

Osobitosti primjene lijekova u liječenju kroničnih bolesti

Some Characteristics of Drug Treatment in Chronic Diseases

Zijad Duraković

Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak U članku je prikazan problem primjene lijekova u liječenju kroničnih bolesti u tzv. starijoj dobi. Prikazane su zasade farmakokinetike, opasnost od interakcija lijekova, učestalost nuspojava, opasnosti od polipragmazije, kao i načela primjene lijekova. Navedeni su lijekovi koji mogu imati teške i neuobičajene nuspojave, a koje u kroničnih bolesnika tzv. starije dobi treba izbjegavati kad god je to moguće, napose fenilbutazon, guanetidina, karbenoksolon, klorpropamid, nitrofurantoin i pentazocin.

Ključne riječi: kronične bolesti, farmakoterapija, nuspojave, interakcije, polipragmazija

Summary The paper deals with the some characteristics of drug treatment in the elderly. Some changes of pharmacokinetics, interactions, frequency of side effects and principles of drug use by aging are pointed out, with a special attention to those drugs which could have heavy and unusual side effects and have to be excluded from the therapy in the elderly whenever is possible: phenylbutazon, guanetidina, carbenoxolon, chlorpropamide, nitrofurantoin and pentazocin.

Key words: chronic diseases, pharmacotherapy, side effects, interactions, polypragmasia

Sve češći nerazmjer između kronološke i biološke dobi nameće nam potrebu za postavljanjem medicinskih kriterija, iz čega proizlazi da bi trebalo težiti k postavljanju kriterija biološke dobi u svakom pojedinom slučaju, čemu mogu poslužiti parametri funkcije srca i krvožilja, respiratorne i renalne funkcije, a u žena i koštani status u postmenopauzi (7-14).

Populacija tzv. starijih osoba 60-75 godina (prema SZO) češće boluje od kroničnih bolesti, češće uzima lijekove, a to je reda veličine 20-30% od potrošnje lijekova svih dobnih skupina. Sa starenjem organizma i farmakodinamika i farmakokinetika se mijenjaju. U pravilu starije su osobe osjetljivije na primjenu uobičajenih doza lijekova koje se rabe primjerice u srednjoj dobi života i u njih su nuspojave lijekova češće. Glede farmakokinetike, brojne su specifičnosti organizma tzv. starije dobi, o kojima treba voditi računa pri primjeni lijekova. Apsorpcija lijeka u starijih osoba se smanjuje, raspodjela lijeka se mijenja, smanjuje se minutni volumen srca, protok krvi u organima se smanjuje, ukupna količina vode u tijelu se smanjuje, progresivno se smanjuje koncentracija serumskih albumina (koji su često prenositelji lijekova). Primjer za promjenu koncentracije aktivnog

dijela lijeka zbog sniženja koncentracije albumina plazme su oralni antikoagulansi. Primjerice vrlo diferentan lijek te skupine varfarin je u osobe tzv. srednje dobi 97% vezan za proteine plazme i ima ga prema tome samo oko 3% slobodnog, dok je u starijih osoba oko 94% vezano za proteine plazme pa ga je čak oko 6% u obliku slobodne frakcije (1-3,6-11).

Farmakokinetika

Mijena lijekova i biotransformacija zbivaju se uglavnom u jetri. Sa starosti smanjuje se količina jetrenog tkiva. O dva klirensa lijeka treba voditi računa: metaboličkom i bubrežnom klirensu. Klirens lijekova jetrom starenjem može biti nizak, prosječan ili visok. Nizak klirens (<100 ml/min) hepatalnim putem imaju ovi lijekovi: varfarin, digitoksin, diazepam, indometacin, ibuprofen, teofilin; prosječan klirens (100-500 ml/min) imaju primjerice eritromicin, kloramfenikol, kinidin, dok visoki klirens (>500 ml/min) imaju nifedipin, verapamil, lidokain, amitriptilin, nortriptilin, imipramin i dr. Neki lijekovi mogu inhibicijom mikrosomalnih enzima jetre ometati djelovanje drugih,

