

POLIFARMAKO- TERAPIJA PRI DEMENTNEM BOLNIKU – KLINIČNI PRIMER

POLYPHARMACY IN A PATIENT WITH DEMENTIA – CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Barbara TAŠKER, mag. farm., spec.

UKC Maribor, Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5,
2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.tasker@ukc-mb.si

1 UVOD

Demenca, ki se kaže kot postopen upad kognitivne in spomske funkcije, se pojavlja v več oblikah - najpogostejše so Alzheimerjeva demenca (AD), demenca z Lewyjevim telesci in vaskularna demenca (1, 2). AD ima postopen nastop in počasi napreduje, glavni začetni problem je pozabljenost, bolnik ima težave z aktivnostmi vsakdanjega življenja, z napredovanjem bolezni se lahko pridružijo še vedenjske in psihične težave, vse skupaj pa signifikantno poslabša kvaliteto življenja, tako bolnikov kot svojcev oz. skrbnikov. Demenca prizadene 1% starostnikov med 60 in

POVZETEK

Glede na izjemno podaljšano pričakovano življenjsko dobo se bo staranje populacije v prihodnjih letih nadaljevalo oz. celo pospešilo. Incidenca demence s staranjem eksponentno narašča, tako bo v prihodnosti predstavljala vedno obsežnejši problem. Polifarmakoterapija in sočasne bolezni so pri bolnikih z demenco še posebej pomembne. Antiholinergiki na primer lahko povzročijo ali poslabšajo simptome demence, tako je pomembno prepoznati takšne učinkovine in se njihovemu predpisovanju pri bolnikih z demenco in kognitivnim upadom izogniti. Pri bolnikih z demenco, ki so več kot 3 mesece zdravljeni z antipsihotikom in je njihova simptomatika stabilna, je potrebno oceniti potrebnost terapije in postopno znižati odmerke oz. ukiniti antipsihotik, saj lahko le-ta povečuje tveganje za padce, delirij, cerebrovaskularne dogodke in celokupno smrtnost. Pri vsem tem pa je ključnega pomena pregled bolnikove terapije s strani kliničnega farmacevta.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, polifarmakoterapija, antiholinergiki, antipsihotiki, klinični primer

ABSTRACT

Due to the remarkable extensions in life expectancy, population aging will continue or even accelerate. As dementia incidence exponentially increases with age, it will be a growing problem in the future. Polypharmacy and comorbidities are of extreme importance in patients with dementia. Anticholinergics for instance can cause or exacerbate symptoms of dementia, so it is important to recognize these drugs and to avoid prescribing them in patients with dementia or cognitive decline. Also patients who have dementia and who have been on antipsychotics for more than 3 months and have stable symptoms should be reviewed with a view to reducing or stopping them, as antipsychotics can increase risk of falls, delirium, cerebrovascular events and all-cause mortality. Clinical pharmacists play a crucial role in minimizing medication related problems.

KEY WORDS:

dementia, polypharmacy, anticholinergics, antipsychotics, clinical case



65 letom, s staranjem incidenca še narašča, po nekaterih podatkih za posledicami demence trpi 70-80 % bolnikov v domovih starejših občanov (DSO) (1, 3, 4).

Ob pojavu začetnih simptomov je potrebno izključiti možne reverzibilne vzroke slabšanja spominske funkcije: hipotiroizem, depresivna psevdodemenca, epilepsija, hidrocefalus, pomanjkanje vitamina B12, delirij (2). Tudi veliko učinkovin (antiparkinsoniki, benzodiazepini (BZD), diuretiki, antidiabetiki, inhibitorji MAO, steroidi, triciklični antidepresivi, opiodi, barbiturati) in drugih stanj lahko povzročijo zmedenost pri starostnikih, kar lahko zmotno diagnosticiramo kot demenco (1, 3). Diagnozo postavimo s pomočjo ocenjevalnih metod oz. preizkusov za izmero kognitivnega upada (npr. Kratek Preizkus Spoznavnih Sposobnosti (KPSS)) in eventualno z MRI ali CT (degenerativne spremembe v možganih) (1, 5).

