

BÖLÜM 31

YAŞLI HASTALARDA İLAÇ SEÇİMİ

Hatice KAYIKÇIOĞLU¹

GİRİŞ

Yaşlanma moleküler ve hücresele düzeyde ortaya çıkan hasarların birikimiyle gelişen biyolojik süreçtir. Yaşlılıkla meydana gelen değişiklikler standart değildir. 70 yaşında çoklu hastalıklar nedeniye bakım gerektiren kişiler olduğu gibi aktif yaşantısına devam eden kişiler de vardır. Artan yaş ile birlikte hastalıkların görülme sıklığı artar.

Yaşlılık döneminde artan hastalıklar nedeniyle ilaç kullanımı gereksinimi de artmaktadır. Ancak ilaçlar piyasaya sunulmadan önce yapılan çalışmalara genellikle yaşlı hasta grupları dahil edilmemektedir. Bu nedenle önerilen optimal dozlar yaşlı hasta grubu için uygun olmamaktadır (1). İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamiklerinde yaşa bağlı oluşan değişiklikler dikkate alınmalıdır. Yaşlılıkta fizyolojik olarak ortaya çıkan değişiklikler ilaç yarı ömründe, vücuttan uzaklaştırılmasında değişikliklere neden olur. Yağ dokusunda kas dokusuna nazaran artış ilaçların dağılım hacminde artışa neden olur. Yaşlılıkta herhangi bir böbrek hastalığına bağlı olmadan ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarındaki azalma, ilaçların atılımında yaşa bağlı azalmaya neden olmaktadır (2). Yaşa bağlı bu iki fizyolojik değişime bağlı olarak ilaç yarı ömrü uzar ve plazma konsantrasyonları artar. Benzodiazepinler ve opioidlerin yaşlılarda yapılan çalışmalarında farmakokinetik etkilerinin yaşa bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (3-5). Farmakokinetik açıdan diazepam dağılım hacmi artarken, lithium klirensi yaşa bağlı olarak azalmaktadır. Aynı dozda kullanılan ilaçlar yaşlılarda gençlere nazaran daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır.

YAŞLILARDA REÇETELİ İLAÇ KULLANIMI

2010 ve 2011 yılları arasında ABD’de yaşları 62-85 arası değişenlerde anket yoluyla yapılan bir çalışmada katılımcıların %87’si bir tane reçeteli ilaç kulla-

¹ Antalya Özel Yaşam Hastanesi, İç Hastalıkları, drhaticekayikcioglu@gmail.com

nırken , %36'sı >5 reçeteli ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Katılımcıların %38'i reçetesiz ilaç kullanmaktaydı. Yapılan bir çalışmada hastaneden hasta bakım ünitelerine taburcu edilen hastalara yaygın olarak reçete edilen ilaçların bilinç bozukluğu, deliryum, düşme, iştah azalması-kilo kaybı, inkontinans ve depresyon gibi 6 farklı geriatrik sendroma neden oldukları tespit edilmiştir. Örneğin antiepileptikler bu altı geriatrik sendromun hepsine neden olabilir. Hastaneden hasta bakım evlerine hastalar ortalama 14 ilaçla (14,0±4,7) taburcu edilmişlerdir. Bu ilaçların 5,9'u(±2,2) geriatrik sendromlarla ilişkili ilaçlardır. İlaçların büyük çoğunluğu düşme ile ilgili bulunmuştur (6).

Bitkisel ve Takviye Edici Gıdalar

Ginseng, ginkobloba , glukosamin gibi gıda takviyelerin ve bitkisel ilaçların kullanımı yıllar içinde artmıştır (1998'de %14 iken 2010 da %63 bulunmuştur.) (7). 3000 ayaktan hastaya yapılan bir çalışmada hastaların %74'2 sinin en az bir reçeteli ilaçla birlikte gıda takviyesi kullandığı görülmüştür (8). Diğer bir çalışmada 1539 tane 18 yaş ve üzeri hastada yapılan bir çalışmada hastaların %75,1'i kullandığı reçetesiz ilacı hekimlerine söylememişlerdir (9). Bitkisel ve gıda takviyelerinin yüksek oranda kullanımı hekimlerin anamnezinde hastaları özellikle sorgulamasını gerektirmektedir.