kao primjerice neki ACE-inhibitori, kloramfenikol ili cjepivo protiv gripe: cimetidin smanjuje mijenu lidokaina, teofilina, propranolola i povisuje im koncentraciju u serumu. Izlučivanje lijekova ili njihovih metabolita bubrezima se smanjuje: smanjuju se kako glomerularna tako i tubularna funkcija. No tu treba voditi računa o činjenici da se klirens kreatinina smanjuje, ali se proporcionalno smanjuje i mišićna masa starenjem, pa koncentracija kreatinina u serumu može biti u granicama normale uz sniženje glomerularne filtracije za 30-50%.

Stoga normalna koncentracija kreatinina u serumu u starijoj dobi ne znači i normalnu bubrežnu funkciju, o čemu treba voditi računa pri primjeni lijekova koji se primarno ili pretežito tim putem izlučuju. Neki lijekovi smanjuju bubrežni protok krvi, primjerice blokatori beta-adrenergičkih receptora, pa ih u starosti valja izbjegavati.

Neke su bolesti češće u starijoj dobi, kao primjerice šećerna bolest, arterijska hipertenzija; ateroskleroza je češća, pa dehidracija koja je češća u starijoj dobi napose u ljetnim mjesecima, uz primjenu potencijalno nefrotoksičnih lijekova može dovesti do sindroma akutnog zatajenja bubrega. Lijekovi kojima u zatajavanju funkcije bubrega treba sniziti dozu primjerice su svi aminoglikozidni antibiotici, diuretici distalnog tubula: spironolakton, triamteren, amilorid, potom litijeve soli, klorpropamid, glikozidi digitalisa: medigoksin, digoksin, prokainamid i dr. Na tablici 1. u slijedu navedeni su neki lijekovi koji mogu imati teške i neuobičajene nuspojave u starijoj dobi (2,3,6-8).

Osjetljivost starijeg organizma na lijekove je povećana. Starije osobe nerijetko drugačije reagiraju na lijek. Razlozi tomu su brojni, od nazočnosti više bolesti istodobno, promijenjene osjetljivosti receptora u starijih osoba: smanjene kao npr. za izoproterenol (beta-adrenergički receptori u starijih su osoba smanjene osjetljivosti), ili povećane osjetljivosti kao npr. za oralne antikoagulanse ili diazepam. Stariji su bolesnici osjetljiviji na uobičajene terapijske koncentracije benzodiazepina i trebaju imati nižu koncentraciju u krvi od mladih (no razgradnja tih lijekova jednaka je ili tek nešto niža u starijih nego u mladih). Mnogi čimbenici mijenjaju farmakokinetičke parametre u starosti: dehidracija, ležanje u krevetu, zatajivanje crpne funkcije srca, bolesti štitnjače i dr. Neki primjeri koji govore tomu u prilog jesu: vrijeme poluizlučivanja difenilhidantoina u starijih bolesnika kraće je i klirens mu je viši nego u mladih, dok je pri primjeni peroralnih antikoagulansa potrebna niža doza u starijih nego u mladih, za održavanje protrombinskog kompleksa u željenoj terapijskoj širini (2,8,11).

Interakcije

Interakcije lijekova češće su u starijih bolesnika koji uzimaju mnogo lijekova istodobno, jer se stoga povećava inhibicija mikrosomalnih enzima jetre, a to pogoduje interakcijama. Tako primjerice cimetidin smanjuje mijenu varfarina, propranolola, teofilina, lidokaina, nekih benzodiazepina. Poznate su interakcije između antihipertenzi-

Tablica 1. Lijekovi koji mogu imati teške i neuobičajene nuspojave u tzv. starijoj dobi (prema SZO-u, modificirano) (2, 7, 8)

