

Polipragmazja — wyzwanie dla lekarzy POZ

Polypharmacy: a challenge for family doctors

„Bardziej niebezpieczna jest iskra na starość
niż pożar w młodości”

Dimitrios Kamburoglu

**Magdalena Proniewska-
-Sadowska,
Urszula Matusiak,
Marek Tałałaj**

Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medycznego Kształcenia
Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Wydłużenie średniej długości życia oraz niekorzystne zmiany zachodzące w jego stylu prowadzą do narastania wielochorobowości, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat. Stosowanie terapii wielolekowych ma na celu uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego poprzez łączenie leków potencjalnie uzupełniających się. Coraz większym problemem staje się jednak zjawisko polipragmazji, czyli jednoczesnego stosowania preparatów, których łączne wykorzystanie nie tylko nie przynosi korzyści, ale może prowadzić do groźnych interakcji między lekami, suplementami diety i ziołami. Szeroka znajomość zmian zachodzących z wiekiem, w tym farmakokinetyki i farmakodynamiki leków jest szczególnie ważna przy podejmowaniu racjonalnych decyzji terapeutycznych. Pozwala zmniejszyć liczbę powikłań polipragmazji w populacji seniorów, takich jak niepotrzebne hospitalizacje, upadki, urazy, złamania, niesprawność, instytucjonalizacja i przedwczesny zgon.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 4, 165–172

Słowa kluczowe: polipragmazja, wielochorobowość, interakcje lekowe, działania niepożądane

ABSTRACT

The increase in life expectancy and unfavourable lifestyle changes result in multi-morbidity, especially in people over 65 years old. The use of multiple drug therapies is aimed to achieve a better therapeutic effect by combining potentially complementary drugs. Unfortunately, the phenomenon of polypharmacy increases, i.e. the combined use of preparations that can result in dangerous interactions between drugs, dietary supplements and herbs. Extensive knowledge of the changes that occur with age, including drug pharmacokinetics and pharmacodynamics is particularly important to make rational therapeutic decisions. It will reduce the number of complications of polypharmacy in older population, such as unnecessary hospitalizations, falls, injuries, fractures, disability, institutionalization, and premature death.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 4, 165–172

Key words: polypharmacy, multi-morbidity, drug interactions, side effects

Adres do korespondencji:

Magdalena Proniewska-Sadowska
Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
Szpital im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa
tel. 22 584 11 47, faks: 22 584 13 34
e-mail: kl.geriatrii@szpital-orlowskiego.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590



Termin „polipragmazja” nie precyzuje liczby preparatów, których jednoczesne stosowanie należy uznać za zagrażające zdrowiu, ale najczęściej mianem tym określa się przyjmowanie przez pacjenta 5 lub więcej leków dziennie



Polski system ochrony zdrowia boryka się z brakiem koordynacji leczenia przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz brakiem skutecznego nadzoru farmakologicznego w sytuacji, gdy pacjent korzysta z opieki wielu specjalistów przepisujących, niekiedy, wzajemnie wykluczające się preparaty

WSTĘP

Życie mieszkańców naszego kraju systematycznie się wydłuża. Według danych Banku Światowego jeszcze w 1960 roku średnia długość życia w naszym kraju wynosiła 67,7 roku, natomiast w 2017 roku osiągnęła 77,8 roku [1]. Wraz z postępującym starzeniem się społeczeństwa, negatywnymi modyfikacjami stylu życia oraz niekorzystnymi zmianami zachodzącymi w środowisku naturalnym obserwuje się szybki wzrost wielochorobowości, która u osób w wieku 85 lat jest stwierdzana 3 razy częściej niż u 70-latków [2]. Konsekwencją tego jest szybki wzrost zużycia leków. W USA osoby w wieku co najmniej 65 lat stanowią 14,5% populacji, ale konsumują aż 33% wszystkich leków recepturowych [3].

