

14 介護施設の医療

検索Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、nursing homes、care homes、long-term care、adverse drug events、ADES、potentially inappropriate medication use、PIM、Beers criteria、polypharmacy、STOPP criteria、START criteria

サマリー

1 CQ：介護施設において、薬物有害事象予防のために特に注意を要する点および薬剤は何か？

介護施設では、多剤投与が高齢者に適切でない薬物の使用(potentially inappropriate medication : PIM)の処方および薬物有害事象に関連する。介護施設における代表的なPIMとしては向精神薬(抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬、三環系抗うつ薬など)が挙げられる。これらは不穏・徘徊・尿失禁・転倒・便秘のリスクを増大させるため、使用を控える。

- 定型的抗精神病薬は強い鎮静効果と抗ドバミン作用により転倒・誤嚥のリスクが高くなるため可能な限り使用を控える。(エビデンスの質:高、推奨度:強)
- ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬には耐性や筋弛緩作用などがあるため可能な限り使用を避け、使用する場合も最低必要量をできるだけ短期間使用に限る。(エビデンスの質:高、推奨度:強)
- 三環系抗うつ薬は可能な限り使用を控え、新たな処方は行わない。(エビデンスの質:高、推奨度:強)

2 CQ：介護施設において薬物有害事象の頻度が高い薬剤はどれか？

介護施設において薬物有害事象の頻度が高い薬剤は、利尿薬、抗精神病薬、NSAIDsである。いずれも汎用性の高い薬剤であるが、利尿薬は低用量の使用にとどめ、適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う(抗精神病薬は前述。NSAIDsは後述)。(エビデンスの質:中、推奨度:強)

3 CQ：介護施設において重篤な薬物有害事象をきたす薬剤はどれか？

施設入所者の薬物有害事象関連の入院および関連死に関与するのは、NSAIDs、ジゴキシン、血糖降下薬、抗精神病薬である。

- a. NSAIDsは常用するべきではなく、短期間または低用量の使用にとどめる。なるべく選択的COX阻害薬を使用するかPPIを併用する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)
- b. ジゴキシンは治療効果域(therapeutic window)が狭い薬剤であり、血中濃度や心電図による定期的な管理(モニタリング)が難しい場合には中止を考慮する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)
- c. クロルプロパミド、アセトヘキサミドなど第一世代SU薬およびグリベンクラミドは低血糖のリスクが高く、介護施設ではモニタリングが不十分になる可能性があり、使用するべきではない。(エビデンスの質：中、推奨度：高)

4 CQ：病院から介護施設へ入所する際の薬物有害事象に関する薬剤はどれか？

病院から施設入所する際にしばしば薬物有害事象が起こる。抗精神病薬、インスリン、心血管系薬剤の中止・変更に伴う薬物有害事象が報告されている。施設間の正確な薬剤情報伝達が必要である。(エビデンスの質：弱、推奨度：強)

5 CQ：介護施設の薬剤有害事象を減らすのに有効な介入は何か？

- a. 多職種(かかりつけ医・老年専門医・薬剤師・施設スタッフ)によるケースカンファレンスはPIMを減らすので積極的に行う。(エビデンスの質：中、推奨度：強)
- b. 向精神薬使用と精神症状に対する非薬物的対処についてのスタッフ教育はPIM改善に効果がある。施設入所患者のBPSDは一過性である場合もあるため、休薬を試みるべきである。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当の場合 は無記載)	対象となる 患者群 [*] (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にし たガイド ライン または 文献
ジゴキシ ン	ジゴキシン	>0.125mg/ 日での使用	ジギタリス 中毒	0.125mg/日以下 に減量する。高齢者 では0.125mg/ 日以下でもジギタリ ス中毒のリスクがあ るため、血中濃度や心電 図によるモニターが難し い場合には中止を考 慮する	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [4]

