

Paweł Mierzejewski

ZASADY BEZPIECZNEGO LECZENIA W OTEPIENIU- INTERAKCJE LEKOWE



PROBLEMY TERAPII OSÓB W WIEKU PODESZŁYM (>65 RŻ)

- Polipragmazja (90% przyjmuje co najmniej jeden lek, 40% co najmniej 5 leków, 12% 10 i więcej leków) → jatrogeny zespół geriatryczny stanowi do 30% problemów geriatricznej klinicznej, przyczyna 12% hospitalizacji >70rż, 20% >80 rż
- Choroby przewlekłe
- Zmiany w parametrach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych
- Nie stosowanie się do zaleceń
- Problemy w komunikacji

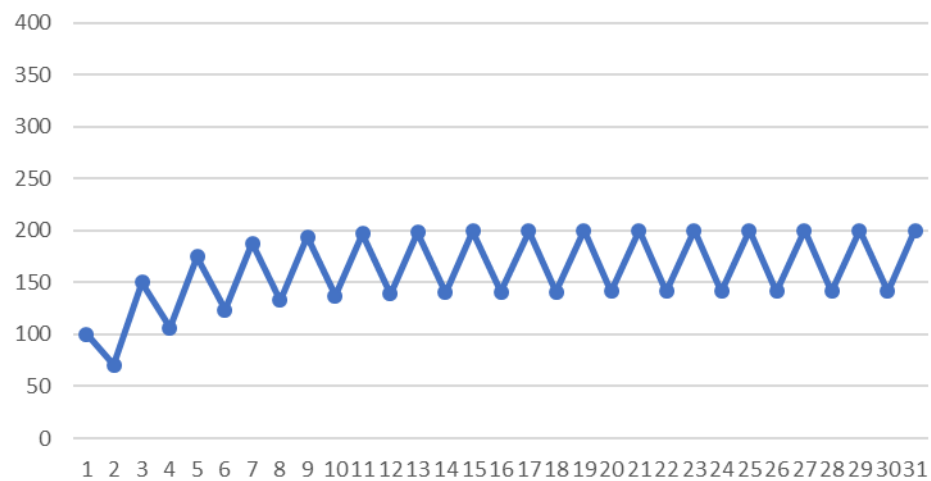
TOKSYCZNOŚĆ ROZWIJA SIĘ POWOLI

- Okres półtrwania leku może ulec znaczącemu wydłużeniu, np. benzodiazepiny takie jak diazepam, flurazepam, chlordiazepoksyd nawet do 96 godzin
- Objawy toksyczności mogą wystąpić dopiero po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii!

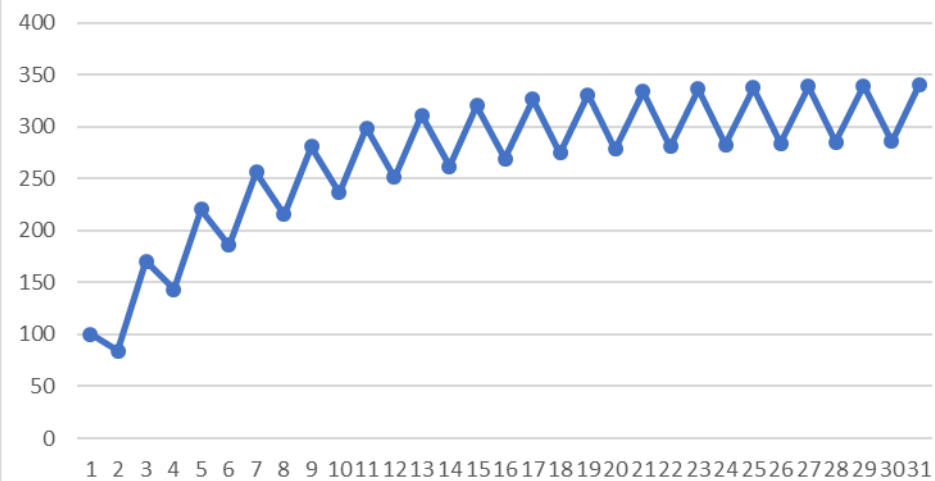
ZMIANY PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNYCH

