

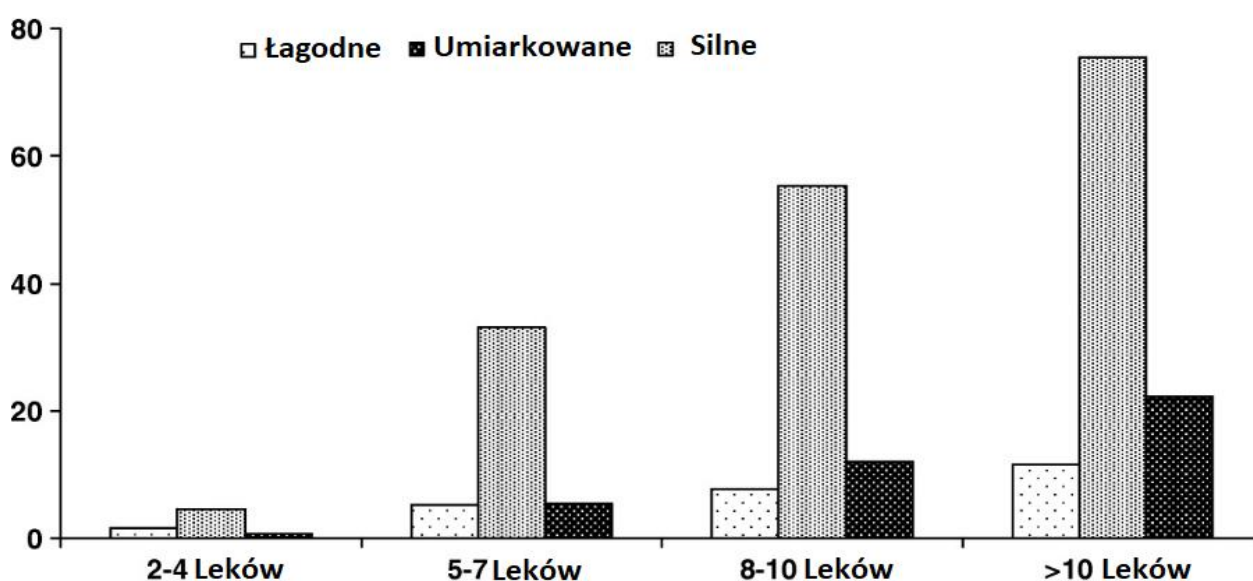
**Problemy farmakoterapii geriatrycznej.
Analiza potencjalnego ryzyka występowania
interakcji lekowych
u hospitalizowanych pacjentów.**

Praca specjalizacyjna Farmacja kliniczna
mgr farm. Ewa Gonczarek

Opiekun specjalizacji
mgr farm. Tomasz Burycz
specjalista farmacji klinicznej

Wstęp

Polifarmakoterapia jest, często nie dającą się wykluczyć, konsekwencją występowania chorób przewlekłych w procesie starzenia się organizmu człowieka. Znaczący wpływ na ich występowanie ma styl życia oraz środowisko w którym on żyje. W przebiegu wielu chorób przewlekłych farmakoterapia, co najmniej dwoma substancjami czynnymi, jest wliczona w standardy medyczne (np. nadciśnienie tętnicze, POChP, HIV, astma). Coraz częściej mamy do czynienia z pacjentami, których dotyka więcej niż jedno schorzenie wymagające długotrwałej terapii, często trwającej do końca życia. Szacuje się, że w grupie wchodzącej w starość (55-65 lat) osoby ze stwierdzonymi pięcioma chorobami współistniejącymi stanowią 13% populacji, natomiast wśród osób w wieku powyżej 75 lat, grupa ta stanowi 39%. W takich sytuacjach gwałtownie rośnie ryzyko wzajemnego, często niekorzystnego, oddziaływania między lekami. Rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia interakcji (z podziałem na ich nasilenie) pomiędzy przyjmowanymi lekami, w zależności od ilości przyjmowanych preparatów przedstawia poniższy wykres [7].