Lijek	Neželjeni učinak
<i>barbiturati</i>	konfuzija
<i>beta-blokatori</i>	zatajivanje srca, mentalna depresija, šećerna bolest, bronhalna astma
<i>diuretici:</i> Henleove petlje, kortikalnog segmenta distalnog tubula dizopiramid estrogeni etakrinska kiselina fenilbutazon* glikozidi digitalisa gvanetidin* karbenoksolon* klorpromazin klorpropamid* indometacin izoniazid mefenaminska kiselina nitrofurantoin* pentazocin* tetraciklini (osim doksiciklina)	šećerna bolest, urična dijateza, hipokalemija, prolongirana diureza (klortalidon) hiperkalemija, zatajivanje bubrega retencija urina retencija tekućine, zatajivanje srca gluhoća aplastična anemija trbušni bolovi, umor, promjene ponašanja, psihoza, ortostatska hipotenzija retencija tekućine, zatajivanje srca ortostatska hipotenzija, hipotermija hipoglikemija aplastična anemija hepatotoksičnost proljevanje periferna neuropatija (nedjelotvoran protiv <i>E. coli</i> , ako je klirens kreatinina <40 ml/min) konfuzija porast ureje u serumu u zatajivanju bubrega

* Lijekovi koje treba u starijih izbjegavati

va i općeg anestetika, čiji rezultat može biti vrlo izražena ortostatska hipotenzija. Istodobna primjena fenitoina i diazoksida može rezultirati smanjenim antikonvulzivnim učinkom fenitoina. Tu vrijedi pravilo: kad se u starijeg bolesnika primijene istodobno dva lijeka, treba primijeniti lijekove poznatih interakcija i nuspojave, a doze trebaju biti prilagođene toj kombinaciji. Primjer za to može biti primjena glikozida digitalisa i kinidina, pri čemu treba sniziti dozu digitalisu, jer inače može nastati aritmija srca. Ako se istodobno primijene teofilin i eritromicin, može nastati akumulacija lijeka. Hipertenzivna kriza može nastati istodobnom primjenom adrenalina i propranolola, dok arterijska hipotenzija može nastati primjenom nifedipina i nitrata (nerijetka kombinacija u liječenju koronarne bolesti u bolesnika starije dobi).

Interakcije lijekova u bolesnika tzv. starije dobi mogu nastati na bilo kojoj razini, počevši od apsorpcije do svih drugih mjesta. Apsorpcija može biti smanjena istodobnom primjenom antacida i blokatora H_2 -receptora ili glikozida digitalisa, jer potonjima antacidi ometaju apsorpciju, zbog čega antacide treba primijeniti oko 2 sata nakon drugih lijekova. Neki lijekovi kao metoklopramid ometaju motilitet probavnog sustava čime smanjuju biološku raspoloživost primjerice glikozida digitalisa. Primjena antibiotika istodobno s glikozidima digitalisa dovodi do povećane apsorpcije potonjih, promjenom bakterijske flore probavnog sustava. Naime, glikozidi digitalisa podliježu metaboličkoj promjeni djelovanjem bakterija crijeva, pa ako se taj proces suprimira zbog promjene bakterijske flore, apsorpcija digitalisa bit će povećana, a taj proces može trajati mjesecima nakon primjene antibiotika. Raspodjela lijeka u starosti se mijenja. Primjerice, istodobnom primjenom medigoksina i heparina, potonji istiskuje medigoksin s mjesta vezanja vjerojatno oslobađanjem slobodnih masnih kiselina, koje istiskuju medigoksin s albumina plazme. Tu valja spomenuti napose u starijih osoba istodobnu primjenu gentamicina i furosemida. Furosemid smanjuje volumen izvanstanične tekućine, pa time i tekućine u kojoj se gentamicin raspodjeljuje, što rezultira povećanom koncentracijom gentamicina u serumu i većom opasnosti od nefrotoksičnosti. I zbog toga dozu aminoglikozida u starijih osoba treba smanjiti za najmanje trećinu.

Primjenom više lijekova istodobno metabolizam se lijeka može mijenjati zbog interakcija lijekova. Neki lijekovi mogu dovesti do indukcije mikrosomalnih enzima jetre, što može utjecati na aktivnost drugih lijekova. Takvi lijekovi koji induciraju jetreni citokrom P450 primjerice su fenitoin, fenobarbiton, rifampicin, grizeofulvin.

