovoren za porast serumske koncentracije triazolama, ki je kislo labilna učinkovina. Ta mehanizem je še dodatno potenciran pri starostnikih in naj bi bil odgovoren za zmedenost in pogoste padce starostnikov, ki jih povzročijo povečane koncentracije benzodiazepina (3). Spremenjen želodčni pH lahko tudi vpliva na sproščanje učinkovin iz zdravilnih pripravkov z nadzorovanim sproščanjem npr. pripravki, ki naj bi se sprostil v nizkem želodčnem pH oz. pripravki z gastrozistentno oblogo (7).

Znižana motiliteta GIT starostnikov navadno nima kliničnega pomena in absorpcija zdravil ostane nespremenjena. Učinkovine kot so antiholinergiki in opiodi znižajo motiliteto GIT in zato lahko upočasnijo absorpcijo sočasno uporabljenih zdravil ali celo zmanjšajo obseg njihove absorpcije. Po drugi strani pa lahko učinkovine kot so metoklopramid in laksativi pospešijo motiliteto GIT in s tem navadno pospešijo hitrost absorpcije. Tak primer je sočasna uporaba metoklopramida in ciklosporina, slednjemu se značilno poveča biološka uporaba in plazemska koncentracija. Metoklopramid pa lahko tudi značilno zniža absorpcijo učinkovin, kot je to v primeru souporabe z digoksinom (3).

Ker se v GIT vrši tudi predsistemski metabolizem, je potrebna previdnost pri terapiji starostnikov z zdravili, ki so podvržena temu procesu. Znan je primer levodope, ki ima pri starostnikih, zaradi znižanega metabolizma v steni želodca 3 krat povečano biološko uporabnost.

2.1.2 Distribucija

Na spremenjeno distribucijo učinkovin pri starostnikih vplivajo predvsem naslednji faktorji: povečana količina telesnih maščob, znižana količina mišičnega tkiva, zmanjšana količina vode v telesu ter spremenjene koncentracije serumskih albuminov in $\alpha 1$ kislega glikoproteina (4-8).

Pri starostnikih se količina maščob poveča za 14 do 35% (5). Posledica tega je, da se lipofilnim učinkovinom poveča volumen distribucije. Takšne učinkovine so: diazepam, amiodaron, verapamil, tiopental... (6,7). Količina vode v telesu se pri ljudeh do 80 leta zmanjša za 10-15%, kar pomeni, da se volumen distribucije vodotopnih učinkovin zmanjša ter ob enakem odmerku plazemske koncentracije povečajo. Vodotopne učinkovine katerih volumen distribucije se poveča pri starostnikih so: gentamicin, digoksin, teofilin, cimetidin... (6). Dodatna previdnost velja pri teh pacientih še posebej ob uporabi diuretikov, ki lahko še dodatno zmanjšajo ekstracelularne tekočine in posledično vodijo do povečanih neželenih učinkov sočasno uporabljenih učinkovin (7).

Učinkovine, ki se močno vežejo na plazemske proteine, imajo lahko pri starostnikih spremenjen volumen distribucije. Serumska koncentracija albuminov je lahko pri starostnikih nespremenjena, lahko pa se zmanjša tudi za 10 do 20%. Posledično povečane koncentracije prostih bazičnih učinkovin lahko povečajo njihovo farmakološko delovanje. Koncentracija $\alpha 1$ kislega glikoproteina na katerega se vežejo bazične učinkovine se lahko s starostjo poveča (4). Poleg fizioloških sprememb v vezavi na proteine lahko poteka pri starostnikih tudi tekmovanje učinkovin za vezavo na proteine. Porast plazemske koncentracije proste učinkovine bodisi zaradi fizioloških sprememb ali zaradi tekmovanja učinkovin za vezavo na proteine pa se le redko pojavi, saj se navadno z zvečanjem koncentracije proste učinkovine poveča tudi njen očistek.

2.1.3 Metabolizem

Jetra so glavni organ v katerih poteka metabolizem učinkovin. Pri starostnikih lahko opazimo spremembe jeter tako v njihovi strukturi kot tudi v njihovi funkciji. Masa jeter se zmanjša za približno 25 do 35%, prav tako se zmanjša tudi pretok krvi za približno 40%, nastanek žolča ter sinteza proteinov, lipidov in glukoze (7). Kljub temu pa večina rutinskih jetrnih testov ne pokaže značilnih sprememb. Spremembe v metaboličnem očistku učinkovin pri starostnikih so odvisne predvsem od obsega s katerim se eliminirajo učinkovine v jetrih. Učinkovine z

veliko ekstrakcijo v jetrih se bodo pri starostnikih počasneje metabolizirale, medtem ko pa bo metabolizem učinkovin z nizko ekstrakcijo v jetrih nespremenjen. Metabolizem starostnikov s citokromi in ostalimi encimski sistemi v fazi 1 (oksidacija in redukcija) je lahko nespremenjen ali pa delno upočasnjen. Različne literaturne podatke razlagajo z veliko interindividualno razliko opaženo v aktivnosti metabolizma pri zdravih starostnikih. Druga faza metabolizma (konjugacija) se pri starostnikih ne spremeni (4,7,9).