Wykres 1. Rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia interakcji pomiędzy przyjmowanymi lekami w zależności od ich nasilenia.

Ocenia się, że ilość zażywanych leków jest najczęstszym czynnikiem ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zarówno w populacji osób dorosłych, jak i starszych. Kompleksowa ocena tego problemu jest utrudniona ze względu na heterogenność populacji oraz różne metody badawcze w zastosowane poszczególnych ośrodkach leczenia zamkniętego [1]. Przegląd systematyczny obecności czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób starszych, które zgłaszają się do jednostek świadczących pomoc w nagłych przypadkach, wykazał, że występują one u 11% osób wymagających pomocy, 10% procent z nich było przyczyną hospitalizacji, kolejne 11,5% objawiało się już w trakcie pobytu w szpitalu [2]. Ogólnie szacuje się, że hospitalizacje będące konsekwencją działań niepożądanych leków stanowią 5-7% wszystkich przyjęć do szpitali. Taki sam (na poziomie ok. 5%) jest również ich koszt leczenia w bieżącej działalności jednostek leczenia stacjonarnego [2]. Warto zaznaczyć, że w grupie osób starszych 88% hospitalizacjom można by zapobiec, natomiast w grupie poniżej sześćdziesiątego piątego roku życia – 24%, przy czym grupa osób starszych była znacznie liczniejsza, co mogło mieć wpływ na uzyskany wynik [3]. Na fakt większego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych u osób starszych, mają również wpływ zmiany zachodzące w starzejącym się organizmie. Ich konsekwencją jest zmiana farmakokinetyki oraz farmakodynamiki przyjmowanych leków (Tabela 1).

Tabela 1 . Główne zmiany w farmakokinetyce leków u osób starszych [9].

Absorpcja	Zmniejszenie powierzchni absorpcji, spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego, zmniejszenie przepływu w śledzionie	
Dystrybucja	Zmniejszenie ilości wody całkowitej w organizmie oraz masy mięśniowej, zmniejszenie ilości albumin, zmniejszenie wiązania z białkami	Wyższe stężenie leków rozpuszczalnych w wodzie, zwiększenie objętości dystrybucji leków rozpuszczalnych w tłuszczach
Metabolizm	Zmniejszenie masy wątroby oraz przepływu wątrobowego, zmniejszenie efektu pierwszego przejścia	Zmniejszenie efektu pierwszego przejścia
Eliminacja	Zmniejszenie przepływu nerkowego, GFR oraz funkcji wydalniczej nerek	Zmniejszenie eliminacji leków

Pomimo powiązanego z wiekiem, zmniejszania się powierzchni chłonnej jelita cienkiego, spowolnionego opróżniania żołądka oraz wzrostu pH soku żołądkowego, zmiany w absorpcji leków wydają się, w większości przypadków, klinicznie nieznaczące. Jednym z wyjątków jest tutaj węglan wapnia, który wymaga kwaśnego środowiska dla optymalnego wchłaniania. Wzrost pH w żołądku, czy to spowodowany naturalnymi procesami związanymi ze starzeniem, czy powiązany ze stosowanymi lekami (np. inhibitorami pompy protonowej), będzie powodował spadek wchłaniania wapnia i wzrost ryzyka zapaść. W takich sytuacjach należy stosować sole wapnia łatwiej rozpuszczalne w wyższym pH, np. cytrynian wapnia. Innym przykładem zmienionej absorpcji, spowodowanej rosnącym pH soku żołądkowego, jest łatwe uwalnianie form dojelitowych leków (aspiryny, erytromycyny), co zwiększa ryzyko wystąpienia działań ubocznych ze strony przewodu pokarmowego. Powiązane z wiekiem, lub stosowaniem leków antycholinergicznymi, spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego może wydłużyć czas przemieszczenia się leku z żołądka do jelita cienkiego. Leki absorbowane w górnej części jelita cienkiego, jak paracetamol, wykazują opóźnione wchłanianie i po dłuższym czasie zaczynają wykazywać działanie terapeutyczne. Obserwowane jest również niższe stężenie tych leków we krwi oraz słabszy efekt farmakologiczny.

