



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa
Slaugos katedra, Sveikatos mokslų institutas

Šarūnas Jukna, 6 kursas, 7 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su pažintinių ir fizinių
funkcijų sutrikimais**

**Associations of polypharmacy with cognitive and physical impairment
in older people**

Darbo vadovas:

asist. dr. Agnė Jakavonytė-Akstinienė

Katedros vadovas:

asist. dr. Agnė Jakavonytė-Akstinienė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: sarunas.jukna@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	5
ĮVADAS	6
1. DARBO METODIKA	7
2. POLIFARMACIJOS PAPLITIMAS VYRESNIAME AMŽIUIJE.....	8
2.1. Polifarmacijos apibrėžtis	8
2.2. Polifarmacijos paplitimas.....	10
3. VYRESNIŲ ŽMONIŲ POLIFARMACIJOS PASEKMIŲ KONCEPTUALI KLASIFIKACIJA	13
3.1. Vyresnių žmonių fiziologiniai pokyčiai	14
3.2. Nepageidaujamos reakcijos į vaistus ir su jais susiję įvykiai.....	14
3.3. Vaisto – vaisto bei vaisto – ligos sąveika	15
3.4. Vaistų vartojimo režimo nesilaikymas	17
3.5. Vaistų skyrimo kaskada.....	18
4. TYRIMŲ APŽVALGA APIE POLIFARMACIJOS RAIŠKOS POŽYMIUS VYRESNIAME AMŽIUIJE.....	19
4.1. Vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su pažintinių funkcijų suprastėjimu tyrimų analizė	20
4.2. Vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su fizinių funkcijų suprastėjimu tyrimų analizė	23
5. VYRESNIŲ ASMENŲ POLIFARMACIJOS VALDYMAS	27
6.1. Gydytojo inicijuotas vaistų dozės mažinimas arba nutraukimas (angl. <i>deprescribing</i>) .	28
6.2. Potencialiai netinkami vaistai ir netinkamas vaistų išrašymas vyresniems žmonėms ...	30
REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	33
IŠVADOS	34
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	34
LITERATŪROS SĄRAŠAS	35

SANTRAUKA

Darbo pagrindimas. Polifarmacija, kuri dažniausiai yra apibrėžiama, kaip penkių ir daugiau vaistų vartojimas, yra XXI amžiaus, vis didesnę aktualumą pasaulyje įgaunanti problema. Numatoma, jog 2050 metais Lietuvoje vyresnių asmenų populiacijos dalis bus viena didžiausių Europoje. Vyresni žmonės yra linkę dažniau sirgti įvairiomis ligomis, todėl dažnai yra priversti vartoti daugiau vaistų, kas savo ruožtu gali turėti neigiamos įtakos vyresnių asmenų kognityvinėms ir fizinėms funkcijoms.

Tyrimo tikslas – nustatyti vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajas su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimais. **Šio darbo uždaviniai:** 1. Atskleisti polifarmacijos sampratą ir jos priežastis. 2. Išsiaiškinti, kaip polifarmacija vyresniame amžiuje veikia žmonių pažintines ir fizines funkcijas. 3. Nustatyti vyresnių asmenų netinkamos polifarmacijos sprendimo būdus. **Tyrimo metodas.** Buvo pasirinktas naratyvios literatūros apžvalgos metodas. Mokslinių straipsnių paieška atlikta *Pubmed* duomenų bazėje ir specializuotose informacijos paieškos sistemose *Google Scholar* bei *Cochrane*. Paieškai panaudoti raktažodžiai: „polypharmacy“, „elderly“, „older adults“, „cognitive impairment“, „physical impairment“. **Rezultatai.** Pasaulyje vidutinis polifarmacijos paplitimas tarp vyresnių asmenų virš 65 metų yra apie 30 – 50 procentų, o dažniausiai sutinkamas polifarmacijos apibrėžimas yra penkių ir daugiau vaistų vartojimas. Vyresnių asmenų polifarmacija yra susijusi su didesne lengvo kognityvinio sutrikimo bei demencijos rizika. Taip pat vyresnių asmenų polifarmacija yra susijusi su padidėjusiu griuvimo dažniu, senatviniu silpnumu, sarkopenija, neįgalumu, ilgesne hospitalizacija bei padidėjusiu mirtingumu. Manoma, jog polifarmacija neigiamai veikia vyresnių asmenų kognityvinę ir fizinę sveikatą per tokius mechanizmus, kaip vaistų režimo nesilaikymas, potencialiai netinkamų vaistų vartojimas, žalinga vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveika, vaistų skyrimo kaskados bei nepageidaujamos reakcijos į vaistus. **Išvados.** Nors tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiški, dauguma į literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų nustatė, jog vyresnių asmenų polifarmacija yra susijusi su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimais. **Raktažodžiai:** Polifarmacija, vyresni žmonės, pažintinių funkcijų sutrikimai, fizinių funkcijų sutrikimai.

SUMMARY

Relevance of work. Polypharmacy, which is most commonly defined as the use of five or more drugs, is a medical challenge of the 21st century, which is becoming more and more relevant in the world, especially in the West. It is expected that by 2050, the proportion of the elderly population in Lithuania will be one of the largest in Europe. Elderly individuals frequently experience a higher incidence of various illnesses, leading to an increased dependency on medications. This dependency can adversely affect both their cognitive and physical function. **The aim of thesis.** To determine the associations of polypharmacy with cognitive and physical impairment of older people. **The objectives of this study are:** 1. To explain the definition of polypharmacy and its causes. 2. To find out how polypharmacy affects people's cognitive and physical functions in older age. 3. To determine strategies for addressing inappropriate polypharmacy among older adults. **Methodology.** A narrative literature review approach was selected to investigate the connection between polypharmacy and cognitive as well as physical impairments in the elderly population. A comprehensive search for relevant scientific articles was performed using the PubMed database, along with specialized information search systems such as Google Scholar and Cochrane. The keywords used in the search were: "polypharmacy", "elderly", "older adults", "cognitive impairment", "physical impairment". **Results.** The worldwide average prevalence of polypharmacy in individuals aged 65 and older is approximately 30 – 50 percent. Polypharmacy is typically defined as the concurrent use of five or more medications. In older adults, polypharmacy is linked to an increased risk of mild cognitive impairment and dementia. Polypharmacy in older adults is also associated with increased falls, frailty, sarcopenia, disability, longer hospitalizations, and increased mortality. Polypharmacy is believed to adversely affect cognitive and physical well-being of older adults through mechanisms such as non-adherence to medication regimens, use of potentially inappropriate medications, harmful drug-drug and drug-disease interactions, drug cascades, and adverse drug reactions. **Conclusions.** While the findings of the studies are not entirely clear-cut, most of the research included in the literature review indicates that polypharmacy among older adults is linked to impairments in both cognitive and physical functions. **Keywords.** Polypharmacy, older people, cognitive impairment, physical impairment.

SANTRUMPOS

TPBT – Trumpasis protinės būklės tyrimas

PSO – Pasaulio Sveikatos Organizacija

NRV – nepageidaujama reakcija į vaistą

PPI – protonų pompos inhibitoriai

GFG – glomerulų filtracijos greitis

CNS – centrinė nervų sistema

AKF inhibitoriai – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

SNRI – serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

proc. – procentai

pvz. – pavyzdžiui

t.y. – tai yra

IVADAS

Polifarmacija yra XXI amžiaus, vis didesnį aktualumą pasaulyje, ypač Vakarų, įgaunanti problema, kurią galima būtų sieti su sparčiu vyresnių žmonių skaičiaus didėjimu [1]. Europos Sąjungoje 2019 m. asmenys virš 65 m. sudarė 20 proc. Numanoma, jog šis skaičius iki 2050 m. padidės iki 29 proc. [2]. STRATA duomenimis, Lietuvoje 2050 m. vyresnių žmonių dalis bus viena didžiausių Europoje, o populiacijos senėjimo greitis bus du kartus didesnis nei Europos Sąjungos vidurkis [3].

Su amžiumi, žmonės pasidaro labiau imlūs sveikatos problemoms. Senėjimo metu vyksta viso organizmo pokyčiai, kuomet mažėja atsparumas neigiamiems išoriniams bei vidiniams dirgikliams [4]. Senstant padidėja riebaluose tirpių vaistų pasiskirstymo tūris, sumažėja vaistų klirensas [5]. Senstant dėl vykstančių fiziologinių pokyčių organizme padidėja nepageidaujamų reakcijų į vartojamus vaistus rizika [6]. Didesnis vaistų skaičius padidina nepageidaujamų reakcijų į vaistus riziką ir gydymo režimo nesilaikymo dažnį, taip pat padidina medicininės išlaidas [7]. Apskaičiuota, kad vyresnių žmonių gydymas dėl vaistų klaidų ar nepageidaujamų vaistų reakcijų JAV kainuoja 880 milijonų dolerių per metus [8], o netinkama polifarmacija Kanadoje 2012 m. kainavo 1,3 milijardo dolerių sveikatos priežiūros išlaidų [9].

Polifarmacija lemia ne tik didesnę ekonominę naštą, tačiau dėl jos padidėja tokių nepageidaujamų reiškinių dažnis, kaip griuvimai, silpnumas, fizinių ir protinių gabumų sumažėjimas, gyvenimo kokybės suprastėjimas, vaisto – vaisto, vaisto ligos sąveika, nepageidaujama reakcija į vaistus ir mirtingumas [10]. Vyresniems asmenims polifarmacija yra susijusi su didesne lengvo kognityvinio sutrikimo, motorinio kognityvinio rizikos sindromo ir demencijos rizika [11-14]. Taip pat nustatyta, jog vyresnių žmonių polifarmacija yra susijusi su senatviniu silpnumu [15], sarkopenija [16], griuvimais [17], sumažėjusia fizine funkcija [18], dažnesne ir ilgesne hospitalizacija bei didesniu mirtingumu [19].

Labai sudėtinga apibūdinti polifarmacijos dažnumą ir pasekmes sveikatai vyresnio amžiaus žmonėms, nes nėra bendro sutarimo dėl vieno universalaus polifarmacijos apibrėžimo [20]. Visgi, šiuo metu dažniausias polifarmacijos apibrėžimas yra 5 ir daugiau vaistų vartojimas [21]. Šiuo metu Europoje ir JAV vyresni žmonės sudaro apie 20 proc. populiacijos, o Japonijoje – net 28 proc. [22]. Vadinasi, daugėja pacientų, sergančių įvairiomis lėtinėmis ligomis, dėl ko atsiranda polifarmacija. Daugumoje ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse apie 30 – 50 proc. vyresnių asmenų virš 65 metų vartoja penkis ir daugiau vaistų [23].

Gydymas yra skiriamas norimiems tikslams pasiekti, tačiau atsiranda kultūrinė paradigma, kad užtenka tik tablečių ir visos sveikatos problemos susitvarkys. Graikijoje 2018 metais atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai sergantys cukriniu diabetu, parodė, jog dauguma pacientų buvo gydomi su 1-4 vaistiniais preparatais, kelis kartus per dieną tikrinant gliukozės kiekį

kraujyje. Tačiau, tarp visų tyrimo dalyvių, tik keletas laikėsi rekomendacijų susijusių su gyvenimo būdo pokyčiais, kurios padėtų pasiekti norimus gydymo tikslus ir sumažintų vartojamų vaistų kiekį [24]. NORDAZNAI sukelia dar daugiau sveikatos bėdų. Paracelsas rašė, jog vaistą nuo nuodo skiria tik dozės dydis [25].

Šios literatūros apžvalgos tikslas – nustatyti vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajas su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimu. Šio darbo uždaviniai: 1. Atskleisti polifarmacijos sampratą ir jos priežastis. 2. Išsiaiškinti, kaip polifarmacija vyresniame amžiuje veikia žmonių pažintines ir fizines funkcijas. 3. Nustatyti vyresnių asmenų netinkamos polifarmacijos sprendimo būdus.

1. DARBO METODIKA

Tam, kad atsakyti į klausimą, kokia sąsaja yra tarp vyresnių žmonių polifarmacijos ir fizinių bei pažintinių funkcijų sutrikimų, buvo pasirinkta naratyvios literatūros apžvalgos tipo darbo metodika. Ši tema yra plati ir labai nevienareikšmiška, nes tam, jog surasti tiesioginį priežastinį ryšį, reikia atlikti randomizuotus tyrimus, kurie dėl etinių priežasčių yra labai apriboti. Sisteminės literatūros apžvalgos metodas, skirtingai nuo mūsų pasirinktos naratyvios literatūros apžvalgos, turi griežtus straipsnių atrankos kriterijus, kurie leidžia atsakyti į tam tikrą siaurą klausimą [26]. Taigi, sisteminės literatūros apžvalgos metodo trūkumas – nagrinėjamo objekto siaurumas ir konkretumas. Naratyvios literatūros apžvalgos metodas leidžia plačiau ir visapusiškiau išnagrinėti tam tikrą problemą [27], todėl sąsajoms tarp vyresnių žmonių polifarmacijos ir pažintinių bei fizinių funkcijų sutrikimų nagrinėjimui buvo pasirinktas naratyvios literatūros apžvalgos metodas.

Mokslinių straipsnių paieška atlikta *Pubmed* duomenų bazėje ir specializuotose informacijos paieškos sistemose *Google Scholar* bei *Cochrane*. Paieškai panaudoti raktažodžiai: *polypharmacy*, *elderly*, *older adults*, *cognitive impairment*, *physical impairment*. Taip pat, temai atskleisti buvo naudoti papildomai raktažodžiai: *polypharmacy prevalence*, *polypharmacy definition*, *deprescribing*, *drug – drug interaction*, *drug – disease interaction*, *adverse drug reaction*. Didžioji dalis analizuotų straipsnių yra publikuoti 2015-2025 m. laikotarpyje, tačiau į darbą taip pat buvo įtraukti ir senesni, aktualumą neprarandantys straipsniai. Atrinkti laisvai prieinami anglų kalba išspausdinti straipsniai, kuriuose yra analizuojamos vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimais. Taip pat nagrinėti straipsniai, kuriuose autoriai analizuoja su polifarmacija susijusius veiksnius, biopsichosocialines polifarmacijos priežastis bei galimas mažinimo priemones.

Pubmed duomenų bazėje įvedus tokį paieškos klausimą: *polypharmacy AND elderly AND cognitive impairment AND physical impairment*, rasta 23 straipsniai 2005 – 2014 m. laikotarpyje bei 126 straipsniai 2015 – 2025 m. laikotarpyje. Taigi, galime matyti, jog vyresnių

asmenų polifarmacijos sąsajos su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimais tema yra aktuali. *Cohrane* specializuotoje duomenų bazėje įvedus raktažodį *polypharmacy* galima rasti 10 sisteminių apžvalgų, tarp kurių seniausia yra publikuota 2016 m.

2. POLIFARMACIJOS PAPLITIMAS VYRESNIAME AMŽIUJE

Dauguma išsivysčiusių šalių priėmė 65 metų ribą, nuo kurios asmuo yra apibrėžiamas kaip vyresnis ir priklauso geriatrinių asmenų grupei. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) apibrėžia, kad asmuo sulaukęs 60 metų yra laikomas vyresniu [28]. Lietuvoje vyresniais asmenimis, kuriems yra skirtos profilaktinės sveikatos priežiūros paslaugos, yra laikomi 60 metų ir vyresni žmonės [29]. Šis skirstymas gali būti pernelyg supaprastintas, todėl galbūt dalinimas į jaunus vyresnius (60 – 69 metai), vidutiniškai vyresnius (70 – 79 metai) ir senyvus asmenis (≥ 80 metų) yra tinkamesnis ir tikslesnis [30]. Sabharwal, Wilson, Reilly ir Gupte (2015) atlikę sisteminę apžvalgą, nustatė, kad didžioji dalis klinikinių tyrimų pasaulyje naudoja 65 metų ribą skiriančią suaugusius ir vyresnius žmones [31].

Iš medicinos perspektyvos, fiziologinis amžius svarbus numatant vaistų terapinį ir toksinį poveikį, tačiau kol kas nėra fiziologinių žymenų apibrėžiančių senėjimo procesą, kuriuos būtų galima naudoti klinikinėje praktikoje. Vaistų parinkimui ir dozavimui svarbus ne tik chronologinis amžius, bet ir paciento bendra funkcinė būklė, gretutinės ligos ir daugybė kitų fiziologinių, psichologinių bei socioekonominių faktorių [30]. Senėjimas – tai procesas, kuris paveikia visas žmogaus kūno ląsteles ir sistemas. Molekuliniame lygmenyje senėjimas apima tokius procesus kaip DNR atstatymo mechanizmų praradimą ir telomero ilgio sumažėjimą [32].

2.1. Polifarmacijos apibrėžtis

Polifarmacija dažnai apibūdinama, kaip kelių vaistų išrašymas asmeniui, apibrėžiant šią sąvoką kokybiškai ir kiekybiškai. Kiekybiniu požiūriu dažniausiai nurodoma kaip reguliarius penkių ar daugiau vaistų vartojimas. Nors nėra vieningos nuomonės dėl polifarmacijos apibrėžimo, šis skaičius šiuo metu yra dažniausiai naudojamas apžvalginiuose straipsniuose [21]. Terminas hiperpolifarmacija apibūdina klinikines situacijas, kai reguliariai vartojama daugiau nei dešimt vaistų [33]. Tam, kad ateityje būtų galima moksliai įvertinti netinkamų vaistų nutraukimo procesą polifarmacijai mažinti, reikalingas aiškus šios sąvokos apibrėžimas. Pacientams, kuriems taikoma polifarmacija, yra grėsmė vartoti vaistus per ilgai, netinkamu dažniu, vartoti pasenusius vaistus, patirti nepageidaujamą vaistas – vaistas ar vaistas – liga sąveiką. Šiuos visus neigiamus reiškinius apibendrina sąvoka potencialiai netinkami vaistai. Europoje apie 26 proc. savo namuose gyvenančių ir 49 proc. gyvenančių slaugos namuose vyresnių pacientų patiria žalingą, potencialiai netinkamų

vaistų poveikį [34-35]. Ankstesni tyrimai parodė, kad potencialiai netinkami vaistai – vienas iš pagrindinių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnių vyresniems žmonėms.