Večina najpomembnejših interakcij med učinkovinami poteka na nivoju metabolizma in sicer predvsem s citokromi (CYP), s katerimi se metabolizira velika večina učinkovin. Med CYP sta najpomembnejša CYP 3A4, s katerim se metabolizira 50% vseh učinkovin ter CYP 2D6, s katerim se metabolizira 25% učinkovin. Za starostnike je posebej pomemben CYP 3A4, saj se njegova aktivnost pri starostnikih zmanjšuje za 8% na desetletje (3). Interakcije na nivoju metabolizma potekajo preko dveh mehanizmov to sta encimska indukcija, ki vodi v povečan metabolizem učinkovin ter posledično padca plazemskih koncentracij ter encimska inhibicija, ki zaradi zmanjšanja metabolizma učinkovin vodi do porasta njihovih plazemskih koncentracij. Encimska indukcija ima za posledico stimulacijo biosinteze encima in postane učinkovita po 5 do 10 dneh, njen učinek pa lahko traja kar nekaj dni po prenehanju jemanja induktorja. Med najbolj poznanimi induktorji CYP so barbiturati, antikonvulziva kot sta karbamazepin in fenitoin, zdravila za zdravljenje tuberkuloze, glukokortikoid deksametazon in tudi aktivne sestavine v pripravkih šentjanževke (9). Inhibicija metabolizma s CYP lahko nastane med dvema učinkovinama, ki sta substrata za CYP ali med učinkovinami pri katerih je posamezna inhibitor encima. Nastanek inhibicije CYP je navadno odvisen od razpolovne dobe učinkovine, ki je inhibitor CYP. Učinkovine s kratko razpolovno dobo povzročijo hiter nastanek inhibicije, ki se lahko pojavi že po enem ali dveh dneh. Številne učinkovine so inhibitorji CYP, zato navajamo le nekatere najpomembnejše skupine učinkovin: antimikotiki, kalcijevi antagonist, makrolidni antibiotiki, statini, fibrati, imunosupresivi, zaviralci proteaz, antikoagulant, antidepressivi z inhibičnim delovanjem na prevzem serotonina ter zaviralci protonske črpalke (3,9,10).

2.1.4. Eliminacija

S staranjem se ledvična funkcija navadno zmanjša, zato se eliminacija učinkovin preko ledvic upočasnjuje. Po 40 letu starosti se zmanjša število glomerulov, upočasnjuje se renalni pretok krvi in glomerulna filtracija. S staranjem iz 20 na 90 let se glomerulna filtracija zmanjša za 25 do 50% (7). Zmanjšana glomerulna filtracija se kompenzira s produkcijo vazodilatatornih prostaglandinov. Inhibicija sinteze vazodilatatornih prostaglandinov z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami (NSAR) lahko poleg obstoječe znižane funkcije ledvic vodi do znižane eliminacije sočasno uporabljenih zdravil ter povečane verjetnosti nastanka nefrotoksičnosti (3,4). Poleg interakcij med zdravili, ki so posledica prizadete ledvične funkcije, potekajo interakcije v ledvicah tudi zaradi tekmovanja za aktivno tubularno sekrecijo. Primeri so sočasna uporaba probenicida z aspirinom, metotreksatom ali penicilini (3).

2.2 Farmakodinamske spremembe

Farmakokinetske spremembe pri starostnikih vodijo do spremenjenih koncentracij učinkovin v organizmu. Jakost farmakološkega efekta pa

ni odvisna le od koncentracije učinkovine na mestu delovanja, ampak tudi od števila receptorjev in njihove afinitete do učinkovin, mehanizmov, ki so odgovorni za prevajanje signala ter od homeostatskih mehanizmov. Farmakodinamske spremembe pri starostnikih lahko nastanejo bodisi na nivoju receptorjev, mehanizmov odgovornih za prevajanje signala ali na nivoju homeostatskih mehanizmov (7). Pri starostnikih lahko opazimo znižano funkcijo β -adrenergičnih receptorjev v srcu, kar se kaže z znižanim kronotropnim in inotropnim delovanjem β -adrenergičnih učinkovin (4). Znižana funkcija β -adrenergičnih receptorjev pa ni posledica zmanjšane števila receptorjev, temveč sprememb mehanizmov odgovornih za prevajanje signala. Za starostnike je značilno tudi znižano število dopaminskih nevronov in znižano število dopaminskih D_2 receptorjev v centralnem živčnem sistemu, kar vodi do nastanka ekstrapiramidalnih simptomov. Prav tako je v centralnem živčnem sistemu zmanjšano število holinergičnih receptorjev, ki so vpleteni v kognitivne procese (7). Starostniki so tudi bolj občutljivi na terapijo z benzodiazepini, kar se lahko kaže s povečano sedacijo, nastankom zmedenosti, ataksije in morbidnosti. Kot možen vzrok za povečano občutljivost starostnikov na terapijo z benzodiazepini navajajo tudi spremembe v številu in sestavi podenot GABA benzodiazepinskih receptorjev (7). Ena izmed najbolj tipičnih sprememb v homeostatskih mehanizmih pri starostnikih je povečana občutljivost na posturalno hipotenzijo. Ta je posledica znižane občutljivosti baroreceptorjev. Posturalna hipotenzija je pri starostnikih še dodatno potencirana ob jemanju nitroglicerina, fenotiazinov, diuretikov, dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov ter perifernih α -blokatorjev (4). Plazemske koncentracije renina ter koncentracije aldosterona v krvi in urinu se s staranjem zmanjšujejo, kar je verjetno posledica zmanjšane simpatične inervacije jukstaglomerularnih celic. Zmanjšanje renina in aldosterona pri starostnikih lahko zato hitreje vodi v hiperkaliemije, še posebej pri terapiji oz. politerapiji z NSAR, ACE zaviralci, β blokatorji in kalij varčnimi diuretiki (4). Pri politerapiji starostnikov je potrebno upoštevati tudi farmakodinamske spremembe, saj le te lahko potencirajo nastanek interakcij med zdravili. Farmakodinamske interakcije se pojavijo takrat, ko ena učinkovina spremeni klinično delovanje druge in sicer ko imata dve ali več učinkovin aditivno ali sinergistično farmakološko delovanje oz. imata antagonistično farmakološko delovanje. Te interakcije so pri starostnikih lahko še pogostejše kot farmakokinetske. Direktne farmakodinamske interakcije nastanejo takrat ko učinkovini tekmujeta za isti receptor, ko ena učinkovina spremeni afiniteto receptorja za drugo učinkovino oz. takrat ko dve učinkovini delujeta na različnih mestih z enakim farmakološkim delovanjem kot je npr. pri kombinaciji diuretikov. Nekateri izmed klinično pomembnih primerov direktnih interakcij med zdravili, ki so relevantni za starostnike so souporaba verapamila in β adrenergičnih antagonistov, varfarina in klofibrata, kortikosteroidov ali tetraciklinov ter opiatnih analgetikov in naloksone. Med indirektno farmakodinamske interakcije pa prištevamo tiste, kjer učinek učinkovine, ki povzroča interakcijo, spremeni terapevtski ali toksičen učinek druge učinkovine. Mehanizmi teh interakcij navadno vključujejo spremembe odziva na mestu delovanja (npr. toksično delovanje digoksina zaradi souporabe s kalij varčnimi diuretiki) ali posredovanje učinka preko različnih bioloških sistemov (npr. povečana incidenca krvavitev zaradi sočasne uporabe NSAR in oralnih antikoagulantov). Nekateri primeri indirektnih farmakodinamskih interakcij, ki so klinično pomembni pri starostnikih so souporaba kar-