POLITERAPIA A POLIPRAGMAZJA

Upowszechnia się politerapia, czyli kojarzenie leków o odmiennych mechanizmach działania, dla uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego, przy jednoczesnym obniżeniu dawek stosowanych preparatów. Równolegle do politerapii narasta zjawisko polipragmazji, definiowanej jako jednoczesne stosowanie wielu preparatów, których łączny efekt nie wpływa korzystnie na stan zdrowia pacjenta, zwiększa natomiast znacznie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Termin „polipragmazja” nie precyzuje liczby preparatów, których jednoczesne stosowanie należy uznać za zagrażające zdrowiu, ale najczęściej mianem tym określa się przyjmowanie przez pacjenta 5 lub więcej leków dziennie [4, 5].

Według amerykańskich danych około 40% osób po 60. roku życia przyjmuje długotrwale co najmniej 5 preparatów, rezydenci domów opieki średnio 7 lub 8 leków, a 40% z nich nawet 10 lub więcej różnych związków [6, 7]. Wyniki badania PolSenior wskazują, że statystyczny mieszkaniec naszego kraju w wieku powyżej 65 lat przyjmuje długotrwale 5 leków zapisywanych na receptę oraz 2 leki lub suplementy diety niewymagające ordynacji lekarskiej. Liczba ta jest jeszcze większa wśród

mieszkańców miast, gdzie około 24% pacjentów przyjmuje stale 6–7 preparatów [8].

Wyniki badań przeprowadzonych w Kanadzie i USA wykazały, że najczęściej przepisywanymi lekami u pacjentów w wieku 60–79 lat były leki hipolipemizujące (34–45%), przeciwcukrzycowe (15–24%), leki blokujące receptory β -adrenergiczne (22%), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) (16–21%), inhibitory pompy protonowej (IPP) (17–18%) oraz leki przeciwbólowe (19%) [9]. Wśród przyczyn przyjmowania zbyt wielu preparatów wymienia się, obok wielochorobowości, brak współpracy między lekarzem i pacjentem, prowadzący do niezrozumienia przez chorego istoty i planu leczenia, a w konsekwencji do niewłaściwego stosowania leków, samowolnego ich odstawiania, bądź przyjmowania innych specyfików, często o nieznanym składzie, sugerowanych przez osoby bliskie. Niezwykle popularne wśród seniorów jest wykorzystywanie preparatów sprzedawanych bez recepty, szczególnie leków przeciwbólowych, suplementów diety, witamin, minerałów i preparatów ziołowych, zwłaszcza reklamowanych w mediach. Polski system ochrony zdrowia boryka się z brakiem koordynacji leczenia przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz brakiem skutecznego nadzoru farmakologicznego w sytuacji, gdy pacjent korzysta z opieki wielu specjalistów przepisujących, niekiedy, wzajemnie wykluczające się preparaty. W efekcie spotyka się pacjentów przyjmujących w tym samym okresie kilka ACE-I pod różnymi nazwami handlowymi, zaleconych przez kardiologa, diabetologa i lekarza POZ. Istotnym problemem bywa też postawa części chorych, którzy oczekują od lekarza ordynowania wielu leków i zdecydowanie przeciwstawiają się próbom ograniczenia ich liczby [8].

NIEPOTRZEBNA LEKOTERAPIA

Wyniki zaprezentowane przez badaczy z Wydziału Farmacji Duquesne University w Pittsburgu dowodzą, że aż 58,6% pacjentów,

zarówno w opiece ambulatoryjnej, jak i szpitalnej przyjmuje co najmniej jeden lek niepotrzebnie [10]. Najczęściej za takie preparaty uznawano opioidy, IPP, lewotyroksynę i leki przeciwdepresyjne. Analgetyki opioidowe stosowane były przez 39% dorosłych pacjentów, najczęściej przez osoby starsze. Wśród pacjentów przyjmujących IPP aż 60% stosowało je dłużej niż 1 rok, a 31% przez co najmniej 3 lata. Tymczasem długotrwałe stosowanie tych preparatów zwiększa między innymi ryzyko złamań kości, hipomagnezemu, infekcji *Clostridium difficile* oraz niedokrwistości. Lewotyroksyna była błędnie zalecana w subklinicznej, utajonej niedoczynności tarczycy, rozpoznawanej jedynie na podstawie nieznacznie podwyższonego stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w granicach 4,5–10,0 mIU/l. Nie brano pod uwagę faktu, że wartości TSH wzrastają z wiekiem, szczególnie po 60. roku życia oraz przy współistniejących schorzeniach wątroby i nerek. Ponadto lek przepisywany był często na dolegliwości podeszłego wieku, takie jak zmęczenie, senność, przyrost masy ciała i zaburzenia poznawcze. Leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), które w pierwszej fazie leczenia przynoszą poprawę u 25–30% osób z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi, nie powinny być stosowane dłużej niż rok u osób z remisją choroby. W dodatku dowiedziono, że tylko 15% osób w wieku co najmniej 65 lat przyjmujących te preparaty spełniało kryteria rozpoznania depresji [11].