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost mikrosomalnih enzima jetre su primjerice antagonist H_2 -receptora cimetidin, eritromicin, metronidazol, alopurinol, disulfiram, cjepivo protiv gripe. Ako se istodobno primjenjuju oralni antikoagulansi i fenobarbiton, antikoagulansu treba povišati dozu, jer mu fenobarbiton povećava metabolizam.

Suprotno tomu, ako se istodobno primjenjuju cimetidin i diazepam, dozu diazepama treba sniziti, jer mu cimetidin produžuje vrijeme poluizlučivanja (2, 8).

Ako se istodobno primjenjuju dva lijeka, izgledi za interakcije iznose oko 6%, ako se pet lijekova primjenjuje, izgledi za to su oko 50%, a ako se istodobno primijeni čak osam lijekova (najčešće bez opravdanja), izgledi za interakcije su 100%. Da bi se izbjegla opasnost od interakcija lijekova, treba dati najmanji broj lijekova i težiti da taj broj, kad je god to moguće, ne bude veći od tri.

Nuspojave

Nuspojave lijekova u starijih osoba važniji su problem nego u drugim dobnim skupinama. Farmakokinetika se u starosti mijenja, no samo se time ne mogu protumačiti neke promjene učinka lijekova. Pri primjeni veće količine lijekova, stariji su bolesnici osjetljiviji nego mladi. U starijih osoba više nego u drugim dobnim skupinama, potrebno je individualizirati farmakoterapiju. Tako npr. morfin za analgetski učinak potrebno je primijeniti u nižoj dozi u starijih nego u mladima, jer tzv. uobičajena doza u starijih osoba dovodi do depresije središnjega živčanog sustava, što se u mladima ne događa. Beta-adrenergički su receptori manje osjetljivi na agoniste, ali ne i na antagonist. Natriuretski učinak furosemida manji je u starijih osoba, kao što mu je smanjeno izlučivanje bubrezima. Zbog smanjenog klirensa furosemida dozu tog lijeka u starijih bolesnika treba sniziti.

Prema brojnim podacima, pet najčešće upotrebljivanih lijekova odgovornih za nuspojave su diuretici, glikozidi digitalisa, antidepresivi, analgetici i antihipertenzivi. Za nuspojave može biti odgovorna nebrzižljiva procjena stanja bolesnika, iz čega može proizaći nebrzižljivo odabran lijek (primjerice, nisu svaka tahikardija, svaka tahipnoja ili svaki edem posljedica zatajivanja crpne funkcije srca). Prekomjerno propisivanje lijekova najčešće nema opravdanja i često je odgovorno za nuspojave lijekova. Nuspojavama može biti razlog i slaba kontrola terapije. Razlogom nuspojava mogu biti promjene farmakodinamike, kao i promjene farmakokinetike. Čest je uzrok nuspojavama bolesnikov vlastiti odabir lijekova, bilo zbog toga što nije razumio savjet o uzimanju lijekova ili zbog stvaranja vlastitog izbora uzimanja lijekova, mimo savjeta liječnika.

Nepoštovanje liječničkih uputa o uzimanju lijekova (nesudjeljivost bolesnika) nazočna je u trećine do polovice bolesnika starije dobi. Čak do dvije trećine starijih bolesnika čine pogreške pri uzimanju lijekova, što se napose odnosi na biološku dob iznad 75 godina (stara dob), a izraženije je u bolesnika koji žive sami te u onih koji boluju od više bolesti.

U osoba dobi 70-79 godina sedam su puta češće nuspojave lijekova nego u dobi 20-29 godina. Starije se osobe često hospitaliziraju zbog nuspojava lijekova, ne samo zbog velikog broja uzetih lijekova već i zbog interakcija lijekova. U bolesnika biološke dobi iznad 80 godina dvostruko su češće nuspojave lijekova (25%) nego u osoba dobi 41-50 godina (12%). Od ukupno oko 3% bolesnika u kojih je bolest posljedica uzimanja lijekova, 40% starije je od 60 godina (2, 7, 8).