diotoničnih glikozidov in učinkovin ki vplivajo na koncentracijo kalija, ACE inhibitorjev in vazodilatatorjev, antikoagulantov in učinkovin ki povzročajo gastrointestinalne razjede, inhibitorjev privzema serotonina in zdravil ki vsebujejo izvlečke iz šentjanževke ter aminoglikozidov in diuretikov henljeve zanke (3).

3 Najpogostejše nevarne interakcije med zdravili pri starostnikih

Ker se je izkazalo, da je neustrezna uporaba zdravil pri starostnikih pomemben dejavnik tveganja za nastanek bolezni povezanih z zdravili, so bili izdelani številni kriteriji za določitev ustreznosti farmakoter-

apije pri starostnikih. Nekateri izmed njih opredeljujejo samo zdravilo, odmerek in kombinacijo zdravil, ki se ne priporočajo in se lahko določijo že na podlagi pregleda porabe zdravil, drugi pa opredeljujejo tudi indikacije v povezavi s kliničnimi dejavniki in zato zahtevajo medicinske podatke. Najbolj razširjena je uporaba kriterijev, ki so jih razvili Beers s sodelavci (11,12). Ti kriteriji so bili izdelani z namenom odkrivanja potencialno neprimernih zdravil, predpisanih starostnikom in služijo kot sredstvo v epidemioloških raziskavah za ovrednotenje kvalitete predpisovanja zdravil, ne morejo pa nadomestiti preudarnega kliničnega odločanja zdravnika ali farmacevta.

V ZDA so zdravniki in farmacevti identificirali deset najpogostejših nevarnih interakcij med zdravili, ki so jih zaznali v dolgotrajni praksi v negovalnih centrih za starostnike (3). Pregled teh interakcij je podan v preglednici 1.

Preglednica 1: Deset najpogostejših nevarnih interakcij med zdravili pri starostnikih (3).

Zdravilni učinkovini	Posledica in mehanizem interakcij	Klinični ukrepi
Varfarin - NSAR	↑nevarnost krvavitev v GIT, ↓antiagregacijska aktivnost trombocitov	Kontrolirati znake krvavitve, kontrola INR vrednosti
Varfarin - sulfonamidi	↑učinek varfarina, mehanizem ni znan, predvidevajo zmanjšanje nastanka K vitamina zaradi okvare črevesne flore (bolj izraženo pri slabo prehranjenih starostnikih), sulfametoksazol naj bi zaviral metabolizem varfarina in izpodrinil varfarin s plazemskih proteinov.	Zmanjšati odmerke varfarina za 50% med in en teden po zdravljenju in kontrolirati INR vrednost
Varfarin - makrolidni antibiotiki	↑nevarnost krvavitev zaradi ↑učinka varfarina, makrolidi zmanjšajo metabolizem varfarina	Kontrolirati INR vrednost in prilagoditi odmerke varfarina
Varfarin - kinoloni	↑nevarnost krvavitev zaradi ↑učinka varfarina, mehanizem ni poznan, verjetno zaradi zmanjšanja nastanka K vitamina in spremenjenega metabolizma varfarina	Kontrolirati INR vrednost in prilagoditi odmerke varfarina
Varfarin - fenitoin	↑učinek varfarina in/ali ↑učinek fenitoina, mehanizem ni poznan, možna je genetska predispozicija za spremenjen metabolizem obeh zdravil	Kontrolirati INR vrednost in serumsko koncentracijo fenitoina
ACE zaviralci - nadomestki kalija	Pojavi se lahko hiperkalijemija, ker ACE zaviralci zavirajo nastanek aldosterona	Kontrolirati serumske vrednosti kalija
ACE zaviralci - spironolakton	Pojavi se lahko hiperkalijemija, ker obe zdravili povečata serumsko koncentracijo kalija	Kontrolirati serumske vrednosti kalija
Digoksin - amiodaron	Amiodaron zmanjša očistek digoksina, nastane zastrupitev z digoksinom	Odmerek digoksina se zmanjša za 50% in meri se serumska koncentracija digoksina
Digoksin - verapamil	Farmakodinamski sinergističen učinek na upočasnjevo prevodnost in srčno kontrakcijo, ki vodi v bradikardijo in zastoj srca	Uporabiti drugo zdravilo namesto verapamila
Teofilin - kinoloni	Nekateri kinoloni zmanjšajo metabolizem teofilina, kar vodi v zastrupitev s teofilinom	Izbrati kinolon, ki ne vpliva na metabolizem: gatafloksacina, levofloksacina, moksifloksacina in trovafloksacina

3.1 Interakcije z varfarinom

Varfarin se v najnovejših smernicah za antitrombotično terapijo priporoča za zdravljenje, pljučne embolije, atrijske fibrilacije, pri umetnih srčnih zaklopkah in boleznih zaklopk. Največ bolnikov z atrijskimi fibrilacijami je med starostniki nad 70 let in uporaba varfarina dokazano zmanjša incidenco srčne kapi za 68% (13).

