

**Marlena Broncel**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Jakich leków należy unikać u pacjentów po 75. roku życia?

## Streszczenie

Celem skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii u pacjentów powyżej 75. roku życia jest: eliminacja lub zmniejszenie objawów, ograniczenie niepożądanych działań, poprawa jakości życia i w miarę możliwości jego wydłużenie. Wiek podeszły jest czynnikiem powodującym istotne zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków. Przyczynami są m.in. wzrost zawartości tkanki tłuszczowej, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin, pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy, wzrost aktywności układu sympatykomimetycznego, zmniejszenie wrażliwości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Warto stosować tylko niezbędne leki, o dużym współczynniku terapeutycznym, w odpowiednio dobranych dawkach.

## Słowa kluczowe

wiek podeszły, farmakoterapia, polipragmazja

## Wprowadzenie

Leczenie pacjentów w wieku podeszłym stanowi wyzwanie dla lekarza każdej specjalności. Ze względu na wielochorobowość i wielobjawowość znajomość zasad skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii jest niezmiernie ważna. Głównym celem postępowania terapeutycznego powinno być zapewnienie osobie w wieku podeszłym zdrowia i dobrej jakości życia, a w miarę możliwości przedłużenie życia.

Przyczynami niepowodzeń terapii są przede wszystkim: nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, niekorzystne interakcje lekowe, działania niepożądane, współistnienie chorób wątroby, nerek,

inercja lekarska. Wykazano, że ponad 20% przyjęć do szpitala to wynik polekowych działań niepożądanych, w tym w dużej mierze związanych z nieprawidłowym skojarzeniem preparatów [1–3]. Częstym zjawiskiem jest wielochorobowość, co pociąga za sobą konieczność stosowania polifarmakoterapii. W grupie wiekowej pomiędzy 55. a 65. rokiem życia odsetek chorych, u których stwierdza się powyżej 5 chorób współistniejących, wynosi ok. 13%, podczas gdy w grupie powyżej 75. roku życia sięga 39% [4]. Im więcej leków, tym wyższe ryzyko skutków ubocznych. W przypadku 2 leków ryzyko wynosi ok. 13%, przy 5 – 58%, a jeżeli pacjent przyjmuje co najmniej 8 preparatów, wzrasta do 82% [5].

Chory po przebytych zawale serca, z migotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa przyjmuje średnio 7–11 leków (leki przeciwłytowe, przeciwkrzepliwie,  $\beta$ -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny, leki moczopędne, antagoniści wapnia, metformina, leki przeciwbólowe, antagoniści receptora aldosteronu). W takim przypadku, aby ustalić optymalną farmakoterapię, należy rozważyć zastosowanie leków o korzystnych dla tego chorego parametrach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych, unikając preparatów zwiększających ryzyko niekorzystnych interakcji. Przed podjęciem ostatecznej decyzji co do rodzaju i dawki preparatów powinno się oceniać stopień wydolności wątroby (klasyfikacja według Childa-Pugha) oraz funkcję nerek – na podstawie stężenia kreatyniny i współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, obliczonego ze wzoru Cockrofta-Gaulta, szczególnie u pacjentów z niską masą ciała).

Ważnym warunkiem powodzenia terapii chorób przewlekłych w wieku podeszłym jest przestrzeganie zaleceń przez chorego i częstsze niż u osób młodszych monitorowanie przez lekarza bezpieczeństwa terapii. Niezmiernie trudno jest uzyskać zadowalającą *compliance* u chorych z zaburzeniami poznawczymi. Sama postać leku może być przyczyną niepowodzenia leczenia. Wraz z wiekiem dochodzi do upośledzenia funkcji narządów zmysłów [6]. Osłabienie wzroku uniemożliwia policzenie kropli, właściwe odczytanie nazwy preparatu, co ma znaczenie w przypadku stosowania leków o podobnych nazwach. Osłabienie słuchu sprzyja złemu rozumieniu zaleceń, a w wyniku zaburzeń sprawności manualnej osoba w podeszłym wieku może mieć trudności z dzieleniem tabletek, dawkowaniem kropli czy nawet wyjęciem leku z opakowania [7].

