
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aportul farmacistului în optimizarea terapiei vârstnicului

Doctorand **Daniela – Petruța Primejdie**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Marius Traian Bojiță**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Cluj-Napoca, 2014

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Pacientul vârstnic. Particularități ale abordării terapeutice	17
1.1. Particularități fiziopatologice.	17
1.2. Sindroame geriatrice, evaluarea funcționalității și a gradului de comorbiditate	21
2. Probleme legate de terapia medicamentoasă. Medicamente potențial inadecvate	26
3. Criterii validate de alegere și de monitorizare a terapiei	30
3.1. Tipuri de criterii	30
3.2. Aplicarea criteriilor: asocierea cu rezultate clinice și studii de prevalență a utilizării potențial inadecvate a medicamentelor	32
4. Posibilități de intervenție a farmacistului în optimizarea terapiei vârstnicului	34
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	42
3. Studiul 1 - Utilizarea medicamentelor potențial inadecvate în rândul vârstnicilor neinstituționalizați - studiu descriptiv	45
3.1. Introducere	45
3.2. Obiective	45
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	47
3.5. Discuții	54
3.6. Concluzii	61
4. Studiul 2 - Aplicarea unui model validat de implicare a farmacistului în procesul de optimizare a terapiei vârstnicului	63
4.1. Introducere	63
4.2. Obiective	63
4.3. Material și metodă	64
4.4. Rezultate	66
4.5. Discuții	75
4.6. Concluzii	80
5. Studiul 3 - Particularități ale farmacoterapiei pacienților vârstnici instituționalizați - studiu descriptiv	81
5.1. Introducere	81
5.2. Obiective	81
5.3. Material și metodă	81
5.4. Rezultate	83
5.5. Discuții	89
5.6. Concluzii	94
6. Studiul 4 - Aspecte specifice în gestionarea durerii pacientului vârstnic tratat în ambulator sau instituționalizat - studiu comparativ	97
6.1. Introducere	97
6.2. Obiective	97
6.3. Material și metodă	98

6.4. Rezultate	98
6.5. Discuții	100
6.6. Concluzii	104
7. Concluzii generale	105
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	107
REFERINȚE	108
ANEXE	132

CUVINTE CHEIE: intervenția farmacistului, asistență farmaceutică, vârstnic, sindroame geriatrice, probleme legate de terapia medicamentoasă, medicamente potențial inadecvate, sub-utilizarea medicamentelor necesare, supra-utilizarea medicamentelor, echipă interdisciplinară.

INTRODUCERE

Populația vârstnică este caracterizată printr-o serie de modificări fiziologice multi-sistem, care favorizează instalarea unor patologii complexe și specifice, potențial asociate cu reducerea independenței funcționale. Reprezintă categoria de pacienți cu cel mai mare număr de medicamente administrate zilnic, dar și un segment de populație cu o creștere demografică semnificativă, anticipată și pentru următorii ani. Utilizarea medicamentelor de către vârstnici se caracterizează prin polimedicatie, dar și prin administrarea unor molecule adesea insuficient testate pe această populație, crescând astfel riscul apariției unor probleme de terapie medicamentoasă (PTM). Administrarea unor medicamente potențial inadecvate (MPI) în cazul populației vârstnice se constituie într-o problemă de sănătate majoră și frecventă, independentă de mediul de îngrijire. Totodată, această practică devine un factor de risc pentru apariția de PTM și de reacții adverse, pentru spitalizare și inclusiv pentru internări în servicii de urgență; prevalența acestui fenomen, este variabil raportată în literatura de specialitate.

Necesitatea unor studii care să analizeze terapia vârstnicilor, se justifică prin considerarea unui context demografic și epidemiologic, care solicită menținerea funcționalității și reducerea cheltuielilor asociate îngrijirilor de sănătate ale vârstnicilor prin optimizarea acestora, în parte sinonimă cu asigurarea eficacității și a siguranței terapiei administrate. Informații despre siguranța și eficacitatea utilizării medicamentelor în rândul populației vârstnice din România, tratate în ambulator sau instituționalizate, nu sunt disponibile. Ele ar fi necesare pentru stabilirea unor comparații cu investigații similare realizate pe diverse populații geriatrice sau pentru identificarea unor direcții țintite de optimizare a terapiei medicamentoase. Totodată, recomandările naționale care reglementează asistența socială și de sănătate a vârstnicilor, s-ar putea astfel detalia, în conformitate cu nevoile specifice de îngrijire și în contextul unei abordări multi-disciplinare.

Ca urmare, obiectivele acestei lucrări au fost acelea de a identifica particularitățile utilizării medicamentelor la vârstnicii români tratați în ambulator sau instituționalizați, de a compara rezultatele cu cele provenind din alte sisteme de îngrijire, de a verifica în ce măsură algoritmi de analiză complexă a terapiei vârstnicului, validați în alte sisteme de îngrijire a vârstnicului, ar putea fi implementați și la nivel local, prin intermediul unei implicări active a farmacistului în asistența acestei categorii de pacienți.