Varfarin je učinkovina z ozko terapevtsko širino in hemoragične komplikacije so pogostejše pri starostnikih kot pri mlajših bolnikih, saj so pri njih pogostejše bolezni, ki veljajo kot kontraindikacije za uporabo varfarina. Poleg tega je pomembno spremenjena farmakokinetika zdravila, predvsem zmanjšana vezava na plazemske albumine, zmanjšana eliminacija in pomanjkanje vitamina K zaradi neustrezne prehrane ali motenega delovanja vitamina K na nivoju receptorjev (14).

3.1.1 Varfarin in NSAR

Retrospektivna epidemiološka raziskava pri pacientih starejših od 65 let je pokazala 13 krat večjo nevarnost za razvoj hemoragičnega peptičnega ulkusa ob jemanju oralnih antikoagulantov in NSAR v primerjavi s populacijo, ki teh zdravil ni jemala. Farmakološki učinki, ki pripomorejo k razvoju interakcije so draženje v GIT, podaljšan protrombinski čas, inhibicija adhezije in agregacije trombocitov. Nekateri NSAR vplivajo tudi na farmakokinetiko varfarina. Priporoča se uporaba NSAR skupaj z antikoagulanti samo takrat, kadar korist odtehta tveganje. Potrebno je kontrolirati INR vrednost in skrbno spremljati bolnike glede na pojav neželenih učinkov, kot so neobičajne krvavitve, bolečine, podplutbe, glavobol, vrtoglavica, slabost, krvavitve iz nožnice, nosu, dlesni, rdeč ali rjav urin, rdeče ali črno blato (15).

3.1.2 Varfarin in sulfonamidi

Mehanizem interakcije je verjetno inhibicija izoenzima CYP450 2C9, ki metabolizira bolj aktivno S(-) enantiomero varfarina. Obstaja velika variabilnost med pacienti glede metabolizma varfarina, zato je potrebno skrbno spremljati bolnika in prilagajati odmerek varfarina (15,16).

3.1.3 Varfarin in makrolidni antibiotiki

Nekateri makrolidni antibiotiki – eritromicin, klaritromicin zavirajo metabolizem varfarina, možna je tudi povečana razgradnja faktorjev koagulacije zaradi povišane temperature ob infekciji. Azitromicin in midekamicin ne zavirata metabolizma in ne izkazuje interakcije z varfarinom (15,16).

3.1.4 Varfarin in kinoloni

Mehanizem interakcije je zaviranje metabolizma varfarina in zmanjšanja nastanka vitamina K zaradi okvare črevesne flore. Poročali so o interakcijah pri skoraj vseh kinolonih: ciprofloksacinu, enoksacinu, gatifloksacinu, levofloksacinu, norfloksacinu, ofloksacinu, trovafloksacinu in nalidiksični kislini (15,16).

3.1.5 Varfarin in fenitoin

Varfarin poveča razpolovni čas $t_{1/2}$ fenitoina in serumsko koncentracijo, verjetno zaradi inhibicije encima CYP 450. Dodajanje fenitoina varfarinu pa na začetku poveča protrombinski čas, kasneje pa je antikoagulantni učinek varfarina zmanjšan. To razlagajo z začetno inhibicijo encima CYP 450, ki ji sledi izoenzimska indukcija. Potrebno je spremljati neželene učinke ob povečanju antikoagulantnega učinka varfarina, kakor tudi znake zastrupitve s fenitoinom - utrujenost, motnje vida, krči, nauzea, ataksija (15,16).

3.2 Interakcije z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) zavirajo izločanje aldosterona, kar lahko vodi v povečanje serumske koncentracije kalija, še posebno če se kombinirajo z diuretiki, ki varčujejo s kalijem - spironolaktonom, ali če se uporabljajo nadomestki kalija. Interakcija je lahko zelo nevarna pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo, sladkornih bolnikov, starostnikov in bolnikov s hudim srčnim popuščanjem in dehidriranih bolnikov. Hiperkalijemija se je pojavila tudi če sta se zaviralca ACE in spironolakton uporabljala samostojno pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo. Bolnikom se priporoča redna kontrola kalija in izogibanje hrane bogate s kalijem ali uporaba nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij. Pozorni morajo biti na znake hiperkalijemije kot so slabost, apatičnost, zmedenost, mišična slabost, ki se začne v spodnjih okončinah, nadaljuje v mišicah trupa in zgornjih okončinah in neredno bitje srca (17). Če se uporablja spironolakton skupaj z zaviralcem ACE, se ne priporočajo odmerki spironolaktona višji od 25 mg/dan (15). Sočasna uporaba diuretika, ki splavlja kalij ne zagotavlja preprečevanja nastanka hiperkalijemije, zato je potrebna redna kontrola kalija ob jemanju ACE zaviralca, spironolaktona in diuretika, ki splavlja kalij pri zdravljenju srčnega popuščanja (16).