2 ZDRAVLJENJE DEMENCE

Predvsem v začetni fazi imajo lahko velik doprinos preventivni in nefarmakološki ukrepi (nadzor krvnega tlaka in glukoze v krvi, primerna fizična aktivnost, zdrava prehrana, vzdrževanje ustrezne telesne mase, opustitev kajenja, zmanjšan vnos alkohola, obvladovanje stresa, aktivno socialno življenje, vedenjska terapija, kognitivna in multisenzorna stimulacija, bolniku prilagojeno okolje ter pripomočki za orientacijo in izboljšanje compliance) (2, 6). Cilj terapije je lajšanje simptomov in ustavitev napredovanja bolezni. Po podatkih iz študij 40 - 70 % bolnikov z AD kaže simptomatski odziv na terapijo, je pa učinek začasen (pri večini 6 - 12 mesecev) (2).

Za simptomatsko zdravljenje demence uporabljamo zaviralce acetilholinesteraze (AChEI) in N-metil D-aspartat (NMDA) receptorski antagonist. Za zdravljenje pridruženih vedenjskih in psihičnih simptomov dodatno še različne psihofarmake (antidepresivi, anksiolitiki, antipsihotiki) (5).

2.1 INHIBITORJI ACETILHOLINESTERAZE

AChEI delujejo z višanjem količine acetilholina, ki je na razpolago v sinaptični špranji. Za superiornost katerega izmed njih ni dokazov, je pa med njimi nekaj razlik: donepezil je

piperidinski inhibitor AChE, rivastigmin zraven AChE inhibira še buterilholinesterazo, galantamin dodatno deluje kot agonist na nikotinskih receptorjih. Klinična pomembnost razlik v receptorski aktivnosti ni povsem razjasnjena, je pa, glede na to, da vsak farmakološko nekoliko drugače deluje, če ni odziva na enega, smiselna zamenjava z drugim AChEI. Za zmanjšanje neželenih učinkov (NU) AChEI zaradi njihove holinergetične aktivnosti (navzea, bruhanje, diareja, anoreksija, agitacija, zmedenost, nespečnost, nenavadne sanje, mišični krči, bradikardija, sinkopa, depresija, inkontinenca urina in utrujenost) se svetujeta postopno uvajanje in počasna titracija odmerkov (1-3). So pa NU običajno blagi in izzvenijo v nekaj dneh po uvedbi terapije.

2.2 MEMANTIN

Memantin uporabljamo v terapiji zmerne do resne AD. Najpogostejši NU so omotica, glavobol, zaprtje, utrujenost, zadihanost in hipertenzija. Odmerek memantina prilagodimo pri ledvični okvari, pri resni jetrni okvari pa je odsvetovan. Učinkovitost kognitivnih modulatorjev je potrebno ocenjevati v rednih časovnih intervalih. Ob neučinkovitosti ali v končnem stadiju demence postopno prekinemo zdravljenje in spremljamo morebitna poslabšanja kognitivnega stanja (2, 3, 5).

3 KOGNITIVNI MODULATORJI IN SOČASNA TERAPIJA

Ker AChEI povečujejo tveganje za gastrointestinalne (GIT) krvavitve, je potrebna previdnost pri sočasni terapiji s SSRI, NSAR, acetilsalicilno kislino, varfarinom in glukokortikoidi. Pri kombinaciji AChEI z digoksinom, amiodaronom, verapamilom, diltiazemom in beta blokatorji je lahko povečano tveganje za bradikardijo, sinkopo, aritmijo in srčni zastoj - tveganje je sicer ocenjeno kot nizko, je pa pred uvedbo AChEI smiselno oceniti frekvenco srca in jo tekom terapije spremljati. Galantamin lahko podaljša QT interval, zato se, predvsem ob sočasni terapiji z drugimi učinkovinam, ki prav tako podaljšujejo QT, svetuje spremljanje EKG. Fluoksetin lahko inhibira metabolizem donepezila in tako poveča tveganje za NU slednjega.

Izogibamo se sočasnemu predpisovanju memantina in drugih NMDA antagonistov (npr. amantadin, ketamin). Rانيتidin, kinidin in nikotin lahko povišajo koncentracije memantina. Ob sočasni terapiji z memantinom je objavljenih

nekaj primerov povišanja INR pri zdravljenju z varfarinom, okrepljen je lahko učinek L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov (AC), zmanjšan je lahko učinek barbituratov in nevroleptikov, lahko so potrebne prilagoditve odmerkov baklofena, antispazmodikov in dantrolena (2).