## Wpływ wieku na farmakokinetykę leków

### Wchłanianie

Wiek podeszły może w sposób istotny zmieniać farmakokinetykę i farmakodynamikę podawanych substancji leczniczych. Najsilniejszy wpływ wieku odnotowano na procesy dystrybucji i eliminacji leków, w najmniejszym zaś stopniu zmieniają się procesy wchłaniania z przewodu pokarmowego [8]. Pomimo że istotnie zwiększa się pH soku żołądkowego, zmniejsza się wydzielanie kwasu solnego, synteza trypsyny, a perystaltyka przewodu pokarmowego jest wolniejsza, to wchłanianie leków na zasadzie dyfuzji biernej nie ulega zmianie. Można

się jedynie spodziewać istotnych zmian na etapie wchłaniania w przypadku substancji aktywnie transportowanych przez ścianę jelit, np. witamin (głównie z grupy B: B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>), preparatów żelaza i wapnia [7].

### Dystrybucja

U osób w wieku podeszłym zwiększa się zawartość tkanki tłuszczowej i poziom  $\alpha$ -1 kwaśnej glikoproteiny, zmniejsza się zaś ilość wody całkowitej, perfuzja narządów, stężenie albumin. W związku ze zmniejszeniem całkowitej objętości wody z 60% masy ciała do ok. 45% następuje zmniejszenie objętości dystrybucyjnej (*Vd*) leków rozpuszczalnych w wodzie, co oznacza szybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia leków w surowicy, szybszy efekt terapeutyczny i jednocześnie wzrost ryzyka działań toksycznych. Do leków hydrofilnych zalicza się: aminoglikozydy, propranolol, atenolol, acebutolol, sotalol, teofilinę, digoksynę, morfinę, sole litu, hydrochlorotiazyd.

W przypadku leków lipofilnych następuje wzrost objętości dystrybucyjnej i tym samym zwiększa się ryzyko kumulacji oraz wydłuża okres półtrwania. Należy być ostrożnym przy stosowaniu wysokich dawek leków lipofilnych, takich jak: amiodaron, amitryptylina, dezypramina, diazepam, oksazepam, glutatymid, haloperidol, chlorpromazyna, werapamil, klometiazol [7].

Dystrybucja leków zależy od stopnia wiązania substancji leczniczej z białkami osocza. Wraz z wiekiem maleje stężenie albumin, a wzrasta poziom  $\alpha$ -1 kwaśnej glikoproteiny [7, 9]. Zmiany te nie mają większego znaczenia w przypadku leków słabo wiążących się z albuminami, jednak w przypadku leków wykazujących wysoki stopień powinowactwa do tych białek (co najmniej 90%) wiążą się z istotnymi klinicznie konsekwencjami (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, kwas walproinowy, leki przeciwpsychotyczne, warfaryna, acenokumarol, pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ, kwas acetylosalicylowy, propranolol). Wzrost poziomu wolnej frakcji leku może być przyczyną zwiększenia toksyczności i pojawienia się objawów niepożądanych. Należy szczególnie pamiętać o tym fakcie u osób w wieku podeszłym ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z niedobiałczeniem (niewydolność nerek, wątroby, serca, niektóre nowotwory). Zwiększenie ilości  $\alpha$ -1 kwaśnej glikoproteiny skutkuje zwiększeniem stopnia wiązania leków o odczynie zasadowym, takich jak: mianseryna,

imipramina, amitryptylina, chlorpromazyna, propranolol, i osłabieniem ich działania [9].