Nieuniknioną konsekwencją jednoczesnego stosowania wielu leków jest wzrost ryzyka wystąpienia ich działań niepożądanych. Według badaczy norweskich w przypadku stosowania 2 preparatów ryzyko to wynosi 13%, przy 4 wzrasta do 38%, a przy 7 lekach do 82% [12]. Wynik badania, którym objęto pacjentów w wieku ponad 70 lat, wykazał, że w porównaniu z osobami stosującymi nie więcej niż 3 preparaty, działania niepożądane występują

3,6 raza częściej u osób biorących 4–6 leków; 4,6 raza częściej u pacjentów przyjmujących 7–9 leków oraz 5,9 raza częściej u chorych stosujących co najmniej 10 preparatów [13]. Występowanie tak licznych działań niepożądanych jest przede wszystkim rezultatem interakcji międzylekowych modyfikujących farmakokinetykę i farmakodynamikę stosowanych preparatów. Nie wolno zapominać, że wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi w nim do wielu zmian inwolucyjnych, między innymi w przewodzie pokarmowym, wątrobie i nerkach, oraz do zmian składu ciała, które wpływają na absorpcję, dystrybucję, metabolizm i eliminację leków. Zmianom ulegają również liczba i wrażliwość receptorów oraz stężenia lokalnych neurotransmiterów.

Absorpcja leków z przewodu pokarmowego wykorzystująca mechanizm biernej dyfuzji zmienia się z wiekiem jedynie w niewielkim stopniu, natomiast wyraźnie zmniejsza się wchłanianie preparatów transportowanych przez ścianę jelita w sposób czynny. W następstwie, związanego z wiekiem, wzrostu pH soku żołądkowego, a także z powodu długotrwałego stosowania IPP, zwiększa się absorpcja leków o charakterze słabych zasad, na przykład chinidyny, a zmniejsza wchłanianie preparatów o charakterze słabych kwasów, na przykład kwasu acetylosalicylowego. Wchłanianie leków jest również modyfikowane przez spowolnienie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit, zmniejszenie powierzchni absorpcji, redukcję jelitowego przepływu krwi, zmianę składu flory przewodu pokarmowego oraz interakcje ze spożywanym pokarmem [14].

W procesie starzenia się organizmu znacznym zmianom ulega dystrybucja leków wynikająca z modyfikacji składu ciała. Postępująca redukcja masy mięśni szkieletowych i zawartości wody oraz wzrost odsetka tkanki tłuszczowej (u kobiet z 33% do 45%, u mężczyzn z 18% do 36%) przyczynia się do zmniejszenia objętości dystrybucji leków hydrofilnych, a zwiększenia lipofilnych. Efektem tych zmian jest szybkie osiągnięcie wysokich



Nieuniknioną konsekwencją jednoczesnego stosowania wielu leków jest wzrost ryzyka wystąpienia ich działań niepożądanych



Nie wolno zapominać, że wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi w nim do wielu zmian inwolucyjnych



Postępujący z wiekiem spadek masy narządów oraz gęstości i wrażliwości zlokalizowanych w nich receptorów wpływa zarówno na efekt terapeutyczny, jak i ryzyko wystąpienia objawów toksycznych stosowanych preparatów