4 KOGNITIVNI MODULATORJI IN KOMORBIDNOST

Previdnost pri predpisovanju AChEI je potrebna pri bolnikih: s sindromom bolnega karotidnega sinusa ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevodnosti, s peptičnim ulkusom ali tveganjem zanj in z ledvično/jetno okvaro. AChEI lahko zmanjšajo učinkovitost ipratropija in tiotropija, tako se tem kombinacijam izogibamo. Če je bolnik za kontrolo astme ali KOPB odvisen od terapije z inhalacijskimi AC oz. ima slabo nadzorovano ali napredovalo KOPB, lahko AChEI poslabšajo stanje. Pri vsakem pacientu je potrebno individualno oceniti korist napram tveganju.

Pri uvajanju memantina smo previdni pri bolnikih z: epilepsijo, predhodnim miokardnim infarktom, dekompenziranim srčnim popuščanjem ali neurejeno hipertenzijo (2).

5 VPLIV SOČASNE TERAPIJE NA DEMENCO

Bolniki z demenco pogosto slabše prenašajo zdravljenje z zdravili kot drugi starostniki. Razlogi za to so povečana senzitivnost na določene NU, težave s komplianco ter zmanjšana zmožnost prepoznavanja in poročanja o NU. So tudi bolj dovzetni za z zdravili povzročen upad kognitivne funkcije. Učinkovine z močnimi AC NU (npr. sedativni antihistaminiki) so možen vzrok za poslabšanje kognicije pri bolnikih z demenco. K akutnim stanjem zmedenosti lahko doprinejajo tudi učinkovine, ki niso tipično povezane z AC NU (npr. opioidi, BZD). K temu ali bo pri bolniku ob izpostavljenosti AC nastopilo stanje zmedenosti prispeva več faktorjev: celokupno število AC učinkovin ter odmerki le-teh, začetna kognitivna funkcija, individualne farmakokinetične-farmakodinamične lastnosti bolnika (jetrna, ledvična funkcija). Ko izbiramo učinkovine za bolnike z demenco, se poskušamo izogniti uporabi AC ali vsaj izbiramo tiste z najmanj AC lastnostmi (7).

6 DEMENCI PRIDRUŽENI SIMPTOMI

Zaradi neravnovesja neurotransmiterjev se pri 90 % bolnikov pojavijo vedenjski in psihični simptomi demence (ang. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD), ki predstavljajo glavni razlog za stisko družinskih članov oz. skrbnikov takega bolnika, saj so slednji lahko nevarni sebi in okolici (6, 8, 9). Ne gre samo za agitiranost, ampak tudi druge vedenjske (odklonilno in nasilno vedenje, kričanje, preklinjanje, jokanje, nemir, vznemirjenost, tavanje, socialno neustrezno ali spolno dezinhibirano vedenje, motnje hranjenja) in psihične simptome (tesnoba, depresija, apatija, nespečnost, blodnje, napačno prepoznavanje in halucinacije) (5). Nenadni nastop BPSD ima pogosto fiziološki sprožilec (bolečina, dehidracija, infekcije, terapija z opioidi, BZD, AC, odtegnitveni simptomi), postopno pojavljanje pa je običajno povezano z depresijo. Večina BPSD tudi brez terapije po 4 tednih samodejno izzzveni (7, 9). Pri demenci so pogoste motnje spanja - predvsem nespečnost, ki je posledica izgube nevronov v suprakiazmalnem jedru in spremenjene endogene sekrecije melatonina. Značilno je stopnjevanje nemira proti večeru in v nočnem času – t.i. večerni nemir (»sundowning« sindrom) (10). Pri motnjah spanja moramo kot vzrok izključiti srčno popuščanje in nočno apnejo. Možnosti zdravljenja so: higiena spanja in npr. trazodon ali zolpidem (terapijo skušamo omejiti na 3 - 4 tedne). V sklopu demenci pridružene depresije je simptomatika lahko različna: slabše razpoloženje, apatija, nemotiviranost. Pri zmerni do resni demenci uvedemo antidepresiv, ker je običajno sočasno prisotna anksioznost, so še posebej primerni antidepresivi z anksiolitičnimi lastnostmi. Običajno se priporočajo: SSRI, venlafaksin, mirtazapin, duloksetin, moklobemid in bupropion. Venlafaksin ima podobne NU kot SSRI, vendar nekoliko več GIT, lahko pa tudi poviša krvni tlak; bupropion je še posebej primeren, če je potrebna aktivacija bolnika; mirtazapin pri anoreksiji, anksioznosti in nespečnosti; pri trazodonu je potrebno spremljanje glede hipotenzije. Kronično anksioznost ali anksioznost pridruženo depresiji zdravimo z antidepresivom, sicer z anksiolitiki (kratkotrajno oz. po potrebi – pred spanjem ali situacijami, ki poslabšajo simptomatiko): lorazepam 0,5-2 mg/dan, oksazepam 5-30 mg/dan, klonazepam 0,125-2 mg/dan (pri slednjem previdnost, saj je dolgodelujoč) (9). Anksiolitiki lahko prispevajo k povečanju zmedenosti in tveganja za padce (1). AChEI so delno učinkoviti pri apatiji; za memantin je objavljenih nekaj primerov