3.3 Interakcije z digoksinom

Digoksin se še vedno pogosto predpisuje starostnikom, predvsem pri zdravljenju atrijske fibrilacije in supraventrikularne aritmije in pri zdravljenju srčnega popuščanja s sistolično disfunkcijo levega ventrikla.

Kardiotonični glikozidi imajo ozko terapevtsko širino in povzročijo pri starostnikih neželene učinke kar v 20%. To je posledica spremenjene farmakokinetike, še posebno zmanjšane volumna distribucije - Vd in ledvičnega očistka. Digoksin je vodotopna učinkovina, ki se v veliki meri veže na mišične beljakovine. S starostjo se zmanjša mišična masa tudi do polovice in zmanjšana vezava zdravila na mišične beljakovine za 10% lahko poveča koncentracijo prostega zdravila v plazmi tudi do 40%. Tudi zmanjšana fizična aktivnost zmanjša vezavo digoksina na mišične beljakovine zato je potrebna prilagoditev odmerka (13). Zelo pomembno je tudi do 65% zmanjšanje ledvičnega očistka digoksina v primerjavi z mlajšimi bolniki (13). Klinično pomembne interakcije z digoksinom se pojavijo pri zdravilih, ki upočasnijo atrioventrikularno prevajanje, kot so diltiazem, verapamil, amiodaron in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (18). Hipokaliemija povzročena z diuretiki povzroči povečano vezavo digoksina v srcu in posledično kardiotoksičnost, kljub nespremenjeni koncentraciji zdravila v plazmi (13).

3.3.1 Digoksin in amiodaron

Mehanizem interakcij med digoksinom in amiodaronom ni popolnoma razjasnjen. Amiodaron zmanjša očistek digoksina (renalni in ekstrarenalni), izpodriva digoksin z vezavnih mest in povzroči hipotireoidizem in posledica je povečana koncentracija digoksina v plazmi tudi do 100%. Poleg tega obe zdravili povzročata bradikardijo.

Interakcija med digoksinom in amiodaronom je dobro dokumentirana in klinično pomembna. Pojavi se v nekaj dneh in brez ukrepov pride do zastrupitve z digitalisom. Znaki zastrupitve: izguba apetita, nauzea in bruhanje, motnje vida, glavobol, utrujenost, driska in bradikardija. Smrt nastopi zaradi aritmije in totalnega atrioventrikularnega bloka.

Amiodaron se počasi odstranjuje iz telesa in zato učinek interakcije traja še nekaj tednov po ukinitvi amiodarona (15,16).

3.3.2 Digoksin in verapamil

Mehanizem interakcije med digoksinom in verapamilom je zmanjšan-je ledvičnega očistka digoksina, vlogo naj bi imel tudi P-glikoprotein in vpliv na ekstrarenalno izločanje.

Interakcija se pojavi pri večini pacientov in se razvije v dveh do sedmih dneh, maksimum doseže v 14 dneh. Povečana serumska koncentracija digoksina je od 40 do 80% in je deloma odvisna od odmerka verapamila. Obstaja velika variabilnost med pacienti, pri nekaterih se je povečala serumska koncentracija digoksina do 150%. Digoksin in verapamil imata aditiven učinek na upočasnjeno atrioventrikularno prevajanje.

Interakcijo z digitoksinom in verapamilom je lažje nadzorovati, saj serumska koncentracija digitoksina počasneje narašča. To si razlagajo z drugačnim izločanjem digitoksina, ki je neodvisno od ledvične funkcije (19). Nekateri avtorji predlagajo zamenjavo digoksina z digitoksinom, če je potrebna sočasna uporaba verapamila (15,16,18).

Podobno interakcijo bi lahko pričakovali tudi z diltiazemom, vendar so

raziskave pokazale veliko variabilnost med bolniki in pri večini bolnikov ni prišlo do klinično pomembnih interakcij. Najbolj ogroženi so se izkazali starostniki, bolniki z okrnjeno ledvično in jetrno funkcijo (20).

3.4 Teofilin in kinoloni

Ciprofloksacin zmanjša očistek teofilina za 20 do 30% in poveča njegovo serumsko koncentracijo tudi do 30%. Mehanizem je zaviranje presnove teofilina preko encima CYP 450 1A2. Posebna nevarnost obstaja pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, srčnim popuščanjem, cirozo in pri starostnikih, ki imajo zmanjšan očistek teofilina. Pojavijo se znaki zastrupitve s teofilinom: slabost, bruhanje, driska, glavobol, nemir, nespečnost, krči ali neredno bitje srca. Levofloksacin, sparfloksacin, moksifloksacin, gatafloksacin, trovafloksacin in lomefloksacin povzročajo le neznatne spremembe v koncentraciji teofilina in so varen nadomestek za ciprofloksacin (15). Za norfloksacin obstajajo podatki o zmernem povišanju koncentracije teofilina do 17%, v nekaterih primerih pa so poročali o preko 100% povišanju koncentracije teofilina in celo o smrtnih primerih (16).

Poleg zgoraj naštetih interakcij navajamo na osnovi drugih literaturnih podatkov (11,12) še potencialno škodljive in klinično pomembne interakcije zdravil pri starostnikih (Preglednica 2).

Preglednica 2: Druge nevarne interakcije med zdravili pri starostnikih (11, 12).