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の場合 は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にし たガイ ド ライン または 文献
三環系 抗うつ薬	アミトリプチリン、 クロミプラミン、 イミプラミンなど すべての 三環系抗うつ薬		認知機能低 下、せん妄、 便秘、口腔 乾燥、起立 性低血圧、 排尿症状悪 化、尿閉	可能な限り使用を 控える	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [2] [5] [6] [7] [8] [9]
抗精神病 薬全般	定型抗精神病薬(ハ ロペリドール、ク ロルプロマジン、 レボメプロマジン など) 非定型抗精神病薬 (リスペリドン、オ ランザピン、 アリピプラゾール、 クエチアピン、ペ ロスピロンなど)	認知症患者全 般	錐体外路症 状、過鎮静、 認知機能低 下、脳血管 傷害と死亡 率の上昇。 非定型抗精 神病薬には 血糖値上昇 のリスク	定型抗精神病薬の 使用はできるだけ 控える。 非定型抗精神病薬 は必要最小限の使 用にとどめる。 ブチロフェノン系 (ハロペリドールな ど)はバーキンソン 病に禁忌。オラン ザピン、クエチア ピンは糖尿病に禁 忌	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [2] [10] [11] [12] [13]
ベンゾジ アゼピン 系睡眠 薬・抗不 安薬	フルラゼパム、 ハロキサゾラム、 ジアゼパム、 トリアゾラム、 エチゾラムなど すべてのベンゾジ アゼピン系睡眠 薬・抗不安薬		過鎮静、認 知機能低 下、せん妄、 転倒・骨折、 運動機能低 下	長時間作用型は使 用すべきでない。 トリアゾラムは健 忘のリスクがあり 使用すべきでない。 ほかのベンゾジア ゼピン系も可能な 限り使用を控える。 使用する場合最低 必要量をできるだ け短期間使用に限 る	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [2] [14] [15] [16]
スルホニ ル尿素 (SU)薬	クロルプロパミド、 アセトヘキサミド、 グリベンクラミド、 グリメビリド		低血糖とそ れが遷延す るリスク	可能であれば使 用を控える。 代替薬として DPP-4阻害薬を考 慮	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [17] [18]

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の場合 は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用 ・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にし たガイ ドライ ンまたは 文献
NSAIDs			腎機能低 下、上部消 化管出血の リスク	1. 使用をなるべく 短期間にとどめ る 2. 中止困難例では 消化管の有害事 象の予防にプロ トンポンプ阻害 薬やミソプロス トールの併用を 考慮 3. 中止困難例では 消化管の有害事 象の予防に選択 的COX-2阻害 薬の使用を検討 (セレコキシブな ど) a. その場合も可 能な限り低用量を 使用 b. 消化管の有害事 象の予防にプロ トンポンプ阻害 薬の併用を考慮	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [2] [12] [13] [14] [15] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]
利尿薬	ループ利尿薬 フロセミドなど		腎機能低 下、起立性 低血圧、転 倒、電解質 異常	必要最小限の使 用にとどめ、循環血 漿量の減少が疑わ れる場合、中止ま たは減量を考慮す る。 適宜電解質・腎機 能のモニタリング を行う	エビデンス の質：中 推奨度：強	[17] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]
	アルドステロン拮 抗薬 スピロノラクトン、 エプレレノン		高K血症	適宜電解質・腎機 能のモニタリング を行う。特にK高 値、腎機能低下の 症例では少量の使 用にとどめる	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [17] [31] [36] [37] [38] [39] [40]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