Treba reći da tzv. nova bolest koja se u bolesnika starije dobi očituje, vrlo često je nuspojava lijekova. Primjer neobične nuspojave na lijek može biti klinička slika tzv. atropinske psihoze ili atropinske demencije kada se primijene previsoke doze atropina u starijeg bolesnika, dok ostali znakovi učinka atropina poput midrijaze, tahikardije, retencije mokraće, opstipacije, mogu izostati. Konfuzija može nastati tijekom primjene barbiturata, tricikličkih antidepresiva, antikolinergika, izoniazida, ali i acetilsalicilne kiseline. Također primjena glikozida digitalisa može rezultirati znakovima otrovanja, što se može izraziti prije drugih znakova: gubitkom teka, mučninom, mentalnom depresijom, psihozom. Mentalna depresija može biti nuspojava primjene blokatora beta-receptora, sedativa, rezerpina, glikozida digitalisa.

Bolesti uzrokovane lijekovima 15 su puta češće u starijih bolesnika nego u drugim skupinama. Red veličine problema nuspojava lijekova ilustriraju i sljedeći podaci: više od 75% bolesnika starije dobi smještenih u posebne ustanove, uzima najmanje jedan od dva lijeka - kardiovaskularni ili psihotropni. Učestalost nuspojave lijekova u starijih bolesnika koji uzimaju jedan lijek reda je veličine oko 10%, a u onih koji uzimaju 6 lijekova istodobno to iznosi 30%. Postoje podaci prema kojima 87% bolesnika dobi 76 ili više godina uzima lijekove, a od njih 34% uzima tri ili više različitih lijekova.

Polipragmazija

U liječenju bolesnika starije dobi treba težiti točnoj dijagnozi, iz čega proizlazi racionalna farmakoterapija bazirana na najmanjem broju zasigurno učinkovitih lijekova, s poznatim nuspojavama. Mnoge se bolesti od kojih boluju bolesnici tzv. starije dobi ne mogu liječiti lijekovima. Za polipragmaziju koja je češća u tih bolesnika, odgovorno je mnoštvo čimbenika, od nepoštovanja osobitosti organizma te dobi i tomu prilagođenoj primjeni lijekova do nepoštovanja odredbi liječnika o uzimanju lijekova, ali i liječenja svakog simptoma bolesti (potonje je najčešće neopravdano). Dakako, tomu se mogu pridružiti i brojni tjelesni, psihički i socioekonomski čimbenici, što može utjecati na tijek i izražavanje bolesti, pa time i na polipragmaziju. Kao što nema opravdanja liječiti svaki simptom bolesti, tako nema opravdanja primijeniti istodobno dva lijeka iste skupine.

Starije osobe, koje boluju često od više kroničnih bolesti istodobno, katkad dobivaju i više od 6 različitih lijekova, a taj se broj kreće od 3 do 12 lijekova. Ima podataka da u nekim dijelovima svijeta stariji bolesnici u stacionarnim zdravstvenim ustanovama dobivaju prosječno desetak različitih lijekova na dan, što je dakako teško prihvatiti. Nuspojave su proporcionalne broju propisanih lijekova, pa ako se ne vodi dovoljno računa o sveobuhvatnosti pristupa farmakoterapiji starijeg bolesnika, ukupan broj savjetovanih lijekova od specijalista različitih specijalnosti može biti visok. To krije druge opasnosti, među inima vlastiti odabir lijekova bolesnika, a takav neselektivan izbor može rezultirati neuzimanjem esencijalnih lijekova, poput glikozida digitalisa, kortikosteroida,

antianginoznog lijeka i dr. (ako su valjani razlozi za njihovu primjenu). Nerijetko se dogodi da bolesnik starije dobi uzima stanoviti broj lijekova (valja nastojati da bude što manji, ne veći od 3), pojavi se akutna bolest (primjerice pneumonija sa zatajivanjem crpne funkcije srca), pa se nakon hospitalizacije otpušta kući sa savjetom o uzimanju lijekova i doza. Vrlo često, uz bolnički savjet o uzimanju lijekova, nastavlja uzimati one lijekove koje je uzimao prije hospitalizacije, što dakako nema opravdanja (2, 7, 8, 10).