Procesy metabolizmu leków składają się z dwóch faz: I – utleniania, redukcji i hydrolizy przy współudziale enzymów wątrobowych układu mikrosomalnego cytochromu P-450, II – sprzęgania i acetylacji. Wraz z procesem starzenia się następuje zmniejszenie masy, ukrwienia wątroby oraz aktywności enzymów zaangażowanych w procesy I fazy. Powoduje to upośledzenie klirensu wątrobowego i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania takich leków, jak: barbiturany, pochodne benzodiazepiny, fenylobutazon, paracetamol, teofilina. Procesy metabolizmu II fazy nie ulegają istotnym zmianom [9]. Z tego powodu należy preferować stosowanie leków podlegających metabolizmowi w procesie sprzęgania bądź acetylacji, np. bezpieczniejszy od diazepamem będzie lorazepam [10]. Należy jednak pamiętać, że skojarzenie lorazepamem z pregabaliną może doprowadzić do niekorzystnej interakcji na poziomie wątrobowej koniugacji i wzrostu ryzyka sedacji i splątania u pacjenta w wieku podeszłym. Zmniejszona aktywność enzymów cytochromu P-450 może się przyczynić do wzrostu ryzyka działań niepożądanych po lekach będących substratami dla izoenzymu przy skojarzeniu z silnym inhibitorem. Na przykład połączenie fluoksetyny z metabolizowaną przez izoenzym CYP3A4 simwastatyną bądź atorwastatyną zwiększa w istotny sposób ryzyko rozwoju miopatii, rhabdomyolizy u chorych w wieku podeszłym [9]. Do silnych inhibitorów enzymów wątrobowych należą: azylowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antagoniści receptora H<sub>2</sub> (cymetydyna, ranitydyna), makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna), antagoniści wapnia (diltiazem, werapamil), inhibitory proteaz, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI – fluoksetyna, fluwoksamina), cyklosporyna, metronidazol, sok grejpfrutowy, alkohol w dużej jednorazowej dawce [7, 9]. Warto również pamiętać o induktorach wątrobowych enzymów mikrosomalnych, takich jak: dziurawiec zwyczajny, rifampicyna, fenytoina, deksametazon, barbiturany (fenobarbital, tiopentan), alkohol stosowany przewlekłe, karbamazepina, które w połączeniu z substratami w sposób istotny klinicznie osłabiają ich działanie. Na przykład w razie konieczności skojarzenia warfaryny z karbamazepiną należy unikać jednoczesnego podawania preparatów i zachować kilkugodzinny (4–5 godzin) odstęp pomiędzy przyjęciem leku przeciwkrzepliwego i przeciwpadaczkowego.

### Procesy wydalania

Wraz z wiekiem zmniejsza się przesączanie kłębuszkowe, klirens kreatyniny, cewkowe wydzielanie, reabsorpcja i w związku z tym następuje wydłużenie okresu półtrwania leków eliminowanych przez nerki, takich jak: oksazepam, risperidon, digoksyny, lit, amantadyna, klonidyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, metyldopa, blokery H<sub>2</sub> (cymetydyna, ranitydyna), leki moczopędne (furosemid, hydrochlorotiazyd, amilorid i triamteren), antybiotyki aminoglikozydowe (gentamycyna, kanamycyna, streptomycyna, tobramycyna, amikacyna), chinolony, wankomycyna, cefalosporyny, penicyliny, sulfonamidy, tetracykliny, jak również leków przeciwcukrzycowych (metformina) i NLPZ [12, 13]. Po osiągnięciu 50. roku życia funkcja nerek ulega pogorszeniu o ok. 10% na kolejną dekadę życia. Należy również pamiętać, że czynność nerek zależy od stopnia nawodnienia organizmu. Pacjenci w wieku podeszłym przyjmują z reguły mniej płynów, dlatego wartości GFR mogą się istotnie wahać. Ma to szczególne znaczenie u chorych z wyjściowym GFR oscylującym pomiędzy 30 a 40 ml/min. Wówczas zmniejszona podaż płynów w ciągu krótkiego czasu może w sposób drastyczny obniżyć GFR poniżej 30 ml/min, czego konsekwencją jest konieczność odstawienia niektórych preparatów (np. dabigatranu) bądź redukcja dawki (np. heparyny drobnocząsteczkowej, digoksyny, antybiotyków, głównie aminoglikozydów, wankomycyny, karbapenemów). W takich sytuacjach warto choremu zaproponować, o ile istnieje taka możliwość, leki o podobnym mechanizmie działania, ale o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych, np. zamiast dabigatranu, apiksaban lub rywaroksaban. Istnieje również możliwość oznaczenia stężenia niektórych leków we krwi, co ułatwia monitorowanie bezpieczeństwa terapii u chorych z upośledzoną czynnością nerek oraz umożliwia dobranie właściwej dawki. Odnosi się to głównie do antybiotyków (wankomycyna, aminoglikozydy), digoksyny, leków przeciwpadaczkowych, soli litu, teofiliny. Farmakoterapię w wieku podeszłym komplikują dodatkowo leki, które hamują lub konkurują o ten sam system transportu aktywnego w kanalikach nerkowych. Mogą one powodować zmniejszanie wydalania konkurencyjnego leku i tym samym zwiększać jego ilość w organizmie. Przykładem hamowania wydalania leku przez kanalik nerkowe jest nasilenie objawów toksycznych powodowanych przez metotreksat u pacjentów przyjmujących jednocześnie NLPZ. Należy też pamiętać o roli prostaglandyn