Kokybiškai polifarmacija gali būti apibrėžiama, kaip tinkama ar netinkama. Netinkama polifarmacija yra tuomet, kai pacientui yra skiriami vaistai ir papildai neturintys įrodymais pagrįstų indikacijų bei kuomet vartojant įvairius vaistus žmogui, dėl vaistų sąveikos, atsiranda didesnė rizika paciento sveikatai nei galima nauda [36]. Pacientai, sergantys keliomis ligomis, yra priversti vartoti kelis vaistus ir šie vaistai jiems yra būtini, todėl polifarmacija yra dažnai tinkama, nes pagerina žmonių gyvenimo kokybę ir trukmę.

Atlikta sisteminė apžvalga parodė, jog šiuo metu naudojami 138 polifarmacijos apibrėžimai [21]. Dažniausiai naudojamas polifarmacijos apibrėžimas, anot apžvalgos autorių, buvo 5 ir daugiau vaistų vartojimas per dieną. Tarp analizuojamų straipsnių šis apibrėžimas buvo naudojamas 46,4 proc. Tokia didelė apibrėžimų įvairovė yra todėl, nes iš vienos pusės tyrėjai naudoja skirtingą vaistų skaičių polifarmacijai apibrėžti (nuo 2 iki 11), o iš kitos – pati polifarmacijos sąvoka yra vartojama įvairiai. Pavyzdžiui, yra vartojamos tokios sąvokos kaip: maža polifarmacija, vidutinė polifarmacija, didelė polifarmacija, hiperpolifarmacija, perteklinė polifarmacija, sunki polifarmacija [37] (1 lentelė).

1 lentelė. Kiekybinių ir kokybinių polifarmacijos apibrėžčių pavyzdžiai randami mokslinėje literatūroje [20-21,37-39].

Teiginys	Pavyzdžiai
Kiekybiniai polifarmacijos apibrėžimai	
Skirstymas pagal tam tikrą vartojamų vaistų skaičiaus ribą.	> 2; > 3; > 4; > 5; > 6; > 7; > 8; > 9; > 10; > 11 ir t.t.
Skirstymas pagal vartojamų vaistų kiekį.	Maža polifarmacija: 0 – 4 vaistai; vidutinė polifarmacija: 5 – 9 vaistai; didelė ir perteklinė polifarmacija: 10 – 14 vaistų.
Skirstymas pagal vaistų grupes.	Antipsichotinių vaistų polifarmacija: > 2. Anticholinerginių vaistų polifarmacija: > 3.
Pusiau kokybiniai ir kokybiniai polifarmacijos apibrėžimai	
Polifarmacija	5 ir daugiau vaistų vartojimas mėnesį ir daugiau laiko; Netinkamas vaistų skyrimas; Didesnis negu reikia suvartojamų vaistų kiekis.
Netinkama polifarmacija	Skiriami vaistai ir papildai, neturintys įrodymais pagrįstų indikacijų. Taip pat, kai vartojant įvairius vaistus žmogui, dėl vaistų sąveikos, atsiranda didesnė rizika paciento sveikatai nei galima nauda.
Tinkama polifarmacija	Vaistų optimizavimas pacientams, kai vaistų vartojimas pagrįstas moksliniais įrodymais, o nauda yra didesnė nei galima rizika.
Hiperpolifarmacija	10 ir daugiau vaistų vartojimas.

Iš 110 analizuotų straipsnių, 15 polifarmacijai apibūdinti naudojo, ne tik suvartojamų vaistų skaičių, bet ir laiko trukmę, kuomet buvo vartojami vaistai (nuo mėnesio iki metų) [21]. Polifarmacija dar kartais apibrėžiama, kaip didesnis negu reikia suvartojamų vaistų kiekis, visgi, šis apibrėžimas daugiau vartojamas klinikinėje praktikoje, o ne moksliniuose straipsniuose [20]. Taip pat polifarmacijos apibrėžimas priklauso ir nuo vaistų klasės, pvz.: dviejų ir daugiau antipsichotikų vartojimas psichiatrijos srityje yra plačiai įvardijamas kaip polifarmacija [38-39].

Taigi šiuo metu pasaulyje nėra vienos tiksliai apibrėžtos polifarmacijos sąvokos. Įvairūs autoriai pateikia skirtingas šios sąvokos interpretacijas, visgi galime stebėti tendenciją, jog, šiuo metu, vienas dažniausiai sutinkamų polifarmacijos apibrėžimų yra 5 ir daugiau vaistų vartojimas. Taip pat galime pastebėti, jog nemaža dalis autorių siūlo pridėti vieno mėnesio ar daugiau ribą, nuo kada galima įvardinti polifarmaciją bei atskirti tinkamą ir netinkamą polifarmaciją.

2.2. Polifarmacijos paplitimas

Kim, Lee, Park ir kt. (2024) atliko skėtinę apžvalgą (angl. *umbrella review*) esamų metaanalizių ir sisteminių apžvalgų už 1997 – 2022 m., kuri parodė, jog visame pasaulyje vidutinis polifarmacijos paplitimas tarp vyresnių asmenų virš 65 m. yra 45 proc. [40]. JAV vyresnių nei 65 metų gyventojų, vartojančių penkis ar daugiau receptinių vaistų, 1999 – 2012 m. išaugo nuo 24 proc. iki 39 proc. Tyrimų duomenimis, slaugos namų pacientai vidutiniškai vartoja aštuonis skirtingus vaistus, o gydymo klaidos pasitaiko dviem trečdaliams tokių pacientų. Geriatrinė polifarmacija yra susijusi su dažnesniu sveikatos priežiūros paslaugų naudojimu, padidėjusiomis išlaidomis, vaistų vartojimo nesilaikymu ir pacientų fizinių bei pažintinių funkcijų sumažėjimu [41].

Nuolatinės medicinos pažangos dėka vis daugiau žmonių gyvena ilgiau. JAV 2014 m. žmonių virš 65 metų buvo 46,3 milijonai (14,5 proc.) ir prognozuojama, jog šis skaičius iki 2060 m. padidės daugiau nei dvigubai – iki maždaug 98 milijonų (23,5 proc.) [42]. Senyvi žmonės sudaro apie 15 proc. visų JAV gyventojų, tačiau jie vartoja nuo 30 proc. iki 35 proc. visų receptinių ir nereceptinių vaistų [43]. Prognozuojama, kad JAV iki 2030 m. 65 metų ir vyresni gyventojai sudarys 20 proc. gyventojų ir pusę visų sveikatos priežiūros pinigų bus skirta jiems. Dabartinis polifarmacijos paplitimas yra nuo 8 iki 78 proc. vyresnių nei 65 metų grupėje [44]. Kasmet parduodama vis daugiau vaistų, įskaitant ir įvairius maisto papildus. Kuriami vis nauji vaistai, o jau sukurtų vaistų panaudojimo spektras didėja [43]. Vyresni žmonės serga dažniau lėtinėmis ligomis, kurias reikia gydyti. JAV 2012 m. beveik du trečdaliai (60 proc.) vyresnių žmonių buvo gydomi nuo 2 ar daugiau lėtinių ligų. Remiantis įrodymais grįstomis gairėmis, šios būklės paprastai gydomos keliais vaistais, kas ir sudaro polifarmaciją [45]. Polifarmacija yra susijusi su geriatrine populiacija, todėl su polifarmacija susijusių sveikatos problemų aktualumas ateityje tik didės.

Wastesson atlikta išplėstinė literatūros apžvalga parodė, jog polifarmacijos paplitimas nuosekliai didėja įvairiose pasaulio šalyse (2 lentelė) [10].

2 lentelė. Papildyta Wastesson lentelė, kurioje yra pateikiama vyresnių žmonių polifarmacijos tendencijų apžvalga [10,46-47,48-58,63,65].

Autoriai, kada publikuota	Šalis	Studijos populiacija	Laikotarpis, kuomet polifarmacija buvo įvertinta	Polifarmacijos paplitimas (proc.)
Charlesworth et al. (2015)	JAV	JAV nacionalinė reprezentatyvi ≥ 65 m. imtis	1988-1991	12,8
			2009-2010	39,0
Craftman et al. (2016)	Švedija	Atsitiktinė viename Stokholmo rajone gyvenančių ≥ 60 metų gyventojų imtis	1987-1989	27,0
			2001-2003	53,9
			2007-2009	65,3
Franchi et al. (2013)	Italija	Lombardijos regione Italijoje 65-95 m. imtis	2000	42,8
			2010	52,7
Haider et al. (2007)	Švedija	Reprezentatyvi Švedijos gyventojų, kurių amžius ≥ 77 metų, imtis	1992	18,0
			2002	42,0
Hovstadius et al. (2010)	Švedija	Švedijos 70-79 m. gyventojų imtis	2005	35,0
			2006	35,9
			2007	36,7
			2008	37,6
Kantor et al. (2015)	JAV	Reprezentatyvi JAV ≥ 65 m. imtis	1999-2000	24,0
			2011-2012	39,0
Moriarty et al. (2015)	Airija	Airijos vieno regiono ≥ 65 m. imtis	1997	17,8
			2012	60,4
Nishtala et al. (2014)	Naujoji Zelandija	Naujosios Zelandijos ≥ 65 m. populiacijos imtis	2005	23,4
			2013	29,5
Qato et al. (2016)	JAV	Reprezentatyvi JAV bendruomenėje gyvenančių 62-85 m. imtis	2005-2006	30,6
			2010-2011	35,8
Wastesson et al. (2016)	Švedija	Švedijos ≥ 65 m. populiacijos imtis	2006	33,7
			2013	34,8
Drusch et al. (2021)	Prancuzija	Prancūzijos ≥ 75 m. populiacijos imtis. Tyrimo objektas – hiperpolifarmacija	2011	30,5
			2019	25,9
Suzuki et al. (2022)	Japonija	Japonijos ≥ 65 m. populiacijos imtis	2014	50,1
			2019	48,2
Wang et al. (2023)	JAV	JAV ≥ 65 m. populiacijos imtis	1999-2000	23,5
			2017-2018	44,1
Cebrino et al. (2023)	Ispanija	Ispanijos ≥ 65 m. populiacijos imtis	2011/2012	22,3
			2014	24,9
			2017	24,9
			2020	20,7

2 – oje lentelėje pateiktuose tyrimuose polifarmacija buvo apibrėžta kaip 5 ar daugiau skirtingų vaistų vartojimas per dieną. Apžvalgoje buvo įtraukti tyrimai, kurie analizavo polifarmacijos paplitimą skirtinguose laikotarpiuose, tačiau tose pačiose geografinėse vietose su tomis pačiomis imtimis. Pavyzdžiui, populiacinė studija Švedijoje nustatė, jog 1988 m. polifarmacija pasireiškė 27 proc. vyresnių nei 75 m. asmenų, po 13 metų polifarmacija padidėjo iki 54 proc., o 2006

m. – iki 65 proc. [46]. Panašią tendenciją parodė ir JAV nacionaliniu mastu atliktas tyrimas, kurio metu nustatyta, jog polifarmacija tarp senyvų asmenų nuo beveik ketvirtadalio (24 proc.) 1999 m. padidėjo iki daugiau nei trečdaliao (39 proc.) 2012 m [47]. Žinoma, jog polifarmacija didėja ir tarp bendros vidutinio amžiaus populiacijos [48]. Taigi, polifarmacija sparčiai augo 1987 – 2013 m. laikotarpyje. Šis pasaulinis polifarmacijos padidėjimas gali atspindėti medicinos laimėjimus žmonių ilgaamžiškumui padidinti. Tačiau šį padidėjimą iš dalies lemia ir tai, jog dauguma gydymo gairių yra orientuotos į vienos ligos gydymą, todėl jos nėra pritaikytos poliligotiems pacientams, kurie vartoja daugiau nei 5 vaistus.

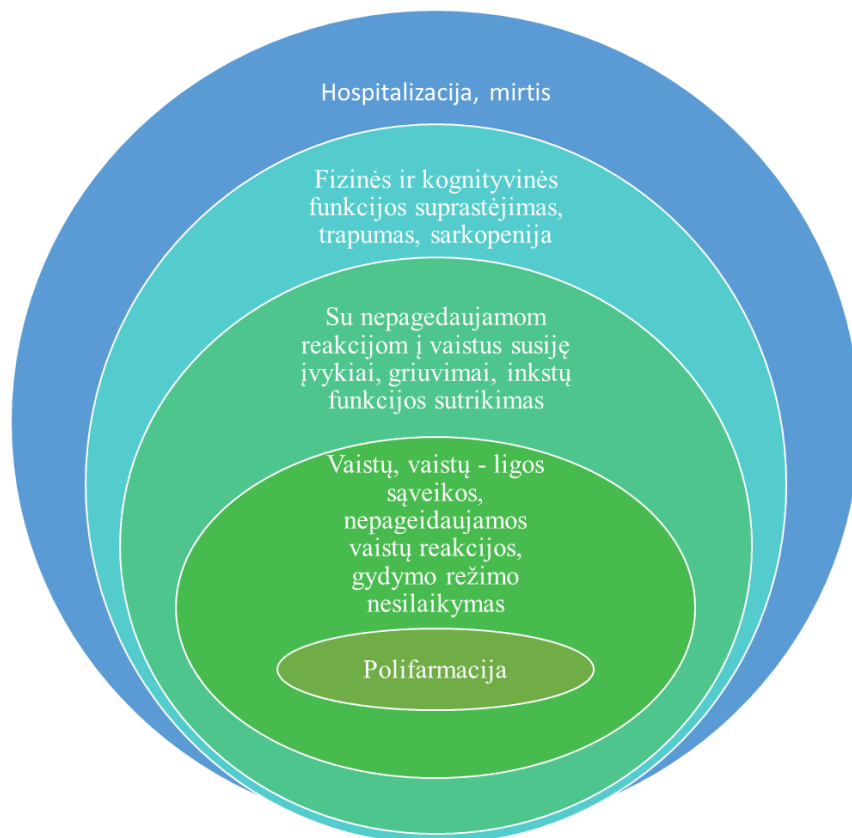
Visgi, polifarmacijos paplitimo bei potencialiai netinkamų vaistų vartojimo tendencijos tarp vyresnių asmenų įvairiose pasaulio šalyse yra skirtingos. Belgijoje atliktas tyrimas parodė, jog 2000 – 2015 m. laikotarpyje polifarmacijos paplitimas tarp vyresnių nei 75 m. asmenų padidėjo 89 proc. vyrų ir 80 proc. moterų tarpe [59]. Švedijos populiacinio tyrimo duomenimis, perteklinė polifarmacija (> 10 vaistų per dieną) 2006 – 2020 m. laikotarpyje padidėjo 22 proc. vyresnių nei 75 m. amžiaus kategorijoje. Tačiau atsiranda ir pozityvios tendencijos, pvz., to pačio tyrimo duomenimis, netinkamų vaistų vyresniems žmonėms skyrimas sumažėjo 59 proc., o trijų ir daugiau antipsichotikų vartojimas sumažėjo per 13 proc. Dažniausiai vartojamas netinkamas vaistas vyresniems asmenims 2020 m. Švedijoje buvo amitriptilinas [60]. Matoma, jog polifarmacija Italijoje, Airijoje, Švedijoje, Naujoje Zelandijoje ir JAV 1987 – 2013 m. laikotarpyje padidėjo, tačiau potencialiai netinkamų vaistų skyrimas vyresniems žmonėms Olandijoje [61] ir Jungtinėje Karalystėje [62] išlieka ganėtinai stabilus, o Prancūzijoje [63] ir JAV [64] – mažėja. JAV atliktas kohortinis tyrimas parodė, kad potencialiai netinkamų vaistų skyrimas vyresniems žmonėms sumažėjo nuo 45,5 proc. iki 40,8 proc. 2006 – 2010 m. laikotarpyje [64], o Prancūzijoje tarp vyresnių nei 75 m. asmenų šis rodiklis sumažėjo nuo 49,6 proc. iki 39,6 proc. 2011 – 2019 m. laikotarpyje [63]. Kanadoje potencialiai netinkamų vaistų skyrimo vyresniems žmonėms 2021 m. ekonominė našta buvo 33,6 proc. mažesnė lyginant su 2013 m [10]. Svarbu pažymėti ir tai, jog Prancūzijoje per šį laikotarpį hiperpolifarmacija (vartojimas >10 vaistų per dieną) sumažėjo nuo 30,5 proc. iki 25,9 proc. [63], o Japonijoje polifarmacijos paplitimas 2014 – 2019 m. laikotarpyje sumažėjo nuo 50,1 proc. iki 48,2 proc. [65]. Visgi Japonijoje per šį laikotarpį padidėjo vyresnių žmonių (65 – 74 m. grupėje) potencialiai netinkamų vaistų vartojimas nuo 26,8 proc. iki 43,7 proc. [65]. Ispanijoje buvo nustatytas reikšmingas polifarmacijos paplitimo skirtumas tarp moterų (28,1 proc.) ir vyrų (17,2 proc.) [58].

Taigi, galime pastebėti, jog polifarmacijos paplitimas pasaulyje vyresnių žmonių kategorijoje yra ganėtinai įvairus, svyruojantis nuo 30 proc. iki 50 proc. JAV polifarmacijos paplitimas auga, tačiau, svarbu paminėti tai, jog kai kuriose šalyse (Prancūzijoje, Japonijoje ir Ispanijoje) šis rodiklis pradėjo mažėti. Taip pat Švedijoje, Prancūzijoje ir JAV stebimas ir potencialiai netinkamų vaistų skyrimo vyresniems asmenims sumažėjimas.