Kullanılan bitkisel ilaçlar ve gıda takviyeleri ilaçlarla etkileşime geçip istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Örneğin ginkobloba ekstresi içeren ilaçlar warfarin ile etkileşip kanama riskini artırabilir; sarı kantaron içeren takviyeler SSRI etkinliğini artırıp yaşlı kişilerde serotonin sendromuna neden olabilir (10). Yaşları 60 ile 99 arası değişen 369 hastada 22 takviye edici gıda ile yapılan çalışmada 10 tanesinin hastaların ilaçları ile etkileşime girdiği görülmüştür (11).

Hastalar bitkisel ilaçlar hakkındaki bilgileri genellikle sosyal medya ve televizyon yayınlarından elde etmektedirler. Satıcılar yasak olmasına rağmen ürün tanıtımı yaparken bu ürünlerin belirli hastalıkları tedavi edebileceğini ya da önleyebileceğini söylemektedirler. Hekimler kolay ulaşılabilen, yanlış yönlendiren bilgilerden haberdar olmalıdırlar ve bu ürünleri de kanıta dayalı temele oturtmak için çalışmalar yapılmalıdır (12).

REÇETE YAZILIMINDA KALİTE ÖLÇÜTLERİ

Hekimler reçete düzenlerken ilaç-ilaç etkileşimleri, endikasyonları, ilaç yan etkilerinin ve gereğinde ilaç düzeylerinin takipleri, hastaya, hastanın yaşam şartlarına uygunluğuna dikkat etmelidirler (13).

Polifarmasi

Polifarmasi kısaca bir hastada birden fazla ilaç kullanılmasıdır, 5 ile 10 arası ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır (14). Polifarmasi terimi ile sıklıkla reçeteli ilaçlar anlaşılrsa da reçetesiz satılan bitkisel takviyeler de dahil edilmelidir. Problemlili polifarmasi, birden fazla ilacın mutlak gereklilik olmadan, uygunsuz kullanılması olarak tanımlanmaktadır (15).

Polifarmasi yaşla beraber artan hastalıklar nedeni ile daha çok yaşlıları ilgilendirmektedir. İlaç sayısı arttıkça ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler ve hastane başvuruları yaştan bağımsız bir şekilde artmaktadır (16, 17). Hastalıklarla ilgili faktörler dışlandıktan sonra da polifarmasi bilinç ve fiziksel kapasitede gerileme ile ilişkili bulunmuştur (18).

Yaşlı hastaların polifarmasiden etkilenmesinin bir çok nedeni vardır:

1. Yaşlılar kullanılan ilaç sayısının fazlalığı ve biyolojik süreçler nedeniyle istenmeyen ilaç etkileri için daha büyük risk altındadır.
2. Artan ilaç sayısı ilaç-ilac ekileşimi ve birlikte kullanılması uygun olmayan ilaçların birlikte kullanılması riskini artırır (19).
3. Polifarmasi kaskad reçeteleme-reçeteleme döngüsü olasılığını artırır (20). İlaça bağlı istenmeyen bir etki yeni bir hastalık olarak tanınıp yeni bir ilaç reçetelenmesine sebep olabilir; böylelikle bir reçeteleme kaskadı başlar.

Klinik olarak karmaşık yaşlı hastaları yönetirken klinik klavuzlar rehberliğinde genellikle birden fazla ilaç reçete etmek gerekir. Klinisyenler fazla (overprescribing) veya eksik (underprescribing) reçeteleme arasında bir denge kurmalıdırlar. İlaç rejimi hastanın durumuna ve bakım hedeflerine göre seçilmelidir. Hayatın ileri dönemlerinde daha dikkatli olmak gerekir. Hastaların kalan yaşam beklentisi ve bakım hedefleri dikkate alınmalıdır. Yaşam beklentisi kısa olanlarda uzun dönem etkilerinin olduğu ilacı başlamak uygun olmayabilir. Bu husus , demansı olan yaşlılarda daha da önemli hale gelmektedir (21).