rozszerzających naczynia nerkowe, które wpływają na przepływ krwi przez nerki. Jeżeli dojdzie do zahamowania syntezy tych prostaglandyn pod wpływem NLPZ, może zmniejszyć się w istotny sposób wydalanie nerkowe innych leków, np. litu, i wzrosnąć ich stężenie we krwi.

### Wpływ wieku na farmakodynamikę leków

Różnice między osobami młodszymi i starszymi w aspekcie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii dotyczą nie tylko procesów farmakokinetycznych, lecz także farmakodynamicznych. Starzenie się prowadzi do zaniku komórek w obrębie hipokampa, zwiększenia wrażliwości receptorów dopaminergicznych, a zmniejszenia  $\beta$ -adrenolitycznych, obniżenia przewodnictwa cholinergicznego [7]. Tymi zmianami tłumaczy się zwiększoną wrażliwość chorych na leki o działaniu antycholinergicznym, częstsze występowanie objawów pozapiramidowych w trakcie stosowania leków psychotropowych oraz nieskuteczność małych dawek leków  $\beta$ -adrenolitycznych. Blokowanie receptorów muskarynowych kojarzone jest z licznymi działaniami niepożądanymi: zwolnieniem perystaltyki przewodu pokarmowego, przyspieszeniem czynności serca, suchością błon śluzowych oraz zaburzeniami świadomości o charakterze majaczenia. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że stosowanie leków o działaniu cholinolitycznym wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń pamięci i otępienia. Wiele publikacji wskazuje na korelację między stosowaniem antycholinergików (np. leki przeciwhistaminowe, difenhydramina, oksybutynina, tolterodyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD, butylobromek hioscyny, neuroleptyki fenotiazynowe) a otępieniem. Silne działanie cholinolityczne wykazuje petydyna. Wiele leków dostępnych bez recepty z powodu zawartości substancji o działaniu antycholinergicznym może wywołać u osób starszych objawy psychotyczne. Przykładami są preparaty na przeziębienie z chlorfeniraminą, przeciwkaszlowe z kodeiną i dekstrometorfaniem, przeciwwymiotne z difenhydraminą, przeciwhistaminowe, NLPZ [14]. Dodatkowo niektóre z omawianych substancji leczniczych (dekstrometorfan, chlorfeniramina, dziurawiec, L-tryptofan jako dodatek dietetyczny) cechuje zdolność nasilania przekąźnictwa serotonergicznego, co w połączeniu z SSRI lub TLPD może skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego.

należą także: opioidy (tramadol, fentanyl, petydyna, pentazocyna), kwas walproinowy, linezolid, leki przeciwhistaminowe I generacji, difenhydramina, bromfeniramina, triprolidyna, ergotamina, sole litu. Zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków u pacjentów w wieku podeszłym stanowią podstawę najważniejszej zasady leczenia w geriatricii: rozpoczęcie od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie pod ścisłą kontrolą. W wieku 65–75 lat początkowe dawki leków należy zmniejszyć o 10%, w przedziale wiekowym 75–85 lat o 20%, a powyżej 85. roku życia zaleca się redukcję dawek o 30%.