Zdravilni učinkovini	Posledica in mehanizem interakcij	Klinični ukrepi
Zaviralci receptorjev beta - zdravila za zdravljenje astme	Poslabšanje astme, KOPB zaradi delovanja na beta2 receptorje in nastalega bronhospazma	Uporaba selektivnih zaviralcev beta pri blagi do zmerni obstruktivni pljučni boleznii
Zaviralci kalcijevih kanalčkov (verapamil, diltiazem) - zaviralci receptorjev beta	Bradikardija, zastoj srca	Uvajanje zdravljenja v bolnišnici, skrbna kontrola srčne frekvence in elektrokardiograma, prilagoditev odmerkov
NSAR - diuretiki	Zastoj tekočine, poslabšanje hipertenzije, razvoj srčnega popuščanja	Preprečevanje dehidracije, spremljanje ledvične funkcije in krvnega tlaka
Benzodiazepini anksiolitiki - benzodiazepini hipnotiki	Zmanjšane kognitivne sposobnosti, prekomerna sedacija, nevarnost padcev in zlomov	Uporaba nebenzodiazepinskih kratko delujočih hipnotikov

3.5 Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta - zdravila za zdravljenje astme

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se uporabljajo pri zdravljenju angine pectoris, miokardnem infarktu, hipertenziji, srčnem popuščanju, aritmijah in tireotoksikozah. Kljub jasnim dokazom o zmanjšanju smrtnosti in obolevnosti, pa se večkrat ne uporabijo zaradi neželenih učinkov. Tako se zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ne priporočajo pri bolnikih z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi, kot sta astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), zaradi potencialnega nastanka bronhospazma. Novejše raziskave so dokazale, da se selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta1 (atenolol, bisoprolol, metoprolol) lahko uporabljajo pri bolnikih z blago do zmerno obstrukcijo dihalnih poti, ker so zaviralci adrenergičnih

receptorjev beta dokazano koristni pri bolnikih s srčnim popuščanjem, aritmijah in hipertenziji (21).

Kronična uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta v oftalmoloških pripravkih za zdravljenje glaukoma pa se odsvetuje, ker lahko sprožijo bronhospazem pri astmatikih in bolnikih s KOPB. Poročali so o resnih poslabšanih pljučne funkcije tudi po enkratnem odmerjanju neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta v obliki kapljic za oko. To si razlagajo tudi z odsotnostjo učinka prvega prehoda pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta, ki se intenzivno presnavljajo v jetrih in zato že minimalne koncentracije v obliki kapljic za oko lahko povzročijo interakcije. V nekaterih raziskavah se je beta 1 selektiven zaviralec betaksolol izkazal za varnejšega od neselektivnega timolola (22).

3.6 Zaviralci kalcijevih kanalčkov (verapamil, diltiazem) - zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Sočasna uporaba verapamila in diltiazema z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ima dodaten učinek na zmanjšanje srčne frekvence, prevodnosti v atrioventrikularnem vozlu in kontraktilnosti (18,23). Čeprav so v nekaterih primerih te kombinacije koristne npr. pri zdravljenju angine pektoris, pa zahtevajo izredno kontrolo zaradi možnih resnih kardiovaskularnih zapletov kot so zastojno srčno popuščanje, hipotenzija, pojav angine pektoris, ventrikularna asistolija, sinusni zastoj in zastoj srca. Opozarjajo tudi na nevarnost uporabe zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta tudi v oftalmoloških pripravkih, saj lahko povzročijo resne interakcije tudi ob nedoločljivih plazemskih koncentracijah. Verapamil in diltiazem tudi zmanjšata očistek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, ki se intenzivno presnavljajo npr. propranolol, metoprolol, ker zavirajo njihov metabolizem preko CYP 3A4 izoencima. (16,18). Obstajajo tudi razlike med posameznimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta glede resnosti interakcij predvsem z diltiazemom. Tako se z atenololom in diltiazemom niso pojavile klinično značilne interakcije, resne interakcije so se izkazale med diltiazemom in propranololom in metoprololom (20).

Ob sočasni uporabi teh zdravil je potrebno skrbna kontrola hemodinamskih znakov, zato se zdravljenje uvaja v bolnišnici, bolniki pa naj redno spremljajo neželene znake, kot so utrujenost, glavobol, omedlevice, potenje rok, porast telesne teže, kratka sapa, bolečine v prsih, povečana ali zmanjšana srčna frekvenca ali neredno bitje srca (15).

3.7 Diuretiki in NSAR

Sočasna uporaba NSAR in diuretikov dodatno vpliva na ledvično funkcijo, predvsem zaradi zavrte sinteze prostaglandinov, ki pomagajo ohraniti glomerulno filtracijo pri dehidriranih stanjih. To je še posebno nevarno pri bolnikih z omejenim vnosom soli. Zmanjšan je hipotenzivni učinek diuretikov, natriuretichen in diuretichen učinek, posledica je zastoj natrija in vode in povečana nevarnost razvoja srčnega popuščanja. Nevarnost nastanka srčnega popuščanja je povečana na 23,3 primerov na 1000 oseb letno ob jemanju te kombinacije. Če se jemlje samo diuretik je incidenca nastanka srčnega popuščanja 9,3 primerov na 1000 oseb letno pri bolnikih starejših od 55 let. Poleg tega se lahko razvije hiperkalijemija pri jemanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem (11,15,16).

