

Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi

Polypharmacy and drug interactions in elderly patients

Dr. Aytül Belgi Yıldırım, Dr. Ali Yaşar Kılınc

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Özet– Polifarmasi tanımlaması günümüzde henüz net bir şekilde yapılamamış olsa da genel olarak hastanın ihtiyacı olduğundan fazla ilaç kullanması olarak kabul edilir. İlerleyen yaş polifarmasi için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca hastada mevcut bilişsel fonksiyonların kaybı, düşük sosyoekonomik düzey ve huzurevinde kalma diğer risk faktörleridir. Sıklığı ülkeler arasında değişmekle birlikte dünya genelinde 75 yaş üzeri kişilerde %40 dolaylarında görülmektedir. Yanlış ilaç kullanımı, ilaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimi istenmeyen hastane yatışlarına yol açmaktadır. Özellikle kardiyovasküler ilaçlar ilerleyen yaşlarda ilaç yan etkileri açısından risk oluşturmaktadır. İleri yaş ile birlikte ilacın farmakokinetik ve farmakodinamiğinin değişmesi ilaçların daha sık yan etki göstermesine veya etki göstermemesine yol açmaktadır. Polifarmasiyi önlemek için üzerinde durulması gereken en önemli nokta hasta veya hasta bakıcısının tam olarak bilgilendirilmesi ve minimum sayıda ilaç ve doz ile tedavi hedeflenmesidir.

Summary– Although the definition of polypharmacy is not yet clear today, it is generally regarded as drug use more than the patient needs. Advanced age is the most important risk factor for polypharmacy. In addition, other risk factors are loss of current cognitive functions, low socioeconomic level and nursing care. It is seen in about 40% of people over 75 years of age worldwide, varying between countries of extreme poverty. In-correct drug use, drug side effects and drug-drug interaction lead to unwanted hospitalizations. In particular, cardiovascular drugs pose risks in terms of drug side effects in advanced ages. Altering the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug along with advanced age lead to more frequent side effects or no effect of the drugs. The most important point to prevent polypharmacy is to inform the patient or the patient's caregiver fully and to target treatment with a minimum number of drugs and doses.

Tanımlama

Polifarmasi terimi ilk olarak 20. yüzyıl ortalarında çok sayıda ve yoğun ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.^[1] Günümüzde kesin tanımlaması ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamakla birlikte genellikle birden daha fazla sayıda ilaç kullanımı olarak kabul edilir. Literatürde, kullanılan ilaç sayısına ve ilaç kullanım süresine göre farklı tanımlamalar mevcuttur. Bu tanımlamalardan bazıları en az 240 gün süreyle 2 ve daha fazla ilaç kullanımı,^[2] 4 ve daha fazla ilaç kullanımı^[3] veya 5 ve daha fazla ilaç kullanımıdır.^[4] Bazı yayınlar polifarmasiyi minör ve majör polifarmasi olarak iki alt gruba ayırmıştır. Minör polifarmasi ikiden fazla ilaç kullanımı, majör polifarmasi ise dörtten fazla ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.^[5] Polifarmasi için net bir cut-off değeri bulunmaması nedeniyle alternatif olarak ‘Hastanın ihtiyacı olduğundan fazla miktarda ilaç kullanması’ tanımlaması yapılabilir.^[6]

Etiyoloji

Polifarmasi etiyojisinde birçok faktör rol oynar. İleri yaş ve huzur evinde kalma bilinen önemli risk faktörleridir.^[7] Hastada mevcut olan bilişsel sorunlar, görme

bozuklukları, fonksiyonel bozukluklar ve eğitim düzeyindeki düşüklük, bakıcı ile ilgili sorunlar polifarmasiye sebep olan diğer faktörlerdir. İlerleyen yaşla birlikte diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi birçok hastalığın görülme sıklığı artmakta ve bu hastalarda aynı veya farklı branşlarda birden fazla doktora başvurma eğilimi fazla olmaktadır. Bunun yanı sıra yaşlılarda görülen bulguların bir hastalık süreci olduğu düşüncesi, kullanılan ilaçların yan etkisini telafi etme amacı ile farklı ilaç başlanması nadir değildir. Bu duruma reçete kaskadı adı verilmektedir^[7] ve polifarmasinin önemli risk faktörlerinden birisidir. Hekim ile ilgili diğer bir faktör ise, ilaç etki ve etkileşimi konusunda yeterli bilgiye sahip olunmamasıdır.^[8]

Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda ve ülkeler arasında farklılık izlenmekle birlikte polifarmasi, 75 yaş üzerinde %40 dolaylarında görülmektedir.^[9] 2009 yılında Kanada verisi, ileri yaştaki kişilerin %63’ünün beş ve üzerinde ilaç kullandığını, bu hastaların %30’unun 85 yaş üzerinde olduğunu ve ondan fazla ilaç aldığını ortaya koymuştur.^[10] Morin ve arkadaşlarının İsveç’de yaptıkları bir çalışmada, 2007 ile 2013 yılları arasında ölen 65 yaş üzeri 500.000’den fazla kişi incelenmiştir. Son 12 ay içerisinde

de hastalara yazılan reçeteler geriye dönük taranmış ve neredeyse hastaların yarısına 10 veya daha fazla ilaç reçete edildiği gözlenmiştir.^[11] Amerika’da 2005 ve 2006 yılları arasında yapılan ve 57-85 yaş arası hastaların dahil edildiği bir çalışmada, 75 ile 85 yaş arasındaki erkeklerin %37.1’inde, kadınların ise %36’ sında beş ve daha fazla ilaç reçete edildiği görülmüştür.^[9] Tüm hastaların ise %58’ine bir veya daha fazla gerekli olmayan ilaç reçete edilmiştir. 2011 yılında İtalya’ da yapılan bir çalışmada hastane yatışı sırasında ve taburculukta polifarmasi prevalansı araştırılmıştır.^[12] Hastanede yatış süresince hastaların %52’sine beşten daha fazla ilaç başlanmıştır. Hastalara ortalama 5.2 farklı hastalık tanısı konulurken, ortalama 4.9 adet ilaç kullanımı gerçekleştirilmiştir. Taburculuk esnasında ise bu oran %67’e çıkmış, ortalama tanı sayısını 5.9 ve ortalama ilaç sayısını 6 olarak bulunmuştur.

İleri Yaş ve Polifarmasi

Polifarmasi tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Hasta uyumunun azalmasına, ilaç-ilaç etkileşimine, yanlış ilaç kullanımına, istenmeyen ilaç yan etkilerine, acil servis başvurusu ve hastaneye yatışlarda artışa neden olmaktadır.^[13,14] 2008 yılında yapılan bir çalışmada, iki ilaç kullanımı ile ilaç yan etki gelişme riski %15 olup bu oran beş ilaç kullanımı ile %58’e, yedi ve daha çok sayıda ilaç kullanımı ile %82’lere kadar çıkmaktadır.^[15] İlaç reaksiyonları iki gruba ayrılır: Tip A ve Tip B reaksiyonlar. Tip A ilaç reaksiyonları etki mekanizması ile ilgili önlenemez reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlara örnek olarak warfarin kullanımı ile oluşan kanamalar gösterilebilir. İlaç düzeyinin yakın takip edilmesi ile bu yan etkinin önüne geçilebilir. Tip B reaksiyonlar ise beklenmedik ve önlenemeyen reaksiyonlardır. Tip B reaksiyonlara örnek olarak anafaksi verilebilir. Howard ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, Tip A reaksiyon nedeni ile en sık hastane başvurusuna neden olan dört ilaç grubu; antitrombotikler, diüretikler, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ve antikoagülanlar olarak saptanmıştır.^[16]