Evaluarea particularităților de utilizare a medicamentelor în rândul vârstnicilor, a plecat de la algoritmi de tratament propuși în literatură pentru gestionarea unor patologii și sindroame geriatrice frecvente, ținând cont de volumul informației clinice disponibile. În mod specific, au fost aplicate 5 seturi de

criterii explicite (Beers 2003, Beers 2012, START, STOPP, PRISCUS) și un instrument implicit (MAI) de evaluare a terapiei vârstnicului, în scopul identificării MPI; aceste instrumente sunt disponibile în literatura de specialitate și au fost validate prin studii realizate în diverse medii de asistență a vârstnicului. MPI identificate au fost analizate prin încadrarea lor în trei categorii: MPI-nesigure (risc crescut pentru evenimente adverse și pentru interacțiuni medicamentoase), MPI-sub-utilizate (absența unor terapii aparent necesare), MPI-supra-utilizate (medicamente ale căror beneficii terapeutice nu au fost demonstrate în această populație). Interpretarea datelor a folosit elemente de statistică descriptivă.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Utilizarea medicamentelor potențial inadecvate în rândul vârstnicilor neinstituționalizați - studiu descriptiv

Obiective: stabilirea relevanței criteriilor incluse în trei instrumente explicite de evaluare a terapiei vârstnicului (Beers 2003, STOPP, START), pentru analiza terapiei vârstnicilor români; identificarea celor mai frecvente MPI specifice vârstnicilor români neinstituționalizați, accesând aceeași farmacie comunitară din mediul urban.

Metodologie: Stabilirea relevanței criteriilor incluse în instrumentele Beers 2003, STOPP, START s-a realizat prin evaluarea disponibilității lor pe piața locală și prin considerarea modului lor de utilizare în practică. Studiul retrospectiv, de tip explorator, a constat în analiza individuală a prescripțiilor rambursate de sistemul de stat de asigurări de sănătate, destinate vârstnicilor și eliberate dintr-o farmacie comunitară din Cluj-Napoca, într-un interval de 5 luni (septembrie 2009- ianuarie 2010). Prescripțiile au fost analizate folosind recomandări publicate de abordare a unor patologii geriatrice, criteriile găsite ca relevante în cele trei instrumente explicite de analiză a terapiei geriatrice, respectiv 4 itemi incluși în instrumentul MAI (validitatea indicației pentru administrarea medicamentului, existența unor interacțiuni medicament-medicament sau medicament- boală, corectitudinea dozei administrate).

Rezultate: 41,66% dintre criteriile Beers 2003 au fost găsite ca relevante; criteriile instrumentului STOPP au avut un grad de reprezentativitate mai mare pentru medicamentele autorizate la momentul realizării studiului (doar 7 molecule nu au prezentat autorizație de punere pe piață). Din cele 1717 de prescripții, 857 (49,91%) au fost destinate vârstnicilor, pentru afecțiuni acute sau cronice. Vârsta medie estimată a fost de 75 de ani (între 65-100 ani), iar numărul mediu lunar de medicamente eliberate unui pacient a fost de 4,10 (între 1-12). 148 (17,27%) de prescripții au prezentat MPI- nesigure: antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (32 prescripții, 21,62%), extract standardizat de *Ginkgo biloba* (24 prescripții, 16,21%), zolpidem sau zopiclonă (23 prescripții, 15,54%), blocarea multiplă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (19 prescripții, 12,83%), digoxin în doză mare (18 prescripții, 12,16%), amiodaronă (15 prescripții, 10,13%). 68 (7,93%) de prescripții au indicat sub-utilizarea terapierilor cardiovasculare profilactice, iar 38 (4,43%) de prescripții conținând terapii analgezice, au sugerat un control insuficient al durerii, prin subdozare.

Concluzii: PTM potențiale de siguranță identificate ar putea deveni factori de risc pentru fragilitate, afectare cognitivă, malnutriție sau căderi. Morbiditatea suplimentară, potențial asociată subutilizării terapierilor cardiovasculare sau analgezice au favorizat fragilitatea, căderile sau tulburările de somn. Studiul a sugerat importanța reevaluării periodice a terapiei vârstnicilor în contextul particularităților impuse de procesul de îmbătrânire.