Načela primjene lijekova

Kad se u starijeg bolesnika pribjegava primjeni lijeka, treba odgovoriti na pitanja: je li liječenje potrebno, je li ono moguće i što se od tog liječenja očekuje. To treba biti zasigurno učinkovit lijek, s poznatim nuspojavama. Pri tome ne treba zaboraviti da je pravilnost uzimanja lijekova u starijeg bolesnika obratno proporcionalna s brojem lijekova, koji su savjetovani bolesniku da ih uzima. Starijem bolesniku treba brižljivo, usmeno i pismeno, navesti svrhu uzimanja lijekova i tomu treba posvetiti pozornost, koliko je vremenski potrebno. Osobitu pozornost treba usmjeriti načinu uzimanja lijeka: da li jednu ili više dnevnih doza. Trebalo bi težiti primjeni jedne dnevne doze, kad je god to moguće. Također bolesniku treba usmjeriti pozornost k povezanosti lijeka i obroka hrane: da li lijek uzeti prije obroka, poslije obroka, neovisno o obroku. Napose je važno kazati da li i koje lijekove može uzeti zajedno, ne treba zajedno uzeti, npr. antacid i glikozid digitalisa. Pojednostavnjeno uzimanje lijeka rezultirat će većom vjerojatnosti da će bolesnik zaista uzeti lijek. Ako se dugotrajno liječi kronična bolest koja je dostupna liječenju, ne treba starijem bolesniku mijenjati izgled lijeka ordiniranjem istog lijeka s drugim zaštićenim imenom, jer bolesnik nerijetko lijek poznaje po boji i obliku.

Važno je voditi računa u kakvu se pakovanju lijek nalazi - ako je bočica, može li je bolesnik otvoriti? Bolje je starijim bolesnicima drhtavih ruku ne ordinirati lijek u obliku kapi, jer može lako premašiti broj kapi koje treba uzeti, što krije opasnost od nuspojave lijeka. Bolesniku starije dobi nerijetko bit će teško izvaditi lijek iz plastičnog zamotka. Posuda u kojoj se lijek u obliku tableta ili dražeja nalazi treba biti široka poklopca koji se lako okreće. Dobro je bolesniku u kalendar napisati dozu i vrijeme uzimanja lijeka. Postoje plastične posude u koje se može staviti doza lijeka koji je potreban jedanput do tri puta na dan, u vremenu od tjedan dana. Takva se posuda dakle puni jednom na tjedan, kada se kontrolira terapija.

Starije osobe vrlo često ne uzimaju savjetovane lijekove na propisani način. Mnogi su razlozi tomu, a među inima su slabiji sluh zbog čega ne razumije usmene upute, slabiji vid, što otežava čitanje uputa, mentalna konfuzija koju neki lijekovi mogu pogoršati. Čak četvrtina bolesnika starije dobi čini opasne pogreške pri uzimanju lijekova, a češće se događa uzimanje previsokih doza. Tako smo imali priliku liječiti bolesnicu koja je zbog kardijalne dekompenzacije uzimala dozu održavanja od 0,4 mg medigoksina, nasuprot savjetu da uzme 0.1 mg na dan, i

razvila se aritmija srca kao nuspojava hipersaturacije digitalisom (2, 3, 8, 9).

Kad se u bolesnika biološki starije dobi primjenjuje lijek, nerijetko je potrebno primijeniti početnu dozu (saturacije, zasićenja ili opterećenja), nakon čega slijedi doza održavanja učinka. To se čini oralno ili parenteralno. No kad se to provodi iv. putem, često to treba učiniti vrlo sporo, jer brza primjena može rezultirati nuspojavama.