### Polifarmakoterapia, polipragmazja

Jednym z typowych zjawisk w farmakoterapii osób starszych jest jednoczesne stosowanie u chorego dużej liczby leków, czyli wielolekowość. Należy odróżnić ją od polipragmazji, rozumianej jako pobieranie przez chorego co najmniej jednego leku, dla którego nie ma wskazań, a więc leczenia niewłaściwego. Przykładami polipragmazji są nadużywanie suplementów diety, ordynowanie leków na każdy zgłaszany przez pacjenta objaw. Na przykład obrzęki kończyn dolnych standardowo traktowane są jako objaw niewydolności serca, co skutkuje rozpoczęciem stosowania leków moczopędnych. Następuje bardzo często odwodnienie organizmu, zaburzenia funkcjonowania nerek: wzrost kreatyniny, ciężka hiponatremia i zaburzenia świadomości. Często pacjent przewożony jest na oddział neurologiczny z podejrzeniem udaru mózgu. Bezwzględnie w pierwszej kolejności należałoby wyrównać hiponatremię, która jest najbardziej prawdopodobną przyczyną zaburzeń świadomości u takiego chorego. Wystarczyłoby odpowiednio pacjenta nawodnić, odstawić leki moczopędne, a włączenie statyny rozważyć po wstępnej analizie ryzyka sercowo-naczyniowego. Powyższa sytuacja kliniczna nie miałaby miejsca, gdyby najpierw została określona potencjalna przyczyna obrzęków, a dopiero później modyfikacja terapii. Jedną z najczęstszych przyczyn obrzęków obwodowych oprócz niewydolności serca u pacjentów w wieku podeszłym jest stosowanie antagonistów wapnia: amlodypiny, nitrendypiny, nadużywanie NLPZ, zaburzenia krążenia limfatycznego. U osób starszych obserwuje się zjawisko nadużywania leków o niekorzystnym bilansie korzyści i strat, np.: piracetamu, nicergoliny, winpocetyny jako preparatów usprawniających krążenie mózgowe, trimetazydyny w chorobach sercowo-naczyniowych [15]. Trimetazydyna i piracetam wydalane są głów-

nie przez nerki i u osób w podeszłym wieku może dochodzić do ich kumulacji. Nasilenie pozapirami-dowych objawów niepożądanych, zawrotów głowy zwiększa ryzyko upadku w wieku podeszłym. Winpocetyna nasila działanie leków przeciwzakrzepowych, wywołuje zespoły podkradania w ośrodkowym układzie nerwowym i zwiększa ryzyko hipotonii. Warto podkreślić, że 18 grudnia 2013 r. EMA (*European Medicines Agency*) wydała ostrzeżenie dotyczące stosowania nicergoliny w wieku podeszłym z powodu wysokiego ryzyka krwawień przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych.

W czasie przyjmowania SSRI zwiększa się ryzyko krwawień (duże ryzyko obserwowane jest w trakcie terapii paroksetyną, sertralina, fluoksetyną) z powodu zablokowania wychwyty zwrotnego serotoniny przez płytki, co prowadzi do wyczerpania w nich zapasu serotoniny i ich dysfunkcji [7]. U starszych osób podczas stosowania SSRI odnotowano również zwiększone ryzyko udaru niedokrwienego mózgu (szczególnie podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia) [16] oraz utratę masy kostnej [17].

### Polekowe działania niepożądane

Polekowe działania niepożądane u 2,4–16,4% osób starszych kończą się hospitalizacją, której najczęstszymi przyczynami są krwawienia z przewodu pokarmowego i upadki [18, 19]. W grupie pacjentów

z krwawieniem z przewodu pokarmowego najczęstszym błędem poza interakcjami lekowymi był brak w zaleceniach leków osłonowych [9]. Osoby starsze często stosują leki niezgodnie z zaleceniami lekarza, mają trudności ze zrozumieniem skomplikowanych schematów leczenia. Z powodu zaburzeń poznawczych zapominają o regularnym przyjmowaniu leków. Sami decydują o leczeniu, często z powodu dobrego samopoczucia lub działań niepożądanych odstawiają preparaty bez konsultacji lekarskiej.

Z tego powodu niewskazane jest stosowanie u tej grupy pacjentów leków, które mogą powodować niekorzystne objawy w wyniku nagłego odstawienia lub mają wąski indeks terapeutyczny i przyczyniają się do wystąpienia objawów toksycznych przy niewielkim przekroczeniu dawki [7].

### Leki potencjalnie niekorzystne u pacjenta w wieku podeszłym

Dla klinicystów niezmiernie ważne jest posiadanie listy leków potencjalnie szkodliwych dla pacjentów w wieku podeszłym (tab. 1) [20–23]. Należy również pamiętać, że ogromną rolę odgrywa dawka substancji czynnej i potencjalne ryzyko niekorzystnych interakcji z innymi stosowanymi przez pacjenta lekami.