3. VYRESNIŲ ŽMONIŲ POLIFARMACIJOS PASEKMIŲ KONCEPTUALI KLASIFIKACIJA

Klinikinės polifarmacijos pasekmės vyresniems žmonėms yra nepageidaujamos reakcijos į vaistus, vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveikos, depresija, negalia, griuvimai, silpnumas, kognityvinių funkcijų suprastėjimas, dažnesnis sveikatos priežiūros paslaugų naudojimas, pooperacinės komplikacijos, mirtingumas ir didesnis medicinos personalo krūvis [36].

Wastesson, Morin, Tan ir kt. (2018) vyresnių asmenų polifarmacijos pasekmes suskirstė į keturias kategorijas, priklausomai nuo to, kaip tiesiogiai jie susiję su polifarmacija (1 pav.) [10].



1 pav. Polifarmacijos struktūra ir jos pasekmių konceptuali klasifikacija [10].

Vidiniame rate, arčiausiai polifarmacijos, yra su vaistais susijusios pasekmės, pvz., nepageidaujama vaistų sąveika. Kai einame toliau, išorinių ratų pasekmės gali būti susijusios su artimesnių ratų pasekmėmis, pvz., vaistų sąveika gali prisidėti prie hospitalizavimo. Taip pat labiau tikėtina, kad jas paveiks kiti su sveikata susiję veiksniai.

Ši konceptuali vyresnių žmonių polifarmacijos klasifikacija yra svarbi suvokiant polifarmacijos sąsajas su fizinių ir kognityvinių funkcijų suprastėjimu, nes ji parodo, jog polifarmacija ir fizinių bei kognityvinių funkcijų suprastėjimas yra neatsiejamas nuo vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveikos, gydymo režimo nesilaikymo. Taip pat su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistus ir su jais susijusiais įvykiais, tokiais kaip griuvimai ar inkstų funkcijos sutrikimai.

Viso to fone yra svarbūs vyresnių žmonių farmakokinetikos ir farmakodinamikos ypatumai, dėl kurių padidėja polifarmacijos rizika ir žala [66]. Šio literatūros apžvalgos skyriaus tikslas yra nustatyti vyresnių asmenų polifarmacijos ir kognityvinių bei fizinių funkcijų suprastėjimo sąsajų priežastis.

3.1. Vyresnių žmonių fiziologiniai pokyčiai

Senėjimas yra susijęs su įvairių organų sistemų ir receptorių funkcijų pokyčiais, dėl ko didėja vyresnių žmonių jautrumas vaistų poveikiui [5]. Vienas iš svarbiausių su senėjimu susijusių farmakokinetinių pokyčių yra sumažėjęs vaistų išsiskyrimas per inkstus, nes su amžiumi prastėja inkstų kraujotaka bei mažėja nefronų kiekis [67]. Teoriškai apskaičiuota, kad sulaukus 30 metų kasmet prarandama apie 6000–6500 nefronų, o sulaukus 35 metų glomerulų filtracijos greitis (GFG) sumažėja maždaug 5–10 proc. per dešimtmetį [68]. Kreatinino kiekis serume dažnai išlieka normos ribose, nepaisant sumažėjusio GFG, nes vyresni žmonės įprastai turi mažiau raumenų masės ir yra mažiau fiziškai aktyvūs nei jaunesni, todėl gamina mažiau kreatinino. Dėl to mokėjimas teisingai interpretuoti vyresnių asmenų kreatinino koncentraciją serume yra svarbus vertinant inkstų funkciją ir dozuojant vaistus [69].

Senstant smegenyse mažėja sinapsių bei receptorių koncentracija ir afinitetas. Tai iš dalies paaiškina didesnę vyresnių žmonių jautrumą benzodiazepinams, propofoliui ir opioidams [70]. Vyresnis amžius turi įtakos farmakodinaminiam vaistų poveikiui, ypač tiems, kurie veikia CNS. Taip yra dėl sumažėjusio senyvų žmonių homeostatinio rezervo bei jų organizmo negebėjimo susitvarkyti su greitais vidiniais ir išoriniais stresoriais (prastėja organizmo pajėgumai pasipriešinti vidiniams ir išoriniams stresoriams, arba silpnėja vidiniai organizmo mechanizmai, kurių dėka yra atkurama pusiausvyra) [66]. Senyvi pacientai, kuriems skiriami benzodiazepinai, gali patirti didesnę sedacinę poveikį bei turėti prastesnius motorinius įgūdžius [5].

Nors senėjimas būdingas kiekvienam žmogui, tačiau jo pradžia ir eiga organizme reikšmingai skiriasi, todėl kalendoriniai metai ne visada atspindi žmogaus fiziologinę būklę [32]. Geriatriinis ištyrimas nėra specifinis nustatant asmens farmakokinetinius ir farmakodinaminis ypatumus, tačiau yra svarbus suprasti asmens gebėjimą toleruoti vaistų šalutinius reiškinius, ypač jo pažinimo (pvz., anticholinerginiai vaistai) ir fizinių (pvz., kritimą skatinantys vaistai) funkcijų atžvilgiu [71].

3.2. Nepageidaujamos reakcijos į vaistus ir su jais susiję įvykiai

Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) – žalingas vaisto poveikis asmeniui, atsirandantis vartojant standartinę vaisto dozę [72]. NRV neapima gydymo nesėkmių, apsinuodijimo,

atsitiktinio ar tyčinio perdozavimo vaistais [73]. NRV yra dažna ir galimai išvengiama neplanuoto hospitalizavimo, didėjančio sergamumo, mirtingumo ir sveikatos priežiūros išlaidų didėjimo priežastis ypač tarp poliligotų vyresnių asmenų vartojančių daug vaistų [74]. NRV yra atsakingos maždaug už 10 proc. visų hospitalizacijų vyresniems asmenims [75-76], o 90 proc. hospitalizuotų dėl NRV vartojo daugiau nei 5 vaistus [77]. Dėl NRV skubiai hospitalizuojama apie 3,3 proc. vyresnių asmenų [77].

Polifarmacija padidina NRV riziką. Taip pat, vyresniems žmonėms yra didesnė NRV rizika, atsižvelgiant į farmakokinetinius ir farmakodinaminius pokyčius, kurie yra susiję su normaliu senėjimu. Kai kurių NRV galima išvengti, o kitas gali būti sunkiau numatyti [78]. Dauguma NRV yra susijusios su doze, o didesnės vaistų dozės kelia didesnę riziką. Pacientai turi didžiausią NRV riziką iš karto po naujo vaisto vartojimo pradžios, tačiau NRV gali atsirasti ir padidinus paskirtą vaistų dozę [74].

Su NRV susiję įvykiai – kritimai, kaulų lūžiai, inkstų funkcijos sutrikimai. Daugelyje tyrimų griuvimai ir su jais susiję kaulų lūžiai buvo siejami su polifarmacija [79]. Švedijoje nacionaliniu mastu atliktas tyrimas, parodė, kad vaistų skaičiui ir jų dozėms didėjant, griuvimo rizika didėja. Tačiau ryšys tarp polifarmacijos ir griuvimų susilpnėjo koreguojant rezultatus su konkrečiais griuvimą skatinančiais vaistais [80]. Panašūs duomenys gauti ir Australijoje atlikto tyrimo metu, kurio rezultatai atskleidė, jog griuvimo rizika didėja vartojant griuvimo riziką didinančius vaistus, tačiau polifarmacija nebuvo nepriklausomas griuvimų rizikos veiksnys [81].

Nuomonės išsiskiria dėl inkstų funkcijos nepakankamumo ir polifarmacijos ryšio. Keli populiaciniai tyrimai nustatė, jog polifarmacija turi ryšį su didesne ūmaus inkstų funkcijos nepakankamumo rizika [82-84], tačiau JAV atlikto tyrimo metu nebuvo nustatytas ryšys tarp polifarmacijos ir lėtinės inkstų ligos [85].

3.3. Vaisto – vaisto bei vaisto – ligos sąveika

Dėl polifarmacijos didėja sveikatos problemų, tiesiogiai susijusių su vaistų vartojimu, rizika. Galimos nepageidaujamos vaistų sąveikos rizika didėja beveik eksponentiškai didėjant vartojamų vaistų skaičiui [86]. Vadinasi, polifarmacija yra svarbus nepageidaujamos vaistų sąveikos rizikos veiksnys. Be to, vienos ligos klinikinių gairių taikymas poliligotiems pacientams vartojantiems daugiau nei 5 vaistus gali sukelti potencialiai rimtą nepageidaujamą vaisto – ligos sąveiką. Nustatyta, jog nepageidaujamų vaisto – ligos sąveikų paplitimas tarp vyresnių žmonių yra nuo 6 proc. iki 30 proc. [87]. Potencialiai žalingos vaistų sąveikos reakcijos tikimybė didėja, kuomet žmogui, sergančiam ūmia būkle ir vartojančiam keletą vaistų, pridedami papildomai nauji vaistai [88]. Kliniškai reikšminga nepageidaujama vaistų sąveika dažniausiai atsiranda vartojant vaistus,

kurių terapinis indeksas yra siauras, pvz., digoksiną, antiaritminius vaistus, litį, varfariną ir centrinio veikimo analgetikus [89].

Ilgalaikė polifarmacija taip pat gali sukelti naujų gretutinių ligų, dėl kurių prireikia dar daugiau vaistų. Dėl šio užburto ydingo rato vyresni asmenys vartojant daugiau vaistų tampa vis labiau fiziškai ir kognityviškai silpnesni ir imlesni ligoms, dėl to jie dažniau griūva, didėja priklausomybė nuo artimųjų, medicinos personalo, didėja sergamumas bei mirtingumas [90]. Trevisan ir kt. (2021) atliko tyrimą, kuriame dalyvavo vyresni asmenys, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą. Apie 50 proc. tyrimo dalyvių vartojo > 3 vaistus per dieną. Vienerių metų pabaigoje demencijos tikimybė šioje grupėje buvo šešis kartus didesnė, palyginti su panašiais vyresniais asmenimis, vartojančiais < 3 vaistus per dieną [91]. Kitame tyrime dažniausiai pastebėta nepageidaujama vaisto – ligos sąveika buvo pirmosios kartos kalcio kanalų blokatorių vartojimas pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, ir aspirino vartojimas pacientams, sergantiems opalige [92]. Taip pat žinoma, kad demencija sergantiems pacientams gali padidėti jautrumas arba atsirasti paradoksali reakcija į CNS veikiančius vaistus, kuomet CNS slopinantys vaistai padidina paciento sujaudinimą [93].

Nepageidaujama vaistų tarpusavio sąveika yra dažna vyresniems žmonėms. Kuo daugiau vaistų yra skiriama – tuo didesnė rizika nepageidaujamiems reiškiniams, ypač kai pacientą gydo tuo pat metu keli gydytojai. Pacientai gali vartoti vaistus, kurie slopina arba skatina kitų vaistų metabolizmą [88]. Daugelis vyresnių asmenų vartoja vaistus, kurie gali paveikti citochromo P450 funkciją, o tai sukelia įvairias kliniškai svarbias nepageidaujamas vaistų sąveikas. Taigi, didėjant pacientų vartojamų vaistų skaičiui, nepageidaujamų vaistų sąveikos rizika didėja [94]. Ši rizika yra 13 proc. pacientams, vartojantiems 2 vaistus, ir 82 proc. pacientams, vartojantiems daugiau nei 6 vaistus [95]. Europos gydytojų ekspertų komisija sudarė 66 reikšmingų vaisto – vaisto sąveikų vyresniems žmonėms sąrašą [96], o kito tyrimo mokslininkai, naudodami šį sąrašą, nustatė penkias dažniausiai pasitaikančias kliniškai reikšmingas vyresniems nei 70 m. žmonėms vaisto – vaisto sąveikas [88]:

1. Kartu vartojami ≥ 2 vaistai, kurie mažina kalio kiekį (pvz., beta 2-agonistai, tiazidai, kilpiniai diuretikai, kortikosteroidai).
2. Kartu vartojami ≥ 3 centrinio poveikio vaistai (pvz., opiatai, neuroleptikai, bezodiazepinai, vaistai nuo epilepsijos, barbitūratai ar antidepresantai).
3. Kartu vartojami ≥ 2 kalį tausojantys vaistai (pvz., indapamidas, triamterenas, eplerenonas, spironolaktonas, AKF inhibitoriai, ARB, NVNU, trimetoprimas/sulfametoksazolas).
4. Vitamino K antagonistas + trimetoprimas/sulfametoksazolas.
5. NVNU + SSRI arba SNRI.

Zerah ir kt. (2021) tyrimas atskleidė, kad šios penkios vaisto – vaisto sąveikos vyresniems nei 70 m. žmonėms buvo labai dažnos ir sudarė 80 proc. visų sąveikų [88].

Šis kliniškai reikšmingų vyresnių asmenų vaisto – vaisto sąveikų sąrašas yra svarbus gydytojams, nes padeda geriau suvokti bei išvengti su netinkama polifarmacija susijusių nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių blogėja pacientų fizinė ir kognityvinė sveikata.

Visgi ne visi vaistai turi reikšmingą tarpusavio sąveiką. Pavyzdžiui – gabapentinas, pregabalinas ar levetiracetamas retai sąveikauja su kitais vaistais. Tuo tarpu fluoksetinas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, galintis sąveikauti su įvairiais vaistais, o daugelis vaistų nuo epilepsijos, pvz., karbamazepinas, fenitoinas ar fenobarbitalis, yra vieni potencialiausių fermentų induktorių farmakopėjoje [97].

Kaip aptarta anksčiau, daugelio vaistų klirensas sulėtėja senstant, todėl pacientams, sergantiems inkstų ir kepenų nepakankamumu, ypač gali padidėti vaistų toksiškumo rizika [92]. Taigi, stengiantis kiek įmanoma labiau išvengti žalingo polifarmacijos poveikio senyvų pacientų kognityvinėms ir fizinėms funkcijoms, svarbu skirti vaistus iš lėto ir iš lėto juos didinti, tam, kad laiku būtų pastebėtos nepageidaujamos vaisto – vaisto ir vaisto – ligos sąveikų reakcijos [89].

3.4. Vaistų vartojimo režimo nesilaikymas

Vyresni žmonės, vartojantys 5 ir daugiau vaistų bei griežtai nesilaikantys vaistų vartojimo režimo, savo nuožiūra pasirenkantys, kokius vaistus vartoti, arba nusprendžiantys nevartoti tam tikrų vaistų nepranešę gydančiam gydytojui turi žymiai didesnę NRV riziką. Vaistų vartojimo režimo nesilaikymo dažnis tarp poliligitų pacientų, kurie vartoja daugiau nei 5 vaistus, yra 46,5 proc. [98]. Vaistų vartojimo režimo nesilaikyti linkę pacientai sergantys lėtinėmis ir tyliomis (didžiąją laiko dalį simptomiškai nepasireiškiančios) ligomis, kurie turi vartoti vaistus ilgą laiką [99]. Apie 40 proc. senyvų žmonių nesilaiko gydytojo nurodyto vaistų vartojimo režimo [100]. Remiantis Europos Sąjungos 2012 m. ataskaita, gydymo nesilaikymas sukelia 194 500 mirčių ir kainuoja 125 milijardus eurų kasmet [101]. Nepaisant reikšmingų vaistų vartojimo nesilaikymo visuomenėje pasekmių, daugelis gydytojų nėra tinkamai apmokyti patikrinti, kaip sistemingai pacientas vartoja jam išrašytus vaistus [102]. Be to, buvo nustatyta, jog didėjant išrašytų vaistų skaičiui, vaistų režimo laikymasis mažėja [103]. Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, dažniausia vaistų vartojimo nesilaikymo priežastis tarp geriatrinių pacientų buvo užmaršumas, o pacientų dalis, kuri vidutiniškai ir prastai laikėsi gydymo režimo sudarė 63 proc. [104].

Metodai, kuriais vertinamas vaisto vartojimo laikymasis, gali būti skirstomi į tiesioginius ir netiesioginius matavimo metodus. Vienas iš tiesioginių metodų pavyzdžių – vaisto ar jo metabolito koncentracijos kraujyje arba šlapime matavimas. Netiesioginiai metodai apima pacientų klausimynus, tablečių kiekio skaičiavimą, receptų pildymo dažnį, gydymo rezultatų įvertinimą ir kt. [105]. Paciento klausimynai plačiai naudojami vertinant, kaip laikomasi gydymo klinikinėje aplinkoje, dėl savo paprastumo ir mažos kainos, net jei pacientų rezultatai yra subjektyvūs ir šališki

[106]. Vienas iš dažniausiai naudojamų pacientų klausimynų, skirtų įvertinti, ar laikomasi vaistų vartojimo režimo, yra Morisky vaistų vartojimo laikymosi skalė (angl. *Morisky medication adherence scale, MMAS*) [98]. MMAS-8 klausimyno pirmieji 7 klausimai, kurie yra pateikiami žemiau, yra taip/ne tipo:

1. Ar kartais pamirštate išgerti vaistus?
2. Žmonės kartais nevartoja vaistų dėl kitų priežasčių, nei užmaršumas. Ar per pastarąsias 2 savaites buvo dienų, kai nevartojote vaistų?
3. Ar kada nors sumažindavote vaistų dozes arba nutraukėte vaistų vartojimą, nepranešę gydytojui?
4. Kai keliaujate ar išvykstate iš namų, ar kartais pamirštate pasiimti su savimi vaistus?
5. Ar vakar išgėrėte savo vaistus?
6. Kai jaučiate, kad jūsų liga yra gerai kontroliuojama, ar kartais nustojate vartoti vaistus?
7. Kai kuriems žmonėms gerti vaistus kasdien yra nepatogumas. Ar kada nors jaučiatės apsunkinti dėl gydymo režimo?
8. Kaip dažnai Jums sunku prisiminti išgerti visus paskirtus vaistus? [107].