Studiul 2. Aplicarea unui model validat de implicare a farmacistului în procesul de optimizare a terapiei vârstnicului

Obiective: de a aplica în cadrul unui demers de asistență farmaceutică, un algoritm de analiză complexă a farmacoterapiei vârstnicului, pe un pacient spitalizat (Secția de Geriatrie a *Royal Victoria Hospital* al *McGill University Health Centre* din Montréal, Québec, Canada); de a testa dacă același demers ar putea fi utilizat pentru optimizarea terapiei unui pacient vârstnic instituționalizat într-un centru de îngrijire din mediul urban (Cluj-Napoca, România), prin identificarea potențialelor PTM.

Metodologie: Cele 6 etape ale algoritmului de analiză a farmacoterapiei, au fost aplicate pe 2 pacienți cu un nivel similar de complexitate a stării de boală (apreciat prin indicele *Chronic Disease Score*, CDS), provenind din medii de îngrijire diferite: vârstnic spitalizat într-o secție geriatrică și vârstnic instituționalizat într-un centru de îngrijire. Același farmacist a sugerat soluții pentru rezolvarea fiecărui PTM detectat, aplicând principiile ale farmacoterapiei geriatrice. S-au înregistrat pentru fiecare pacient, numărul de PTM identificate și gradul de acceptare a soluțiilor propuse de către farmacist.

Rezultate: Farmacistul a identificat 6 PTM active pentru vârstnicul spitalizat (72 ani, 3 sindroame geriatrice, CDS 9) și 7 PTM potențiale pentru vârstnicul instituționalizat (79 ani, 3 sindroame geriatrice, CDS 8); PTM identificate au implicat MPI nesigure, sub-utilizate sau supra-utilizate. Soluțiile propuse de farmacistul membru al echipei medicale, au fost implementate doar pentru vârstnicul spitalizat. Vârstnicul instituționalizat a primit inițial 14 medicamente/ zi (polimedicatie), iar soluția propusă de farmacist a sugerat adăugarea a 6 molecule și întreruperea pe motive de siguranță sau ineficacitate a 7 medicamente, cu simplificarea schemei terapeutice (de la 24 la 15 doze zilnice de medicamente).

Concluzii: Contribuția potențială a farmacistului necesită confirmări suplimentare, în condițiile identificării facile a unor PTM specific geriatrice în acest mediu de îngrijire. Algoritmul validat de analiză a terapiei a putut fi folosit pentru propunerea de direcții urmărind optimizarea terapiei vârstnicului instituționalizat într-un centru de îngrijire din România. Diseminarea și utilizarea acestui algoritm de către farmaciștii români implică intensificarea colaborării interdisciplinare și diversificarea cunoștințelor de farmacoterapie, inclusiv a celor specific geriatrice.

Studiul 3. Particularități ale farmacoterapiei pacienților vârstnici instituționalizați – studiu descriptiv

Obiectiv: caracterizarea farmacoterapiei unui grup de pacienți vârstnici instituționalizați într-un azil din România, urmărind identificarea celor mai frecvente subtipuri de prescriere potențial inadecvată (PPI).

Metodologie: În acest studiu observațional, retrospectiv, au fost analizate informațiile medicale și cele referitoare la terapiile administrate unui grup de pacienți vârstnici instituționalizați într-un azil din mediul urban din județul Cluj, România. Informațiile au fost colectate într-un interval de 3 luni, martie-mai 2011, folosind un formular standardizat, și au fost evaluate prin raportare la criteriile de analiză specifice (Beers 2003, START-STOPP, PRISCUS), oferite de literatura de specialitate, folosind elemente de statistică descriptivă.

Rezultate: Au fost evaluați 91 de vârstnici, vârsta medie (\pm DS) de 80,77 (\pm 6,82) ani, 28 (31%) având \geq 85ani, iar 58 (64%) având un diagnostic de demență. S-au administrat în medie (\pm DS) 8,26 (\pm 3,52) medicamente, pacienții prezentând în medie 6 diagnostice (între 2-11). Au fost identificate în medie câte 2 (\pm 1,41) exemple de PPI pentru fiecare vârstnic, cu 117 (46,24%) exemple de PPI- nesigură, 60 (23,72%) exemple de PPI-sub-utilizarea terapiilor necesare, 41 (16,21%) exemple de PPI- absență a monitorizării, 35 (13,83%) exemple de PPI- supra-utilizarea unor terapii posibil ineficace. Cele mai frecvente subtipuri de PPI au fost: administrarea de AINS ca analgezie cronică în artroză (29,67%), sub-utilizarea terapiilor de prevenție a căderii (100%),

respectiv sub-utilizarea analgeziei (23,08%), supra- administrarea nootropelor (26,98%) și absența evaluării anuale a creatininemiei (30,77%).