Yaşla birlikte kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik komorbiditelerin artması, farmakokinetik ve farmakodinamik

namik değişikliklerin meydana gelmesi, bu hastaları ilaç yan etkilerine karşı daha hassas hale getirmektedir.^[17] Bu durum yaşla beraber ilacın emilimi, dağılımı, metabolizma ve atılımı ile ilgili değişiklikler sebebi ile oluşmaktadır. İleri yaş ile birlikte vücuttaki su miktarının azalması, hidrofilik ilaçların dağılım hacimlerinin azalmasına ve daha fazla toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açar. Vücut yağ kitlesindeki artış ile yağda eriyebilir ilaçların dağılım hacmi artar ve bu nedenle yarı ömrü ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi uzar. Barsak hareketlerindeki azalma nedeni ile ilaç emilimi daha az olmaktadır. Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma ile karaciğerden metabolize olan ve itra edilen ilaçların plazma miktarları değişmekte ve çoklu ilaç kullanımı ile ciddi yan etki riski ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple özellikle karaciğerden metabolize olan ve dar bir terapötik aralığa sahip ilaçların (warfarin, teofilin gibi) özellikle yaşlılarda kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon ve renal kan akımındaki azalma ile böbrekten atılan ilaçların itrahi azalmakta ve vücutta birikerek toksik etki riski artmaktadır. Yaşla birlikte azalan kas kitlesi nedeni ile serum kreatinin düzeyleri normal olsa bile glomerüler filtrasyon hızında önemli bozukluklar izlenebilir. Bu nedenle, böbrekten atılan digoksin gibi ilaçların doz ayarı gerekli olabilir. Yaşla birlikte nörolojik fonksiyonlarda belirgin azalma meydana gelmektedir. Bu durum antihipertansif ilaçlar ile postural hipotansiyon ve opioidler ile solunum depresyonu riskini arttırmaktadır. Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler ve ilaç yanıtları Tablo 1’de sunulmuştur.

İlaç araştırmalarında özel gruplar (çocuklar, yaşlılar, kadınlar gibi) düşük oranda temsil edilir. Bu durum yaşlılar gibi hedef popülasyonlarda ilaçların etkinliği ve güvenilirliğinin net olarak değerlendirilmesini önler.

Yaşlılarda Dikkat Edilmesi Gereken İlaç Örnekleri

Statinler

Renal yetersizlik, obstrüktif akciğer hastalığı, hipotiroidi ve bazı ilaçlarla (siklosporin, nikotinik asit,

Tablo 1. Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler ve ilaç yanıtları

Değişiklikler	İlaç yanıtları
Renal fonksiyonların azalması	Renal yoldan atılan ilaçların birikimi
Serum albumin seviyesinde azalma, alfa glikoprotein seviyesinde artış	Serbest ilaç yüzdesinde, volüm dağılımında, ilaç bağlanmasında artış
Göreceli vücut yağ kitlesinde artış	Yağda çözünen ilaç dağılımında artış
Vücut kitle indeksi ve total vücut suyunun azalması	Suda çözünen ilaç dağılımında azalma
Karaciğer metabolizma kapasitesinde azalma	Karaciğerde metabolize olan ilaçların birikimi
Kardiyak rezervlerde azalma	Kalp yetersizliğine eğilim
Azalmış baroreseptör sensitivitesi	Ortostatik hipotansiyona eğilim
Kronik hastalıklar	Hastalıkların vücut metabolizmasını değiştirmeleri
Çok sayıda ilaç kullanımı	Artmış ilaç etkileşim oranları
Bireysel ilaç metabolizması farklılıkları	Değişken doz aralıkları

gemfibrozil gibi) kullanımında miyozit ve miyopati riski artar. Varfarin ile birlikte kullanımında varfarinin etkisinde artış izlenebilir.

Nitratlar

Kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensinojen reseptör blokerleri gibi vazodilatasyon yapan ilaç gruplarıyla beraber kullanımında hipotansiyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Özellikle erkek hastalarda erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan sildenafil ile birlikte kullanıldığında çok ciddi hipotansiyona neden olabilmektedir. Uzun süreli kullanımda tolerans gelişmektedir. Yaşlı popülasyonda hipotansiyona yol açmamak için düşük dozlarda tedaviye başlanmalıdır.