Yaşlı hastalarda polifarmasiden, klavuzlar önderliğinde tedavi verirken kafa karışıklığından kaçınmak için bir ilacı reçete ederken: İlacın endikasyonu, dozajı, kullanımı pratik mi, ilaç -hastalık ve ilaç -ilaç etkileşimi , terapi süresi uygunluğu göz önüne alınmalı, düşünölmelidir.

UYGUN OLMAYAN İLAÇ KULLANIMI

Yaşlı bireylerde reçete yazma uygulamaları ve ilaç kullanımının kalitesini arttırmak için bazı kriterler belirlenmiştir. En sık kullanılanlar Beers kriterleri ve ilaç yükü indeksidir.

1. Beer's Kriterleri : Beer's kriterleri uygunsuz ilaç kullanmayı değerlendirmek için en çok atıfta bulunulan kriterlerdir (39).Yüksek yan etki riski nedeni ile yaşlı hastalarda kullanılması riskli ilaçların listesinden oluşur ve ilaçları 5 gruba ayırır:
 - a. Yaşlı erişkinlerin çoğunda potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar
 - b. Belirli koşullarda uygun olmayanlar
 - c. Hassas yönetilecekler
 - d. İlaç-ilaç etkileşimleri
 - e. Renal fonksiyonuna göre dozun ayarlanması
2. İlaç yükü indeksi: Antikolinergik ve sedatif etkisi olan ilaçları, toplam ilaç sayısını ve günlük doz miktarını içerir.

Uygun İlaçların Yetersiz Kullanımı

Yaşlı hastalarda polifarmasiden kaçınma gayreti uygun ilaçların yetersiz reçetelenmesi sonucunu doğurabilir. Bakım kalitesini arttırmak için ilaç sayısını kısıtlamaya çalışmak hekimleri yanlış yönlendirebilir. Yaşlı yetişkinler (n = 372) üzerinde yapılan bir çalışma, %50'sinin önerilen bazı tedavilerin reçete edilmediği, %3'ünün ise uygun olmayan ilaçlardan seçildiği bulunmuştur (22). Bununla birlikte, ilaçların yetersiz ve aşırı kullanımını başka bir çalışmada eşit derecede yaygın bulunmuştur (23). Yaşlı hastaların genellikle birden fazla hastalığa sahip olması ve bu hastalıklara yönelik ilaç kullanma klavuzları hekimlerin ilaç sayısı çokluğu nedeni ile karar vermekte zorlanmasına ve yetersiz ilaç reçetelenmesine neden olmaktadır (23). Klinisyenler temel ilaçlara uyumu teşvik etmek, ilaç etkileşimlerini sınırlamak ve ciddi durumların aktif tedavisi için sağlık yararlarını önleyici tedavilere veya yaşam kalitesi üzerinde daha az etkisi olan koşullara göre 'yetersiz reçete' vermek için bilinçli kararlar verebilir. START (Doktorları Doğru Tedaviye Uyarmak için Tarama Aracı), hastanede takip edilen yaşlı hastalara ilaç önerilerinin eksikliklerini belirlemeyi amaçlayan 34 doğrulanmış kriterden oluşan bir settir (24). İstenmeyen yetersiz kullanıma yol açan faktörler arasında, klinisyenlerin yaşlı popülasyonda ilaç yararını, satın alınabilirliği ve doz mevcudiyetini tanınamaması yer alır.

Özellikle sağlık sigortasının yaygın olmadığı ülkelerde olmak üzere maddi kaygılarla ilaçlar yazılamayabilir, yazılsa bile tedaviye hastalar devam edemeyebilir.

Yaşlılarda tedavi planlarken ilaç dozları daha düşük dozlarda belirlenmelidir (25).