Concluzii: Prin comparație cu alte studii similare, utilizarea anticolinergicilor, a benzodiazepinelor, a terapilor analgezice și a celor de prevenire a căderii a fost mai puțin evidentă; medicamentele cu indicație cardiovasculară, antidementialele și nootropele au fost mai frecvent indicate. Grupul studiat a fost expus riscurilor polimedicației. PTM identificate au sugerat necesitatea unei reevaluări periodice a terapiei vârstnicilor instituționalizați, cu instituirea unei abordări specific geriatrice. Confirmarea acestor date implică realizarea unor studii de dimensiuni mai mari.

Studiul 4. Aspecte specifice în gestionarea durerii pacientului vârstnic tratat în ambulator sau instituționalizat - studiu comparativ

Obiectiv: stabilirea particularităților abordării terapeutice a durerii în cazul vârstnicilor români, evaluând în paralel două grupuri provenind din medii de îngrijire diferite: ambulator și un centru de îngrijire.

Metodologie: Au fost analizate comparativ două seturi de date: prescripțiile eliberate din două farmacii comunitare din Cluj-Napoca și dosarele medicale ale vârstnicilor instituționalizați într-un centru urban de îngrijire, informațiile fiind colectate în aceeași perioadă, februarie 2011. S-au notat medicamentele recomandate pe diagnostice corespunzătoare unor patologii asociate cu diverse tipuri de durere (nociceptivă, neuropată, asociată unor tumori), iar terapia analgezică a fost analizată aplicând ghiduri locale în vigoare și literatură specifică.

Rezultate: Din cele 1004 prescripții eliberate din cele 2 farmacii, 345 (34,36%) au fost destinate vârstnicilor, vârsta medie (\pm DS) a fost de $74,8 \pm 6,24$ ani, iar prescripțiile aveau în medie (\pm DS), $3,22 \pm 1,80$ medicamente. În azil, au fost evaluați 91 de vârstnici cu vârsta medie (\pm DS) de $80,81 \pm 6,84$ ani, 58 (64%) dintre ei având un diagnostic de demență de diverse etiologii. Pacienții au primit în medie (\pm DS) câte $7,13 (\pm 2,48)$ medicamente. Din cele 345 de prescripții, 34 (9,85%) au prezentat AINS, 17 (4,93%) au prezentat gabapentin, acid thioctic sau combinații de vitamine B, indicate în durere neuropată, iar 9 (2,61%) au avut tramadol cu sau fără paracetamol ori dihidrocodeina recomandate în dureri diverse, inclusiv canceroase. Din cei 91 de vârstnici instituționalizați, 31 (34,06%) au prezentat AINS recomandate pentru managementul durerii artrozice, 4,40% (4) au primit acid thioctic sau combinații de vitamine B, indicate în durere neuropată, iar 2 (2,20%) au avut tramadol. 85,30% dintre prescripțiile cu AINS eliberate în ambulator, au asociat un tratament concomitent pentru diverse patologii cardiovasculare, iar în azil, 23,08% (21 din 91 vârstnici) aveau menționat un sindrom dureros persistent în fișa medicală, negestionat prin administrare de terapie analgezică.

Concluzii: AINS au fost cea mai frecventă terapie analgezică recomandată în managementul durerii artrozice, cu o frecvență a prescrierii de aproximativ trei ori mai mare în cazul vârstnicilor din azil și potențial asociată cu o serie de PTM de siguranță. Recomandarea altor terapii analgezice a putut fi asociată cu PTM potențiale de eficacitate, prin subdozare sau prin sub-utilizare.

CONCLUZII GENERALE

Particularitățile abordării terapiei vârstnicilor români au fost identificate prin analiza unor baze de date provenind din medii diferite de îngrijire (ambulator și azil), prin aplicarea simultană a mai multor instrumente validate de evaluare a terapiei geriatrice.

Analiza prescripțiilor eliberate vârstnicilor tratați în ambulator, a identificat o frecvență a recomandării de MPI- nesigure de 17,27%, respectiv de 14,12% pentru contextele asociate cu sub- utilizarea unor medicamente necesare. Populația instituționalizată a fost expusă riscurilor polimedației prin administrarea zilnică a unui număr de 8 medicamente, cu 69,23% dintre vârstnicii acestui grup prezentând diverse tipuri de PPI-nesigură. Specifice pentru vârstnicii tratați în ambulator au fost administrarea unor terapii care impun necesitatea unei monitorizări intensive a siguranței utilizării lor, în timp ce în azil, au fost frecvent administrate terapiile psihotrope, antidemențialele și nootrope.

Tipurile de PPI regăsite în ambele medii de îngrijire s-au referit la utilizarea AINS ca terapie analgezică administrată cronic în artroză, în prezența unui risc cardiovascular sau renal (21,62% în ambulator față de 29,67% în azil), la administrarea unor doze zilnice de digoxin mai mari decât cele recomandate ca sigure și eficiente în managementul insuficienței cardiace (12,16% în ambulator față de 14,29% în azil), la o administrare puțin frecventă a medicamentelor cu efecte anticolinergice (față de preponderența acestor itemi în toate criteriile de analiză folosite), la o sub-utilizare a terapiilor cardiovasculare profilactice, respectiv a terapiilor analgezice (31,40% în ambulator și 23,08% în azil).