Paskutinis punktas yra 5 balų likerto skalės klausimas (1 balas – niekada/retai; 5 balai – visada).

Taigi, polifarmaciją vartojančiam pacientui yra didesnė šalutinių reiškinių rizika, o papildomai nesilaikančiam vaistų vartojimo režimo – ji padidėja dar labiau, todėl tiek gydytojais, tiek slaugytojais turėtų mokėti įvertinti paciento vaistų laikymosi režimą naudojant tam skirtus įrankius.

3.5. Vaistų skyrimo kaskada

Vaistų skyrimo kaskada apibrėžiama kaip situacija, kai pacientui suleistas vaistas sukelia nepageidaujamų reiškinių požymius ir simptomus, kurie klaidingai interpretuojami kaip nauja būklė, todėl išrašomas naujas vaistas [108-109]. Nepaisant to, jog ši problema yra išsamiai aprašyta ir žinoma, vaistų skyrimo kaskada yra vis dažniau pasitaikanti problema medicinos praktikoje, dėl didėjančios polifarmacijos bei senyvų žmonių skaičiaus [110]. Vaistų kaskados skyrimas gali turėti įtakos bet kuriam amžiui, tačiau tai dažniau pasitaiko vyresniems pacientams, kurie vartoja kelis ar daugiau vaistų [109]. Taip pat, gydytojas gali sąmoningai skirti vaistą, kuomet atsiranda šalutinis kito vaisto poveikis, pvz., vidurius laisvinamųjų vaistų skyrimas atsiradus obstipacijai dėl opioidinių analgetikų. Nesąmoninga vaistų kaskada yra tuomet, kai gydytojas NRV traktuoja kaip naują simptomą, todėl skiria naujų vaistų [111]. Sisteminės apžvalgos duomenimis, dažniausia vaistų kaskada yra diuretikų skyrimas esant kulkšnių edemai dėl dihidropirididinių kalcio kanalų blokatorių [112]. Dažniausiai pasitaikančios vaistų skyrimo kaskados pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Dažniausiai pasitaikančios vaistų skyrimo kaskados [111-114].

Iš pradžių paskirtas vaistas	Šalutinis vaisto poveikis	Antriniai vaistai, skirti pašalinti šalutinį poveikį
Antipsichotikai	Ekstrapiramidiniai reiškiniai	Levodopa, anticholinerginiai
Antiepileptiniai	Pykinimas	Metoklopramidas, domperidonas
Dihidropiridininiai kalcio kanalų blokatoriai (Amlodipinas)	Kulkšnių edema	Kilpiniai diuretikai (pvz., furosemidas)
AKF inhibitoriai	Sausas kosulys	Vaistai nuo kosulio
Antihipertenziniai	Galvos svaigimas	Prochlorperazinas
SGLT-2 inhibitoriai	Lytinių organų infekcija	Priešgrybeliniai vaistai
Cholinesterazės inhibitoriai	Šlapimo ir išmatų nelaikymas	Anticholinerginiai (pvz., oksibutininas)
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Hipertenzija	Antihipertenziniai
Tiazidiniai diuretikai	Hiperurikemia, podagra	Alopurinolis, kolchicinas
Amiodaronas	Hipotirozė	Levotiroksinas
Inhaliuojami kortikosteroidai	Burnos kandidozė	Vietiniai priešgrybeliniai vaistai

Taigi, jeigu pacientas patiria tam tikrą simptomą, gydytojai turėtų patikrinti vaistą, kuris gali sukelti šią nepageidaujamą reakciją ir pagalvoti apie vaisto nutraukimą arba dozės mažinimą prieš skiriant naują vaistą.

Svarbų vaidmenį atlieka slaugytojai, kurių pagrindinės funkcijos mažinant su polifarmacija susijusias nepageidaujamas pasekmes vyresniems žmonėms yra aktyvus pacientų stebėjimas, bendradarbiavimas su gydytojais ir farmakologais bei pacientų edukacija [115]. Slaugytojų nuolatinis bendravimas su pacientais ir jų švietimas apie galimas nepageidaujamas vaistų reakcijas ir jų sukeliamus simptomus įgalina pacientus aktyviai dalyvauti gydymo procese. Slaugytojai, bendradarbiaudami su gydytojais ir klinikiniais farmakologais, ypač pagerina ankstyvą NRV atpažinimą [116]. Yang ir kt. (2022) atliko tyrimą su 136 vyresniais žmonėmis sergančiais įvairiomis ligomis ir nustatė, jog tiriamoji grupė, kurioje aktyviai dalyvavo slaugytojai, reikšmingai labiau laikėsi vaistų vartojimo režimo, turėjo daugiau žinių apie savo vartojamus vaistus bei buvo labiau patenkinti vaistų vartojimu lyginant su kontroline grupe [117].

4. TYRIMŲ APŽVALGA APIE POLIFARMACIJOS RAIŠKOS POŽYMIUS VYRESNIAME AMŽIUJE

Dabartiniai tyrimai rodo, kad fizinis kūno silpnumas ir pažinimo funkcijų suprastėjimas yra labai glaudžiai susiję [118-119]. Dogrul ir kt. (2021) tyrė vyresnių žmonių, kurie nesirgo demencija ir depresija, fizinio silpnumo ir pažintinių funkcijų sutrikimo ryšį. Tyrimo duomenys atskleidė, kad fiziškai silpni senyvi žmonės turi žemus *Trumpo protinės būklės tyrimo* ir *3 žodžių*

prisiminimo testų balus [120]. Taip pat, tyrimai parodė, kad sumažėjęs judėjimo greitis ir pažinimo sutrikimai yra dažnai nustatomi kartu vyresniems asmenims [121-122]. Mokslininkai 2013 m. pasiūlė naują terminą – motorinis kognityvinis rizikos sindromas. Tai predemencinė būklė, kuriai yra būdingi subjektyvūs kognityviniai skundai, lėta eiseną bei demencijos ir judėjimo pablogėjimo nebuvimas [121]. Šio naujo sindromo atradimas parodo, jog fizinių funkcijų suprastėjimas skatina ir pažintinių funkcijų nuosmukį ir *vice versa*.

Šiame darbe pažintinių ir fizinių sutrikimų sąsajos su polifarmacija sąlyginai išskirtos į dvi atskiras kategorijas, tačiau daugelyje mokslinių tyrimų šie sutrikimai buvo nagrinėjami jų neatskiriant, todėl analizuojant tam tikrus mokslinius straipsnius šie sutrikimai aprašomi kartu. Šiame skyriuje siekiama išanalizuoti tyrimus, kaip polifarmacija vyresniame amžiuje veikia žmonių pažintines ir fizines funkcijas.

4.1. Vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su pažintinių funkcijų suprastėjimu tyrimų analizė

Vyresniems pacientams, vartojantiems bent penkis vaistus, yra didesnė lengvo pažinimo sutrikimo ir demencijos rizika [12-13]. Lengvas kognityvinis sutrikimas (angl. *mild cognitive decline*) yra apibrėžiamas, kaip pažintinių funkcijų sumažėjimas, didesnis nei tikimasi pagal asmens amžių ir išsilavinimo lygį, kuris trukdo atlikti kasdieninę veiklą [123]. Keli ilgalaikiai perspektyviniai tyrimai parodė, kad dauguma lengvų pažinimo sutrikimų progresuoja į demenciją arba Alzheimerio ligą [124-126]. Žmonėms, turintiems lengvą kognityvinį sutrikimą, atsiranda 3–4 kartus didesnė tikimybė susirgti demencija, palyginti su žmonėmis, kurių pažinimo funkcijos nesutrikusios [127]. Lengvas kognityvinis sutrikimas vargina nuo 3 proc. iki 19 proc. vyresnių žmonių, o rizika susirgti demencija per 2 metus yra nuo 11 proc. iki 33 proc. [128]. 4 lentelėje yra pateikta vyresnių asmenų polifarmacijos ir pažintinių funkcijų sutrikimų sąsajų apžvalga.

4 lentelė. Tyrimų, kurie analizavo vyresnių asmenų polifarmacijos ir pažinimo funkcijų sutrikimų sąsajas, apžvalga [11,13,91,129-133].

Tyrimo autoriai, šalis	Tyrimo imtis	Rezultatai
Trevisan ir kt. (2019), Italija	342 vyresni nei 65 m. turintys lengvą kognityvinį sutrikimą.	Tikimybė išsivysti demencijai buvo 6 kartus didesnė tiems, kurie vartojo ≥ 3 vaistus, 8 kartus didesnė tiems, kuriems buvo nustatyta ≥ 1 nepageidaujama vaisto – vaisto sąveika bei 5 kartus didesnė esant ≥ 1 NRV.
Soysal ir kt. (2019), JK	12,148 asmenys (vidurkis 81 m.) sergantys demencija.	Tyrimo metu buvo analizuojamos trys demencija sergančiųjų grupės. Pirmoji grupė vartojo 5 – 9 vaistus, antroji vartojo > 10 vaistų, o trečioji, kontrolinė, vartojo 0 – 4 vaistus. Laiko intervale tarp šešių mėnesių ir trijų metų, pažinimo funkcijų pablogėjimas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

4 lentelė. Tyrimų, kurie analizavo vyresnių asmenų polifarmacijos ir pažinimo funkcijų sutrikimų sąsajas, apžvalga [11,13,91,129-133] (tęsinys).

Yu X ir kt. (2024), Kinija	124,452,121 asmenys vyresni nei 60 m.	Metaanalizės duomenimis, vyresniems žmonėms, vartojantiems ≥ 5 vaistus (OR=1,39), ir tiems, kurie vartoja ≥ 10 vaistų (OR=1,51) kognityvinių sutrikimų rizika reikšmingai padidėjo.
Niikawa ir kt. (2017), Japonija	1152 asmenys vyresni nei 65 m.	Skerspjūvio tipo tyrimo duomenimis, polifarmacija (≥ 6 vaistų) buvo susijusi su pažintinių funkcijų pablogėjimu (OR=1,83). Pažintinių funkcijų pablogėjimas buvo apibrėžtas kaip TPBT* rezultatas < 24 . Grupių rezultatai buvo sukorėguoti pagal amžių, lytį, psichotropinius vaistus, gretutines ligas.
Rawle ir kt. (2018), JK	2122 asmenys, kuriems sukako 69 m.	Polifarmacija buvo susijusi su prastesniais fiziniais ir kognityviniais gabumais. Rezultatai buvo koreguoti pagal ligos sunkumą, išsilavinimą ir lytį. Didesnė neigiama sąsaja buvo pastebėta dalyviams, ilgą laiką vartojantiems daugiau nei 5 vaistus.
Khezrian ir kt. (2019), Škotija	498 asmenys nesergantys demencija, amžiaus vidurkis 64 m.	Buvo nustatytas nepriklausomas ryšys tarp polifarmacijos ir sumažėjusių pažinimo, fizinių ir emocinių gebėjimų.
Liang ir kt. (2021), Kinija	3827 asmenys vyresni nei 65 m. nesergantys demencija.	Kohortinio tyrimo metu buvo nustatyta, jog pacientams, kurie vartojo 5 ir daugiau vaistų, motorinis kognityvinis rizikos sindromas pasireiškė reikšmingai dažniau (OR=1,273, 95% CI: 1,051-1541; $P < 0,05$), nei tiems, kurie vartojo mažiau nei 5 vaistus.
Cheng ir kt. (2018), Taivanas	7422 asmenys vyresni nei 65 m.	Polifarmacija buvo susijusi su 1,75 karto padidėjusia lengvo kognityvinio sutrikimo ir 2,33 karto padidėjusia demencijos tikimybe. Atlikta korekcija pagal amžių, lytį, KMI, išsilavinimą, gretutines ligas, žalingus įpročius.

*TPBT – Trumpasis protinės būklės tyrimas

Su polifarmacija susiję lengvo kognityvinio sutrikimo rizikos veiksniai, tokie, kaip amžius virš 65 metų, daugybinės gretutinės ligos, įskaitant arterinę hipertenziją, cukrinį diabetą, nutukimas, apo e4 geno nešiotojimas (didesnė rizika susirgti Alzheimerio liga), galvos smegenų kraujotakos sutrikimai, žema socialinė ir ekonominė padėtis ir žemesnis išsilavinimas [41]. Bet koks išrašomų vaistų skaičiaus padidėjimas, padidina žalingos vaistų tarpusavio sąveikos riziką, dėl kurios pablogėja žmogaus pažinimo ar fizinės funkcijos. Ilgainiui, dėl vaistų tarpusavio sąveikos kumuliacinio poveikio, vyresnių asmenų organizmas tampa mažiau apsaugotas ir labiau imlus senatviniam silpnumui ir protinių gabumų suprastėjimui [134].

Yu ir kt. (2024) atliko 27 mokslinių straipsnių metaanalizę, kuri parodė, kad vyresniems žmonėms, vartojantiems 5 ir daugiau vaistų (OR=1,39, 95% CI:1,23-1,58, $P<0,001$), ir tiems, kurie vartoja 10 ir daugiau vaistų (OR=1,51, 95 % CI:1,01–2,25, $P=0,042$), kognityvinių sutrikimų rizika reikšmingai padidėjo. Šis tyrimas rodo galimą ryšį tarp polifarmacijos ir vyresnių žmonių pažinimo sutrikimų [130]. Į šį tyrimą įtrauktuose straipsniuose buvo naudojamos skirtingos pažinimo funkcijų

matavimo priemonės, kurios galėjo turėti įtakos rezultatams. Daugumoje tyrimų buvo naudojamas tik Trumpo protinės būklės tyrimo klausimynas, siekiant nustatyti vyresnio amžiaus žmonių pažinimo sutrikimus [130]. Tačiau šio klausimyno rezultatams turi įtakos amžius, išsilavinimo lygis, kultūrinė aplinka ir etninė kilmė. Pinto ir kt. (2019) atlikta sisteminė apžvalga parodė, jog naudojantis Trumpuoju protinės būklės tyrimo klausimynu ne visuomet pavyksta nustatyti vyresnius žmones, turinčius lengvą pažinimo sutrikimą [135]. Taigi galime matyti, jog Trumpasis protinės būklės tyrimas, kurį naudoja didelė dalis tyrėjų, kuomet analizuoja kognityvinius gebėjimus, nėra išsamus, ypač kuomet reikia atskirti lengvą pažinimo sutrikimą nuo sveikų asmenų, nes nagrinėja tik ribotą pažinimo funkcijų kiekį.

Britų longitudinalinis tyrimas nustatė, jog polifarmacija buvo susijusi su prastesniais fiziniais ir pažintiniais gebėjimais, net ir tada, kuomet buvo atlikta korekcija pagal ligos sunkumą. Didesnė neigiama koreliacija buvo pastebėta dalyviams, ilgą laiką vartojusiems 5 ir daugiau vaistų, o tai rodo nuo dozės priklausomą ryšį [132]. Kiti atlikti tyrimai taip pat patvirtino, jog tarp polifarmacijos ir sutrikusių fizinių, emocinių ir pažintinių funkcijų vėlyvuose gyvenimo laikotarpiu yra stiprus ryšys, kuris nepriklauso nuo lėtinių ligų ir kitų galimų rizikos veiksnių [133,136-137]. Taip pat buvo nustatyta, jog žmonės, turintys aukštesnį IQ vaikystėje ir aukštesnį išsilavinimą, esant 5 ir daugiau vaistų vartojimui, turėjo mažiau fizinių, emocinių bei pažintinių sutrikimų vyresniame amžiuje [133].

Nagrinėjant vyresnių žmonių polifarmacijos ir pažintinių funkcijų sutrikimų sąsajas, svarbu atskirai išskirti anticholinerginius ir sedatyvinius vaistus, nes tai yra koreguojami rizikos faktoriai. Analizuojant mokslinius straipsnius, galima rasti nevienodų nuomonių šiuo aspektu. Prospektyvinio tyrimo duomenimis, ilgalaikis anticholinerginių ir raminamųjų vaistų poveikis yra reikšmingai susijęs su pažinimo funkcijų pablogėjimu [138]. Pagrindinė šio tyrimo išvada atitinka ankstesnius išilginio ir skerspjūvio tipo tyrimų rezultatus [139-141]. Tačiau keli tyrimai neparodė ryšio tarp anticholinerginių ar raminamųjų vaistų poveikio pažinimo funkcijoms [142-143]. Sergant Alzheimerio liga pastebėtam cholinerginių neuronų praradimui yra galimas teorinis paaiškinimas, kodėl anticholinerginių vaistų poveikis gali turėti įtakos pažintinių funkcijų sutrikimams [144]. Visgi, analizuojant mokslinius tyrimus, kol kas nėra vienareikšmiško atsakymo.

Atmetus kitas pažintinių funkcijų sutrikimo priežastis, polifarmacija, kaip priežastinis veiksnys, turėtų būti visuomet apgalvotas. Aiškus supratimas apie polifarmaciją ir jos ryšį su pažintinių ir fizinių funkcijų sutrikimais yra svarbus norint geriau suprasti ir gydyti pacientą, turintį geriatrinį sindromą [145]. Geriatrinis sindromas – daugiaveiksnė sveikatos problema, kuri atsiranda dėl daugelio organų sistemų amžinio pažeidimo, dėl kurių žmogus tampa imlesnis ligoms. Geriatrinis sindromas yra visuomet susijęs su įvairiais rizikos veiksniais [146], todėl ir pažintinių funkcijų pablogėjimas, kuris yra susijęs su polifarmacija, neturi specifinio gydymo [134].