- Generalnie nie ma większych różnic we wchłanianiu leków
- Zmniejszenie stężenia albumin (wzrost toksyczności warfaryny i fenytoiny)
- Obniżenie metabolizmu wątrobowego, zmniejszenie klirensu wątrobowego o 30-40%
- Obniżony efekt pierwszego przejścia (1%/rok po 40 rż) → wyższe C_{max} (nitraty, propranolol, fenobarbital, nifedypina)
- Obniżenie eliminacji nerkowej, spadek klirensu nerkowego o 8 ml/min/1.73 m²/10 lat po 30 rż) → stężenie kreatyniny tego nie odzwierciedla (oznaczać klirens kreatyniny, GFR). Klirens kreatyniny jest zmniejszony u 2/3 populacji > 65 rż.

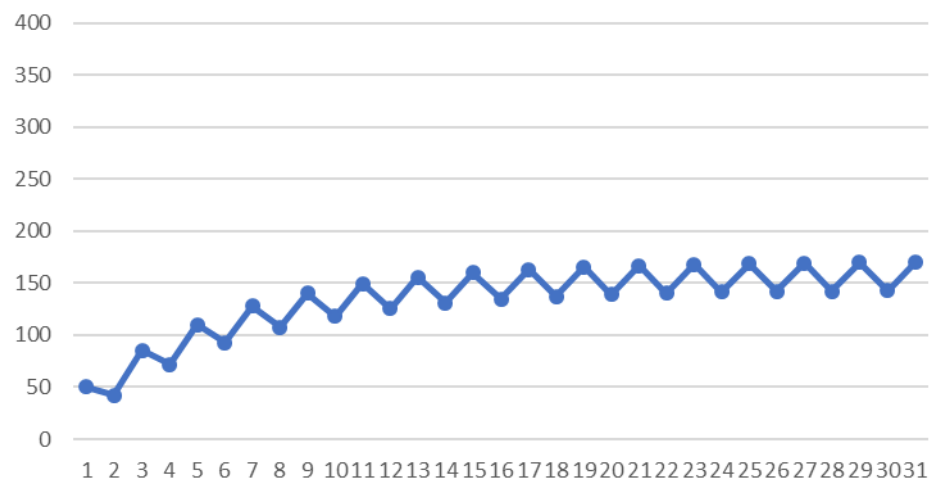
Stężenie leku -osoba młoda



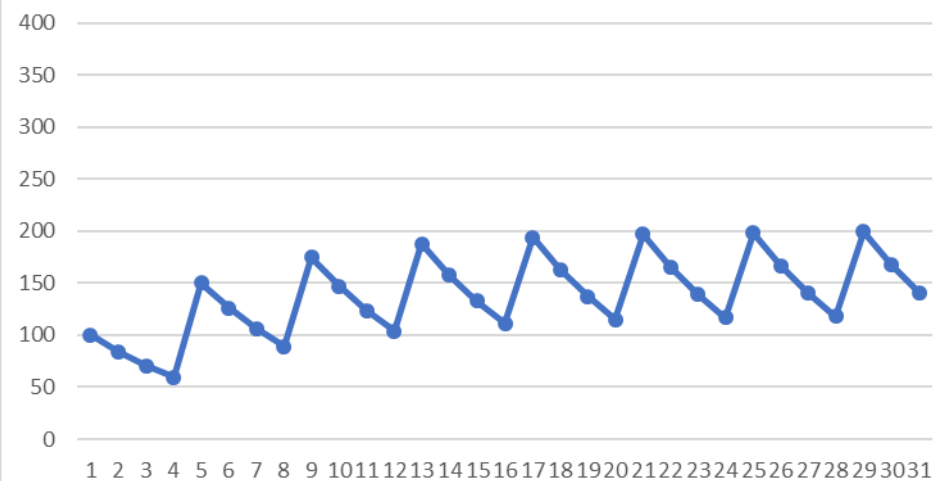
Stężenie leku -osoba starsza (2 x dłuższe T1/2)