İSTENMEYEN İLAÇ ETKİLERİ

Bir ilaç alındığında meydana gelen herhangi bir zararı ifade eder. Yaşlı hastalarda metabolik değişiklikler, birlikte var olan tıbbi problemler, hafıza sorunları ve birden fazla reçeteli ve reçetesiz ilaç kullanımını istenmeyen ilaç etkilerini arttırır (26).

İstenmeyen ilaç etkileri, yaşlı hastalar arasında tüm hastaneye yatışların yüzde 3 ila 10'undan sorumludur (27, 28). Daha gençlerle kıyaslandığında, yaşlı hastalarda ilaç yan etkisine bağlı yatışlar daha sık ve önlenebilirdir (29, 30).

21 ülkede (çoğunluğu Avrupa'da) yürütülen 60 yaş ve üzeri yetişkinler arasında hastaneye yatışlara ilişkin 42 çalışmanın 2017'de yapılan sistematik incelemesi ve meta-analizi, istenmeyen ilaç etkilerine bağlı hastaneye yatışların ortalama prevalansının yüzde 8,7 olduğunu bulmuştur; nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) en sık sebep olan ilaç sınıfıdır (31).

Yaşlılarda ilaca bağlı yan etkiler yaşlılığa ya da yeni bir hastalığa bağlanabilir. Özellikle kronik hastalığı olan ve çoklu ilaç kullanan yaşlı hastalarda istenmeyen ilaç etkisi yeni bir tanı olarak değerlendirilip gereksiz bir ilaç başlanabilir ve ilaç yazma döngüsü (kaskadı) başlar (20, 32).

Örneğin:

* antipsikotikler (33, 34), veya metoklopramid (35), gibi ilaçların yan etkisine bağlı parkinson tedavisinin başlanması,

* Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen hastalarda periferik ödem gelişebilir ve bu durumda diüretik reçete edilebilir.

Yaşlı hastalarda çoklu hastalığa bağlı çoklu ilaç kullanımını nedeni ile ilaç-ilaç etkileşimi riski artmıştır. İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı istenmeyen olay riski, kullanılan ilaç sayısı arttıkça artar (36, 37). Örnek olarak, varfarin tedavisi ile kanama riski, NSAID'lerin, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin, omeprazolün, lipid düşürücü ajanların, amiodaron ve flouourasilin birlikte uygulanmasıyla artar (36). İstenmeyen ilaç etkileşimleri ilaç dozu arttıkça artar.

Belirli hasta grupları istenmeyen ilaç etkileri için daha yüksek risk altındadır. Kreatinin seviyesi normal olsa bile yaşla birlikte azalan kas kitlesi nedeni ile yaşlı hastaların bir çoğu orta derecede böbrek yetmezliğine sahiptir. Bir çalışmada, uzun süreli bakımda yaşayan yaklaşık 10.000 yaşlı yetişkinin %40'ında böbrek yetmezliği olduğu bulunmuştur (38). Uzun süreli bakımda kalanlar, istenmeyen ilaç etkilerinin gelişmesi açısından özellikle yüksek risk altındadır (39).

Yan etkilerin engellenmesi: Doğru ilaçların uygun olmayan dozda reçete edilmesi ve yetersiz izleme, önlenemez istenmeyen ilaç olaylarındaki en yaygın hatalardır. Reçeteleme, dağıtım ve uygulamadaki hatalar daha az sıklıkla tanımlanır (39, 40).

Uzun süreli bakım : Huzurevi ortamında meydana gelen istenmeyen ilaç etkileri için gelişmiş sürveyans ve raporlama sistemlerine ihtiyaç vardır. Hastane ortamında bilgisayarlı order girişinin ciddi ilaç hatalarını azalttığı gösterilmiştir (40).

Toplum bakımı: Günlük yaşamda ilaç takibini kolaylaştırmak için tavsiyeler önerilmiştir. (17, 41).

*Kullanmakta olduğu tüm ilaçların doğru bir listesi tutulmalıdır.

*Hastalara her tıbbi ziyarete tüm ilaç kutularını getirmeleri söylenmeli; kutular ilaç listesine göre kontrol edilmelidir.