Beta blokerler

Diğer ilaçlarla etkileşimleri göreceli olarak daha azdır. Yaşın artışıyla birlikte beta reseptör duyarlılığında azalma olmakla birlikte ileri yaşta iyi tolere edilebilen ilaç grubudur. Yaşlılarda çeşitli beta blokerlerin total vücut klirenslerinde azalma ve kan konsantrasyonlarında artış olabilir. Yaşlılarda depresyon varlığında beta bloker verilmesi gerekiyorsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Digoksinle birlikte kullanımında atriyoventriküler düğümdeki iletiyi ciddi oranda deprese edebildiği unutulmamalıdır. Yine verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte kullanımı atriyoventriküler nodal inhibisyona bağlı olarak bradikardiye ve miyokard üzerinde negatif inotropik etkiye neden olabilir. Ayrıca steroid olmayan antienflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımında antihipertansif etkinliklerinde azalma olmaktadır. Beta bloker grubu ilaçlar ile tedavide özellikle düşük dozlarda başlanmalı ve yavaş yavaş doz artışı yapılmalıdır. Kronik akciğer problemi olan hastalarda kardiyoselektif grup tercih edilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Verapamil, diltiazem ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri kalp yetersizliği varlığında negatif inotropik etkiyle klinik tabloyu daha da kötüleştirirler. Yaşa bağlı olarak hepatik kan akımında ve hepatik metabolizmadaki azalma nedeniyle verapamil, diltiazem ve nifedipinin serum seviyeleri yükselebilir. Bu durum göz önüne alınarak tedaviye düşük dozlarda başlanması daha uygundur. Kalsiyum kanal blokerlerinin diğer ilaçlarla etkileşimi genel olarak farmakodinamiktir. Beta blokerler ve digoksinle atriyoventriküler nodu baskılayıcı etkileri daha da artmaktadır. Felodipin ve nifedipin gibi dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin etkileri greyfurt suyu içilmesi ile artış gösterebilmektedir. Alfa bloker grubu ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkilerinde artışa neden olarak hipotansiyona neden olabilirler. Ayrıca simetidin kalsiyum kanal blokerlerinin etkisini artırabilir. Beta adrenarjik blokaja verapamil ilave edilmesinin hipotansiyon ve nodal in-

hibisyonu artırıcı etkisi vardır. Aynı zamanda verapamil karaciğerde metabolize olan beta blokerlerin kan düzeylerini yükseltebilir. Verapamil ile birlikte kinidin kullanımında aşırı hipotansiyon gelişebilir. Diltiazem ile beraber uzun etkili nitratların kullanımında hipotansiyona dikkat edilmelidir. Bazı statinler diltiazemin kan düzeylerini yükseltici etki gösterebilirler.

Diüretikler

Yaşlılarda diüretik dozları yavaş yavaş artırılarak titre edilmeli ve düzenli olarak renal fonksiyonlar ile elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Genel olarak postural hipotansiyon etkileri diğer vazodilatasyon yapıcı ilaçlar ve özellikle trisiklik antidepresanlar ile beraber kullanımında artar. Digoksin ile beraber kullanımında özellikle hipokalemi yönünden dikkatli takip edilmelidir (aritmisi riskinde artış nedeniyle). Lityum ile birlikte kullanımında lityumun kan düzeylerinde artış olmaktadır. Kıvrım diüretiklerinden olan furosemidin yaşlı bireylerde böbrek renal tübüllerinden sekresyonunda azalma olmaktadır. Yüksek dozda kullanımında salisilatların atılımında bozukluğa neden olduğu için salisilat toksikasyonuna neden olabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ile birlikte kullanımında hiperpotasemi gelişme riskinde artış vardır. Digoksinle birlikte uzun süreli kullanımlarında erkeklerde jinekomasti, libido azalması gelişebilmektedir. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçların sık kullanılması diüretiklerin etkisini azaltmaktadır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Genel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri az sayıda ilaç etkileşimine sahiptir. Bu grup ilaçlarla beraber steroid olmayan antienflamatuar ilaçların yoğun kullanımı durumunda antihipertansif etkinlikte azalma ve renal kan akımında azalmaya bağlı olarak hiperpotasemi gelişebilmektedir. Yine potasyum tutucu diüretiklerden spiranolakton ile birlikte kullanımı hiperpotasemi riskini beraberinde getirir. Alkol ile birlikte kullanımı hipotansiyon riskini artırır. Yoğun olarak diüretiklerle beraber kullanımında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin hipotansif etkilerine duyarlılık artışı olmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle birlikte yüksek dozda aspirin kullanımı bu grup ilaçların etkilerini azaltır.^[16]