### Podsumowanie

Użytecznym narzędziem, pomocnym w planowaniu przewlekłej terapii lekami silnie działającymi

Tabela 1. Leki potencjalnie szkodliwe w wieku podeszłym [20–23]

Grupa leków	Preparaty	Leczenie alternatywne
antybiotyki	nitrofurantoina, fluorochinolony <sup>a</sup> , linezolid	inne antybiotyki wg antybiogramu
leki antyhistaminowe	hydroksyzyna, klemastyna	cetyryzyna, desloratydyna, loratydyna
leki przeciwplatekowe	prasugrel, tiklopidyna	kwasy acetylosalicylowy, kłopidogrel
SSRI <sup>b</sup>	fluoksetyna, paroksetyna, sertralina	citalopram, trazodon, mirtazapina, mianseryna
TLPD <sup>c</sup>	amitryptylina, doksepina, imipramina, klomipramina, maprotylina, trimipramina	citalopram, mirtazapina, mianseryna
benzodwuzepiny <sup>d</sup>	długo działające: chlordiazepoksyd, diazepam, flurazepam, klorazepat dipotasowy, bromazepam, prazepam, klobazam, nitrazepam, flunitrazepam, medazepam	krótko działające benzodwuzepiny: lorazepam (< 2 mg/dobę), lormetazepam (< 0,5 mg/dobę); zolpidem (< 5 mg/dobę), zopiklon (< 3,75 mg/dobę), zaleplon (< 5 mg/dobę), opipramol, leki przeciwdepresyjne działające nasennie, np. mirtazapina, mianseryna neuroleptyki: melperon, pipamperon
benzodwuzepiny	krótko i średnio długo działające: benzodwuzepiny: alprazolam, temazepam, triazolam, lorazepam (> 2 mg/dobę), oksazepam (> 60 mg/dobę), lormetazepam (> 0,5 mg/dobę), brotizolam (> 0,125 mg/dobę)	kozłek lekarski ( <i>valeriana officinalis</i> ), leki przeciwdepresyjne działające nasennie, np. mirtazapina, mianseryna, trazodon; zolpidem (< 5 mg/dobę), opipramol, neuroleptyki: melperon, pipamperon, ponadto midazolam

Tabela 1. Cd.

Grupa leków	Preparaty	Leczenie alternatywne
substancje „Z” <sup>e</sup>	zolpidem (> 5 mg/dobę), zopiklon (> 3,75 mg/dobę), zaleplon (> 5 mg/dobę)	<i>valeriana officinalis</i> , leki przeciwdepresyjne działające nasennie, np. mirtazapina, mianseryna, trazodon; opipramol; neuroleptyki: melperon, pipamperon
inne leki nasenne	doksylamina, difenhydramina, chloralhydrat	<i>valeriana officinalis</i> , leki przeciwdepresyjne działające nasennie, np. mirtazapina, mianseryna, trazodon; zolpidem (< 5 mg/dobę), zopiklon (< 3,75 mg/dobę), zaleplon (< 5 mg/dobę), opipramol, neuroleptyki: melperon, pipamperon; krótko i średnio długo działające benzodwuzepiny: lorazepam (< 2 mg/dobę), lormetazepam (< 0,5 mg/dobę)
neuroleptyki	flufenazyna, tioridazyna, lewopromazyna, perfenazyna, haloperidol (> 2 mg), olanzapina (> 10 mg), klozapina	atypowe neuroleptyki (risperidon), melperon, pipamperon, perazyne
miorelaksanty	baklofen, tetrazepam	tolperizon, tizanidyna, krótko i średnio długo działające benzodwuzepiny: oksazepam (< 60 mg/dobę), lorazepam (< 2 mg/dobę), lormetazepam (< 0,5 mg/dobę); zolpidem (< 5 mg/dobę), zopiklon (< 3,75 mg/dobę), zaleplon (< 5 mg/dobę)
urologiczne spazmolityki	oksybutynina, tolterodyna, solifenacyna	tropium
leki sercowo-naczyniowe	α-blokery: doksazosyna, prazosyna, terazosyna; inne leki sercowo-naczyniowe: klonidyna, rezerpina, metyldopa; blokery kanału wapniowego: nifedypina, szybko działająca trimetazydyna	inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, diuretyki, β-blokery, blokery kanałów wapniowych (długo działające, działające obwodowo), ponadto blokery kanałów wapniowych bez szybko działającej nifedypiny
leki usprawniające krążenie mózgowe	pentoksyfilina, nicergolina, piracetam, winpocetyna	choroba Alzheimera: blokery acetylocholinesterazy, memantyna
leki przeciwwymiotne	dimenhidrinat	metoklopramid, domperidon
leki przeciwbólowe:		
NLPZ	indometacyna, acemetacyna, ketoprofen, fenylobutazon, piroksydam, meloksydam, etorykoksyb	paracetamol, tramadol, kodeina, ibuprofen, ewentualnie metamizol
opioidy	petydyna	paracetamol, nalokson, morfina, oksykodon, ibuprofen, metamizol, buprenorfina, hydromorfon