3.8 Benzodiazepini anksiolitiki-benzodiazepini hipnotiki

Pretirana sedacija in zmanjšane kognitivne sposobnosti po jemanju benzodiazepinov povečajo nevarnost za padce in zlome kolka in nekateri avtorji navajajo, da je 10% zlomov kolkov pri starostnikih posledica jemanja benzodiazepinov (24). Benzodiazepini imajo povečan učinek pri starostnikih zaradi povečane občutljivosti receptorjev na zdravilo in posledica so pogosteje izraženi neželeni učinki zdravila (1). Zato se morajo uporabljati nižji odmerki, ki naj ne presegajo 3 mg lorazepama, 60 mg oksazepama, 2 mg alprazolama, 5 mg zolpidema dnevno (12). Priporoča se jemanje kratko in srednje dolgo delujočih anksiolitikov (oksezepam, lorazepam). Pri uporabi uspeval dajemo prednost kratkodelujočemu zolpidemu, ki je po delovanju soroden benzodiazepinom. Tako preprečimo pretirano utru-

jenost naslednji dan in kumulacijo zdravila. Kot neprimerna se navaja uporaba dolgodelujočega diazepama, klordiazepoksida ali flurazepama (11,12).

4 Farmacevtska intervencija

Farmakoterapija spada med najpomembnejše intervencije, ki izboljšajo zdravstveno stanje starostnikov. Ker so nekatera zdravila manj primerna za uporabo pri tej populaciji oziroma se pojavijo klinično pomembne interakcije med zdravili, so potrebni sistemski pristopi pri izvajanju farmacevtskega ukrepanja ob izdaji zdravil. Obstajajo številni modeli farmacevtskega ukrepanja, med katerim so najpogosteje izvajani računalniško vodeni programi, ki opozarjajo na nepravilnosti v terapiji (neprimerno zdravilo, odmerek, interakcije med zdravili) ali organizirani programi farmacevtske skrbi.

V ZDA so že leta 1996 izvedli raziskavo, ki je imela namen ovrednotiti farmacevtsko ukrepanje na osnovi računalniškega programa DUR (drug utilization review). Program je bil zasnovan na treh kriterijih o primernosti uporabe zdravil pri starostnikih nad 65 let in sicer je upošteval:

- zdravilo, ki je manj primerno za uporabo pri starostnikih npr. dolgodelujoči benzodiazepinski hipnotik flurazepam, antidiabetik klorpropamid, dolgodelujoči benzodiazepinski anksiolitiki klordiazepoksid, klorazepat, diazepam, kvazepam), antiholinergični anidepresivi- amitriptilin, doksepin...;
- maksimalni dnevni odmerek npr. pri benzodiazepinskih anksiolitiki;
- zdravilo, ki je kontraindicirano pri določenih boleznih npr. NSAR in ulkusna bolezen, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in obstruktivna pljučna bolezen.

Ob izdaji zdravila je program opozoril farmacevta na neprimernost v terapiji, farmacevt je po telefonu poklical zdravnika in predlagal terapevtsko zamenjavo ali druga priporočila. Zdravnik in bolnik sta prejela pisno obrazložitev po pošti, če je bila spremenjena originalna preskripcija. Izidi raziskave so bili spremenjena terapija (upoštevanje nasveta farmacevta) izražena v odstotkih glede na število vseh intervencij. Zdravniki so upoštevali predlagane spremembe v povprečju v 24% in sicer pri dolgodelujočih benzodiazepinih v 40%, in v 2% pri neprimernosti uporabe zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta pri obstruktivnih pljučnih boleznih. Spremljali so tudi predpisovanje zdravil v naslednjih šestih mesecih in 90% pacientov ni prejelo prvotno predpisanega in zamenjanega zdravila. Podatki iz te raziskave dokazujejo pomembnost vzpodbujanja komunikacij med zdravnikom in farmacevtom, saj na tak način lahko izboljšamo terapijo pri številnih pacientih. Bodočnost takih računalniških programov so že takrat napovedovali ne samo v iskanju neustrezne terapije ampak še posebno v odkrivanju interakcij med zdravili. Za popolno ovrednotenje teh intervencij so potrebne raziskave, ki bodo merile kot končne izide splošni zdravstveni status, funkcionalni status in kvaliteto življenja, kakor tudi farmakoekonomske analize stroškovne učinkovitosti (25).

Tudi v Kanadi se zavedajo, da farmacevti predstavljajo velik neizkoriščen potencial pri optimiziranju uporabe zdravil. Številne raziskave so dokazale, da klinični farmacevti v bolnišnici vplivajo na zmanjšanje stroškov zdravljenja in izboljšajo predpisovanje zdravil pri starostnikih. Izvedli so tudi naključno kontrolirano raziskavo o vplivu farma-

cevtske intervencije na predpisovanje zdravil starostnikom med družinskimi zdravniki v Ontariu. Farmacevti so se dodatno izobrazili v odkrivanju, preprečevanju in reševanju problemov povezanih s terapijo pri starostnikih. Farmacevt se je pogovoril z bolnikom in pregledal terapijo v zdravnikovi pisarni in napisal zdravniku predlog za rešitev problemov povezanih z zdravili. V raziskavo so bili vključeni pacienti starejši od 65 let, ki so jemali pet zdravil ali več. Kasneje sta se zdravnik in farmacevt o teh predlogih pogovorila. Zdravnik si je označil, katere predloge bo upošteval in katere ne. Srečanja so potekala še tri in pet mesecev po začetku raziskave. Farmacevt je nadzoroval terapijo pacienta po telefonu. Rezultati raziskave so pokazali, da so zdravniki upoštevali ali so nameravali upoštevati predloge farmacevta v 72,3%. Farmacevti so v povprečju odkrili 2,5 primerov problemov povezanih s terapijo na pacienta. Intervencija ni imela statistično značilnega vpliva na zmanjšanje uporabe zdravil in na stroške zdravljenja, dokazala pa je, da je sodelovanje med dvema poklicema možno. Zdravniki so poročali, da so se v 53,2% naučili nekaj novega ob konzultaciji s farmacevtom (26).