učinkovitosti pri agitaciji, agresiji, razdražljivosti in psihozi; možna je še kratkotrajna uporaba antikonvulzivov (karbamazepin); propranolol lahko zmanjša agresivnost, a je učinkovitost kratkotrajna (9).

7 ANTIPSIHOTIKI PRI DEMENTNEM BOLNIKU

Pri psihozi in agitiranosti, če je le mogoče, uporabimo nefarmakološke ukrepe. Ocenjeno je, da je okrog 2/3 predpisov antipsihotikov nepotrebnih, po podatkih iz tujine je npr. okrog ¼ bolnikov v DSO na terapiji z antipsihotikom. Pri vsaj 30% bolnikov bi lahko brez posledic znižali odmerek ali ukinili antipsihotik (8, 11). O terapiji z antipsihotiki razmislimo, če simptomatika nima fizičnega vzroka, če ni povezana z ostalo terapijo in če je bolnik neodziven na nefarmakološke ukrepe ali nevaren sebi in okolici. Pred uvedbo terapije z antipsihotikom ocenimo kardiovaskularno tveganje in določimo vodilni simptom (halucinacije, blodnje, sovražnost, agresija, agitiranost, nasilnost), na podlagi katerega potem spremljamo učinkovitost. Začnemo z nizkimi odmerki in počasi titriramo (risperidon 0,25 – 2 mg/dan, kvetiapin 12,5 - 200 mg/dan, olanzapin 1,25-10 mg/dan, haloperidol 0,25 - 2 mg/dan). Spremljamo NU (sedacija, hipotenzija, padci, ekstrapiramidna simptomatika, AC NU, povišanje telesne mase, povišanje serumske koncentracije glukoze) in redno ocenjujemo potrebnost nadaljevanja terapije, saj antipsihotiki povečujejo tveganje za padce, delirij, cerebrovaskularne dogodke (možganska kap: olanzapin - OR 1,1 (95 % CI=0,5-2,3), risperidon - 1,4 (95 % CI=0,7-2,8) (12); celokupna smrtnost OR 1,54 (95 % CI=1,06-2,23) (13) in infekcije (pljučnica) (6, 8, 9). Podatki iz študij kažejo, da so ob dolgotrajni terapiji koristi antipsihotikov omejene, tako razmislimo o nižanju odmerka in ukinitvi, če je vedenjsko stanje 3 mesece stabilno (9, 11). Odmerke znižujemo podobno, kot jih uvajamo - počasi ob spremljanju odziva - začnemo s 25 % nižanjem celokupnega dnevnega odmerka in spremljamo, če se pojavijo odtegnitveni simptomi (slabost, bruhanje, anoreksija, diareja, rinoreja, potenje, mialgija, parestezija, nespečnost, nemirnost, anksioznost in agitacija). Skupine bolnikov, pri katerih moramo še posebej pozorno oceniti koristi terapije z antipsihotikom so: bolnikov v DSO (pogosteje krhkejši kot ostala populacija), bolniki z vaskularno demenco (večje tveganje za cerebrovaskularne dogodke), bolniki s sočasnimi kardiovaskularnimi/cerebrovaskularnimi boleznimi in/ali de-

javniki tveganja za omenjene dogodke (11). Brez priporočila specialista antipsihotikov naj ne bi uporabljali pri demenci z Lewyjevim telesci, saj imajo ti bolniki pogosto povečano občutljivost za nevroleptike (8, 9). Antipsihotikov ne ukinjamo pri sočasnih psihiatričnih obolenjih (shizofrenija, trajna blodnjava motnja, psihotična depresija, bipolarna afektivna motnja), pri katerih so antipsihotiki po smernicah terapija izbora (11).