*Hastalar hem jenerik hem de marka adları hakkında, yazımları da dahil olmak üzere ve ilaçlarını alma nedenleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Hasta, aile üyesi veya bakıcı tarafından doldurulan ilaç düzenleyicileri, ilaç rejimlerine uyumu kolaylaştırabilir. Eczacı tarafından bireysel ilaçlar için hazırlanan blister ambalajlar da hastaların ilaçlarını doğru bir şekilde almalarını sağlamada yardımcı olabilir (42).

Sosyal eczacılar önemli bir kaynaktır ve ilaç hatalarını azaltmak için yaşlı yetişkinlerle çalışırken önemli bir rol oynayabilir.

BAKIM ORTAMLARINDAKİ GEÇİŞLER

Hastane ve bakımevi veya kurumsal ortam ile ev arasındaki bakımdaki geçişler, ilaçla ilgili hata ve karışıklıkların yaygın bir kaynağıdır. Bakım ortamındaki geçişler sırasında hasta bakımını sağlayan, tedaviyi düzenleyen kişiler arası iletişimi geliştirmek için çaba gösterilmelidir. Mümkün olduğunda, tek bir hasta için reçete yazan doktor sayısı sınırlandırılmalıdır, çünkü reçete yazan doktor sayısı istenmeyen ilaç etkileri için bağımsız bir risk faktörüdür (43).

REÇETE YAZMAYA ADIM ADIM YAKLAŞIM

Reçete yazmada esas olan, hastanın mevcut klinik durumu, bakım hedefleri ve her ilacın potansiyel riskleri/faydaları ışığında hastanın ilaç rejimini sürekli olarak yeniden değerlendirmektir.

Mevcut ilaç tedavisini gözden geçirin :Yaşlı hastalarda periyodik olarak ilaçların değerlendirilmesi önemlidir. Bu değişiklikler, ilaç endikasyonunun devam edip etmediği, ilaç dozunu değerlendirmeyi, daha güvenli bir ajanla ilacı değiştirmeyi gerektirebilir.

Gereksiz tedaviyi bırakın: Klinisyenler, özellikle tedaviyi başlatmamışlarsa ve hasta tedaviyi tolere ediyor gibi görünüyorsa, ilaçları bırakmak konusunda genellikle isteksizdir. Geriatrik hastalarda koruyucu tedaviler, genellikle genç hastalarda yapılmış çalışmalarla belirlenmiş klavuz önerilerine uygun olmayabilir (44, 45). İlaçların en iyi nasıl geri çekileceği konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır (46). Geri çekilme reaksiyonunu en aza indirmek için çoğu ilacı kademeli olarak azaltmak mantıklıdır.

Herhangi bir yeni semptom için istenmeyen ilaç olaylarını göz önünde bulundurun: Hastanın ilaç rejimine yeni bir tedavi eklemeyen önce, klinisyenler yeni bir tıbbi durumun gelişmesinin mevcut bir ilaç tedavisine atıf yapma eğilimi vardır. Herhangi bir yeni semptom için istenmeyen ilaç olaylarını göz önünde bulundurun: Hastanın ilaç rejimine yeni bir tedavi eklemeyen önce, klinisyenler yeni bir tıbbi durumun gelişmesinin mevcut bir ilaç tedavisine atıf yapma eğilimi vardır.

Sık kullanılan ilaçların takibine dikkat edilmeli: Hekimlik pratiğinde sık kullanılan ilaçların toksisitelerine dikkat edilmelidir. Örnek olarak bu popülasyonda çok sık kullanılan NSAID'lerin gastrointestinal kanama (47), böbrek yetmezliği (48) ve kalp yetmezliği (49) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Dozu azaltın : Birçok istenmeyen ilaç yan etkisi dozla ilişkilidir. İlaç tedavilerini reçete ederken, klinik fayda elde etmek için gereken minimum dozu kullanmak önemlidir.

Dozlama programını basitleştirin : Birden fazla ilaç gerektiğinde özellikle düşük bilişsel fonksiyona sahip yaşlı popülasyonda tedavi rejimini basit tutmak uyumu arttıracaktır (50). Özellikle 3 veya daha fazla dozda alınacak ilaçlarda zamanlamayı daha anlaşılır ve basit tutmak önerilir (sabah, öğle, akşam, yatma zamanı)(51).