Ca model de implicare a farmacistului, a fost aplicat un algoritm validat de intervenție, integrând cunoștințe specifice de farmacoterapie geriatrică și urmărind identificarea și ierarhizarea PTM, urmate de propunerea de soluții și de monitorizarea implementării lor. Aplicarea algoritmului pe 2 vârstnice provenind din medii diferite de îngrijire a demonstrat că intervenția farmacistului poate conduce la implementarea unora dintre soluțiile propuse, doar prin colaborare cu echipa multidisciplinară.

Controlul durerii, un sindrom geriatric frecvent, a fost analizat în paralel, pentru vârstnici provenind din două medii de îngrijire: ambulator și azil. Durerea artrozică a fost cel mai prevalent subtip, iar gestionarea ei s-a realizat cel mai frecvent prin recomandarea de AINS, pentru 9,85%, respectiv 34,06% dintre vârstnici. Au fost identificate o serie de PTM potențiale de siguranță, solicitând necesitatea unei monitorizări suplimentare.

PTM potențiale identificate în aceste studii necesită confirmare prin realizarea unor investigații de dimensiuni mai mari, care să permită identificarea unor predictorii ai riscului pentru utilizarea unor MPI, validați pe populația locală. Totodată, ele atrag atenția asupra necesității reducerii riscurilor asociate utilizării medicamentelor la pacienții vârstnici români, prin creșterea relevanței farmacistului ca profesionist în cadrul echipei interdisciplinare implicate în asistența acestei categorii de pacienți.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Analiza schemelor terapeutice ale vârstnicilor români, provenind din două medii de îngrijire (ambulator și azil) s-a făcut prin considerarea simultană a mai multor criterii de actualitate, de evaluare a terapiei vârstnicului, propuse în literatura de specialitate. S-a crescut astfel probabilitatea identificării unor PTM potențiale, specifice contextului local de utilizare a medicamentului. A fost totodată verificată aplicabilitatea acestor criterii pe caracteristicile de administrare a medicamentelor la vârstnicii români prin considerarea disponibilității lor pe piața din România.

Este una dintre primele teze care urmăresc această direcție de activitate a farmacistului român, propunând totodată un algoritm de lucru implementabil în practică, în vederea facilitării integrării farmacistului în echipa interdisciplinară implicată în asistența de sănătate a pacientului geriatric.

Studiile incluse în teză au un caracter preponderent observațional, dar concluziile lor argumentează necesitatea unor studii intervenționale de evaluare a gradului de acceptare și de implementare a recomandărilor farmacistului, făcute în vederea optimizării terapiei vârstnicului. Totodată, pentru facilitarea

unei intervenții de rutină a farmacistului în optimizarea terapiei vârstnicilor, este necesară realizarea unor instrumente de lucru adaptate contextului local de utilizare a medicamentului.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Pharmacist's contribution to the optimization of the elderly patient's pharmacotherapy

PhD student **Daniela – Petruța Primejdie**

PhD Supervisor **Professor Marius Traian Bojiță, PhD**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF THE ART	
1. The elderly patient. Characteristics of the therapeutic approach	17
1.1. Physiopathological characteristics	17
1.2. Geriatric syndromes, evaluation of functionality and of the degree of comorbidity	21
2. Drug- related problems. Potential inappropriate medications	26
3. Validated criteria for the initiation and evaluation of the elderly pharmacotherapy	30
3.1. Type of criteria	30
3.2. Criteria use in practice: association with clinical results and prevalence studies of inappropriate medication use	32
4. Pharmacist's interventions for the optimization of the elderly patient's pharmacotherapy	34
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis and objectives	41
2. General methodology	42
3. Study I – Potential inappropriate medication use among the community- dwelling elderly – a descriptive study	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	45
3.3. Material and Method	46
3.4. Results	47
3.5. Discussion	54
3.6. Conclusion	61
4. Study II - Application of a systematic pharmaceutical-care approach intended for the optimization of the elderly patients medications use	63
4.1. Introduction	63
4.2. Work hypothesis	63
4.3. Material and Method	64
4.4. Results	66
4.5. Discussion	75
4.6. Conclusion	80
5. Study III- Medication use characteristics among Romanian nursing-home residents	81
5.1. Introduction	81
5.2. Work hypothesis	81
5.3. Material and Method	81
5.4. Results	83
5.5. Discussion	89
5.6. Conclusion	94
6. Study IV- Pain management in the community-dwelling and nursing- home elderly – a comparative study	97
6.1. Introduction	97
6.2. Work hypothesis	97
6.3. Material and Method	98

6.4. Results	98
6.5. Discussion	100
6.6. Conclusion	104
7. General conclusions	105
8. Originality and innovative contributions	107
REFERENCES	108
ANNEXES	132

KEY- WORDS: pharmacist's intervention, pharmaceutical care, elderly, geriatric syndromes, drug-related problems, potential inappropriate medications, medication underuse, medication overuse, multidisciplinary care-team.