<sup>a</sup> Fluorochinolony konkurują z endogennym GABA o miejsca receptorowe, czego skutkiem jest zwiększenie transmisji aminokwasów pobudzających. Przy długotrwałym leczeniu, np. przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego u mężczyzn, w wieku podeszłym mogą wystąpić objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego: zespoły majaczeniowe, drgawki, jak również zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgien, obwodowa neuropatia. Fluorochinolony nie powinno się łączyć z klozapiną ze względu na ryzyko istotnego wzrostu stężenia neuroleptyku poprzez hamowanie CYP1A2. NLPZ z kolei prowadzą do kumulacji ciprofloksacyny.

<sup>b</sup> Stosując SSRI, należy pamiętać o potencjalnym ryzyku krwawień przy jednoczesnym zalecaniu leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, wydłużeniu odstępu QT, możliwych postaci lęku uogólnionego, w największe ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych w wieku podeszłym wykazują fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, a najmniejsze sertralina, citalopram, escitalopram. Najważniejsze interakcje lekowe SSRI przedstawiono w tabeli 2.

<sup>c</sup> Amitryptylina działa antycholinergicznie i przeciwhistaminowo, powodując klinicznie istotne pogorszenie funkcji poznawczych oraz podwyższenie ryzyka majaczenia i nadmiernej sedacji. Przewlekłe stosowanie u osób powyżej 65. roku życia może wywoływać hipotonię ortostatyczną zakończoną upadkami oraz nasilać objawy choroby wieńcowej. Dawka amitryptyliny nie powinna przekraczać 75 mg/dobę. Nie jest rekomendowane łączenie amitryptyliny z innymi lekami psychotropowymi (np. benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, nasenne) ze względu na zwiększenie ryzyka upadków. Nie zaleca się kojarzenia amitryptyliny z hydroksyzyną z uwagi na możliwość niekorzystnego wpływu takiej interakcji na funkcje poznawcze osoby w starszym wieku. Połączenie amitryptyliny z promazyką może być przyczyną gorączki. Doksepina może być stosowana u osób starszych w leczeniu zaburzeń snu, ale w dawce niższej niż 6 mg/dobę.

<sup>d</sup> Leczenie benzodiazepinami osób starszych zwiększa ryzyko majaczenia, wypadków samochodowych, a przede wszystkim upadków i złamań szyjki kości udowej. Długo działające benzodiazepiny (klonazepam, diazepam) mogą być stosowane w przypadku drgawek, zaburzeń snu fazy REM, zespołu odstawienia benzodiazepin, ciężkiej postaci lęku uogólnionego, w znieczuleniu ogólnym. Należy pamiętać, że omeprazol/esomeprazol zmniejsza klirens i metabolizm diazepam, klorazepatu i alprazolamu. Wzrost stężenia benzodiazepin obserwowany jest przy skojarzeniu z antagonistami wapnia, klarytromycyną, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (flukonazolem, itraconazolem).

<sup>e</sup> Leki „Z” kojarzone są z takimi działaniami niepożądanymi, jak nasilenie ryzyka zmęczenia, zaburzenia pamięci, zawroty głowy. Nie zaleca się ich stosowania u osób starszych z tych samych powodów co benzodiazepin. Nie należy kojarzyć zolpidemu z buprenorfiną.