Z wiekiem rośnie ilość tkanki tłuszczowej w organizmie, zmniejsza się zaś zawartość wody. Zmiany te pociągają za sobą wzrost objętości dystrybucji leków bardzo lipofilnych (np. diazepam, chlordiazepoksyd), przez co może znacząco wzrosnąć ich okres półtrwania. Poziom albumin spada, natomiast rośnie kwaśnej alfa-1-glikoproteiny, ale efekt tych zmian na proces wiązania leków różni się w zależności od przyjmowanej substancji. U pacjentów z ostrymi schorzeniami lub niedożywionymi, gwałtowny spadek poziomu albumin w osoczu może wzmocnić odpowiedź organizmu na lek, z powodu wzrostu stężenia wolnej frakcji leku. Fenytoina i warfaryna są przykładami leków, które w znacznym stopniu wiążą się z białkami, które mogą wywołać efekt toksyczny, gdy poziom albumin spada.

Ogólnie ujmując, metabolizm wątrobowy leków, powiązany z cytochromem P-450, ulega z wiekiem zmniejszeniu. Spadek ten sięga 30-40%. Teoretycznie, dawki tych leków powinny być zmniejszone o taką wartość. W praktyce, należy uwzględnić różnice osobnicze i dawki oraz przedziały dawkowania dobierać indywidualnie. Jednym z narzędzi służących do oceny wydolności wątroby jest skala Childa- Pugh.

Klirens wątrobowy leków metabolizowanych poprzez reakcje I-fazy (utlenianie, redukcję, hydrolizę)

jest częściej wydłużony u osób starszych. Zwykle wiek nie wpływa na klirens wątrobowy leków metabolizowanych poprzez reakcje II fazy (sprzężanie lub glukuronidację).

Metabolizm pierwszego przejścia ulega zmniejszeniu o około 1% / rok po czterdziestym roku życia. Z tego powodu, u starszych osób mogą występować wyższe stężenia leków w osoczu po podaniu doustnym. Do leków, których poziom w osoczu rośnie z tego powodu zaliczają się: nitraty, propranolol, fenobarbital i nifedypina. Inne czynniki wpływające na metabolizm wątrobowy to: palenie papierosów, zmniejszony przepływ wątrobowy u pacjentów z niewydolnością serca oraz inne leki indukujące lub hamujące enzymy cytochromu P-450.

Jednym z najważniejszych czynników, wpływających na farmakokinetykę leków u starszych pacjentów, jest zmniejszona eliminacja przez nerki. Po czterdziestym roku życia współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) zmniejsza się przeciętnie o 8ml/min/1,73m²/dekadę (0,1ml/s/m²/dekadę), również tutaj duże znaczenie odgrywają różnice osobnicze. Poziom kreatyniny często pozostaje na normalnym poziomie, pomimo spadku filtracji kłębuszkowej. Jest to spowodowane faktem, że starsze osoby mają mniejszą masę mięśniową i są mniej aktywne fizycznie, przez co produkują mniej kreatyniny. Spadek funkcji kanalików nerkowych z wiekiem jest podobny do spadku funkcji kłębuszków nerkowych. Zmiany te powodują spadek eliminacji nerkowej wielu leków. Konsekwencje kliniczne tego zjawiska zależą od stopnia, w jakim nerki odpowiadają za całkowitą eliminację leku z organizmu oraz od jego indeksu terapeutycznego (stosunku maksymalnej dawki tolerowanej do minimalnej dawki efektywnej). Klirens kreatyniny jest używany do modyfikowania dawek większości leków eliminowanych z organizmu przez nerki. Dawki leków eliminowanych tą drogą powinny być zmniejszane, podobnie jak częstość ich stosowania. Ze względu na to, że funkcja nerek zmienia się dynamicznie, stosowane dawki leków mogą wymagać dostosowania w czasie odwodnienia oraz rekonwalescencji.