U osób w wieku powyżej 65 lat znacznemu spowolnieniu ulega eliminacja leków i ich metabolitów z ustroju

stężeń w surowicy krwi leków rozpuszczalnych w wodzie, takich jak digoksyna, antybiotyki β -laktamowe, aminoglikozydy, lit czy lewodopa oraz krótszy okres utrzymywania się ich oddziaływania terapeutycznego. Towarzyszy temu znaczny wzrost ryzyka wystąpienia efektów toksycznych, jeśli dawki leków nie zostaną zmodyfikowane, szczególnie u pacjentów z upośledzoną wydolnością nerek. Następstwem wzrostu odsetka tkanki tłuszczowej jest ograniczenie efektu terapeutycznego leków lipofilnych w początkowym okresie terapii, a zarazem wydłużenie czasu ich półtrwania i tendencja do kumulacji w ustroju. Należy to uwzględnić szczególnie w przypadku antybiotyków makrolidowych, amitryptyliny, benzodiazepin oraz amiodaronu, którego działanie przeciwartymiczne może utrzymywać się do 150 dni po jego odstawieniu [15].

Istotny wpływ na dystrybucję leków wywierają, zachodzące z wiekiem, zmiany składu białek osocza. Sięgające 30% obniżenie stężenia albumin przekłada się na wzrost wolnej frakcji leków, a co za tym idzie — na szybsze i silniejsze ich działanie oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia efektów toksycznych. Stopień wiązania leków z białkami jest bardzo różny: od 10% dla ampicyliny do ponad 90% dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i warfaryny. W przypadku hipalbuminemii stężenia preparatów wiążących się w znacznym stopniu z tymi białkami, między innymi diazepamem, fenytoiną, ibuprofenem i warfaryną, mogą łatwo osiągać wysokie, nawet toksyczne, wartości. Hormony i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach są transportowane w znacznej części przez globuliny, natomiast leki o charakterze zasadowym, takie jak propranolol, wiążą się z kwaśną α 1-glikoproteiną. W przypadku stosowania politerapii dochodzi do konkurencji o połączenie z białkiem wiążącym i wypierania związków o mniejszym powinowactwie, które w postaci wolnej osiągają wysokie stężenia w surowicy krwi [3].

Postępujący z wiekiem spadek masy narządów oraz gęstości i wrażliwości

zlokalizowanych w nich receptorów wpływa zarówno na efekt terapeutyczny, jak i ryzyko wystąpienia objawów toksycznych stosowanych preparatów. Masa wątroby oraz jej perfuzja ulegają w starszym wieku redukcji o około 30–40%. Obniżeniu ulega także aktywność enzymów wątrobowych co spowalnia metabolizm leków podczas ich pierwszego pasażu wątrobowego, zwiększa ich biodostępność i podwyższa stężenie w surowicy krwi [16]. W wyniku tego metabolizm takich preparatów, jak NLPZ i leki przeciwkrzepliwie z grupy antagonistów witaminy K, jest zredukowany o około 60%, co istotnie zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Obniżenie aktywności enzymów wątrobowych ogranicza jednak efekt terapeutyczny proleków, takich jak enalapryl i lewodopa. Szczególnie istotne klinicznie są interakcje leków modyfikujących aktywność izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie. Ocenia się, że w przypadku 2 stosowanych jednocześnie preparatów prawdopodobieństwo takich współzależności w populacji osób starszych wynosi około 6%, przy 5 preparatach wzrasta do 50%, zaś przy co najmniej 8 lekach sięga niemal 100% [3].

U osób w wieku powyżej 65 lat znacznemu spowolnieniu ulega eliminacja leków i ich metabolitów z ustroju w następstwie obniżenia filtracji kłębuszkowej oraz upośledzenia funkcji komórek cewek nerkowych. Może to wymagać redukcji dawek leków wydalanych i/lub metabolizowanych głównie przez nerki, takich jak między innymi digoksyna, ramipryl, lizynopryl, sotalol, gabapentyna, morfina, metformina, statyny (za wyjątkiem atorwastatyny), rywaroksaban oraz licznych antybiotyków, na przykład penicylin, cefalosporyn, fluorochinolonów, aminoglikozydów, wankomycyny i tetracyklin. Stwierdzenie prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy krwi nie jest dowodem zachowanej wydolności nerek, gdyż około 50% starszych osób ze stężeniem kreatyniny mieszczącym się w granicach normy ma obniżoną wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) [16].