開始を考慮するべき薬物のリスト

なし。

解説

介護施設では、しばしば適切でない薬物の投与(potentially inappropriate medication use; PIM)や薬物有害事象(adverse drug events; ADEs)が問題になる。なぜなら高齢者は薬物代謝が低下し、薬物療法の対象となる多くの慢性疾患を抱え、特に認知症を合併すればPIMやADEsの原因となる代表的な薬物である抗精神病薬を投与される可能性があるからである。また介護施設はその性質上、長期の入所患者の医療および介護を限られた予算とスタッフの中で行わなければならない^[41]。これらはADEsへの対処の遅れ(ADEsの症状が非特異的であったり、患者の自覚症状が明確でなかったり、訴えが十分に伝わらなかったりすることによる)につながり、ときに命に関わるような重大な影響を及ぼす。特に認知症患者では認知症リハビリテーション等の非薬物療法の可能性を探りつつ、薬物療法を行う場合も多職種が連携し、PIMやADEsを減らす試みが必要である。

そこで、「介護施設の医療」領域では、「介護施設」、「高齢者」に加え、個々の疾患ではなく「PIM」、「ADEs」に焦点を当て系統的レビューを行い、その内容を以下に解説する。

Beersらは、1991年PIMに関する基準(Beers基準)を提唱し、PIMのリストを掲げた。彼らは介護施設に入所する1,106名の薬剤投与状況を調査し、平均投与7.2種類の処方を受けていること、また患者の40%が少なくとも1種類の、10%が2種類以上のPIMがあると報告した^[42]。Beers基準を用いた欧米の介護施設におけるPIMの頻度は15～70%と幅がある。PIMに関する要因としてまず、多剤投与(polypharmacy)が挙げられる^[43]。Dhallらの介護施設入所者44,562名の検討では、薬剤が多くなるほどPIMが増加し、9種類以上の薬剤を服用する群は1～3剤の服用群に比べ、3.5倍であったと報告している。介護施設のPIMには精神症状に対する薬剤が多く含まれることが特徴であり、抗精神病薬・三環系抗うつ薬・長期作用型のベンゾジアゼピンなどが多く研究でPIMとして挙げられている。ADEsとの関連も多く報告され、不穏・徘徊・尿失禁・転倒・便秘リスクを増大させる^[36]。PIMに関する患者側の要因としては、女性・80歳未満・長期入所・低学歴・合併症の数を指摘している。一方、施設側の要因として、ベッド数が多いこと、登録看護師対患者比率が低いこと、看護スタッフの入れ替わりが多いことなどが報告されている^[44]。また、介護施設において多剤投与はADEsのほか、薬剤相互作用(drug-drug interactions; DDIs)による副作用の発生により、施設利用中の入院と関係するほか、転倒・骨折、死亡との関連が報告されている^[45]。

介護施設者のADEsのリスク因子は、施設の新しい入所、定期服用薬剤が5剤以上、抗菌薬、抗精神病薬、抗うつ薬である^[9]。ADEsで最も多かったのが、精神神経系で115例(28.0%)、52例(12.7%)が転倒、49例(12.0%)がアレルギー反応、46例(11.2%)が消化器系、44例(10.7%)が出血、43例(10.5%)が錐体外路症状である。なかでも、ADEsをきたす薬剤として利尿薬、抗精神病薬、NSAIDsが挙げられる^[17]。Cooperらはナーシングホームの利用者のADEsを4年にわたり調査し、332名のうち217名に444件のADEsがあったと報告している。この研究では患者1人当たりのADEs発生は1.9+/-1.3件で、ADEsを有した患者では平均服用薬剤は7.8+/-2.6剤に対して、ADEsのみられなかった群では3.3+/-1.3剤であったと報告している。ADEsの関係する臓器は心血管系が188件、中枢神経系が129件、消化器系が82件など、薬剤