8 KLINIČNI PRIMER

8.1 PREDSTAVITEV

85 letnemu bolniku, varovancu DSO, je že nekaj tednov slabo, ob tem bruha. Nekaj podatkov o bolniku: telesna višina - 159 cm, telesna masa - 70 kg, EKG - QT interval 420 ms, ocena glomerulne filtracije - 60 ml/min, HbA1c=7,0%, ostali laboratorijskih izvidi brez posebnosti. Gre za polimorbidnega bolnika z naslednjimi diagnozami: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, demenca, inkontinenca, depresija, zaprtje, po miokardnem infarktu. Relevantni specialistični izvidi: KPSS pred 2 mesecema 14/30, kognitivno stanje se slabša, dodatno zraven galantamina uveden še rivastigmin (težave s slabostjo in bruhanjem se začnejo 2 tedna po uvedbi rivastigmina). Pred 1 mesecem pregledan v ambulanti internistične prve pomoči, ker že 5 dni ni odvajal blata. Pred 4 meseci zaradi slušnih halucinacij uveden risperidon, nedavno zaradi nemira še kvetiapin. Pred leti zaradi pogostih mikcij predpisan fesoterodin, ki mu le deloma odgovarja, tudi po uvedbi še vedno pogosto hodi na vodo.

8.2 TERAPIJA

- perindopril 4 mg, 1 tableta zjutraj
- bisoprolol 2,5 mg, 1 tableta zjutraj
- acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta opoldan
- simvastatin 20 mg, 1 tableta zvečer
- inzulin aspart s protaminom: 52 i.e. zjutraj, 16 i.e. opoldan, 8 i.e. zvečer
- inzulin aspart: 8 i.e. pri glukozi >15 mmol/l
- galantamin 24 mg, 1 tableta zjutraj
- rivastigmin 9,5 mg/24 h transdermalni obliž, 1x/dan
- sertralin 50 mg, 1 tableta zjutraj
- fesoterodin 4 mg, 1 tableta zjutraj
- trospij 5 mg, 1 tableta do 3x/dan po potrebi

- kvetiapin: 200 mg zjutraj, 25 mg opoldan, 200 mg zvečer + 25 mg po potrebi
- risperidon 1 mg, po potrebi
- tramadol 100 mg/ml peroralne kapljice, 20 gtt po potrebi (zadnje čase ni prejemal)

8.3 INTERAKCIJE

Interakcije so pregledane v bazi LexiComp:

D – modulatorji serotonina: sertralin-tramadol

D – podaljšanje QT intervala: kvetiapin-galantamin, kvetiapin-risperidon, kvetiapin-sertralin

8.4 DISKUSIJA

Če sta slabost in bruhanje povzročena z zdravili, sta še najverjetneje posledica terapije z AChEI (galantamin, rivastigmin), saj se je slabost pri bolniku pojavila 2 tedna po uvedbi rivastigmina. Sočasna terapija z več inhibitorji AChEI zaradi enakega mehanizma delovanja ne poveča učinkovitosti, je pa večja verjetnost za pojav NU. Da NU izzvenijo čimprej, ukinejo oba AChEI (lahko takoj, saj ne pride do povratnega učinka). Ob izboljšanju lahko nato, glede na učinkovitost in prenašanje, postopno uvedemo rivastigmin, ki je za bolnika boljša izbira, saj lahko galantamin (zraven kvetiapina, risperidona in sertralina) podaljšuje QT interval in ker transdermalni obliž kot farmacevtska oblika povzroča manj GIT NU. Glede na to, da se kognitivno stanje pri bolniku slabša, je morda smotrna uvedba memantina, ki se uporablja v terapiji hujše demence. Če bi prišlo do dodatnega slabšanja kognicije, pa je potrebno oceniti smiselnost nadaljevanja terapije s kognitivnimi modulatorji.

Fesoterodin lahko povzroča AC NU (pri bolniku že opisani: zaprtje, slabšanje kognitivne funkcije in halucinacije; lahko pa še: sedacija, zmedenost, suha usta,...). Glede na minimalno učinkovitost (bolnik tudi po uvedbi še vedno pogosto hodi na vodo) in možne NU je smiselna ukinitve fesoterodina in v primeru vztrajanja simptomatike urinske inkontinence nadaljevanje zdravljenja s tropsijem, ki ne prehaja hematoencefalne bariere in ima teoretično tako manjši vpliv na kognitivno funkcijo.