SONUÇ

Dünya nüfusunda artan yaşam süreleri, hasta yaşlarında artış hekimlik uygulamalarında kronik hasta takiplerinde daha uzun sürelerle neden olmuştur. Koruyucu hekimlik uygulamaları, klavuzlar ışığında verilmesi gereken ilaçlar ve hastanın genel yaşam beklentisi, yaşlılığın doğal fizyolojik değişiklikleri arasında denge kurmak hekimlik sanatında önemli bir alan olmuştur. "Primum non nocere" ilkesi esas alınarak yaşlı hastalarda en az yan etki, en az ilaç-ilaç etkileşimi ve yaş göz önüne alınarak tedavileri düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cho S, Lau SW, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation: where are we now and where should we be in the future? *Arch Intern Med.* 2011;171(10):937-40.
2. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol.* 1976;31(2):155-63.
3. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(4):371-4.
4. 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.
5. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240(1):159-66.
6. Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, Schnelle JF, Bell SP, Kripalani S, et al. Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med.* 2016;11(10):694-700.
7. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-82.
8. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, Sink K, DeKosky ST, Fitzpatrick AL. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(7):1197-205.
9. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med.* 1993;328(4):246-52.
10. Parvez MK, Rishi V. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Curr Drug Metab.* 2019;20(4):275-82.
11. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, et al. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(1):54-63.
12. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *Jama.* 2003;290(11):1505-9.
13. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
14. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008;23(4):451-8.
15. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2001;161(13):1629-34.
16. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-53.
17. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Cmaj.* 2015;187(4):E130-e7.
18. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(5):916-23.

19. Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, Lee YT, Lee HC, Tzeng SL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *Qjm*. 2013;106(11):1009-15.
20. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *Bmj*. 1997;315(7115):1096-9.
21. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1529-38.
22. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2004;140(9):714-20.
23. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1516-23.
24. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
25. Rochon PA, Anderson GM, Tu JV, Gurwitz JH, Clark JP, Shear NH, et al. Age- and gender-related use of low-dose drug therapy: the need to manufacture low-dose therapy and evaluate the minimum effective dose. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(8):954-9.
26. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-91.
27. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1962-8.
28. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-86.
29. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46-54.
30. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annett JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *Jama*. 2006;296(15):1858-66.
31. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-70.
32. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017;389(10081):1778-80.
33. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med*. 1995;99(1):48-54.
34. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet*. 1984;2(8411):1082-3.
35. Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL, Mogun H, Monane M, Walker A. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. *Jama*. 1995;274(22):1780-2.
36. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095-106.
37. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *Jama*. 2003;289(13):1652-8.
38. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int*. 2004;65(2):649-53.

39. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med.* 2005;118(3):251-8.
40. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *Jama.* 1998;280(15):1311-6.
41. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *Cmaj.* 2004;170(3):345-9.
42. Cramer JA. Enhancing patient compliance in the elderly. Role of packaging aids and monitoring. *Drugs Aging.* 1998;12(1):7-15.
43. Green JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(1):31-9.
44. Boyd CM, Darer J, Boulton L, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama.* 2005;294(6):716-24.
45. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):605-9.
46. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *Jama.* 2010;304(14):1592-601.
47. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1991;114(4):257-63.
48. Gurwitz JH, Soumerai SB, Avorn J. Improving medication prescribing and utilization in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(5):542-52.
49. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet.* 2004;363(9423):1751-6.
50. Wolf MS, Curtis LM, Waite K, Bailey SC, Hedlund LA, Davis TC, et al. Helping patients simplify and safely use complex prescription regimens. *Arch Intern Med.* 2011;171(4):300-5.
51. Wolf MS, Shekelle P, Choudhry NK, Agnew-Blais J, Parker RM, Shrank WH. Variability in pharmacy interpretations of physician prescriptions. *Med Care.* 2009;47(3):370-3.