Lietuvoje atliktas tyrimas su palaikomojo gydymo ir slaugos ligoninėse gydomais vyresniais žmonėmis parodė, jog polifarmacija yra susijusi su reikšmingu pažintinių funkcijų pablogėjimu. Taip pat, antipsichotinių vaistų vartojimas buvo susijęs su didesniu pažintinių funkcijų sutrikimu [147].

Taigi, nors prieš tai minėti tyrėjai nustatė, jog yra nepriklausomas ryšys tarp vyresnių žmonių polifarmacijos ir fizinių, emocinių ir kognityvinių sutrikimų, taip pat – žinoma ir tai, jog vyresnių asmenų pažintinių ar fizinių funkcijų sutrikimai gali savaime paskatinti vartoti daugiau vaistų. Growdon ir kt. (2021) atliktas tyrimas parodė [148], kad polifarmacija ir hiperpolifarmacija tarp sergančių demencija buvo nustatyta reikšmingai dažniau nei tarp vyresnių asmenų, kurie nesirgo šia liga (koreguotas šansų santykis 3,0; 95% CI: 2,1-4,3). Kito tyrimo metu nustatyta, kad vyresni asmenys, dėl elgesio ir psichologinių sutrikimų, žymiai dažniau vartojo benzodiazepinus, neuroleptikus ir anticholinerginius vaistus, kurie taip pat skatina kognityvinių funkcijų suprastėjimą [149].

Visgi teigti, jog vyresnių žmonių daugiau nei 5 vaistų vartojimas turi aiškų ryšį su pažintinių funkcijų pablogėjimu negalima. Tyrime, kuriame dalyvavo demencija sergantys buvo suskirstyti į tris grupes pagal vartojamų vaistų kiekį (0 – 4 vaistai, 5 – 9 vaistai, ≥ 10 vaistų). Pažintinės funkcijos buvo pakartotinai įvertintos laikotarpyje nuo šešių mėnesių iki trijų metų nuo tyrimo pradžios. Nustatyta, jog pažintinių funkcijų pablogėjimas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė [129]. Tokie tyrimo rezultatai yra galimai dėl to, jog polifarmacija buvo apibrėžta tik kiekybiškai, neįsigilinant į tai, kokie vaistai buvo naudojami t.y. nenubrėžiant takoskyros tarp tinkamos ir netinkamos polifarmacijos. Kitas svarbus faktorius yra tai, jog į šį tyrimą buvo įtraukti asmenys, kuriems jau buvo diagnozuota demencija.

4.2. Vyresnių asmenų polifarmacijos sąsajos su fizinių funkcijų suprastėjimu tyrimų analizė

Polifarmacija vyresniems žmonėms yra susijusi su padidėjusiu griuvimo dažniu [17], senatviniu silpnumu [15], sarkopenija [16], neįgalumu [18], ilgesne hospitalizacija bei padidėjusiu mirtingumu [19]. De Souza ir kt. (2023) atliko sisteminę apžvalgą, į kurią buvo įtraukti 14 skerspjūvio tipo tyrimai, ir nustatė, kad polifarmacija buvo susijusi su neigiamu poveikiu fizinėms funkcijoms vyresniems nei 60 m. žmonėms [150]. Fizinė funkcija, kuri apibrėžiama kaip asmens gebėjimas atlikti veiklą, kuriai reikia judrumo, fizinės jėgos, pusiausvyros ar ištvermės, yra labai svarbi sudedamoji žmogaus dalis [151]. Nepaisant teigiamo tinkamos polifarmacijos poveikio mažinant mirtingumą nuo daugelio ligų ir palengvinant simptomus, tokie veiksniai, kaip vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveika, vaistų vartojimo klaidų rizika, vyresnių asmenų sutrikusi kepenų ir inkstų funkcija, gali savo ruožtu sumažinti naudą arba pakenkti žmogaus fizinei funkcijai [145]. Padidėjęs senatvinis silpnumas ir pažeidžiamumas didina polifarmacijos žalingą poveikį jų fizinei, emocinei ir protinei būklei [152].

lentelėje yra pateikta tyrimų, kurie analizavo vyresnių žmonių polifarmacijos ir fizinių funkcijų sąsajas, apžvalga.

5 lentelė. Tyrimų, kurie analizavo vyresnių žmonių polifarmacijos ir įvairių fizinių funkcijų sąsajas, apžvalga [7,16,153-158].

Tyrimo autoriai, šalis	Tyrimo imtis	Rezultatai
Ozkok ir kt. (2022), Turkija	392 asmenys vyresni nei 65 m. nesergantys demencija ir sunkiomis gretutinėmis ligomis.	Skerspjūvio tyrimo duomenys, polifarmacija buvo nepriklausomai susijusi su prastesniais Trumpojo fizinės funkcijos įvertinimo testų (angl. <i>Short physical performace battery</i>) rezultatais (OR=2,4; 95% CI:1,2-4,8).
George ir kt. (2017), JAV	482 savo namuose gyvenantys vyresni nei 65 m. žmonės.	Polifarmacija (≥ 8 vaistų per dieną) buvo susijusi su mažesniu ėjimo greičiu, net ir atlikus rezultatų korekciją pagal poliligitumą ir vartojamus didelės rizikos vaistus.
Ming ir kt. (2018), Kanada	Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukti 18 stebėjimo tipo tyrimų.	Pagal sisteminės apžvalgos duomenis, polifarmacija (≥ 4 vaistų vartojimas) yra susijusi su 1,5 – 2 kartus didesne pasikartojančių griuvimų tikimybe (≥ 2 griuvimai per 12 mėn. laikotarpį).
Veronese ir kt. (2017), JAV	4402 asmenys (amžiaus vidurkis 61 m.) nesergantys senatviniu silpnumu.	Longitudinio tyrimo metu (po 8 metų stebėjimo) asmenys, vartoję 4-6 vaistus, turėjo 55 proc., o vartoję ≥ 7 – 147 proc. didesnę senatvinio silpnumo riziką, lyginant su tais, kurie vartojo 0-3 vaistus. Kiekvienas papildomas vaistas padidino senatvinio silpnumo riziką 11 proc.
Diaz ir kt. (2020), Ispanija	2849 tiriamieji vyresni nei 70 m. ir gydomi slaugos ligoninėje.	Polifarmacija (≥ 5 vaistai) yra susijusi su didesne griuvimo rizika (OR=1,29, 95% CI:1,03-1,60) slaugos ligoninėje gydomiems pacientams.
Konig ir kt. (2017), Vokietija	1502 savo namuose gyvenantys 60-84 m. amžiaus asmenys	Nustatyta, jog polifarmacija (≥ 5 vaistai) reikšmingai padidina sarkopenijos tikimybę (OR=2,24, 95% CI:1,33-3,75). Taip pat, polifarmacija buvo susijusi su sumažėjusiu ėjimo greičiu ir išsekimu.
Dhalwani ir kt. (2017), JK	5213 tiriamieji vyresni nei 60 m.	Longitudinio tyrimo metu nustatyta, kad vartojančių 4 ar daugiau vaistų, griuvimo dažnis buvo 21 proc. didesnis nei vartojusių mažiau (IRR=1,21, 95% CI=1,11-1,31). Vartojusiems ≥ 10 vaistų, griuvimo dažnis padidėjo 50 proc. (IRR=1,50, 95% CI:1,34–1,67).
Zhang ir kt. (2021), Kinija	9062 vyresni nei 65 m. žmonės, kurie buvo gydomi trečio lygio ligoninėse.	Prospektyvinis tyrimas nustatė, jog polifarmacija yra nepriklausomas (atlikta rezultatų korekcija pagal senatvinį silpnumą ir kt. kintamuosius) griuvimo rizikos veiksnys vyresniems asmenims gydomiems stacionare [OR=1,43, 95 % CI:1,01-2,03].

Japonijoje atlikto tyrimo metu dalyvavo 584 pacientai, kuriems buvo atlikta hepatektomija, pankreatikoduodenektomija, gastrektomija ar kolektomija. Rezultatų analizė parodė,

kad polifarmacija buvo reikšmingai susijusi su ilgalaikiu hospitalizavimu [159]. Kitame tyrime nustatyta, kad vienas iš nepriklausomų 30 dienų neplanuotos hospitalizacijos žymenų buvo 7 ir daugiau vartojamų vaistų (rizikos santykis 3,94; 95% CI:1,62-9,54; $P=0,002$) [159]. Metaanalizė, apimanti 47 tyrimus, taip pat parodė, jog mirtingumo rizika palaipsniui didėja, kai vartojamų vaistų skaičius didėja nuo 1 iki 4 (koreguotas šansų santykis 1,24; 95% CI:1,10-1,39) iki vartojantiems >9 vaistus (koreguotas šansų santykis 1,96; 95% CI:1,42 iki 2,71) [12]. Atliekant populiacinį tyrimą Ispanijoje, kuriame dalyvavo 772 vyresni silpni tiriamieji, polifarmacija buvo siejama su padidėjusiu mirtingumu, nelaimingais atsitikimais ir dažnesniu hospitalizavimu [19].

Griuvimai yra dažni vyresniems žmonėms, ypač polifarmacijos fone, o šie savo ruožtu gali sutrikdyti fizinę funkciją ar net būti mirties priežastimi [161]. Anglijoje atliktas tyrimas, parodė, kad vyresnių asmenų, vartojančių 4 ar daugiau vaistų, griuvimo dažnis buvo 21 proc. didesnis nei vartojusiems mažiau ($IRR=1,21$, 95% CI=1,11-1,31). Vartojusiems ≥ 10 vaistų, griuvimų dažnis padidėjo 50 proc. ($IRR=1,50$, 95% CI=1,34–1,67) [7]. Panašaus tyrimo atlikto Kinijoje, rezultatai atskleidė, jog polifarmacija yra nepriklausomas (atlikta rezultatų korekcija pagal senatvinį silpnumą ir kt. kintamuosius) griuvimo rizikos veiksnys vyresniems asmenims gydomiems stacionare [$OR=1,43$, 95 % CI 1,01-2,03] [158].

Gutierrez-Valencia ir kt. (2018) atliktos sisteminės apžvalgos tikslas buvo nustatyti sąsajas tarp senatvinio silpnumo ir polifarmacijos [14]. Daugumoje į šią sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų nustatytas teigiamas ryšys tarp polifarmacijos ir senatvinio silpnumo, tačiau daugelis šių tyrimų buvo skerspjūvio pobūdžio, vienmomenčiai, todėl priežastinio ryšio nustatyti nepavyko.

Senatvinio silpnumo sąvoka yra glaudžiai susijusi su sarkopenija. Nors senatvinis silpnumas labiau susijęs su bendru homeostatinių atsargų sumažėjimu, o sarkopenija – su raumenų masės praradimu, abi sąvokos dažnai kliniškai pasireiškia sumažėjusia fizine funkcija/negalia, kuri yra senėjimo proceso dalis [162]. Nors raumenų masės praradimas kartais įtraukiamas į senatvinio silpnumo apibrėžimą, kai kurie autoriai bandė iširti specifinį polifarmacijos poveikį sarkopenijai. Vokietijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog sarkopenija buvo susijusi su polifarmacija [16]. Pana ir kt. (2022) išnagrinėjo 22 studijas ir nustatė ryšį tarp polifarmacijos ir sarkopenijos savo namuose gyvenančiųjų vyresnių žmonių grupėje, bet ne tiems, kurie gydomi slaugos ligoninėse [163]. Tai gali būti siejama su didesniu sergamumu slaugos ligoninėse geriatriniais sindromais ir kitomis ligomis [164]. Visgi, nagrinėjant griuvimus, yra stebimi kitokie rezultatai. Tyrimas, atliktas su vyresniais žmonėmis, gyvenančiais slaugos namuose, parodė, kad polifarmacija yra susijusi su didesne griuvimo rizika [$OR=1,29$, 95% CI=1,03-1,60] [157].

Fizinės funkcijos yra svarbios vyresnių asmenų gyvenimo kokybei ir savarankiškumui. Nustatyta, kad polifarmacija sumažina objektyvius fizinės funkcijos rodiklius (pvz., ėjimo greitį, kėdės kėlimo ir delno suspaudimo stiprumą) vyresniems žmonėms. Atliekant tyrimą, kuriame

dalyvavo 482 savo namuose gyvenantys vyresni žmonės, polifarmacija buvo susijusi su mažesniu ėjimo greičiu, net ir atlikus rezultatų korekciją pagal poliligitumą ir vartojamus didelės rizikos vaistus [154]. Rawle ir kt. (2018) atliktame tyrime taip pat nustatė, kad polifarmacija buvo susijusi su prastesnėmis fizinėmis funkcijomis [132]. Vetrano ir kt. (2018) atlikto tyrimo rezultatai buvo priešingi aukščiau minimiems tyrimams, nes šio tyrimo metu nebuvo nustatyta polifarmacijos sąsajų su paciento greitesniu funkcinės būklės pablogėjimu [165].

Taip pat nustatyta, jog polifarmacija yra nepriklausomas rizikos veiksnys prastesniems Trumpojo fizinės funkcijos įvertinimo testo (angl. *Short physical performance battery*) rezultatams [153]. Visgi atlikus rezultatų korekciją pagal gretutines ligas, polifarmacija nebuvo reikšmingai susijusi su įprastu ėjimo greičio sumažėjimu (angl. *usual gait speed*). Panašų rezultatą gavo ir kiti tyrėjai, tačiau, apibrėžus polifarmaciją, kaip 8 ir daugiau vaistų vartojimą, jiems pavyko nustatyti reikšmingą sąsają tarp polifarmacijos ir ėjimo greičio, nepaisant atliktos korekcijos pagal gretutines ligas [154]. Be to, atlikta ir kitų tyrimų, kurių rezultatai parodė, jog ir mažesnė polifarmacija (5 ir daugiau vaistų vartojimas) yra nepriklausomas rizikos veiksnys vyresnių žmonių lėtesniam ėjimo greičiui, net ir tuomet, kai buvo atlikta rezultatų korekcija pagal gretutinių ligų kiekį [166-167]. Montiel-Luque ir kt. (2017) ir Lalic ir kt. (2016) atliko tyrimus, kurių metu buvo tirtas kelių vaistų vartojimo ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ryšys. Šiuose tyrimuose nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo polifarmacijos poveikio gyvenimo kokybei [168-169].

Tyrėjai nustatė, jog polifarmacija yra susijusi su fizinių funkcijų sutrikimais [170] bei mažesniu fiziniu aktyvumu [171]. Visgi, iš kitos pusės, mažesnis fizinis aktyvumas yra susijęs su didesne rizika vartoti daugiau nei 5 vaistus vyresniems žmonėms [172]. Katsimpris ir kt. (2019) nurodė, jog tarp vyresnių asmenų polifarmacijos ir fizinės funkcijos yra abipusis ryšys. Atlikus sisteminę apžvalgą nustatyta, kad dažnai polifarmacija neigiamai veikia fizines funkcijas, o prastos fizinės funkcijos didina polifarmacijos riziką [170]. Visgi, kai kurie tyrėjai mano, jog iki galo nėra aišku, ar šis ryšys iš tiesų yra abipusis, nors pritaria tam, jog polifarmacija yra susijusi su fizinių funkcijų pablogėjimu [150].

Nors daugumoje apžvelgtų tyrimų buvo nustatytas ryšys tarp polifarmacijos ir skirtingų fizinių ir pažintinių funkcijų pablogėjimo, reikia pažymėti, kad iš esmės sunku nustatyti priežastinį ryšį tarp šių veiksnių, nes bendra sveikatos būklė yra susijusi ir su polifarmacija, ir su fizine, ir su kognityvine funkcija. Analizuojant tyrimus, galime pastebėti, jog dauguma tyrimų nustatė, kad vyresnių asmenų polifarmacija yra nepriklausomas rizikos veiksnys fizinių ir pažintinių funkcijų sutrikimams. Tačiau rezultatai yra ganėtinai skirtingi. Šių skirtumų priežasčių galimai yra kelios. Visų pirma, nėra vieno universalaus polifarmacijos apibrėžimo. Antra – nėra vieno bendro sutarimo, nuo kelių metų suaugęs žmogus priklauso vyresnių žmonių grupei. Trečia – ne tik polifarmacija ar tam tikras vaistų skaičius turi įtakos fizinės ar pažintinės funkcijos pablogėjimui, bet ir tam tikri specifiniai

vaistai ar vaistų klasės, tačiau ne visi tyrėjai akcentavo skirtumą tarp kiekybinės polifarmacijos ir netinkamos polifarmacijos. Ketvirta – vyresnių asmenų populiacija yra heterogeniška savo gausiu ir įvairiu ligų sąrašu. Penkta – nagrinėjamos vyresnių žmonių populiacijos dažnai yra specifinės, pvz., tiriamieji gyvena savo namuose, gydomi slaugos ligoninėje, trečio lygio ligoninėje, todėl vyresni žmonės turi skirtingas su sveikata susijusias problemas, todėl jas tarpusavyje lyginti yra sudėtinga. Visgi, ganėtinai aišku yra tai, jog tinkama polifarmacija yra būtina vyresniems asmenims, o netinkama polifarmacija yra susijusi su fizinių ir kognityvinių funkcijų pablogėjimu per tokius mechanizmus, kaip žalinga vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveika, nepageidaujama reakcija į vaistą, gydymo režimo nesilaikymas bei vaistų skyrimo kaskada. Šių visų mechanizmų fone yra aktuali dėl amžinių priežasčių pakitusi vyresnių asmenų farmakodinamika ir farmakokinetika, kuriose vieną svarbiausių vietų užima pakitusios kepenų ir inkstų funkcijos. Taigi, nors pritariama, kad netinkama polifarmacija yra žalinga, visgi yra sudėtinga tiksliai nubrėžti takoskyrą tarp tinkamos ir netinkamos polifarmacijos, tarp naudos ir žalos senyvų asmenų sveikatai santykio.