Anjiyotensin II reseptör blokerleri

Genel olarak diğer antihipertansiflerle etkileşimleri yoktur. Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanımında hiperpotasemiye neden olabilirler. Böbrek yetersizliğinde bu grup ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Alfa blokerler

Yaşlı hastalarda kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi vazodilatatör ilaçlarla beraber kullanıldığında ciddi postural hipotansiyon riski yaratırlar. Tolerans gelişimi

sıktır. Su ve tuz tutulumuna bağlı olarak pretibial ödeme neden olabilirler.

Aspirin

Diğer antikoagülan ve antitrombositer ilaçlarla birlikte kullanımda kanama riskinde artış gözlenir.

Antikoagülanlar

Yaşlı popülasyonda kullanımıyla birlikte artan oranda kanama yan etkisi vardır. Kanamaya eğilimdeki artış; antikoagülan etkideki artışla beraber vasküler yapının yaşla birlikte frajilitesinin artmasından kaynaklanır. Kanama yan etkisini diğer arttıran neden ise ileri yaşta çok sayıda ilaç kullanımıyla birlikte ilaç etkileşimine bağlı olarak antikoagülan etkideki artıştır. İlaça bağlı olarak tromboembolik olaylardan korunma yararı, kanama riski ile iyi dengelenmelidir. Heparin tedavisiyle birlikte aspirin, penisilinler ve sefalosporinlerin kanama riskini artırıcı etkileri vardır. Aspirin, amiodaron, allopürinol, simvastatin, gemfibrozil, lovastatin, siprofloksasin, metronidazol, izoniazid, ketakanazol, kinidin, fenitoin, simetidin, klofibrat, trimetoprim sulfametaksazol gibi ilaçlar protrombin zamanını uzatarak varfarine bağlı kanama eğilimini artırır. Steroid olmayan antiinflamatuar ilaç alımıyla beraber varfarin kullanımı gastrointestinal sistem kanama riskini oldukça artırır. Kolestiramin, rifampin, barbitüratlar, karbamazepin gibi ilaçlar varfarinin etkinliğini azaltırlar.

Amiodaron

Amiodaron lipofilik bir ilaç olduğu için, yaşla birlikte dağılım hacminde artış ve eliminasyonda uzama olmaktadır. Özellikle proteine bağlanması yüksek düzeyde olan ilaçlarla etkileşir. Amiodaron, digoksin ile birlikte kullanıldığında serum digoksin düzeylerinde artış olmaktadır. Varfarin ile birlikte kullanımında varfarinin etkisinde artış olmaktadır. Ayrıca elektrokardiyogramda QT aralığını uzatan tüm ilaçlarla birlikte aritmi riskini artırır.

Digoksin

Yaşlı bireylerde digoksin ile kardiyovasküler sisteme etkili diğer ilaçların kullanımı, digoksinin biyoyararlanımını ve eliminasyonu değiştirebilir. Kinidin, siklosporin, itrankanol, verapamil, amiodaron, diltiazem, triamteren, spironalakton, indometazin, tetrasiklinler, eritromisin ve propafenon gibi ajanlar serum digoksin seviyesinde artışlara yol açmaktadır.^[7] Digoksinin tri-siklik antidepressan ilaçlarla beraber kullanımı ciddi bradikardiye yol açabilir. Ayrıca beta blokerler, verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte kullanımında bradikardi yönünden özellikle dikkatli olunmalıdır. Verapamil ve nifedipin digoksinin kan düzeylerini %50 oranında arttırabilir. Antiasitler gibi sık kullanılan ilaçlar da digoksinin emilimini azaltarak serum seviyesini düşürürler. Ayrıca hipopotasemiye yol

açan diüretikler digoksine bağlı aritmi riskinde artışa neden olmaktadır.