Stężenie leku -osoba starsza (2 x niższa dawka)



Stężenie leku -osoba starsza (2 x rzadziej)



ZMIANY W FARMAKODYNAMICE

- Zmiany we wrażliwości układu autonomicznego
- Wzrost wrażliwości na działanie cholinolityczne (zaparcia, zatrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, hipotonia ortostatyczna, udar słoneczny- działanie antydiaforetyczne, majaczenia, pogorszenia funkcji poznawczych) – po pierwsze unikać leków cholinolitycznych
- Mniejsza odpowiedź na agonistów i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych

INTERAKCJE LEKOWE

- Trudno odróżnić działania leku od objawów choroby → dodawanie leków korygujących
- Nowy objaw zawsze wiązać najpierw z niepożądanym działaniem leku → obniżenie dawki a nie dodawanie nowego leku
- Objawy niepożądane mogą ujawniać się po długim czasie (dni, tygodnie)
- Metabolity nawet nieczynne mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne, wiele potencjalnych interakcji nie zostało przebadanych!
- Pogorszenie funkcji poznawczych → ryzyko przedawkowania (benzodiazepiny)

UWAGA NA SUPLEMENTY DIETY I LEKI OTC, LEKI ROŚLINNE

- Często nie mamy informacji co pacjent przyjmuje- pytać!
- Suplementy diety nie podlegają kontroli jakości, mogą zawierać leki → odstawić wszystkie
- Suplementy diety, leki roślinne mogą istotnie zmieniać parametry farmakokinetyczne leków
- NPLZ-ty mogą istotnie zmieniać działanie leków hipotensyjnych

ZŁOTA ZASADA

- Zanim dodasz kolejny lek zastanów się czy nie lepiej zmniejszyć dawkę lub odstawić inny lek
- Przykładowa „kaskada farmakologiczna”
 - Ca antagonista → obrzęki → diuretyk → dna moczanowa → NLPZ → dyspepsja → inhibitory pompy protonowej
- Często błędem jest nieuzasadnione włączenie nowego leku (H2 blokery, leki przeciwbólowe, leki nasenne, leki przeczyszczające)
- Regularnie weryfikuj listę przyjmowanych leków (korzyści>ryzyko?)

WALCZ Z BÓLEM, UWAGA NA ZBYT NISKIE DAWKI

- Nie bój się stosować silnych leków przeciwbólowych
- Leki przeciwbólowe stosuj w odpowiednich dawkach, częstym błędem jest stosowanie leków w zbyt niskich dawkach (opiaty)
- Około 30% osób >85 rż nie otrzymuje leków przeciwbólowych (bo są „za starzy”)
- Nie zaniżaj dawek LBA → redukcja śmiertelności
- Kontroluj ciśnienie (nie zaniżaj dawek)

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

- Nie stosować TCA
- Paroksetyna – uwaga na działanie cholinolityczne, może hamować cytochrom 2D6, nie łączyć z tamoksyfenem, lekami przeciwpsychotycznymi, przeciwarrytmicznymi, TCA
- Citalopram- maksymalna zalecana dawka 20 mg/dobę, uwaga na wydłużenia QTc
- Wenlafaksyna- uwaga na wzrost ciśnienia
- Mirtazapina – działanie sedatywne, przyrost masy ciała

SSRI

- Escitalopram, Citalopram
 - Nie stosować z lekami wydłużającymi odstępn QTc
 - Nie stosować z inhibitorami MAO → zespół serotoninergiczny
 - Lit, tryptofan → nasilenie działania
 - Dziurawiec → nasilenie działań niepożądanych
 - Leki przeciwzakrzepowe, NLPZ → zwiększone ryzyko krwawienia
 - Omeprazol (CYP2C9) → 50% wzrost stężenia

LEKI NORMOTYMICZNE

- Lit jest wydalany przez nerki- redukcja dawki, konieczność monitorowania stężenia, uwaga na równoczesne stosowanie dietetyków tiazydowych → zmniejszenie klirensu litu
- Karbamazepina → wysokie ryzyko interakcji z wieloma lekami (głównie przez indukcję CYP3A4)!