W tabeli 2 zamieszczono przykłady leków, których metabolizm wątrobowy oraz eliminacja przez nerki, zmniejsza się w miarę starzenia się organizmu:

Tabela 2. Przykłady leków, których metabolizm wątrobowy oraz eliminacja przez nerki, zmniejsza się w miarę starzenia się organizmu [8].

Klasa/kategoria leków	Zmniejszony metabolizm wątrobowy	Zmniejszona eliminacja nerkowa
Analgetyki i leki p/zapalne	Diklofenak Ibuprofen Meperydyna Morfina Naproksen	Meperydyna Morfina Oksykodon
Leki przeciwcukrzycowe	—	Alogliptyna Kanagliflozyna Chlorpropamid Dapagliflozyna Empagliflozyna Ertugliflozyna Eksenatyd Glimepiryd Gliburyd Liksysenatyd Metformina Saksagliptyna Sitagliptyna

Klasa/kategoria leków	Zmniejszony metabolizm wątrobowy	Zmniejszona eliminacja nerkowa
Leki przeciwbakteryjne	—	Amikacyna Ciprofloksacyna Gentamycyna Lewofloksacyna Nitrofurantoina Streptomycyna Tobramycyna Trimetoprim
Leki sercowo - naczyniowe	Amlodypina Diltiazem Lidokaina† Nifedipina Propranolol Kwinidyna Werapamil Warfaryna	<i>N</i> -Acetylprokainamid Apiksaban Kaptopril Dabigatran Digoksyna Dofetylid Edoksaban Enalapril Enoksaparyna Heparyna Lizynopril Prokainamid Quinapril Riwaroksaban
Diuretyki	—	Amilorid Furosemid Hydrochlorothiazyd Spironolakton Triamteren
Leki psychoaktywne	Alprazolam† Chlordiazepoksyd Dezipramina† Diazepam Imipramina Nortryptylina Trazodon Triazolam†	Breksipirazol Lurazydon Paliperidon Risperydon
Inne‡	Cymetydyna Lewodopa Theophylina	Allopurynol Amantadyna Cymetydyna Famotydyna Gabapentyna Lit Metoklopramid Oseltamivir Ranitydyna

† Efekt pojawia się tylko u mężczyzn

‡ Na liście znajdują się tylko przykłady, a nie wszystkie leki, u których zaobserwowano ten efekt

W ujęciu farmakodynamicznym, leki mogą działać słabiej lub silniej. Wahania te mogą wynikać ze zmienionych reakcji: lek-receptor, reakcji postreceptorowych, zaadaptowanych odpowiedzi homeostatycznych, a w przypadku pacjentów z zespołem kruchości (frailty syndrome) - patologicznych zmian w organach, takich jak nerki czy wątroba. Starsi pacjenci są szczególnie wrażliwi na antycholinergiczne działanie leków. Do substancji wykazujących taki efekt należą trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe (szczególnie I generacji), antymuskarynowe leki stosowane w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, substancje antypsychotyczne, przeciwparkinsonowe wykazujące działanie atropinopodobne (benzatropina, etybenzatropina) oraz wiele preparatów na przeziębienie dostępnych bez recepty. Starsze osoby, w szczególności te z zaburzeniami poznawczymi, są wrażliwe na działania uboczne ze strony centralnego układu nerwowego, spowodowane wyżej wymienionymi lekami, co może objawiać się jako senność lub zagubienie. Leki te często powodują zaparcia, zaleganie moczu, rozmycie obrazu, hipotensję ortostatyczną i suchość ust. Nawet w niskich dawkach, mogą zwiększyć ryzyko udaru cieplnego z powodu zatrzymania procesu pocenia. Z powyższych względów należy u osób starszych unikać leków wykazujących efekt antycholinergiczny, jeśli tylko jest to możliwe.

Wraz z postępowaniem procesu starzenia się organizmu, zmniejszeniu ulegają jego rezerwy fizjologiczne. Proces ten może być pogłębiony przy wystąpieniu ostrych lub przewlekłych schorzeń.