V Veliki Britaniji so ugotovili, da klinično znanje farmacevtov že dolgo časa ostaja neizkoriščeno, medtem ko se je znatno povečal obseg dela splošnega zdravnika. Ugotovili so, da kar 80% starostnikov prejema neustrezno terapijo in sicer preveč zdravil, ki povzročajo številne neželene učinke ali so neustrezno zdravljeni. To je posledica tudi njihovega načina predpisovanja zdravil, saj je 75% vse izdanih receptov obnovljivih in so zdravila izdana brez obiska zdravnika. Rešitev problemov povezanih s terapijo vidijo samo v tesnem sodelovanju med zdravniki družinske medicine in farmacevti v lekarnah (27).

Tudi drugod po svetu ne obstaja neka preprosta metoda, kako se izogniti interakcijam med zdravili v klinični praksi. Družinski zdravniki bi morali spremljati porabo vseh zdravil, tako na recept in brez recepta in uporabo prehranskih dopolnil in zdravil naravnega izvora pri vsakem bolniku. Zelo dobrodošla je poleg ustreznih baz podatkov o zdravilih tudi pomoč farmacevta (10). V Sloveniji smo farmacevti naredili prvi korak z vpisovanjem vseh zdravil in prehranskih dopolnil v Osebnostno kartico zdravil v okviru projekta "«Vprašaj o svojem zdravilu», ki ga je organizirala Lekarniška zbornica Slovenije v mesecu decembru preteklo leto. Kartica je lahko koristen pripomoček zdravniku, da se seznanji z vsemi zdravili in prehranskimi dopolnili, ki jih bolnik jemlje, saj se neredko pojavijo klinično pomembne interakcije tudi med zdravili in prehranskimi dopolnili in zdravili naravnega izvora. Farmacevti v lekarnah se moramo truditi k čimbolj strokovnim oblikam svetovanja o varni uporabi zdravil in vodeni skrbi za bolnika, za kar potrebujemo ustrezne informacijske, kadrovske, časovne in finančne vire.

Z razvojem informacijske tehnologije narašča dostopnost do medicinskih in farmacevtskih podatkov in računalniških programov za ugotavljanje ustreznosti terapije z zdravili glede na najnovejše klinične smernice. Vendar na prvem mestu ostaja še vedno odločitev zdravnika in njegova klinična ocena bolnika. Informacije, ki jih bomo farmacevti posredovali zdravnikom morajo biti klinično relevantne in v skladu z dokazi podprte medicine, sicer bodo zdravniki farmacevtovo ukrepanje obravnavali kot nepotrebno izgubo časa in moteče poseganje v odnos med zdravnikom in bolnikom (28).

5 Zaključek

Poraba zdravil pri starostnikih je nesorazmerno večja kot pri ostali populaciji predvsem zaradi večje kronične obolevnosti in hkratne

obolevnosti več organov. Posledica prisotne politerapije pri starostnikih je povečano tveganje nastanka interakcij med zdravili. Poleg politerapije pa na povečano tveganje bistveno vplivajo tudi farmakokinetske in farmakodinamske spremembe v starostnikih. Farmacevtska intervencija je ena izmed pomembnih možnosti za izboljšavo farmakoterapije pri starostnikih, vendar pa je predvsem odvisna od sodelovanja med farmacevtom in zdravnikom.

6 Literatura

1. Klotz U, Beil W, Gleiter C et al. Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance. *Internist (Berl)*. 2003; 44: 1444-1449.
2. Drinovec J. Družbeni in medicinski vidiki farmakoterapije v starosti. *Zdrav vestn* 2004; 73: 757-761.
3. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 133-143.
4. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 49-64.
5. Noble RE. Drug therapy in the elderly. *Metabolism* 2003; 52: 27-30.
6. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 6-14.
7. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-853.
8. Tranchand B, Laporte S, Glehen O et al. Pharmacology of cytotoxic agents: a helpful tool for building dose adjustment guidelines in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 199-214.
9. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15: 897-918.
10. Bogataj M. Farmakokinetske in farmakodinamske interakcije statinov. *Farm Vest* 2003; 54: 135-143.
11. Vlahovic-Palcevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 217-220.
12. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
13. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. *Drugs Aging* 2003; 20: 445-463.
14. Estler C J. *Arzneimittel in Alter*, 2. izdaja. Stuttgart: Wiss. Verl.- Ges., 1997: 92.
15. www.drugs.com, april 05
16. Stokley IH. *Drug Interactions*, 5. izdaja. London: Pharmaceutical Press, 2000.
17. Kocjančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*, EWO, d.o.o. Ljubljana, 1988: 760-768.
18. Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. *Cardiol Clin* 2001; 19: 215-234.
19. Reicher-Reiss H, Neufeld HN, Ebner FX. Calcium antagonists—adverse drug interactions. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 403-409.
20. Rosenthal T, Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 157-187.
21. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715-725.
22. Vander Zanden JA, Valuck RJ, Bunch CL et al. Systemic adverse effects of ophthalmic beta-blockers. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1633-1637.
23. Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 814-822.
24. Kernot B. Prescribing in older people. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 871.
25. Monane M, Matthias DM, Nagle BA et al. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA* 1998; 280: 1249-1252.
26. Sellors J, Kaczorowski J, Sellors C et al. A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients. *CMAJ* 2003; 169: 17-22.
27. Wong I, Campion P, Coulton S et al. Pharmaceutical care for elderly patients shared between community pharmacists and general practitioners: a randomised evaluation. RESPECT (Randomised Evaluation of Shared Prescribing for Elderly people in the Community over Time) [ISRCTN16932128]. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 1-14.
28. Soumerai SB, Lipton HL. Pharmaceutical benefits managers and optimizing prescribing. *JAMA* 1999; 281: 1168-1169.