相互作用に関する事象は34名、39件で、抗うつ薬で22件、降圧剤で5件などであったと報告している。

また、ADEsにより入院および関連死に関与するような重篤な事象につながる薬剤は、NSAIDs、抗精神病薬、ジゴキシン、血糖降下薬、である。Cooperらは同じコホートで332名の患者のうち52名(15.7%)、64のADE関連の入院があり、最も多かったイベントはNSAIDsによるもので30事象であった^[19]。ADEs関連の死亡は4名であり、2名はインスリンによる低血糖が、β遮断薬の併用により副作用の症状がマスクされていた例。また、1名はジゴキシン中毒で血中レベルが8.8nmol/Lに上昇していた。4例目はADEsが死亡の直接原因ではないものの、抗精神病薬関連の骨折後に死亡した症例であった。その他、抗精神病薬投与による骨折(14例)、ジゴキシン中毒(5例)、インスリン低血糖(4例)の重篤な事象を報告している。介護施設入所者の糖尿病治療で経口血糖降下薬投与は、特にモニタリングが不十分になる可能性があるため、クロルプロパミド、アセトヘキサミドなど第一世代SU薬およびグリベンクラミドは使用を避けるべきである。

その他、病院から介護施設へ入所する際にADEsが生じることがある。抗精神病薬、インスリン、心血管系薬剤の中止・変更に伴うADEsが報告されている^[46]。Boockvarらはナーシングホームから医療機関に入院し、再びナーシングホームに戻った71入院のうち、薬剤変更に伴うADEsは14例(20%)であった。薬剤変更320事例のうちの14例に当たり、ADEリスクは4.4% (95% CI: 2.5 – 7.4%) であったとしている。これは通常の施設入所者のADEs発生率より高い頻度である(Gurwitzらの28,839名の施設入所者の検討では100人当たり月1.89ADEs^[47])。その内訳は精神神経系薬剤の変更に関わるもののが4ADEs、2例がそれぞれ心血管系薬剤とインスリン、コルヒチンであった。

PIMの問題に対し、さまざまな介入研究が報告されている。まず、介護施設入所者の薬剤見直しの提言である。システムティックレビューによれば、薬剤有害事象、入院、致死率に対する改善作用はないが、主治医の薬剤処方変更につながり薬剤費用低減効果があるとしている^[48]。例えば、Trygstadらの研究では、薬剤見直しの提言に対し、医師は件数の59.8%に同意し、薬剤費用も減少したと報告している^[49]。しかしCrottyらは、この提言のみでは患者の健康状態の改善につながる証拠はなかったとしている^[50]。

一方、多職種(かかりつけ医・老年専門医・薬剤師・施設スタッフ)によるケースカンファレンスは、PIMを減らす可能性がある^[51]。また、向精神薬使用と精神症状に対する非薬物的対処についてのスタッフ教育は、PIM改善に効果がある。システムティックレビュー^[52]によれば、スタッフ教育による影響を調べた8研究のうち6研究で処方の質が改善した。抗精神病薬に関して心理学的および社会学的方法のケアの方法の訓練による効果を検討した結果、抗精神病薬の使用数、量、使用日数が減少した。また、睡眠薬に関して薬剤師主導の教育プログラムを行ったところ、睡眠薬の使用頻度は24%と変化がなかったものの、ベンゾジアゼピン系薬剤の割合が81%から40%に、長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤の割合が62%から22%に減少し、短時間作用型の睡眠薬(ゾピクロン、ソルピデム)に切り替えられて(9%から53%)いた。また21時前に睡眠薬を飲む例が減少した^[53]。