W obliczaniu filtracji kłębuszkowej preferowany jest wzór Cockrofta-Gaulta uwzględniający masę ciała. Wykorzystywany obecnie częściej wzór MDRD (*modification of diet in renal disease*), który w oszacowaniu GFR bierze pod uwagę jedynie stężenie kreatyniny i wiek pacjenta, nie uwzględnia częstej u seniorów sarkopenii i może prowadzić do wyliczenia fałszywie wysokich wartości GFR, a tym samym zwiększa ryzyko przedawkowania leków i generowania ich działań niepożądanych.

Wraz z wiekiem obserwuje się zmniejszenie wrażliwości receptorów β -adrenergicznych przy zachowanej wrażliwości receptorów α . Następstwem tych procesów jest słabsza odpowiedź zarówno na β -adrenolityki, jak i β -mimetyki, a silniejsza na preparaty o działaniu α -adrenolitycznym, czego kliniczną manifestacją jest tendencja do hipotonii ortostatycznej [17].

W kontekście opisanych powyżej zmian związanych z procesem starzenia istotnego znaczenia nabiera fakt, że osoby starsze są nieproporcjonalnie rzadko włączane do III fazy badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków, nawet jeśli leki te dedykowane są leczeniu schorzeń często występujących w tej grupie wiekowej. Ponadto liczba osób włączanych do prób klinicznych jest często niewystarczająca do wykrycia rzadziej występujących działań niepożądanych [18]. Metaanaliza przeprowadzona przez autorów francuskich wykazała, że wśród 155 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo 4 często ordynowanych leków: pioglitazonu, rozuwastatyny, ryzedronianu i walsartanu, jedynie trzy badania dedykowane były ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii u osób starszych, w pozostałych zaś osoby w wieku ponad 65 lat stanowiły mniej niż połowę badanej populacji. Wynikający z tego brak wiarygodnych informacji na temat specyfiki leczenia osób starszych powoduje, że współczesne wytyczne i zalecenia na temat terapii wielu chorób, w sposób nieuprawniony, ekstrapolują wyniki badań przeprowadzonych w młodszych grupach wiekowych na populację seniorów [19].

POLIPRAGMAZJA U SENIORÓW

Zarówno wśród pacjentów, jak i lekarzy częsta jest nieświadomość zagrożeń płynących z niewłaściwie prowadzonej, wielolekowej farmakoterapii u osób starszych. Według danych kanadyjskich 27% seniorów przyjmowało w tym samym czasie co najmniej 5 preparatów, a około połowy z nich wymagało interwencji medycznej z powodu niepożądanych działań leków. Obserwacje dokonane w USA wykazały, że osoby w wieku powyżej 65 lat stanowią około 25% pacjentów hospitalizowanych z powodu ubocznych efektów stosowanej terapii [10, 20]. Metaanaliza 42 badań prowadzonych w latach 1988–2015 w 21 krajach Europy i Ameryki Północnej wykazała, że 8,7% hospitalizacji osób w wieku co najmniej 60 lat było spowodowane działaniami niepożądanymi przyjmowanych preparatów. Wśród leków tych dominowały NLPZ, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, antybiotyki, doustne antykoagulanty, digoksyna, ACE-I, doustne leki przeciwcukrzycowe i opioidy [18].

Wynik badania, którym objęto ponad 32 000 pacjentów z migotaniem przedsionków, wykazał, że poza lekami przeciwkrzepliwymi (warfaryną, apiksabanem lub rywaroksabanem) aż 55% chorych przyjmowało 5–9 innych leków, a 16% stosowało ich co najmniej 10. Stwierdzono, że w porównaniu z osobami stosującymi mniej niż 5 preparatów, pacjenci przyjmujący 5–9 oraz co najmniej 10 dodatkowych leków charakteryzowali się wyższą śmiertelnością (odpowiednio 5,8% v. 7,9% v. 10,0%) oraz zwiększoną częstością istotnych klinicznie krwawień (3,4% v. 4,8% v. 7,7%). Dowiedziono również, że większe bezpieczeństwo stosowania nowych doustnych antykoagulantów (NOAC, *new oral anticoagulants*) w stosunku do warfaryny jest niemal całkowicie niwelowane przez polipragmazję, szczególnie obejmującą leki modulujące aktywność glikoproteiny P oraz CYP3A4 [21].