5. VYRESNIŲ ASMENŲ POLIFARMACIJOS VALDYMAS

Pagrindinis vyresnių asmenų polifarmacijos valdymo principas yra vengti potencialiai netinkamų vaistų vartojimo (angl. *potentially inappropriate medication*), laiku sumažinti vaistų dozes ir tinkamai nutraukti nereikalingų vaistų vartojimą. Deja, nuspręsti, ar vaistas pacientui yra tinkamas ar ne yra sudėtinga, nes kiekvienas žmogus yra skirtingas, todėl ir nuspėti, kaip vaistas veiks, dažnai yra problematiška [145]. Šiuo metu pasaulyje yra du pagrindiniai informaciniai šaltiniai, kuriuose galima rasti potencialiai netinkamų vaistų sąrašą geriatriniais pacientams, tai BEERS kriterijai bei STOPP-START kriterijai [173-174].

Amerikos Geriatrų Draugija 2023 m. suskirstė BEERS kriterijus į tas pačias penkias bendras kategorijas, kurios buvo naudojamos 2019 m. atnaujinime [173]:

1. Vaistai, laikomi potencialiai netinkamais;
2. Vaistai, kurie gali būti potencialiai netinkami pacientams, sergantiems tam tikromis ligomis ar sindromais;
3. Atsargiai vartotini vaistai;
4. Potencialiai netinkama vaistų sąveika;
5. Vaistai, kurių dozes reikia koreguoti atsižvelgiant į inkstų funkciją.

STOPP-START kriterijai yra panašūs į BEERS kriterijus, nes juose taip pat yra sąrašas vaistų, kuriuos gydytojai turėtų vartoti atsargiai arba jų vengti senyviems pacientams (STOPP). Šiame sąrašo taip pat yra vaistai, kurie yra tinkami vyresniems asmenims (START) ir pagrįsti įrodymais.

Skirtingai nuo BEERS kriterijų, STOPP-START kriterijai buvo sukurti tam, kad juos galima būtų naudoti kaip greitą vaistų patikrinimą klinikinėje medicinos praktikoje [174].

Polifarmacijos problemos valdymas taip pat gali būti grindžiamas PSO pasiūlytų šešių žingsnių racionalaus vaistų išrašymo modeliu. Pirmas žingsnis – apibrėžti paciento problemą; antras – išgryninti terapinį objektą; trečias – pasirinkti standartinį gydymą bei patikrinti gydymo tinkamumą; ketvirtas – pradėti gydymą; penktas – pateikti informaciją, instrukcijas ir įspėjimus; šeštas – stebėti ir nutraukti gydymą, jeigu pasireiškia nepageidaujamas vaistų poveikis arba gydymas yra nesėkmingas [175].

6.1. Gydytojo inicijuotas vaistų dozės mažinimas arba nutraukimas (angl. *deprescribing*)

Gydytojai, vizito metu, turėtų mokėti nustatyti vaistus, kurių dozę reikėtų sumažinti ar nutraukti. Vaistų nutraukimas yra reikalingas tai atvejais, kai esama arba galima žala nusveria galimą naudą, atsižvelgiant į individualius paciento gydymo tikslus, esama funkcionalumo lygį, gyvenimo trukmę, paciento vertybes ir pageidavimus [176]. Esamos pasaulio medicinos gairės dažnai orientuojasi į vaistų tinkamą skyrimą, tačiau trūksta informacijos apie tinkamą ir savalaikį vaistinių preparatų nutraukimą ar dozių mažinimą. Todėl pagrįstas receptų išrašymas yra toks pat svarbus kaip ir apgalvotas nutraukimas [177]. Gydytojai turėtų vertinti nereikalingų vaistų nutraukimo procesą kaip terapinę intervenciją, savo svarba panašią į vaistų išrašymą. Inicijuojant nereikalingų vaistų nutraukimo procesą, svarbu tai daryti laipsniškai, po vieną vaistą vieno vizito metu, stebint kaip reaguoja paciento būklė [178]. Tik trečdalis pacientų specifiskai aptaria savo gydymo ir sveikatos prioritetus su savo pirminės priežiūros sveikatos specialistu. Tad gydytojas turėtų pats imtis iniciatyvos ir aptarti su pacientu apie galimybę nutraukti potencialiai nereikalingus ir žalingus vaistus [179].

Šiai problemai spręsti mokslininkas Garfinkelis pasiūlė aštuonių žingsnių algoritmą kovai su polifarmacija paliatyviosios pagalbos paslaugas teikiančiose įstaigose, tačiau šis algoritmas taip pat yra tinkamas ir savo namuose gyvenantiems senyviems poliligotiems pacientams [180-181]. Šiam aštuonių žingsnių algoritmui yra pritaikytas akronimas ACADEMIA (angl. *assess, comprehensive geriatric assessment, adherence, developmental, emergence, minimization, interdisciplinarity, alertness*) [182].

1. Įvertinimas (angl. *assess*). Paskaičiuoti visus šiuo metu vartojamus vaistus, taip pat nereceptinius vaistus ir kitus vartojamus vaistus.
2. Išsamus geriatrinis įvertinimas (angl. *comprehensive geriatric assessment*). Įvertinti paciento funkcionalumą, geriatriniam sindromui būdingus požymius, nustatyti numatomą gyvenimo trukmę.

3. Gydytojų režimo laikymasis (angl. *adherence*). Naudoti vaistų dėžutes, kalendorius, supaprasti kiek įmanoma vaistų vartojimo režimą, įtraukti į paciento gydymą kitus atsakingus žmones.
4. Vystymasis (angl. *development*). Naujai parengti pasiūlymai yra suderinami su asmeniniais paciento norais ir jo moralinėmis sampratomis.
5. Skubi pagalba (angl. *emergence*). Suderinti esamus vaistus, nustatyti vaistus, kurie neatitinka indikacijų, neatitinka gydymo prioritetų ir, taip pat, nustatyti trūkstamus vaistus.
6. Minimizacija (angl. *minimization*). Laiku nutraukti nereikalingus vaistus
7. Tarpdiscipliniškumas (angl. *interdisciplinarity*). Bendradarbiauti su klinikiniu farmakologu dėl galimų nepageidaujamų vaisto – vaisto bei vaisto – ligos sąveikų; pateikiamos klinikinio farmakologo rekomendacijos.
8. Budrumas (angl. *alertness*). Stebėti dėl vaisto nutraukimo požymių, naujų nepageidaujamų vaistų reakcijų.

Australijoje ir Airijoje atlikti tyrimai nustatė, jog nereikalingų vaistų dozės mažinimo ar nutraukimo strategija reikšmingai sumažina vartojamų vaistų kiekį vyresniems žmonėms ir nesukelia nepageidaujamų reiškinių. Dažniausiai nutrauktų vaistų grupės buvo maisto papildai, skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, statinai ir diuretikai [183-184].

Sėkmingam nereikalingų ar žalingų vaistų nutraukimui ypač svarbią vietą užima pacientų edukacija apie jų vartojamus vaistus. Tai savo ruožtu pagerina gydymo laikymosi režimą ir sumažina piktnaudžiavimą vaistais [185]. EMPOWER (angl. *the eliminating medications through patient ownership of end results*) tyrimas, kuriame dalyvavo 261 ilgą laiką benzodiazepinus vartojantys vyresni asmenys, parodė, jog pacientų edukacija apie benzodiazepinų sukeliamą žalą sėkmingai paskatina pacientus nutraukti šių vaistų vartojimą. Šio tyrimo metu, net 62 proc. senyvų žmonių išreiškė susidomėjimą mažinant benzodiazepinų vartojimą, iš jų – 27 proc. sėkmingai nutraukė jų vartojimą, kuomet kontrolinėje grupėje vaistus nutraukė tik 5 proc. pacientų [186]. Ši iniciatyva paskatino atlikti panašaus pobūdžio tyrimus mažinant benzodiazepinų vartojimą [187-189].

Svarbią vietą mažinant netinkamų vaistų išrašymų kiekį ir klaidas užima ir gydytojų patirtis bei kompetencijos. Jauni gydytojai, po dviejų metų medicinos studijų baigimo, dvigubai dažniau skiria vaistus netinkamai, lyginant su patyrusiais specialistais [190]. Nustatyta, jog klinikinių farmakologų įtraukimas į gydymo procesą ženkliai sumažina netinkamą polifarmaciją [191]. Taip pat įrodyta, kad klinikinių farmakologų įtraukimas į gydymo procesą sumažina vaistų išrašymo klaidų atsiradimo riziką ligoninėse [192-193]. Šiuo metu (2025 m.) Lietuvoje yra 14 klinikinių farmakologų, tačiau didėjant jų poreikiui, nuspręsta 2025-2026 rezidentūros mokslo metams skirti penkias papildomas valstybės nefinansuojamas vietas [194]. Taigi, klinikinio farmakologo specialybė yra

sąlyginai nauja, o šių specialistų poreikis valstybėje didėja. Tai galimai atspindi vyresnių asmenų su polifarmacija susijusių problemų aktualumą visuomenėje. Klinikinis farmakologas turi didesnes kompetencijas atpažinti vaistų skyrimo klaidas ir jas taisyti, todėl jų įtraukimas į gydymo procesą galėtų reikšmingai sumažinti su netinkama polifarmacija susijusias problemas.

6.2. Potencialiai netinkami vaistai ir netinkamas vaistų išrašymas vyresniems žmonėms

Potencialiai netinkami vaistai vyresniems asmenims, tokie kaip benzodiazepinai, anticholinerginiai vaistai, antipsichoziniai vaistai, antidepresantai, protonų pompos inhibitoriai (PPI) ir opioidai gali neigiamai paveikti senyvų žmonių pažintinius ir fizinius sugebėjimus [195]. Potencialiai netinkamas vaistų išrašymas apima tris skirtingas situacijas: kai vaistų skiriama per daug, kai tinkami vaistai nėra išrašyti bei kai išrašomas netinkamas vaistas, dozė ar vartojimo trukmė [196]. Potencialiai netinkamų vaistų vartojimas vyresniems žmonėms gali padidinti nepageidaujamų vaistų reiškinių, sergamumo bei mirtingumo riziką, taip pat gali padidėti sveikatos priežiūros išteklių naudojimas [197]. Todėl labai svarbu optimizuoti vaistų skyrimą vyresniems žmonėms, kad būtų išvengta šių klinikinių ir ekonominių padarinių.

Lietuvoje potencialiai netinkamų vaistų vartojimo paplitimas tarp vyresnių žmonių 2017 m. buvo 25,9 proc. pagal 2015 m. BEERS kriterijus. Dažniausiai skiriamas potencialiai netinkamas vaistas buvo lorazepamas (vaistas priklausantis benzodiazepinų klasei) [196]. Palyginimui, Švedijoje dažniausiai skiriamas potencialiai netinkamas vaistas vyresniems asmenims 2020 m. buvo amitriptilinas [60]. Visgi, svarbu suprasti, jog kai kurie potencialiai netinkami vaistai turi platesnį alternatyvių vaistų sąrašą, o kai kurie – siauresnį. Šiuo atveju amitriptilinas yra antidepresantas, turintis stiprų neigiamą anticholinerginį poveikį, kuris gali būti sėkmingai pakeistas kitos klasės antidepresantais, pavyzdžiui – selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais. Benzodiazepinai skiriami nerimui, ažitacijai ir kitiems negalavimams malšinti bei pasižymi savo greitu ir stipriu poveikiu, kuris, tam tikrose situacijose, yra sunkiai pasiekiamas su kitais vaistais. Todėl reikėtų kritiškai vertinti potencialiai netinkamų vaistų vartojimą ir jų paplitimą.

Metaanalizių duomenimis, potencialiai netinkamų vaistų vartojimo paplitimas tarp vyresnių žmonių besivystančiose šalyse yra apie 37 proc. [198], o išsivysčiusiose šalyse – 33 proc. [199]. Kanados populiacijos duomenimis, tarp potencialiai netinkamų vaistų vyresniems asmenims didžiausią ekonominę naštą 2021 m. turėjo protonų pompos inhibitoriai (211 milijonų dolerių) ir gabapentinoidai (126 milijonų dolerių) [200]. Centrinę nervų sistemą slopinančių bei anticholinerginių vaistų klasės labiau koreliuoja su pagyvenusių žmonių fizinės ir psichinės funkcijos suprastėjimu nei kitos klasės, todėl buvo įvestas vaistų naštos indeksas. Šis indeksas kiekybiškai įvertina raminamųjų ir anticholinerginių vaistų vartojimo naštą ir jų poveikį žmonių funkcionavimui [201].

Anticholinerginiai vaistai, žinomi dar kaip parasimpatolitikai, yra vaistų klasė, kuri blokuoja acetilcholiną smegenyse ir periferiniuose audiniuose. Jie skiriami ir vartojami vyresnių žmonių dėl įvairių sveikatos sutrikimų. Maždaug 11,4 proc. 65 metų ir vyresnių žmonių turi paskirtus anticholinerginius vaistus, kuomet tarp jaunesnių suaugusių ši dalis sudaro 3,8 proc. [202]. Du ar daugiau anticholinerginių vaistų vartoja 32 proc. senyvų žmonių, gyvenančių slaugos namuose, ir 13 proc. gyvenančių savo namuose. Anticholinerginių vaistų vartojimas yra susijęs su anticholinergine našta, matuojama keliais būdais, atsižvelgiant į vaistų skaičių, dozę ir (arba) anticholinerginio aktyvumo laipsnį [203]. Įrodyta, jog šie vaistai yra potencialiai netinkami vyresniems asmenims dėl jų neigiamos įtakos vyresnių žmonių fizinėms ir pažintinėms funkcijoms. Simptomai, galintys rodyti centrinį anticholinerginį toksiškumą, yra neramumas, dirglumas, susijaudinimas, sumišimas, dezorientacija, haliucinacijos, tremoras, traukuliai, sedacija ir koma [204]. Kuo didesnis vaistų naštos indeksas, tuo didesnis šių vaistų neigiamas poveikis fizinėms ir kognityvinėms funkcijoms [205]. Anticholinerginės rizikos skalė yra kitas šaltinis, padedantis gydytojui nuspėti, kokie vaistai vyresniems pacientams yra labiau priimtini arba netinkami. Šioje skalėje vaistai yra suskirstyti nuo 0 (nėra arba labai mažas šalutinis poveikis) iki 3 (didelis neigiamas anticholinerginis šalutinis poveikis) [206].

Vyresni žmonės yra jautresni CNS veikiančių vaistų, tokių kaip antidepresantai, raumenis atpalaiduojantys vaistai, opioidai, antipsichoziniai vaistai ir benzodiazepinai, poveikiui dėl su amžiumi susijusių farmakologinių pokyčių. Vartojantiems vieną ar kelis raminamuosius vaistus, yra didesnė pažinimo sutrikimų ir griuvimų rizika, taip pat kartu šie vaistai gali turėti vienas kitą sustiprinantį poveikį [204].

Benzodiazepinai yra dažniausiai skiriami anksiolitiniai vaistai vyresniems pacientams. Šie vaistai, kaip ir hipnotiniai vaistai, kurie veikia gama amino sviesto rūgšties receptorių (pvz., zolpidemas, zaleplonas) yra susiję su daugybe šalutinių veiksmų, tokių kaip: pažintinių funkcijų suprastėjimas, judėjimo greičio sumažėjimas, didesnė avarių tikimybė vairuojant, funkcinės nepriklausomybės sumažėjimas, griuvimai, kaulo lūžiai ir priklausomybė nuo vaistų [207]. Siekiant sumažinti su benzodiazepinais susijusią žalą, ypač vyresniems žmonėms, simptomams palengvinti rekomenduojama naudoti mažiausias dozes. Didelio stiprumo ir prailginto veikimo benzodiazepinų ir panašių migdomųjų vaistų vartojimas yra laikomas didele rizika pagal BEERS kriterijus [208].

Antipsichotiniai vaistai yra dažni geriatrinėje populiacijoje. Šioje populiacijoje antipsichotinių vaistų tikslas yra apsaugoti pacientus ir jų artimuosius nuo jų pačių nesąmoningo ir sąmoningo fizinio kenkimo [209]. Tačiau antipsichozinių vaistų vartojimas neuropsichiatriniais simptomams malšinti esant demencijai, yra oficialiai nepatvirtintas (angl. *off-label*). Šie vaistai, be kognityvinių ir fizinių funkcijų slopinimo, taip pat didina griuvimų, insulto bei mirties riziką [210]. Svarstant apie antipsichotinių vaistų nutraukimo galimybę vyresniam žmogui, rekomenduojama, kaip

ir benzodiazepinų, laikytis laipsniškos nutraukimo strategijos, siekiant sumažinti vaistų nutraukimo šalutinį poveikį. Vaistų nutraukimas daugeliu atvejų turėtų trukti ilgiau nei 1 mėnuo. Gali prireikti pakartotinai didinti dozę, jei išlieka abstinencijos simptomai, dėl kurių pacientas patiria nerimą [211].

Opioidų vartojimas turi daug neigiamų poveikių, vienas iš jų yra susijęs su centrine nervų sistema. Žinoma, kad opioidai sutrikdo normalų hipokampo funkcionavimą, kuris yra susijęs su atmintimi ir mokymusi, ir gali pakeisti neuromediatorių, tokių kaip serotoninas ir dopaminas, kiekį, o tai gali turėti įtakos pažinimo funkcijai [212]. Tyrimas, kuriame dalyvavo 1 261 682 asmenys, parodė, jog opioidų vartojimas buvo susijęs su 15 proc. didesne rizika išsivystyti demencijai nei kontrolinei grupei. Tai pat, opioidų vartojimas padidino 15 proc. riziką susirgti Alzheimerio liga, tačiau reikšmingai nepadidino kraujagyslinės demencijos išsivystymo rizikos [213]. Kitas populiacinis kohortinis tyrimas, kuriame dalyvavo 4 218 senyvų žmonių, parodė, jog opioidai yra susiję su nedideliu, bet statistiškai reikšmingu ilgalaikio pažinimo funkcijos susilpnėjimu vyresniems asmenims [214].