また、施設入所患者のBPSDに対しては、薬物療法に頼るだけでなく非薬物療法がPIM

を防ぐ意味でも検討の余地がある。一般的には抗精神病薬は精神症状の悪化をきたさずに休薬可能である^[54]。もっとも、以前、抗精神病薬で周辺症状に効果が認められた患者では、休薬により症状の再燃をきたす可能性があること、また重度の周辺症状を有する患者では抗精神病薬の継続に検討の余地があることに留意する。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [2] O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al: STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 2010; 1: 445-51.
- [3] Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
- [4] Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, et al: Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. *Can J Cardiol* 2005; 21(3): 281-6.
- [5] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine versus clomipramine in elderly patients with major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 13: 7-19.
- [6] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 754-62.
- [7] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1107-11.
- [8] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52(4): 248-55.
- [9] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1629-34.
- [10] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(3): 191-210.
- [11] Carson S, McDonagh MS, Peterson K: A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-61.
- [12] Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26(1): 10-28.
- [13] Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MÁ, et al: Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 69-84.
- [14] Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al: Sedative hypnotics in older people with insomnia: metaanalysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331 (7526): 1169.
- [15] Hsiao FY, Peng LN, Lin MH, et al: Dose-responsive effect of psychotropic drug use and subsequent dementia: a nationwide propensity score matched case-control study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 509-13.
- [16] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al: Association between Benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127836.
- [17] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(2): 194-7.
- [18] <http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf>
- [19] Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J* 1999; 92(5): 485-90.

- [20] Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al: Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310 (5):188-97.
- [21] Henry D, Page J, Whyte I, et al: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1): 85-90.
- [22] Simon LS, Basch CM, Young DY, et al: Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol* 1992; 31 (3): 163-8.
- [23] Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 488-96.
- [24] Juhlin T, Björkman S, Höglund P: Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (6): 1049-56.
- [25] Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, et al: Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001; 94(10): 512-4.
- [26] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000; 284(10): 1247-55.
- [27] Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(4): 241-9.
- [28] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9573): 1621-6.
- [29] Koch M, Dezi A, Tarquini M, et al: Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis* 2000; 32(2): 138-51.
- [30] Ahmed A, Young JB, Love TE, et al: A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 246-53.
- [31] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, et al: Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J* 2012; 163(3): 407-14, 414.e1.
- [32] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al: Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: a report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2012; 76: 1920-7.
- [33] Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al: Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 735-40.
- [34] Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al: Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 855-62.
- [35] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(7): 402-8.
- [36] Furniss L, Craig SK, Burns A: Medication use in nursing homes for elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(7): 433-9.
- [37] Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51.
- [38] Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. *J Card Fail* 2006; 12(3): 205-10.
- [39] Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al: Frequency and predictors of hyperkalemia in patients? 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012; 109(5): 693-8.
- [40] Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al: Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart

Failure(EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014; 7: 51-8.

- [41] van der Steen JT, Radbruch L, Hertogh CM, et al: White paper defining optimal palliative care in older people with dementia: a Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. *Palliat Med* 2014; 28: 197-209.
- [42] Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, et al: Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992; 117: 684-9.
- [43] Ruggiero C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, et al: Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs Aging* 2009; 26(Suppl 1): 15-30.
- [44] Dhall J, Larrat EP, Lapane KL: Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy* 2002; 22(1): 88-96.
- [45] Tamura BK, Bell CL, Inaba M, et al: Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med* 2012; 28(2): 217-36.
- [46] Boockvar K, Fishman E, Kyriacou CK, et al: Adverse events due to discontinuations in drug use and dose changes in patients transferred between acute and long-term care facilities. *Arch Intern Med* 2004; 164(5): 545-50.
- [47] Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al: Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109(2): 87-94.
- [48] Alldred DP, Raynor DK, Hughes C, et al: Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(2): CD009095.
- [49] Trygstad TK, Christensen D, Garmise J, et al: Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: results from the North Carolina polypharmacy initiative. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(7): 575-83.
- [50] Crotty M, Rowett D, Spurling L, et al: Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2(4): 257-64.
- [51] Crotty M, Halbert J, Rowett D, et al: An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing* 2004; 33 (6): 612-7.
- [52] Loganathan M, Singh S, Franklin BD, et al: Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing* 2011; 40(2): 150-162.
- [53] Eide E, Schjøtt J: Assessing the effects of an intervention by a pharmacist on prescribing and administration of hypnotics in nursing homes. *Pharm World Sci* 2001; 23: 227-31.
- [54] Declercq T, Petrovic M, Azermi M, et al: Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(3): CD007726.