Polipragmazja jest udowodnionym czynnikiem ryzyka upadków i złamań kości u seniorów, pogorszenia ich stanu funkcjonalnego, zwiększenia niesprawności, pogorszenia



Osoby starsze są nieproporcjonalnie rzadko włączane do III fazy badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków



Istotne, zwłaszcza u starszych pacjentów z demencją i wielochorobowością, jest dokonywanie okresowego, całościowego przeglądu i oceny przyjmowanych przez nich leków

funkcji kognitywnych oraz zagrożenia instytucjonalizacją i zgonem. Starsze osoby przyjmujące co najmniej 2 leki wpływające na funkcje centralnego układu nerwowego doznawały ponad 2 razy częściej wielokrotnych upadków, których konsekwencją był istotny wzrost częstości złamań kości. Obok leków przeciwdepresyjnych, nasennych, uspokajających i przeciwdrgawkowych, częstość nawrotowych upadków zwiększały leki przeciwbólowe, hipotensyjne, nitraty, diuretyki oraz preparaty nasilające perystaltykę jelit [10, 12].

Starsi pacjenci są bardzo wrażliwi na działanie leków o działaniu antycholinergicznym, między innymi preparatów antyhistaminowych, leków antymuskarynowych wpływających na układ moczowy oraz sprzedawanych bez recepty środków przeciwprzeziębieniowych, które mogą powodować zaburzenia orientacji i majaczenie. Ryzyko nasilonych antycholinergicznym działaniem niepożądanych niesie ze sobą łączne stosowanie haloperidolu i amitriptyliny [22].

KASKADA PRZEPISYWANIA LEKÓW

Konsekwencją polipragmazji jest zjawisko określane mianem „kaskady przepisywania leków”. Kaskada taka rozwija się, gdy działania niepożądane zastosowanego preparatu zostają błędnie zinterpretowane jako manifestacja nowego schorzenia wymagającego przepisania dodatkowego leku, a ten — wywołując kolejne objawy — skłania lekarza do zaordynowania jeszcze jednego specyfiku.

Przykłady takich sekwencji obserwowane u pacjentów skierowanych do poradni geriatrycznej:

- 1) Amlodypina — zlecona w celu korekty nadciśnienia tętniczego
 - furosemid — przepisany z powodu obrzęków wywołanych przez amlodypinę
 - preparat potasu — zlecony z powodu hipopotasemii i oksybutynina — z powodu nietrzymania moczu, wywołanych stosowaniem furosemidu.

- 2) Metformina — zalecona choremu na cukrzycę typu 2 w dawce 3×1000 mg
 - cytrynian alweryny i metoklopramid zlecone z powodu mdłości i bólów brzucha wywołanych metforminą
 - winpocetyna — przepisana z powodu zawrotów głowy spowodowanych ośrodkowym działaniem metoklopramidu.

Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, stosowanie większości leków u osób starszych należy zaczynać od najniższej możliwej dawki. Leki hipotensyjne powinny być włączane pojedynczo, w dawkach zwiększanych stopniowo przez kilka tygodni, zanim zostanie podjęta decyzja o dołączeniu kolejnego preparatu. Należy systematycznie kontrolować podstawowe parametry życiowe, GFR i stężenia elektrolitów oraz pamiętać, że niektóre leki, między innymi amlodypina i lizynopryl, osiągają pełny efekt hipotensyjny dopiero po kilku tygodniach ich stosowania.

KONIECZNOŚĆ WERYFIKACJI TERAPII

Bardzo istotne, zwłaszcza u starszych pacjentów z demencją i wielochorobowością, jest dokonywanie okresowego, całościowego przeglądu i oceny przyjmowanych przez nich leków. Należy zachęcić chorego, aby na wizytę u lekarza przyniósł do przejrzania wszystkie stosowane przez siebie leki, w tym pozarecepturowe, oraz zioła i odżywki. Dowiedziono, że około 40% starszych pacjentów przyjmuje leki, o których nie wie ich lekarz rodzinny, a ponad 5% pacjentów nie bierze leków zaleconych przez lekarza [23].