LEKI PRZECIWPARKINSONOWSKIE

- Obniżony klirens lewodopy, uwaga na hipotonie ortostatyczną, dezorientacja,
- Unikać leków cholinolitycznych

LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE

- Uwaga na zwiększone ryzyko zgonu z powodów naczyniowo-mózgowych
- Uwaga na późne dyskinezy, są nieodwracalne (kobiety), sedację, ortostatyczne spadki ciśnienia, akatyzję (do 20% pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących leki przeciwpsychotyczne)
- Zaburzenia pozapiramidowe

LECZENIE AGRESJI

- Tiapryd
 - Zaburzenia zachowania u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem
 - Ostry zespół majaczeniowy
 - Nie wchodzi w interakcje z innymi lekami
 - Jest wydalany przez nerki

Porównanie profilu receptorowego tiaprydu, haloperidolu i risperidonu

blokowane receptory	lek		
	haloperidol	risperidon	tiapryd
D ₁	++	++	-
D ₂	+++	+++	++
D ₃	+++	+++	++
D ₄	+	++	-
5-HT _{2A}	+	++++	-
5-HT _{2C}	+/-	+++	-
α ₁ -adrenergiczny	++	+++	-
α ₂ -adrenergiczny	-	+++	-
H ₁	+	++	-
muskarynowe	-	-	-

ARYPIPRAZOL

- Unikatowy mechanizm działania (częściowy agonista D2, 5HT1a)
 - Wysoki profil bezpieczeństwa
 - **Potencjalnie korzystny wpływ na funkcje poznawcze**
- Wiek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne
- Interakcje
 - Uwaga na stosowanie z lekami wydłużającymi QTc,
 - metabolizm CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna), CYP2D6 (fluoksetyna)
 - Karbamazepina, fenytoina- zmniejszenie stężenia do 60-70%

LEKI PRZECIWLĘKOWE

- Benzodiazepiny- zagrożenia upadkami, złamania, zaburzenia poznawcze, majaczenia,
- Leki przeciwhistaminowe – uwaga na działanie cholinolityczne, szybko rozwija się tolerancja na działanie uspokajające
- Buspiron – dobra tolerancja dawek do 30 mg/dobę, początek działania po 2-3 tygodniach, agoniści 5HT_{1a} mogą powodować bradykardię

INHIBITORY CHOLINOESTERAZY

- Rywastygmina-
 - nie należy się spodziewać interakcji na poziomie metabolicznym z innymi lekami, metabolizowana przez cholinoesterazę, butyrylocholinesterazę
- Donepezil, Galantamina –
 - metabolizm CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna) CYP2D6 (fluoksetyna) – wzrost stężenia do 30%,
 - Fenytoina, karbamazepina, alkohol – zmniejszenia stężenia
- Uwaga na połączenia z innymi lekami o działaniu cholinergicznym, cholinolitycznym, LBA

MEMANTYNA

- Nasilenie działania L-dopy i agonistów receptorów dopaminy
- Wydalana przez nerki, konkurencja z innymi lekami o mechanizmy transportu (nikotyna, ranitydyna)
- Nasilenie działania warfaryny?

Oda do starości - Wisława Szymborska

Co to za życie bywa w MŁODOŚCI !?
Nie czujesz serca ...wątroby ...kości ...
Śpisz jak zabity, popijasz gładko ...
i nawet głowa boli cię rzadko.

Dopiero człeku twój wiek DOJRZAŁY!
Odsłania życia urok wspaniały ...
Gdy łyk powietrza, z wysiłkiem łapiesz...

Rwie Cię w kolanach ...
Na schodach sapiesz ...
Serce jak głupie szybko ci bije ...
Lecz w każdej chwili czujesz że ŻYJESZ !
Więc nie narzekaj z byle powodu
Masz teraz wszystko ,czego za młodu
nie doświadczyłeś. Ale DOŻYŁEŚ!

Więc chociaż czasem w krzyżu cię łupie
Ciesz się dniem każdym!

Miej wszystko w NOSIE!!!



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!