Powyższe zmiany zachodzące w organizmie sprawiają, że osoby starsze są szczególnie predysponowane do wystąpienia działań niepożądanych leków, choć uważa się, że ¼ z nich można zapobiec (Tabela 3). Niektóre klasy leków są stosowane w tej grupie wiekowej powszechnie: antypsychotyczne, antagonisty witaminy K, leki przeciwplatekcyjne, hypoglikemiczne, antydepresyjne i uspokajająco- nasenne.

Tabela 3. Problemy powiązane ze stosowaniem produktów leczniczych, którym można zapobiec [8].

Kategoria	Definicja
Interakcje lekowe	Użycie leku skutkuje interakcją : lek-lek, lek-pożywienie, lek-suplement lub lek-choroba, prowadzącą do działań ubocznych lub zmniejszenia efektywności.
Niewłaściwe/niewystarczające monitorowanie	Choroba jest leczona prawidłowo dobranym lekiem, ale pacjent nie jest w wystarczającym stopniu monitorowany w celu wykrycia działań ubocznych i/lub kontroli efektywności.
Niewłaściwy wybór leku	Choroba jest leczona przy pomocy nieoptymalnych lub nieefektywnych metod.
Niewłaściwe leczenie	Pacjent bierze lek bez medycznego uzasadnienia lub ryzyko terapii przeważa nad korzyściami.
Brak współpracy ze strony pacjenta	Leki są prawidłowo przepisane, jednak pacjent nie przyjmuje ich tak jak zlecono.
Przedawkowanie (za dużo leków)	Choroba jest leczona zbyt dużą ilością prawidłowo dobranych leków.

Kategoria	Definicja
Błędy komunikacji	Leki są nieprawidłowo dawkowane, duplikowane, przepisywane lub terapia jest przerywana z powodu kiepskiej komunikacji między świadczeniodawcami lub placówkami ochrony zdrowia.
Underprescribing	Choroba jest leczona zbyt małą ilością prawidłowo dobranych leków.
Nieleczone schorzenie	Schorzenie wymaga leczenia, jednak potrzebne leki nie są zlecane/przepisywane.

Interakcje lekowe

Lek podany, aby leczyć jedną chorobę, może negatywnie wpłynąć na inną. Zjawisko to jest niezależne od wieku pacjenta, jednak ten rodzaj interakcji powinien być szczególnie brany pod uwagę u starszych osób. Odróżnienie subtelnych działań ubocznych leku od kolejnej choroby może być trudne, a błąd w interpretacji może prowadzić do tzw. kaskady lekowej. Polega ona na tym, że działanie uboczne przyjmowanego leku jest traktowane jako choroba i leczone kolejnym, niepotrzebnym, lekiem, który też może wywoływać działania niepożądane, które znowu mogą zostać potraktowane jako kolejne schorzenie itd. Wiele leków wywołuje działania uboczne, które przypominają schorzenia powszechnie występujące u osób starszych. Przykładami tego zjawiska są:

- **Leki antypsychotyczne** (tiapryd, haloperidol, promazyne) mogą powodować objawy przypominające chorobę Parkinsona. Osoby starsze mogą być diagnozowane w takiej sytuacji jako chorujące na tę chorobę i być leczone lekami dopaminergicznymi, które z kolei powodują charakterystyczne dla siebie objawy uboczne (hipotonię ortostatyczną, delirium, halucynacje, mdłości)
- **Inhibitory cholinesterazy** (donepezyl, rywastygmina, galantamina) mogą być przepisywane pacjentom z demencją. Leki te mogą wywoływać biegunkę, problemy z utrzymaniem moczu oraz zwiększać częstość oddawania moczu. Po pojawieniu się takich problemów, pacjentom są zlecane leki antycholinergiczne (np. oksybutynina), aby je leczyć. Włączany jest więc niepotrzebny lek, mogący wywołać interakcję lek-lek oraz powodujący własne działania uboczne. Lepszą strategią w takiej sytuacji jest zmniejszenie dawki inhibitora cholinesterazy lub rozważenie leczenia demencji lekami o innym mechanizmie działania (np. memantyną)
- **Blokery kanałów wapniowych** (amlodypina, nifedypina, felodipina) bywają przepisywane w celu leczenia nadciśnienia. Są skuteczne w tym wskazaniu, jednak mogą powodować obrzęki obwodowe. Stosowane w takich sytuacjach diuretyki mogą wywołać hypokaliemię, wymagającą suplementacji potasu. Lepszą strategią radzenia sobie z tym problemem jest zmniejszenie dawki blokera kanału wapniowego lub zmiana leku na inhibitor konwertazy angiotensyny lub bloker receptora angiotensynowego.