Przydatnymi, zweryfikowanymi narzędziami ułatwiającymi wybór właściwej terapii u osób starszych, zgodnej z najnowszą wiedzą, są amerykańskie kryteria Beersa oraz europejskie kryteria STOPP/START (*the screening tool of older people's prescriptions/screening tool to alert to right treatment*). Kryteria te kładą szczególny nacisk na potencjalne działania niepożądane terapii oraz interakcje lekowe. Nie zastąpią one jednak indywidualnych decyzji

lekarza leczącego, który ustala cele i schematy leczenia, uwzględniając indywidualną sytuację pacjenta, w tym również jego życiowe priorytety i akceptację proponowanej terapii [24, 25].

Kryteria Beersa opublikowane pierwotnie w 1991 roku zawierały listę leków, których stosowania należy unikać u osób starszych. W kolejnych latach zostały one znacznie rozbudowane i obecnie przyjęły formę rygorystycznego, klinicznego przewodnika publikowanego przez panel ekspertów prowadzących stały przegląd leków, które mogą niekorzystnie wpływać na zdrowie starszych pacjentów. Nowe edycje zawierają listy leków, których nie należy stosować w poszczególnych jednostkach chorobowych, na przykład NLPZ i tiazolidynedionów u osób z niewydolnością serca oraz tabele interakcji międzylekowych i modyfikacje dawkowania preparatów w zależności od stopnia upośledzenia wydolności nerek [24].

Kryteria STOPP/START są rodzajem uproszczonej wersji kryteriów Beersa, co umożliwi ich efektywne wykorzystywanie w codziennej praktyce lekarskiej. Zawierają one listę leków, których stosowania należy unikać (na liście STOPP) oraz listę preparatów, które powinny być preferowane w tej grupie wiekowej (na liście START) [25].

Szczegółowy przewodnik na temat stosowania NOAK u pacjentów z migotaniem przedsionków opublikowano w *European Heart Rhythm Association Practical Guide*. Zawiera on rekomendacje wyboru konkretnego leku przeciwkrzepliwego w przypadku konieczności łącznego stosowania go z innymi preparatami. W publikacji zwrócono uwagę na potencjalnie niebezpieczną koincydencję NOAK z innymi często stosowanymi lekami kardiologicznymi, takimi jak amiodaron, werapamil, diltiazem (w przypadku apiksabanu) i tikagrelor (w przypadku dabigatranu) [26].

PODSUMOWANIE

Typowa w populacji osób starszych wielochorobowość zmusza często lekarzy do stosowania wielu leków. Mimo to trzeba nieustannie

zabiegać o minimalizację ich liczby, dobierać preparaty, które wzajemnie uzupełniają swoje korzystne efekty i stale pamiętać o zmianach w farmakokinetyce i farmakodynamice leków wynikających ze starzenia się organizmu. Warto znaleźć czas na okresową weryfikację absolutnie wszystkich przyjmowanych przez pacjenta „specyfików” i ograniczać ryzyko polipragmazji stanowiącej istotne zagrożenie dla zdrowia i życia starszych osób.

PIŚMIENNICTWO:

1. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=PL>.
2. Jacobs JM, Maaravi Y, Cohen A, et al. Changing profile of health and function from age 70 to 85 years. *Gerontology*. 2012; 58(4): 313–321, doi: [10.1159/000335238](https://doi.org/10.1159/000335238), indexed in Pubmed: [22286330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286330/).
3. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and medication management in older adults. *Nurs Clin North Am*. 2017; 52(3): 457–468, doi: [10.1016/j.cnur.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007), indexed in Pubmed: [28779826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779826/).
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017; 17(1): 230, doi: [10.1186/s12877-017-0621-2](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2), indexed in Pubmed: [29017448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017448/).
5. Disdier Moulder MPA, Hendricks AK, Ou NN. Towards appropriate polypharmacy in older cardiovascular patients: How many medications do I have to take? *Clin Cardiol*. 2020; 43(2): 137–144, doi: [10.1002/clc.23304](https://doi.org/10.1002/clc.23304), indexed in Pubmed: [31825133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825133/).
6. Gu Q, Dillon C, Burt V. Prescription drug use continues to increase: U.S. Prescription drug data for 2007–2008. *PsycEXTRA Dataset*. 2010, doi: [10.1037/e665492010-001](https://doi.org/10.1037/e665492010-001).
7. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, et al. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8(1): 63–72, doi: [10.1016/j.amjopharm.2010.01.001](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.01.001), indexed in Pubmed: [20226393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226393/).
8. Gryglewska B, Woroń J, Dzieża A, et al. Polipragmazja i politerapia w starszym wieku — czy można ją ograniczyć? *Medycyna po Dyplomie*. 2014; 23: 18–26.
9. Hales CM, Servais J, Martin CB, et al. Prescription drug use among adults aged 40–79 in the United States and Canada. *NCHS Data Brief*. 2019(347): 1–8, indexed in Pubmed: [31442200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31442200/).
10. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(1): 57–65, doi: [10.1517/14740338.2013.827660](https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660), indexed in Pubmed: [24073682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24073682/).
11. Safer DJ. Overprescribed medications for us adults: four major examples. *J Clin Med Res*. 2019; 11(9): 617–622, doi: [10.14740/jocmr3906](https://doi.org/10.14740/jocmr3906), indexed in Pubmed: [31523334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523334/).
12. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001; 250(4): 327–341, doi: [10.1046/j.1365-2796.2001.00892.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00892.x), indexed in Pubmed: [11576320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576320/).

13. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63(2): 177–186, doi: [10.1111/j.1365-2125.2006.02831.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02831.x), indexed in Pubmed: [17166186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166186/).
14. Jarosz M, Dzieniszewski J. Wykaz udokumentowanych interakcji pomiędzy lekami a żywnością. W: *Interakcje pomiędzy lekami a żywnością*. MI Polska, 2000; 29–56.
15. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=73>.
16. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 857–866, doi: [10.2147/CIA.S80280](https://doi.org/10.2147/CIA.S80280), indexed in Pubmed: [27382268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382268/).
17. Durakovic Z, Vitezic D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Period Biol.* 2013; 115: 517–520.
18. Gray SL, Marcum ZA, Schmader KE, et al. Update on medication use quality and safety in older adults, 2017. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66(12): 2254–2258, doi: [10.1111/jgs.15665](https://doi.org/10.1111/jgs.15665), indexed in Pubmed: [30423194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423194/).
19. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33559, doi: [10.1371/journal.pone.0033559](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033559), indexed in Pubmed: [22479411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22479411/).
20. Reason B, Terner M, Moses McKeag A, et al. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract.* 2012; 29(4): 427–432, doi: [10.1093/fampra/cm124](https://doi.org/10.1093/fampra/cm124), indexed in Pubmed: [22223743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223743/).
21. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, et al. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-modulating drugs on safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33(5): 615–623, doi: [10.1007/s10557-019-06907-8](https://doi.org/10.1007/s10557-019-06907-8), indexed in Pubmed: [31520256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520256/).
22. Ming Yu, Zecevic A. Medications & polypharmacy influence on recurrent fallers in community: a systematic review. *Can Geriatr J.* 2018; 21(1): 14–25, doi: [10.5770/cgj.21.268](https://doi.org/10.5770/cgj.21.268), indexed in Pubmed: [29581817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581817/).
23. Frank C, Godwin M, Verma S, et al. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician.* 2001; 47: 1198–1204, indexed in Pubmed: [11421047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11421047/).
24. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(4): 674–694, doi: [10.1111/jgs.15767](https://doi.org/10.1111/jgs.15767), indexed in Pubmed: [30693946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693946/).
25. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015; 44(2): 213–218, doi: [10.1093/ageing/afu145](https://doi.org/10.1093/ageing/afu145), indexed in Pubmed: [25324330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25324330/).
26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393, doi: [10.1093/eurheartj/ehy136](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136), indexed in Pubmed: [29562325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562325/).