Bolnik prejema dva antipsihotika: risperidon in kvetiapin, ki sta bila uvedena zaradi slušnih halucinacij in nemira v sklopu demence. Glede na receptorski profil delovanja kvetiapina in odvisnost le-tega od odmerka (v visokih odmerkih kvetiapin blokira zlasti D2 receptorje, kar lahko poslabša stanje AD), je potrebno postopno znižanje oz. ponovna titracija odmerka kvetiapina glede na simptomatiko (nizki

odmerki 25-50 mg, 2-3 x dnevno), ob tem pa ukinitve risperidona. Ob nespečnosti lahko dodatni odmerek kvetiapina pred spanjem (25 mg) ali prehodno lorazepam do 2 mg po potrebi. Ker antipsihotiki pri starejših bolnikih z demenco povečujejo smrtnost ter tveganje za cerebro- in kardiovaskularne dogodke, se, če ni resne simptomatike, z njimi svetuje kratkotrajna terapija. V primeru vsaj 3 mesečne stabilnosti simptomov (halucinacije, nemir) je indicirano postopno nižanje odmerka in ukinitve kvetiapina.

Ker bolnik tramadola že nekaj časa ni potreboval in ker leta vstopa v interakcijo s sertralinom ter poslabšuje zaprtje, je optimalnejša protibolečinska terapija za bolnika paracetamol (po potrebi, v odmerku 1000 mg, do 2 x/dan).

V primeru vztrajajočega zaprtja je smiselno uvesti odvajalo, saj lahko zaprtje prav tako poslabšuje slabost.

8.5 PREDLOG TERAPIJE

- svetujemo ukinitve:
 - tramadol (ob tem uvedba paracetamola)
 - fesoterodin (če je potrebno, nadaljevanje terapije s tropsijem)
 - risperidon (ustrezna titracija odmerkov kvetiapina)
 - galantamin
- predlagane spremembe terapije:
 - rivastigmin: sprva ukinitve, da izzvenijo NU, ob izboljšanju postopna uvedba obliža in počasna titracija (eventualno zamenjava z memantinom)
 - kvetiapin: postopno nižanje odmerka oz. ponovna titracija – 25-50 mg, 2-3x/dan; redno spremljanje simptomatike (nemir, halucinacije) ter ob stabilnem stanju postopno nižanje odmerka in ukinitve
- svetujemo uvedbo:
 - ob bolečinah – paracetamol, po potrebi, 1000 mg, do 2x/dan
 - pri zaprtju – laktuloza 3,3 g/5 ml, po potrebi, 1-2 žlici
 - ob nespečnosti – kvetiapin 25 mg ali prehodno lorazepam do 2 mg/dan
- nespremenjeno nadaljevanje terapije z naslednjimi učinkovinami: perindopril, bisoprolol, acetilsalicilna kislina, simvastatin, inzulin aspart (s protaminom), sertralin in tropsij



9 SKLEP

Optimizacija terapije je pomemben del obravnave demenčnih bolnikov s komorbidnostmi, še posebej, če so izraženi NU ali druge težave povezane z zdravljenjem z zdravili, saj lahko zaradi njih prihaja do predpisa dodatnih učinkovin, kar pa še povečuje možnost izražanja klinično pomembnih interakcij. Pri vsem tem igra klinični farmacevt pomembno vlogo.

10 LITERATURA

1. Bukhari N, Kearney D. *Therapeutics; Alzheimer's disease*. Pharmaceutical Press, London, 2009: 137-140.
2. Liddell K. *The Pharmaceutical Care of People with Dementia*. NHS Education for Scotland, 2013.
3. Walker RPD, Whittlesea C. *Clinical pharmacy and therapeutics 5th Ed; Geriatrics and Parkinson's Disease*. Churchill Livingstone, Elsevier, Edinburgh, 2012: 152-153, 516.
4. *Improving Pharmaceutical Care in Care Homes*. Royal Pharmaceutical Society Scotland, 2012.
5. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 497-504.
6. Bazire S, Benefield WH. *Psychotropic drug directory: the mental health professionals' handbook; Dementia*. Lloyd-Reinhold Communications, 2012: 67-85.
7. *Drugs To Avoid in Patients with Dementia*. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*, 2008; Vol 24, Number 240510.
8. Burns A, Ballard C. *Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia*. Alzheimer's Society, London, 2011.
9. *Psychotropic Drugs in the Elderly - Treatment Considerations*. The RxFiles Academic Detailing Program; 2011.
10. Bunka D. *Chronic Insomnia in Older Adults*. RxFiles, Q&A Summary; 2013.
11. *Polypharmacy: Guidance for Prescribing in Frail Adults*. All Wales Medicines Strategy Group, 2014.
12. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1113-1115.
13. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294 (15): 1934-1943.