INTRODUCTION

The elderly population represent a subgroup associated with a global demographic expansion and characterized by a series of multi-system physiological changes. The latter favor complex and specific pathologies, that can reduce the patient's degree of functional dependence. Polymedication and the use of therapies often insufficiently tested on the elderly, favor the existence of drug-related problems (DRP). In this context, the administration of potentially unsafe or inefficacious medications, represents a major and frequent health-care related challenge, independently of the elderly environment of care. Therefore, the use of potential inappropriate medications (PIM) can become a risk factor for DRP and unwanted outcomes such as side-effects, hospitalization and emergency- department visits; the reported prevalence of this phenomenon is variably described in the international literature.

The need for studies aiming for the analysis of the elderly pharmacotherapy is justified, taking into consideration this demographic and epidemiologic context, which implies the need for maintaining functionality and reducing health-care associated costs; in part, these can be achieved through a safe and efficacious medication use. Information on the medication use patterns specific to the Romanian elderly is not available. It would be needed to establish comparisons with various elderly populations residing in different environments of care, which have already been characterized world-wide. Secondly, it could allow for the identification of targeted directions for the potential optimization of the elderly pharmacotherapy through nationally promoted recommendations, in the context of an interdisciplinary approach.

Accordingly, the aims of this thesis were to identify the specific aspects of the elderly medication use, either community- dwelling or institutionalized, to compare the results with those published from other health-care systems, to verify to what extent, the approaches conceived for the medication review of the elderly patients and validated on different health-care environments, could be locally implemented through the pharmacist's active involvement.

The evaluation of the drug use characteristics of the elderly population, considered the treatment algorithms available for the management of frequent pathologies or geriatric syndromes and the pharmacist's access to the patient's clinical information. More specifically, it involved the use of 5 types of explicit criteria (Beers 2003, Beers 2012, START, STOPP, PRISCUS) and one implicit tool (MAI) meant to identify potential DRP among the local population; these instruments are available in the geriatric literature and were validated through studies conducted in different environments of elderly care. The PIM identified were analyzed according to their subtype: misuse-PIM (increased risk for side-effects and interactions), underuse-PIM (lack

of potentially necessary therapies) or overuse (administration of medications of unproven benefit in this population). The data was analyzed using descriptive statistics.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study I – Potential inappropriate medication use among the community- dwelling elderly – a descriptive study

Aims: to establish the relevance for the analysis of the Romanian elderly pharmacotherapy of the criteria included in three explicit sets of geriatric therapy evaluation; to identify the most frequent PIM specific to a community- dwelling elderly sample.

Methodology: The relevance for the local geriatric practice of the items included in the Beers 2003, STOPP and START criteria, was checked considering their local availability and patterns of use. In the retrospective and exploratory study, the reimbursed prescriptions delivered to the elderly patients attending a community pharmacy in Cluj-Napoca, during a 5 months interval (September 2009- January 2010) were analyzed. The analysis used published recommendations pertaining to the specific approach of geriatric conditions, the three sets of criteria previously identified as relevant and 4 applicable items from the MAI instrument (indication, drug- drug interaction or drug-disease interaction, dose appropriateness).

Results: 41.66% of the Beers 2003 criteria and all but 7 of the STOPP criteria medications could be used in the misuse-PIM analysis, considering the local availability of the medications involved. 857 (49.91%) of a total of 1717 prescriptions were delivered to the elderly, for chronic or acute conditions. The average age was 75 years old (65 to 100) and the average number of medications monthly prescribed was 4.10 (1 to 12). 148 (17.27%) of the prescriptions presented misuse-PIM: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (32 prescriptions, 21.62%), *Ginkgo biloba* standardized extract (24 prescriptions, 16.21%), zolpidem or zopiclone (23 prescriptions, 15.54%), multiple blockade of the renin- angiotensin-aldosterone system (19 prescriptions, 12.83%), digoxin (18 prescriptions, 12.16%), amiodarone (15 prescriptions, 10.13%). 68 (7.93%) of the elderly's prescriptions indicated the underuse of prophylactic cardiovascular therapies and 38 (4.43%) of the prescriptions with analgesic therapies, suggested a possible insufficient pain control through under-dosing.