**Tabela 2.** Niekorzystne interakcje selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)

Leki wchodzące w interakcje z SSRI	Efekty
benzodiazepiny długo działające	nadmierna sedacja, zaburzenia psychomotoryczne, splątanie
leki $\beta$ -adrenolityczne, werapamil, digoksyna, iwabradyna	bradykardia, efekt niezależny od dawki SSRI
promazyna, permazyna	ryzyko zgonu
tramadol	zespół serotoninowy

jest całościowa ocena geriatryczna (*comprehensive geriatric assessment – CGA*), która obejmuje ocenę: a) codziennego funkcjonowania, b) sprawności fizycznej, c) chorób towarzyszących, d) funkcji poznawczych, e) stanu emocjonalnego, f) stanu odżywienia, g) sytuacji socjoekonomicznej. Takie kompleksowe podejście do pacjenta w wieku podeszłym umożliwi określenie grupy chorych, która może odnieść wymierne korzyści z leczenia w odróżnieniu od tych, u których znaczące ryzyko powikłań nie pozwoli na bardziej agresywne postępowanie. Najlepszym lekiem dla pacjenta w wieku podeszłym byłaby substancja pozbawiona działania antycholinergicznego, uspokajającego, o krótkim okresie półtrwania, szerokim indeksie terapeutycznym i bez aktywnych metabolitów.

#### Piśmiennictwo

- Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150: 841-845.
- Chutkan DS, Takahashi PY, Hoel RW i wsp. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122-139.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ i wsp. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1890-1896.
- Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A. Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. *Via Medica*, Gdańsk 2006; 1-5.
- Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly. A literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17: 123-131.
- Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI i wsp. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982; 306: 1081-1088.
- Borzym A. Zasady farmakoterapii w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 8: 671-675.
- Jabłocka A, Korzeniowska K, Smolarek I. Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (supl.): 43-46.
- Herman ZS. Farmakologia a procesy starzenia się mózgu. W: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Kostowski W, Herman ZS (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 697-709.
- Bazire S. Psychotropic Drug Directory. *HealthComm UK Limited* 2009; 378-386.
- DeVane CL, Markowitz JS, Hardesty SJ i wsp. Fluvoxamine-induced theophylline toxicity. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1317-1318.
- Dickman RL. Racjonalna farmakoterapia u osób w starszym wieku. W: *Geriatria*. Rosental T, Naughton B, Williams M (red.). Czelej, Lublin 2009; 47-56.
- Gryglewska B. Farmakoterapia geriatryczna. W: *Geriatria z elementami gerontologii ogólnej*. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A (red.). *Via Medica*, Gdańsk 2007; 76-84.
- Joško-Ochojska J, Spandel L. Polekowe zaburzenia psychiczne u pacjentów w wieku podeszłym. *Psychogeriatria Polska* 2014; 11: 79-88.
- Machalski P, Koziarska-Rościszewska M. Zasady bezpiecznej farmakoterapii u osób w starszym wieku – lista PRISCUS. *Medycyna Rodzinna* 2013; 3: 106-111.
- Trifiro G, Dieleman J, Sen EF i wsp. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 252-258.
- Haney EM, Chan BKS, Diem SJ i wsp. Association of low bone mineral density with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1246-1251.
- van der Hooft CS, Sturkenboom MCJM, van Grootheest K i wsp. Adverse drug reaction – related hospitalizations: a nation-wide study in the Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161-168.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ i wsp. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1890-1896.
- Beers HM, Ouslander JG, Rollinger I i wsp. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825.
- Stuck AE, Beers MH, Steiner A i wsp. Inappropriate medication use in community residing older persons. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2195.
- Laroche ML, Charms JP, Bouthier F, Merle L. Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 94-97.
- Kosińska K, Brandys J. Leki potencjalnie niewłaściwe dla pacjentów geriatrycznych. *Przegląd Lek* 2007; 64: 19-23.

#### Adres do korespondencji:

prof. Marlena Broncel  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kniaziewiczza 1/5  
91-347 Łódź  
e-mail: marlena.broncel@umed.lodz.pl