Visgi, svarbu prisiminti, jog ne visų vaistų rizika yra didesnė nei potenciali nauda vyresniems žmonėms. Vienas iš pavyzdžių yra statinai, kurie yra sąlyginai saugūs ir mažos rizikos vaistai, o vyresniems žmonėms, vartojantiems statinus, yra mažesnė kardiovaskulinių ligų rizika lyginant su tokio pat amžiaus nevartojančiais asmenimis [215]. Atliktame tyrime, kurio metu statinų vartojimas buvo nutrauktas su 17 204 vyresniais nei 75 m. žmonėmis, kurie anksčiau nesirgo širdies ir kraujagyslių ligomis, nustatyta, kad bet kokio širdies ir kraujagyslių reiškinio rizika padidėja 1,33 karto (95 % CI:1,18–1,50). Taip pat yra žinoma, kad nuolatinis statinų vartojimas po koronarinio įvykio žymiai sumažina atkryčių skaičių, o vaistų nutraukimas padidina pasikartojimo riziką [216]. Kiti svarbūs šiuo kontekstu vaistai yra cholinesterazės inhibitoriai (pvz: donepezilis). Šie vaistai skirti pažintinių funkcijų gerinimui esant Alzheimerio ligai [217]. Nors šių vaistų poveikis kognityvinėms funkcijoms stabilizuoti ir gerinti mokslinėje literatūroje yra kartais apibūdinamas kaip abejotinas ar menkas, neseniai atlikta Cohrane duomenų bazės sisteminė apžvalga parodė, jog nustojus vartoti cholinesterazės inhibitorius, pažinimo, neuropsichiatrinė ir funkcinė pacientų būklė buvo blogesnė nei tų, kurie tęsė gydymą po dviejų, šešių ir dvylikos mėnesių [218].

Taigi galime pastebėti, jog kai kurie vaistai vyresniems asmenims yra potencialiai netinkami, dažniau sukeliantys nepageidaujamas reakcijas į vaistus, kenksmingas vaisto – vaisto ar vaisto – ligos sąveikas. Tarp tokių vaistų svarbią vietą užima anticholinerginiai ir CNS slopinantys vaistai. Tačiau yra ir ganėtinai saugių vaistų vyresniems asmenims, kurių nauda yra didesnė už galimą žalą (pvz: statinai, cholinesterazės inhibitoriai), todėl mažinant netinkamą polifarmaciją vyresniems asmenims nereikėtų pradėti nuo jų.

REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Šiuo metu pasaulyje, o ypač Lietuvoje, senyvų asmenų dalis visuomenėje sparčiai auga. Kartu su senėjančia populiacija didėja ir sergamumas įvairiomis lėtinėmis ligomis, dėl ko žmonės dažnai yra priversti vartoti daug vaistų. Taigi vyresnių asmenų polifarmacija savaime yra dažnai neišvengiamas procesas. Polifarmacijos paplitimas pasaulyje yra apie 30 – 50 proc. Šiuo metu nėra vieno polifarmacijos apibrėžimo, tačiau pastebėta, jog tyrėjai dažniausiai polifarmaciją apibrėžia kaip penkių ir daugiau vaistų vartojimas.

Dauguma į šią apžvalgą įtrauktų tyrimų rodo ryšį tarp polifarmacijos ir kognityvinių bei fizinių funkcijų suprastėjimo vyresniems žmonėms. Polifarmacija yra siejama su prastesniais Trumpojo protinės būklės tyrimo rezultatais, dažnesniais griuvimais, senatviniu silpnumu, sarkopenija, sumažėjusiomis fizinėmis funkcijomis, ilgesne hospitalizacija ir didesniu mirtingumu. Visgi reikia suprasti, jog nustatyti tiesioginį priežastinį ryšį yra sudėtinga, nes poliligtumas savaime skatina polifarmaciją, todėl būtų tikslinga vartoti konkretesnius apibrėžimus: tinkama ir netinkama polifarmacija.

Taigi, tyrimų rezultatai nėra vienareikšmiški, tačiau dauguma autorių pritaria, jog netinkama polifarmacija neigiamai paveikia vyresnių asmenų fizines ir pažintines funkcijas. Mokslinėje literatūroje galima dažniausiai sutikti tokias šio poveikio priežastis, kaip nepageidaujama reakcija į vaistą, vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveika, vaistų skyrimo kaskada bei vaistų režimo nesilaikymas. Taip pat svarbią vietą užima ir potencialiai netinkami vaistai vyresniems asmenims, kuriuos galima nustatyti pasitelkus BEERS ir STOPP-START kriterijus.

Pagrindinis vyresnių asmenų polifarmacijos valdymo principas yra vengti potencialiai netinkamo vaistų vartojimo, laiku sumažinti vaisto dozes ir tinkamai nutraukti nereikalingų vaistų vartojimą. Tarp potencialiai netinkamų vaistų vyresniems asmenims savo neigiamu poveikiu pažintinėms ir fizinėms funkcijoms išsiskiria anticholinerginiai ir CNS veikiantys vaistai. Polifarmacijos problemos valdymas taip pat gali būti grindžiamas PSO pasiūlytų šešių žingsnių racionalaus vaistų išrašymo modeliu arba kitų tyrėjų pasiūlytų aštuonių žingsnių algoritmu, kuriam yra pritaikytas akronimas ACADEMIA. Svarbią vietą polifarmacijos valdyme užima klinikiniai farmakologai ir kryptinga pacientų edukacija apie jų vartojamus vaistus.

Apibendrinant, ateities moksliniai tyrimai turėtų ieškoti ne ryšio tarp polifarmacijos ir fizinių bei pažintinių funkcijų suprastėjimo, tačiau kreipti didesnę dėmesį į netinkamą polifarmaciją ir jos pasekmes vyresniems žmonėms lyginant su panašiomis ligomis sergančiais, vartojančiais tinkamai. Taip pat tyrėjai turėtų daugiau skirti dėmesio tyrimams, kurie nagrinėja polifarmacijos akumuliacinį poveikį, t. y. polifarmacijos vartojimo trukmės poveikį vyresnių asmenų kognityviniams ir fiziniams gabumams.

IŠVADOS

1. Polifarmacijos sąvoka dažniausiai apibrėžiama kaip penkių ir daugiau vaistų vartojimas. Polifarmacija yra susijusi su tokiais nepageidaujamais reiškiniais, kaip dažnesnis potencialiai netinkamų vaistų vartojimas, žalinga vaisto – vaisto, vaisto – ligos sąveika, nepageidaujamos reakcijos į vaistus, vaisto režimo nesilaikymas bei vaistų skyrimo kaskada.
2. Dauguma į šią literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų nustatė, jog tarp polifarmacijos ir vyresnių asmenų pažintinių bei fizinių funkcijų sutrikimų yra ryšys. Vyresnių žmonių polifarmacija yra susijusi su prastesniais kognityviniais gabumais, padidėjusiu griuvimo dažniu, senatviniu silpnumu, sarkopenija, neįgalumu, ilgesne hospitalizacija bei padidėjusiu mirtingumu.
3. Pagrindiniai vyresnių asmenų netinkamos polifarmacijos sprendimo principai yra BEERS bei STOPP-START kriterijų taikymas klinikinėje gydytojo praktikoje, klinikinio farmakologo įtraukimas į tarpdisciplininę komandą, savalaikis nereikalingų vaistų nutraukimas ar dozės korekcija atsižvelgiant į vaistų tarpusavio sąveikas ir gydymo tikslus bei pacientų edukacija apie vartojamus vaistus ir jų galimą nepageidaujamą poveikį.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šio darbo praktinės rekomendacijos pirmiausia yra skirtos visiems sveikatos sektoriuje dirbantiems specialistams, o labiausiai gydytojams ir slaugytojams. STRATA duomenimis, Lietuvoje 2050 m. vyresnių žmonių dalis bus viena didžiausių Europoje, o populiacijos senėjimo greitis bus du kartus didesnis nei Europos Sąjungos vidurkis [3]. Taigi, žinant, jog vyresnių asmenų polifarmacija yra susijusi su pažintiniais ir fiziniais sutrikimais, yra ypač svarbu naudoti moksliniais įrodymais pagrįstus įrankius, mažinant netinkamos polifarmacijos neigiamas pasekmes sveikatai, tokius kaip:

1. Klinikinėje gydytojo praktikoje aktyviai naudoti tokius potencialiai netinkamų vaistų atpažinimo įrankius, kaip BEERS ir STOPP/START.
2. Periodiškai įvertinti pacientų vaisto laikymosi režimą naudojant tam skirtus įrankius (pvz., Morisky klausimynas).
3. Edukuoti pacientus apie jų vartojamus vaistus ir jų galimą šalutinį poveikį. Tai savo ruožtu pagerina gydymo laikymosi režimą ir sumažina piktnaudžiavimą vaistais.
4. Vertinti nereikalingų vaistų nutraukimo ir dozės mažinimo procesą kaip terapinę intervenciją, savo svarba panašią į vaistų išrašymą. Tam tikslui naudoti aštuonių žingsnių algoritmą ACADEMIA (angl. *assess, comprehensive geriatric assessment, adherence, developmental, emergence, minimization, interdisciplinarity, alertness*).
5. Į paciento gydymo procesą įtraukti klinikinį farmakologą. Tai savo ruožtu sumažina polifarmacijos sukeltas nepageidaujamas pasekmes.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Threapleton CJD, Harris T, Baker EH. Stratifying patients for polypharmacy interventions: The case for a new biomarker?. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1515-1517.
2. Corselli-Nordblad L, Strandell H. Ageing Europe: looking at the lives of older people in the EU : 2020 edition. 2020. European Commission, Statistical Office of the European Union. Interneto prieiga: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-statistical-books/-/ks-02-20-655> [žiūrėta 2025-03-31].
3. Vyriausybės strateginės analizės centras. Senstanti Lietuvos Visuomenė. Analitinė apžvalga. Interneto prieiga: <https://strata.gov.lt/wp-content/uploads/2024/02/20210324-senstanti-lietuvos-visuomene-2020.pdf> [žiūrėta 2025-03-31].
4. Skou ST, Mair FS, Fortin M, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48.
5. Turnheim K.: Drug dosage in the elderly. Is it rational?. *Drug Aging* 1998;3:357-379.
6. Medina-Walpole A., Pacala J.T., Potter J.F.: Geriatric syllabus. 9th edition 2016;106.
7. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016358.
8. Walliser G, Grossberg R, Reed MD. Look-alike medications: a formula for possible morbidity and mortality in the long-term care facility. *J Am Med Dir Assoc*. 2007;8(8):541-542.
9. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, Proulx J, Weymann D, Tannenbaum C. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open*. 2016;4(2):E346-E351.
10. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-1196.
11. Liang H, Fang Y. Association of polypharmacy and motoric cognitive risk syndrome in older adults: A 4-year longitudinal study in China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;106:104896.
12. Leelakanok N, D'Cunha RR. Association between polypharmacy and dementia - A systematic review and metaanalysis. *Aging Ment Health*. 2019;23(8):932-941.
13. Cheng CM, Chang WH, Chiu YC, et al. Association of Polypharmacy With Mild Cognitive Impairment and Cognitive Ability: A Nationwide Survey in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6):17m12043.
14. Fialová D, Brkić J, Laffon B, Reissigová J, Grešáková S, Dogan S, et al. Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug*. 2019;10:2042098619854014

15. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between Frailty and Polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432–1444.
16. König M, Spira D, Demuth I, et al. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):117–122.
17. Xue L, Boudreau RM, Donohue JM, et al. Persistent polypharmacy and fall injury risk: the Health, Aging and Body Composition Study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):710.
18. Chan DC, Hao YT, Wu SC. Polypharmacy among disabled Taiwanese elderly: a longitudinal observational study. *Drugs Aging*. 2009;26(4):345–354.
19. Bonaga B, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, et al. Frailty, polypharmacy, and health outcomes in older adults: the frailty and dependence in Albacete study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):46–52.
20. Sirois C, Domingues NS, Laroche ML, et al. Polypharmacy Definitions for Multimorbid Older Adults Need Stronger Foundations to Guide Research, Clinical Practice and Public Health. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):126.
21. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
22. GBD Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1684–1735.
23. 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):473–482.
24. Geitona M, Latsou D, Toska A, Saridi M. Polypharmacy and Adherence Among Diabetic Patients in Greece. *Consult Pharm*. 2018;33(10):562–571.
25. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(2):126–132.
26. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, et al. Methodology of a systematic review. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2018;42(8):499–506.
27. Maggio LA, Sewell JL, Artino AR Jr. The Literature Review: A Foundation for High-Quality Medical Education Research. *J Grad Med Educ*. 2016;8(3):297–303.
28. Organization WHO: World Report on Ageing and Health. 2015. Interneto prieiga: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042> [žiūrėta 2025-03-31]

29. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerija. Sveikas senėjimas. 2023. Interneto prieiga: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/sveikas-senejimas/> [žiūrėta 2025-03-31].
30. Pollock R.D., Carter S., Velloso C.P., et. al.: An investigation into the relationship between age and physiological function in highly active older adults. *J Physiol.* 2015; 593: pp. 657-680.
31. Sabharwal S, Wilson H, Reilly P, Gupte CM. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus.* 2015;4:516.
32. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging - theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev* 2016; 29:90–112.
33. O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, McCarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open.* 2016;6(4):e10505.
34. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):862.e1–862.e9.
35. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415–27.
36. Pereira F, Wernli B, von Gunten A, Carral MDR, Martins MM, Verloo H. Functional Status among Polymedicated Geriatric Inpatients at Discharge: A Population-Based Hospital Register Analysis. *Geriatrics (Basel).* 2021;6(3):86.
37. Tsang JY, Sperrin M, Blakeman T, Payne RA, Ashcroft D. Defining, identifying and addressing problematic polypharmacy within multimorbidity in primary care: a scoping review. *BMJ Open.* 2024;14(5):e081698.
38. Bighelli I, Rodolico A, Siafis S, et al. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD014383.
39. Ijaz S, Bolea B, Davies S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):275.
40. Kim S, Lee H, Park J, et al. Global and regional prevalence of polypharmacy and related factors, 1997-2022: An umbrella review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024;124:105465.
41. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, Muldoon SB, Baumgartner RN. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):397-9.

42. Colby S.L., Ortman J.M.: Projections of the size and composition of the U.S. population: 2014 to 2060. Interneto prieiga: <https://www.census.gov/library/publications/2015/demo/p25-1143.html> [žiūrėta 2025-03-31].
43. Shah B.M., Hajjar E.R.: Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:173-186.
44. Wastesson JW, Morin L, Laroche ML, Johnell K. How Chronic Is Polypharmacy in Old Age? A Longitudinal Nationwide Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(3):455-462.
45. Ward B.W., Schiller J.S., Goodman R.A.: Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:130389
46. Craftman ÅG, Johnell K, Fastbom J, et al. Time trends in 20 years of medication use in older adults: findings from three elderly cohorts in Stockholm, Sweden. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;63:28–35.
47. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. 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):473–482.
48. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74
49. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(8):989–995
50. Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, et al. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM–elderly Project 2000–2010. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):437–443.
51. Haider S, Johnell K, Thorslund M, et al. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992–2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(12):643–653.
52. Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, et al. Increasing polypharmacy-an individual-based study of the Swedish population 2005–2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10(1):16.
53. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA.* 2015;314(17):1818–1830.
54. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, et al. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656.
55. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal trends in polypharmacy and hyperpolypharmacy in older New Zealanders over a 9-year period: 2005-2013. *Gerontology.* 2015;61(3):195–202.

56. Wastesson JW, Fastbom J, Johnell K. Expanding the proportion of life with polypharmacy in Sweden: 2006–2013. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):957–958.
57. Wang X, Liu K, Shirai K, et al. Prevalence and trends of polypharmacy in U.S. adults, 1999–2018. *Glob Health Res Policy*. 2023;8(1):25.
58. Cebrino J, Portero de la Cruz S. Polypharmacy and associated factors: a gender perspective in the elderly Spanish population (2011–2020). *Front Pharmacol*. 2023;14:1189644.
59. Marjan van den Akker M, Vaes B, Goderis G, Van Pottelbergh G, De Burghgraeve T, Henrard S. Trends in multimorbidity and polypharmacy in the Flemish-Belgian population between 2000 and 2015. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212046.
60. Wastesson JW, Fritzell J, Burström B, Johnell K, Fastbom J. Regional variations in excessive polypharmacy and potentially inappropriate drug use among older adults in Sweden: Trends from 2006 to 2020. *Front Pharmacol*. 2023;14:1030849.
61. Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, van Weert HCPM, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: a retrospective longitudinal study. *Age Ageing*. 2017;46:614–619.
62. Ble A, Masoli JAH, Barry HE, Winder RE, Tavakoly B, Henley WE, et al. Any versus long-term prescribing of high risk medications in older people using 2012 Beers criteria: results from three cross-sectional samples of primary care records for 2003/4, 2007/8 and 2011/12. *BMC Geriatr*. 2015;15:146.
63. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Zureik M, Herr M. Decreasing trends in potentially inappropriate medications in older people: a nationwide repeated cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):621.
64. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):486–500.
65. Suzuki Y, Shiraishi N, Komiya H, Sakakibara M, Akishita M, Kuzuya M. Potentially inappropriate medications increase while prevalence of polypharmacy/hyperpolypharmacy decreases in Japan: A comparison of nationwide prescribing data. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;102:104733.
66. Thurmann, Petra A.. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2020;33(1):p 109–113.
67. Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, Allen BFS. Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(3):475–492.
68. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82(3):270–277.

69. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron*. 2016;134(1):25–29.
70. Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anesthesiol*. 2018; 31:11–18.
71. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167:781-787.
72. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro Įsakymas. Dėl duomenų apie sveikatos priežiūros specialistų pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistus teikimo valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tvarkos. 2001. Interneto prieiga: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalActPrint/lt?jfwid=uul099cft&documentId=TAIS.152185&category=TAD> [žiūrėta 2025-03-31].
73. WHO Meeting on International Drug Monitoring. The role of national centres, report of a WHO. 1971. Interneto prieiga: <https://iris.who.int/handle/10665/40968> [žiūrėta 2025-03-31].
74. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(1):307.
75. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, et al. 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.
76. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–770.
77. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, et al. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–226.
78. Davies EA, O’Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796–807.
79. Fried TR, O’Leary J, Towle V, et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261–2272.
80. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, et al. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123390.
81. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, et al. Medication use and fall-related hospital admissions from long-term care facilities: a hospital-based case-control study. *Drugs Aging*. 2017;34(8):625–633.

82. Chang Y-P, Huang S-K, Tao P, et al. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol.* 2012;13(1):96
83. Kimura H, Tanaka K, Saito H, et al. Association of Polypharmacy with Kidney Disease Progression in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1797-1804.
84. Ernst R, Fischer K, de Godoi Rezende Costa Molino C, et al. Polypharmacy and kidney function in community-dwelling adults age 60 years and older: A prospective observational study. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:254–259.
85. Sutaria A, Liu L, Ahmed Z. Multiple medication (polypharmacy) and chronic kidney disease in patients aged 60 and older: a pharmacoepidemiologic perspective. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(4):242–250.
86. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Saf.* 2007;30(10):911–918.
87. Hanlon JT, Sloane RJ, Pieper CF, Schmader KE. Association of adverse drug reactions with drug-drug and drug-disease interactions in frail older outpatients. *Age Ageing.* 2011;40(2):274-277.
88. Zerah L, Henrard S, Wilting I, et al. Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):571.
89. Canio WC. Polypharmacy in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(4):621-625.
90. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies. *Age Ageing.* 2009;38(4):358-359.
91. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, et al. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):49-56.
92. Lindblad CI, Hanlon JT, Gross CR, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther.* 2006;28(8):1133-1143.
93. Muñoz-Contreras MC, Cerdá B, López-Román FJ, Segarra I. Patients with dementia: prevalence and type of drug-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2024;15:1472932.
94. Sandson N.B.: Appendix A. P450 tables. Drug interaction casebook. The cytochrome P450 system and beyond. *American Psychiatric Publishing Washing (DC).* 2003;251-269.
95. Goldberg R.M., Mabee J., Chan L., et. al.: Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Merg Med.* 1996;14: 447-450.
96. Anrys P, Petit AE, Thevelin S, et al. An International Consensus List of Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older People. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(10):2121-2133.e24.

97. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-255.
98. Almutairi AS, Alhazmi TM, Alotaibi YH, et al. Medication Adherence Among Multimorbid Patients With Polypharmacy and Its Relation to Social Support at National Guard Primary Health Care Centers, Riyadh. *Cureus*. 2022;14(10):e30679.
99. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of Patient's Adherence to Hypertension Medications: Application of Health Belief Model Among Rural Patients. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(6):922–7.
100. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196138.
101. Advancing Community Pharmacy Practice in Challenging Times. Brussels: Pharmaceutical Group of the European Union; 2013. Interneto prieiga: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1724882.pdf> [žiūrėta 2025-03-31].
102. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *Jama*. 2013;309(20):2105–6.
103. Pasina L, Brucato A, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283–289.
104. Karpavičiūtė J. Geriatrijų pacientų polifarmacija – rizikų suvokimas – analizė ir vertinimas. Magistro darbas. Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas. 2018. p. 37.
105. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):117-122.
106. Kwan YH, Weng SD, Loh DHF, et al. Measurement Properties of Existing Patient-Reported Outcome Measures on Medication Adherence: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e19179.
107. De Las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol*. 2015;15(2):121-129.
108. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-1099.
109. Rochon P.A., Gurwitz J.H.: The prescribing cascade revisited. *Lancet* Lon Egl 2017; 389: pp. 1778-1780.
110. Ponte ML, Wachs L, Wachs A, Serra HA. Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(1):13-16.

111. Jennings AA, Doherty AS, Clyne B, et al. Stakeholder perceptions of and attitudes towards problematic polypharmacy and prescribing cascades: a qualitative study. *Age Ageing*. 2024;53(6):116.
112. Doherty AS, Shahid F, Moriarty F et al. Prescribing cascades in community-dwelling adults: a systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10:e01008.
113. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(3):457-468.
114. Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG et al. Prescribing cascades with recommendations to prevent or reverse them: a systematic review. *Drugs Aging*. 2023;40:1085–100.
115. Vaismoradi M, Mardani A, Crespo ML, Logan PA, Sak-Dankosky N. An integrative systematic review of nurses' involvement in medication deprescription in long-term healthcare settings for older people. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2024;15.
116. Schjøtt J, Pettersen TR, Andreassen LM, Bjånes TK. Nurses as adverse drug reaction reporting advocates. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2023;22(8):765-768
117. Yang C, Lee DTF, Wang X, Chair SY. Effects of a nurse-led medication self-management intervention on medication adherence and health outcomes in older people with multimorbidity: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2022;134:104314.
118. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762.
119. Khezrian M, Myint PK, McNeil C, Murray AD. A review of frailty syndrome and its physical, cognitive and emotional domains in the elderly. *Geriatrics*. 2017;2(4):36–46.
120. Tuna Doğrul R, Doğan Varan H, Cemal Kızılarıslanoğlu M, et al. Association of physical frailty with cognitive function and mood in older adults without dementia and depression. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2334-2340.
121. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *J Gerontol Biol Sci*. 2013;68(4):412–8.
122. Cohen JA, Verghese J, Zwerling JL. Cognition and gait in older people. *Maturitas*. 2016;93:73–7.
123. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-246.
124. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-325.

125. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63:1882–1891.
126. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63:494–506.
127. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873-893.
128. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367:1262–1270.
129. Soysal P, Perera G, Isik AT, et al. The relationship between polypharmacy and trajectories of cognitive decline in people with dementia: A large representative cohort study. *Exp Gerontol*. 2019;120:62-67.
130. Yu X, Qian Y, Zhang Y, Chen Y, Wang M. Association between polypharmacy and cognitive impairment in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2024;59:330-337.
131. Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(9):1286-1293.
132. 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):916-923.
133. Khezrian M, McNeil CJ, Myint PK, Murray AD. The association between polypharmacy and late life deficits in cognitive, physical and emotional capability: a cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):251-257.
134. Chippa V, Roy K. Geriatric Cognitive Decline and Polypharmacy. In: *StatPearls*. 2023.
135. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly?. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504.
136. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):637–646.
137. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):521–528.

138. Reallon E, Gervais F, Moutet C, et al. Correction: Impact of cumulative exposure to anticholinergic and sedative drugs on cognition in older adults: a memory clinic cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):195.
139. Jansen KM, Gnjdic D, Hilmer SN, Ilomäki J, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Drug Burden Index and change in cognition over time in community-dwelling older men: the CHAMP study. *Ann Med.* 2017;49(2):157–64.
140. Cardwell K, Kerse N, Ryan C, Teh R, Moyes SA, Menzies O, et al. The Association Between Drug Burden Index (DBI) and Health-Related Outcomes: A Longitudinal Study of the « Oldest Old » (LiLACS NZ). *Drugs Aging.* 2020;37(3):205–13.
141. Lavrador M, Cabral AC, Figueiredo IV, Veríssimo MT, Castel-Branco MM, Fernandez-Llimos F. Size of the associations between anticholinergic burden tool scores and adverse outcomes in older patients. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(1):128–36.
142. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, Hilmer SN, Paquette A, Tu LM, et al. Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):336–41.
143. Fox C, Livingston G, Maidment ID, Coulton S, Smithard DG, Boustani M, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study. *Age Ageing.* 2011;40(6):730–5.
144. Terry AV, Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:821–827.
145. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. *Wien Med Wochenschr.* 2022;172(5-6):109-113.
146. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-791.
147. Jakavonytė-Akstinienė A. Palaikomojo gydymo ir slaugos ligoninės pagyvenusių pacientų pažintinių ir fizinių funkcijų sąsajos su slaugos poreikiais. Daktaro disertacija. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. 2018. p. 76.
148. Growdon ME, Gan S, Yaffe K, Steinman MA. Polypharmacy among older adults with dementia compared with those without dementia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(9):2464-2475.
149. Williams S, Miller G, Khoury R, Grossberg GT. Rational deprescribing in the elderly. *Ann Clin Psychiatry.* 2019;31(2):144-152.

150. de Souza IKC, Rosa-Souza FJ, de Lucena Alves CP, et al. Polypharmacy, physical activity, and sedentary time in older adults: A scoping review. *Exp Gerontol*. 2023;183:112317.
151. Beswick AD, Rees K, Dieppe P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 725–735.
152. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(1):9–36.
153. Ozkok S, Aydin CO, Sacar DE, et al. Associations between polypharmacy and physical performance measures in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;98:104553.
154. George C, Verghese J. Polypharmacy and gait performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):2082–2087.
155. Ming Y, Zecevic A. Medications & Polypharmacy Influence on Recurrent Fallers in Community: a Systematic Review. *Can Geriatr J*. 2018;21(1):14-25.
156. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):624-628.
157. Díaz LB, Casuso-Holgado MJ, Labajos-Manzanares MT *et al*. Analysis of fall risk factors in an aging population living in long-term care institutions in Spain: a retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 7234.
158. Zhang XM, Jiao J, Guo N, Bo HX, Xu T, Wu XJ. Association of polypharmacy with falls among older Chinese inpatients: A nationwide cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(9):810-817.
159. Abe N, Kakamu T, Kumagai T, Hidaka T, Masuishi Y, Endo S, et al. Polypharmacy at admission prolongs length of hospitalization in gastrointestinal surgery patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(11):1085–90.
160. Schoonover H, Corbett CF, Weeks DL, Willson MN, Setter SM. Predicting potential postdischarge adverse drug events and 30-day unplanned hospital readmissions from medication regimen complexity. *J Patient Saf*. 2014;10(4):186-191
161. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 181–187.
162. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):455-458.

163. Pana A, Sourtzi P, Kalokairinou A, Velonaki VS. Sarcopenia and polypharmacy among older adults: A scoping review of the literature. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;98:104520.
164. Hilmer SN, Gnjdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):86-88.
165. Vetrano DL, Villani ER, Grande G, et al. Association of Polypharmacy With 1-Year Trajectories of Cognitive and Physical Function in Nursing Home Residents: Results From a Multicenter European Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(8):710-713.
166. Umegaki H, Yanagawa M, Komiya H, et al. Polypharmacy and gait speed in individuals with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(8):730-735.
167. Montero-Odasso M, Sarquis-Adamson Y, Song HY, Bray NW, Pieruccini-Faria F, Speechley M. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1182-1188.
168. Montiel-Luque A, Núñez-Montenegro AJ, Martín-Aurioles E, et al. Medication-related factors associated with health-related quality of life in patients older than 65 years with polypharmacy. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171320.
169. Lalic S, Jansen KM, Wimmer BC, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with staff informant rated quality of life in residents of aged care facilities: a cross-sectional study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1117–1124.
170. Katsimpris A, Linseisen J, Meisinger C, Volaklis K. The Association Between Polypharmacy and Physical Function in Older Adults: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2019;34(9):1865-1873.
171. Thanoo N, Gilbert AL, Trainor S, et al. The Relationship between Polypharmacy and Physical Activity in Those with or at Risk of Knee Osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(9):2015-2020.
172. Bielemann RM, Silveira MPT, Lutz BH, et al. Objectively Measured Physical Activity and Polypharmacy Among Brazilian Community-Dwelling Older Adults. *J Phys Act Health*. 2020;17(7):729-735.
173. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
174. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632.
175. Rongen GA, Marquet P, van Gerven JMA, EACPT research working group. The scientific basis of rational prescribing. A guide to precision clinical pharmacology based on the WHO 6-step method. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):677–83.

176. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-834 .
177. Endsley S. Deprescribing unnecessary medications: a four-part process. *Fam Pract Manag.* 2018;25(3):28-32.
178. Brandt NJ. Optimizing medication use through deprescribing: tactics for this approach. *J Gerontol Nurs.* 2016;42(1):10-14.
179. Case SM, O'Leary J, Kim N, Tinetti ME, Fried TR. Older adults' recognition of trade-offs in healthcare decision making. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(8):1658-1662
180. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(6):430-4.
181. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1648-54.
182. Dovjak P. Tools in polypharmacy. Current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr.* 2012;45(6):468-72.
183. Anderson K, Freeman C, Foster M, et al.: GP-led deprescribing in community-living older Australians: an exploratory controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68: 403-410.
184. Curtin D, Jennings E, Daunt R, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPPFrail Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(4):762-769.
185. Manirajan P, Sivanandy P, Ingle PV: Enhancing knowledge, attitude, and perceptions towards fall prevention among older adults: a pharmacist-led intervention in a primary healthcare clinic, Gemas, Malaysia. *BMC Geriatr.* 2024; 24: 309.
186. Lindsey PL. Psychotropic medication use among older adults: what all nurses need to know. *J Gerontol Nurs.* 2009;35(9):28-38.
187. Cucciare MA, Hagedorn HJ, Bounthavong M, et al. Promoting benzodiazepine cessation through an electronically-delivered patient self-management intervention (EMPOWER-ED): Randomized controlled trial protocol. *Contemp Clin Trials Commun.* 2022;29:100994.
188. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):890-898.
189. Martin P, Tannenbaum C. A realist evaluation of patients' decisions to deprescribe in the EMPOWER trial. *BMJ Open.* 2017;7(4):e015959.

190. Ashcroft DM, Lewis PJ, Tully MP, et al. Prevalence, nature, severity and risk factors for prescribing errors in hospital inpatients: prospective study in 20 UK hospitals. *Drug Saf.* 2015;38(9):833–843.
191. Stuhec M, Bratović N, Mrhar A. Impact of clinical pharmacist's interventions on pharmacotherapy management in elderly patients on polypharmacy with mental health problems including quality of life: A prospective non-randomized study. *Sci Rep.* 2019;9(1):16856.
192. Tully MP, Buchan IE. Prescribing errors during hospital inpatient care: factors influencing identification by pharmacists. *Pharm World Sci.* 2009;31(6):682–688.
193. Klopotowska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010;14(5):R174.
194. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerija. Būsimiems medikams planuojama skirti daugiau valstybės finansuojamų studijų vietų. Interneto prieiga: <https://sam.lrv.lt/lt/news/busimiems-medikams-planuojama-skirti-daugiau-valstybes-finansuojamu-studiju-vietu/> [žiūrėta 2025-04-03].
195. Trevisan C, Limongi F, Siviero P, Noale M, Cignarella A, Manzato E, Sergi G, Maggi S. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):49-56.
196. Grina D, Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):195-200.
197. Walsh KA, O'Riordan D, Kearney PM, Timmons S, Byrne S. Improving the appropriateness of prescribing in older patients: a systematic review and meta-analysis of pharmacists' interventions in secondary care. *Age Ageing.* 2016; 45: 201–209.
198. Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Fialova D. Prevalence of Polypharmacy and Risks of Potentially Inappropriate Medication Use in the Older Population in a Developing Country: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2022;68(2):136-145.
199. Liew TM, Lee CS, Goh SKL, Chang ZY. The prevalence and impact of potentially inappropriate prescribing among older persons in primary care settings: multilevel meta-analysis. *Age Ageing.* 2020;49(4):570-579.
200. Huon JF, Sanyal C, Gagnon CL, et al. The cost of potentially inappropriate medications for older adults in Canada: A comparative cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 2024;72(11):3530-3540.

201. Kouladjian L, Gnjdjic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging* 2014;9:1503–15.
202. Remillard A.J.: A pharmacoepidemiological evaluation of anticholinergic prescribing patterns in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 5: pp. 155-164.
203. Blazer D.G., Federspiel C.F., Ray W.A., et. al.: The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983; 38: pp. 31-35.
204. Hayes B.D., Klein-Schwartz W., Barrueto F.: Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med*. 2007;23-2:371-390.
205. O'Connell J, Burke É, Mulryan N, O'Dwyer C, Donegan C, McCallion P, McCarron M, Henman MC, O'Dwyer M. Drug burden index to define the burden of medicines in older adults with intellectual disabilities: An observational cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):553-567.
206. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508–513.
207. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
208. Holmes HM, Todd A. The Role of Patient Preferences in Deprescribing. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(2):165-175.
209. Zhang Y, Wilkins JM, Bessette LG, York C, Wong V, Lin KJ. Antipsychotic Medication Use Among Older Adults Following Infection-Related Hospitalization. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e230063.
210. Mott S, Poole J, Kenrick M. Physical and chemical restraints in acute care: their potential impact on the rehabilitation of older people. *Int J Nurs Pract*. 2005;11(3):95-101.
211. Varma S, Sareen H, Trivedi JK. The geriatric population and psychiatric medication. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):30-51.
212. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 2002;1(1):13-20.
213. Oh TK, Song IA. Impact of prescribed opioid use on development of dementia among patients with chronic non-cancer pain. *Sci Rep*. 2024;14(1):3313.
214. Warner NS, Hanson AC, Schulte PJ, Habermann EB, Warner DO, Mielke MM. Prescription opioids and longitudinal changes in cognitive function in older adults: A population-based observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(12):3526-3537.

215. Acharjee S, Welty FK. Atorvastatin and cardiovascular risk in the elderly--patient considerations. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):299-314.
216. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3516-3525.
217. Kim LD, Factora RM. Alzheimer dementia: Starting, stopping drug therapy. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(3):209-214.
218. Parsons C, Lim WY, Loy C, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD009081