Conclusion: The misuse-PIM identified in this sample can favor frailty, cognitive impairment, malnutrition and falls and the additional morbidity associated to the underuse of cardiovascular evidence-based confirmed therapies and of efficient analgesia favor frailty, falls and sleep disturbances. Periodic reevaluation of the elderly pharmacotherapy was needed.

Study II. Application of a systematic pharmaceutical-care approach intended for the optimization of the elderly patients medication use

Aims: to apply a structured pharmaceutical-care approach conceived as the basis for the medication review activity on a hospitalized elderly in the *Geriatric Ward of the Royal Victoria Hospital* from the *McGill University Health Centre* in Montréal, Québec, Canada; to test if the same approach could be used to optimize the therapy of an elderly patient institutionalized in an urban nursing-home in Cluj-Napoca, Romania, through the identification of potential DRP.

Methodology: The 6 steps of the pharmaceutical care approach were applied on two patients with a similar degree of disease- burden complexity (assessed with the *Chronic Disease Score*, CDS), receiving care in these different health-care environments: a Canadian geriatric ward and a Romanian urban nursing-home. The same pharmacist suggested solutions for the resolution of each of the identified DRP, using specific

published geriatric pharmacotherapy recommendations. The number of the identified DRP and the degree of acceptance from the care- team of the pharmacists' solutions were noted for each patient.

Results: The pharmacist found 6 active DRP for the hospitalized patient (72 year-old, 3 geriatric syndromes, CDS 9) and 7 potential ones for the nursing-home resident (79 year-old, 3 geriatric syndromes, CDS 8, 14 daily medications suggesting polymedication); the DRP involved misuse, underuse and overuse of medications. The therapy changes suggested by the pharmacist were implemented only for the hospitalized patient, through collaboration with the health- care team. For the nursing- home resident, the pharmacist identified the need for additional 6 medications and safety and efficacy arguments to cease 7 initial therapies, simplifying the therapeutic daily schedule (from 24 daily doses to 15).

Conclusion: The pharmacist's potential contribution to the optimization of the Romanian elderly patients' pharmacotherapy needs further exploration, as potential DRP specific for this population, were easily identified. The presented structured model of pharmaceutical care approach could be used to optimize the elderly pharmacotherapy. Its dissemination and use could be encouraged along with the enhancement of pharmacotherapy information and care- team collaboration skills.

Study III. Medication use characteristics among Romanian nursing-home residents - a descriptive study

Aim: to identify the main potential inappropriate prescribing (PIP) instances in a sample of Romanian elderly nursing- home residents, concerning prevalence and subtypes.

Methodology: In this retrospective, observational, pilot study, the medical information available for a group of elderly residents in an urban nursing-home in Cluj County, Romania was reviewed. The information was collected during a 3 months interval, March-May 2011 using a standardized formulary and it was analyzed using 4 explicit PIP evaluation tools (Beers 2003, START-STOPP, PRISCUS), published geriatric pharmacotherapy recommendations and descriptive statistics.

Results: 91 residents were evaluated; mean age (mean \pm SD) was 80.77 ± 6.82 (years), 28 (31%) were ≥ 85 years old and 58 (64%) had dementia. The median number of diagnoses was 6 (range 2-11) and the mean number (\pm SD) of daily medications was $8.26 (\pm 3.52)$. An estimated mean (\pm SD) of 2 (± 1.41) PIP per resident was identified, with 117 (46.24%) misuse- PIP, 60 (23.72%) underuse- PIP, 41 (16.21%) lack of monitoring- PIP and 35 (13.83%) overuse- PIP. The most frequent PIP subtypes were the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as chronic analgesic treatment in osteoarthritis (29.67%), underuse of fall prevention (100%) and analgesic therapies (23.08%), overuse of nootropic medications (26.98%) and lack of annual creatinine assessment (30.77%).

Conclusion: Differences from other similar research pertain to a lower use of anticholinergics, benzodiazepines, analgesic and of fall preventive therapies and to a higher use of cardiovascular, dementia medications and nootropics. The studied population was exposed to the risks of polypharmacy. A more geriatric- oriented care seemed to be necessary, but larger studies are needed to confirm these findings.

Study IV. Pain management in the community-dwelling and nursing- home elderly - a comparative study

Aim: to characterise the pain management strategies implemented for the Romanian elderly, considering two different environments of care: ambulatory and institutionalized.

Methodology: two sets of data were analyzed: the prescriptions delivered from two community pharmacies in Cluj-Napoca and the medical charts of the elderly residing in a local nursing-home, in Cluj County. The information was collected in February 2011. The medication recommended for diagnoses corresponding to pathologies associated with various pain sub-types (nociceptive, neuropathic, and cancerous) was analyzed using specific literature and locally adopted guidelines for the management of pain.