Przepisując leki starszym osobom zawsze należy rozważyć możliwość, że nowy objaw jest działaniem ubocznym stosowanego leczenia.

Ze względu na powszechną w tej grupie wiekowej polifarmakoterapię, osoby starsze są szczególnie narażone na interakcje pomiędzy przyjmowanymi lekami. Dotyczy to również popularnych suplementów diety i leków ziołowych, o których może nie wiedzieć personel medyczny. Wyciąg z miłorzębu japońskiego przyjmowany razem z warfaryną zwiększa prawdopodobieństwo krwawień, natomiast preparaty dziurawca łączone z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) zwiększają ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Z tego powodu wywiad z pacjentem powinien obejmować pytania o przyjmowane suplementy diety, leki ziołowe i preparaty witaminowe.

Interakcje lek-lek różnią się nieco u starszych osób od reszty populacji. Indukcja metabolizmu przez cytochrom P-450 przez niektóre leki (np. fenytoinę, karbamazepinę, ryfampicynę) może być słabiej wyrażona w tej grupie wiekowej. Wiele innych leków hamuje enzymy cytochromu P-450 i z tego powodu rośnie ryzyko toksycznego działania, które zależy również od drogi eliminacji leku. Z powodu powszechnej w tej grupie wiekowej polifarmakoterapii, osoby starsze są narażone na większe ryzyko wielu trudnych do przewidzenia interakcji leków metabolizowanych przez cytochrom P-450. Co ważne, już użycie dwóch leków o podobnych działaniach ubocznych może zwiększyć ryzyko ich wystąpienia i siłę ich natężenia.

Monitorowanie terapii

Monitorowanie farmakoterapii to proces, na który składają się:

- udokumentowanie wskazań do użycia nowego leku;
- stała kontrola przyjmowanych przez pacjenta leków;
- monitorowanie efektów terapii oraz innych odpowiedzi na lek;
- zlecenie niezbędnych badań laboratoryjnych, w celu kontroli efektywności i działań ubocznych terapii;
- okresowe przeglądy leków, w celu sprawdzenia zasadności kontynuacji terapii.

Brak powyższego nadzoru, szczególnie po wprowadzeniu nowych leków, zwiększa ryzyko polipragmazji, działań ubocznych i braku efektywności terapii.

Niewłaściwie dobrany lek i/lub niewłaściwe leczenie

Lek jest niewłaściwie dobrany, jeśli ryzyko związane z jego stosowaniem przeważa nad potencjalnymi korzyściami. Niewłaściwe stosowanie leków występuje gdy:

- wybrano nieoptymalny lek, dawkę, częstość podawania lub czas terapii;
- zduplikowano terapię;
- nie sprawdzono interakcji między stosowanymi lekami i właściwych wskazań do stosowania leku;
- terapia właściwym lekiem jest kontynuowana, pomimo wyleczenia dolegliwości.

Stosowanie niektórych klas leków wymaga szczególnej uwagi u starszych osób. Część z nich jest na tyle problematyczna, że nie powinny być w ogóle stosowane w tej grupie wiekowej, niektóre powinny być unikane w konkretnych sytuacjach, a jeszcze inne wymagają tylko wzmożonego nadzoru. Aby ułatwić pracę personelowi medycznemu w USA funkcjonują Kryteria Beers'a, aktualizowane przez Amerykańskie Stowarzyszenie Geriatryczne. W Niemczech jest to lista PRISCUS. Panel ekspertów z terenu Europy utworzył w 2008 roku kryteria STOPP/START, zawierające 80 przypadków istotnego klinicznie, niewłaściwego stosowania leków (STOPP) oraz 34 sytuacje, gdy leki mogące odnieść pozytywny skutek są pomijane (START).