Kod primjene većeg broja lijekova tijekom dana, treba stanje revidirati i smanjiti broj lijekova na najmanju mjeru, a treba dati one koji su zasigurno učinkoviti. Ako bolesnik prethodno uzima mnogo lijekova, treba im smanjiti količinu, vodeći računa o kompleksnosti bolesti, što treba ocijeniti pojedinačno. Potom treba klinički ocjenjivati stanje bolesnika. Tu treba paziti da se ne izostave esencijalni lijekovi kao primjerice antihipertenziv, oralni antidijabetik, glikozid digitalisa i dr. Ne treba naglo izostaviti beta-blokator, kako se ne bi pogoršala anginozna

ataka ili arterijska hipertenzija. Kad se izostavlja glikozid digitalisa, bolesnik treba biti kardijalno kompenziran (ako je prethodno bio dekompenziran zbog smanjenja sistoličke funkcije), imati sinusni ritam, bez kardiomegalije, bez protodijastoličkog galopnog ritma, bez zaduhe kardijalnog podrijetla (3, 8, 15).

Kontrola liječenja je poželjna, često i nužna. Dobro je na posudice s lijekom napisati koja je svrha uzimanja lijeka: npr. za krvni tlak, za mokrenje, za šećernu bolest i dr. Ukućani bolesnika trebaju o liječenju biti detaljno obaviješteni, napose kako se oni za bolesnika brinu. Sve druge lijekove koje bolesnik ne uzima treba iz njegove okoline maknuti da se ne dogodi zabuna uzimanja lijekova.

Smanjivanje mnoštva lijekova koje je bolesnik biološki starije dobi do tada uzimao (katkad i više od deset, često dva i više lijekova ne samo slična djelovanja već i iste farmakoterapijske skupine, bez medicinskog opravdanja) sve je češći problem praktične medicine.

Literatura

1. KENNEY RA. Physiology of aging.,Chicago: Year book med publ 1982.
2. ANDRES R, BIERMAN EL, HAZZARD WR ured. Principles of geriatric medicine. New York: McGraw-Hill, 1985.
3. HARRIS R. Clinical geriatric cardiology. Philadelphia: Lippincott, 1986.
4. MANN JA. Secrets of life extension. San Francisco: Harbourn, 1980.
5. COMFORT A. Biology of senescence. New York: Elsevier, 1979.
6. ABRAMS WB, BERKOW R ured. The Merck manual of geriatrics. New York: Merck, Rahway 1990.
7. DURAKOVIĆ Z i sur. Medicina starije dobi. Zagreb Naprijed, 1990.
8. DURAKOVIĆ Z i sur. Primjena lijekova u starijoj dobi. Zagreb: Naprijed, 1991.
9. DURAKOVIĆ Z. Osobitosti bolesti bubrega u starijoj dobi. Rad HAZU 1991:453:7-31.
10. DURAKOVIĆ Z. Gerijatrija, U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1997; 105-9.
11. DURAKOVIĆ Z, VRHOVAC B. Gerontologija i gerijatrija, Medicinska enciklopedija, II, dopunsko izdanje, Zagreb: Leksikografski zavod, 1986, str.201-2.
12. MIŠIGOJ-DURAKOVIĆ M, DURAKOVIĆ Z. Starija životna dob, U: Mišigoj-Duraković M ured. Tjelesno vježbanje i zdravlje, znanstveni dokazi, stavovi, preporuke. Zagreb: Grafos, 1999; 75-96.
13. DURAKOVIĆ Z, MIŠIGOJ-DURAKOVIĆ M, ČOROVIĆ N et al. Hospitalization in older and younger patients in a Department of Internal Medicine, variety of reasons and outcome. Coll Antropol 1996;20:213-20.
14. DURAKOVIĆ Z. Starenje i promjene ustroja i funkcija organa. Medix 1999;5:53-6.
15. SCHRIER RW. Geriatric medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1990.