Polifarmasiyi Önlemek İçin Ne Yapmak Gerekir?

Hasta veya bakıcısı, hastanın mevcut hastalıkları ve kullanması gereken ilaçlar ve bu ilaçların dozları, kullanım süre ve miktarları konusunda açık bir şekilde bilgilendirilmelidir. Hastaya yapılan her ziyarette hastanın ilaçları kontrol edilmeli ancak günlük pratikte hastaya ayrılabilen süre kısıtlı ise özellikle ileri yaşlarda risk oluşturabilecek ve hastanın kullanması zorunlu olan ilaçlara odaklanılmalıdır. Mümkün olan en düşük doz ve en az sayıda, ilaç-ilaç ve ilaç-diyet etkileşimi en az olan ilaçlar hastaya reçete edilmelidir. Uygun olan ilaçlarda uzun etki süreli ilaçlar tercih edilerek doz sıklığının azaltılması hedeflenmelidir. Birden çok hastalığı tedavi edebilecek ilacın tercih edilmesi, hastanın kullanacağı ilaç sayısını azaltacaktır. Diğer önemli bir nokta ise yaşlı popülasyonda daha sık olan reçetesiz ve bitkisel ilaç kullanımınıdır. Bu ilaçlar genel olarak hekime bildirilmez. Hastanın kullanacağı ilaçlarla etkileşebileceğinden hekim tarafından özellikle sorgulanmalıdır ve gerekirse bu ürünleri ve hastanın kullanması gereken ilaçlarını içeren, düzenli bir ilaç şablonu hasta veya bakıcısına verilmelidir.

Sonuç

Polifarmasi ilerleyen yaş ile birlikte görülen, önemli bir sağlık sorunudur. İlerleyen yaş ve huzurevinde kalmak en önemli risk faktörleridir. Polifarmasiyi engellemek adına yapılabilecek en önemli davranış biçimi hekim-hasta işbirliğinin tam olarak sağlanması ve net bir biçimde hastanın bilgilendirilmesidir. Yaşlı hastalarda gerekli olan ilaç kısıtlanmasının yol açabileceği tıbbi sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi mümkün olan en az sayıda ve en az dozda ilaç şeklinde planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Friend DG. Polypharmacy; multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med* 1959;260:1015-18.
2. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract* 2000;17:261-7.
3. United Kingdom Department of Health. Medicines and older people: implementing medicines-related aspects of the The National Service of Framework (NSF) for older people. 2001. Available at: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4008020.
4. Fillit HM, Futterman R, Orland BI, Chim T, Susnow L, Picariello GP, et al. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care* 1999;5:587-94.
5. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:187-95.
6. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, Valluri S, Briesacher BA. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:285-307.

7. Rochon PA, Schmader KE, Sokol HN. Drug prescribing for older adults (2012). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Accessed July 20, 2017.
8. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294–300.
9. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867–78.
10. Ramage-Morin PL. Medication use among senior Canadians. *Health Rep* 2009;20:37–44.
11. Morin L, Vetrano DL, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, Fastbom J, Johnell K. Choosing Wisely? Measuring the Burden of Medications in Older Adults near the End of Life: Nationwide, Longitudinal Cohort Study. *Am J Med* 2017;130:927–36.e9.
12. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al; SIMI Investigators. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507–19.
13. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* 2012;28:173–86.
14. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ* 2008;178:1563–9.
15. Masodi N. Polypharmacy: To err is human, to correct divine. *Br J Clin Pharmacol* 2008;1:6–9.
16. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136–47.
17. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007;30:911–8.
18. Aronow WS. Lipid-lowering therapy in older persons. *Arch Med Sci* 2015;11:43–56.

Anahtar sözcükler: ilaç etkileşimi; polifarmasi; yaşlı hastalar.

Keywords: Drug interaction; elderly patients; polyparmacy.