Results: 1004 prescriptions were delivered from the two pharmacies during the study period. 345 (34.36%) prescriptions were intended for the elderly patients. Their mean age (\pm SD) was 74.8 \pm 6.24 years old, and each prescription had on average (\pm SD) 3.22 \pm 1.80 drugs. In the nursing-home, 91 elderly were evaluated. Their mean age (\pm SD) was 80.81 \pm 6.84 years old, 58 (64%) had a dementia diagnosis; the residents had on average (\pm SD) 7.13 (\pm 2.48) drugs on their daily schedule. Among the 345 prescriptions, NSAIDs were prescribed on 34 (9.85%); gabapentin, thioctic acid and various vitamin B combinations were recommended to 17 (4.93%) patients, while tramadol with or without paracetamol, and dihydrocodeine were recommended to 9 (2.61%) of the ambulatory elderly. NSAIDs were recommended to 31 (34.06%) institutionalized elderly; thioctic acid and various vitamin B combinations were recommended to 4 (4.40%) of the cases associated with a neuropathic pain indication, while tramadol was recommended to 2 (2.20%) of them. 85.30% of the NSAIDs prescriptions had a simultaneous cardiovascular treatment, while 23.08% of the nursing-home residents had an untreated pain syndrome mentioned in their medical chart.

Conclusion: NSAIDs were the most frequent analgesic therapy recommended for the management of arthritic pain, with a triple rate of recommendation for the nursing-home residents compared to the community-dwelling group and potentially associated with safety-DRP. The use of other analgesic treatments was associated with potential efficacy – DRP, as they were underused and under-dosed.

GENERAL CONCLUSIONS

The characteristics of the medication use among the samples of Romanian elderly included in these studies, coming from different environments of care (community-dwelling and institutionalized) were analyzed for the first time using several validated instruments for the evaluation of the geriatric pharmacotherapy.

On the prescriptions delivered to the community-dwelling elderly, we found a 17.27% incidence for the recommendation of misuse-PIM, and a 14.12% incidence of the contexts possibly associated with the under-use of necessary medications. The nursing-home population was exposed to the risks of poly medication, through the daily use of 8 drugs, while 69.23% of the residents presented several types of misuse-PIM. Specific for the community-dwelling elderly were the use of therapies necessitating an intensive clinical surveillance, while the psychotropic, anti-dementia and nootropic medications were highly used in the nursing-home.

The similar PIP found in the two environments of care, referred to the use of NSAIDs as chronic analgesics in osteoarthritis, in the presence of a renal or cardiovascular risk factor (21.62% in the community and 29.67% in the nursing-home), to the use of higher daily doses of digoxin than those recommended as safe in the management of heart failure (12.16% in the community and 14.29% in the nursing-home), to a less frequent use of anticholinergics (compared to similar international studies), to an under-use of prophylactic cardiovascular therapies or of that of analgesics (31.40% in the community and 23.08% in the nursing-home).

As a model for pharmacist involvement, we applied a validated algorithm for pharmacist's intervention, using specific principles of geriatric pharmacotherapy and aiming for the identification and resolution of DRP, followed by the evaluation of their implementation. The algorithm was applied on the

clinical information available for two elderly patients cared for in two different environments; it proved that the pharmacist's intervention can facilitate the implementation of the suggested solutions only through multidisciplinary collaboration.

The management of various pain associated conditions was analyzed using two parallel samples, corresponding to community-dwelling and institutionalized elderly. Arthritic pain was the most prevalent subtype, while NSAIDs were the therapeutic class the most frequently recommended, for 9.85% and 34.06% of the respective subgroups. Several potential DRP of the safety subtype suggested the need of a supplementary monitoring activity.

The potential DRP identified in these studies need confirmation through the realization of larger scale studies. They could facilitate the identification of potential predictors of the risks associated with the use of PIP, validated in the context of the local patterns of medication use. Furthermore, these observational studies reinforce the need of a more visible role of the pharmacist as an active professional in the interdisciplinary team, involved in the care of the elderly.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS

This paper analysed the medication regimens administered to the elderly population cared for in two different living environments in Romania (community and nursing- home). The analyses used several sets of criteria available in the literature, validated for the initiation and evaluation of the elderly patient's pharmacotherapy. This methodology made possible to better capture the potential DRP specific to the local context of medication use, while testing the individual applicability of these internationally published criteria.

It represents one of the first doctoral theses aiming to promote this type of activities for the Romanian pharmacist. It also proposes a structured pharmaceutical care approach, that could be implemented in practice, aiming to facilitate the pharmacist's integration in the interdisciplinary team involved in the care of the elderly patient.

The studies included in this paper have an observational character, but their conclusions argument the need for interventional studies that could evaluate the degree of acceptance and implementation of the pharmacist's recommendations aiming for the optimization of the elderly pharmacotherapy. To this end, the pharmacist would need therapy evaluation tools adapted to the local context of medication use.