Pomimo powszechnej znajomości powyższych narzędzi, około 20% starszych osób przyjmuje co najmniej jeden niewłaściwy lek. U tych pacjentów zwiększone jest prawdopodobieństwo wystąpienia działań ubocznych. W przypadku osób mieszkających w domach opieki, zwiększone jest prawdopodobieństwo hospitalizacji i śmierci.

Niektóre nieodpowiednie leki (jak preparaty z difenhydraminą czy niesteroidowe leki przeciwzapalne) są dostępne bez recepty, dlatego ważne jest ustalenie, jakie preparaty, oprócz przepisanych przez lekarza, są przyjmowane przez pacjenta.

Starsze osoby często mają przepisywane leki (najczęściej analgetyki, inhibitory pompy protonowej, oraz nasenne) na drobne dolegliwości (w tym będące działaniami ubocznymi innych stosowanych leków), które mogą być z powodzeniem leczone przy użyciu metod niefarmakologicznych (ćwiczenia, fizykoterapia, masaż, zmiany diety, terapia poznawczo-behawioralna) lub przez obniżenie dawki leku powodującego efekt uboczny. Włączanie dodatkowego leku często jest niewłaściwe - korzyść z terapii może być mała, koszt stosunkowo wysoki, a nowy lek może wykazywać dodatkowo toksyczność.

Rozwiązywanie problemów niewłaściwego używania leków u osób starszych nie powinno się sprowadzać do unikania leków z dostępnych list. Stosowana u pacjenta farmakoterapia wymaga regularnej weryfikacji, w celu oceny konieczności kontynuacji leczenia i utrzymania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka jej stosowania.

Brak współpracy ze strony pacjenta

Brak efektów leczenia jest często spowodowany niestosowaniem się pacjenta do zaleceń lekarskich (brak adherence). Jest to spowodowane wieloma czynnikami, jednym z nich jest bariera językowa, niekoniecznie spowodowana wiekiem pacjenta. Aż połowa pacjentów nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami, zwykle są one stosowane w mniejszej ilości niż zlecona (underadherence). Powody tego są zwykle podobne do tych u młodszych dorosłych. Możemy tutaj wyróżnić następujące przyczyny braku współpracy:

- finansowe i fizyczne (np. brak leku w hurtowniach) bariery, uniemożliwiające zakup leku;
- zaburzenia poznawcze, które mogą spowodować, że przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami jest trudne;
- polifarmakoterapia;
- dawkowanie kilkukrotne w ciągu dnia lub w szczególnych warunkach (na czczo, po posiłku)
- brak zrozumienia celu przyjmowania leku (pozytywne skutki) albo obawa przed działaniami ubocznymi.

Zarówno zbyt częste, jak i za rzadkie przyjmowanie leków może być dla pacjentów zbyt trudne do wykonania. Osoby zlecające leki powinny wnikliwie ocenić, czy pacjent będzie w stanie trzymać się zaleceń (zdolność poznawcza, manualna, siła rąk, ewentualne problemy ze wzrokiem) oraz postarać się do nich dostosować zlecane preparaty i schemat dawkowania.

Przedawkowanie

Zbyt wysokie dawki właściwie dobranych leków mogą być zlecane starszym pacjentom, gdy osoba zlecająca lek nie weźmie pod uwagę powiązanych z wiekiem zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice. Przykładem mogą być tutaj leki usuwane drogą nerkową (np. gabapentyna, digoksyna, niektóre antybiotyki), których dawkowanie powinno być modyfikowane w niedoczynności nerek.

Ogólnie przyjmuje się, że pomimo występujących różnic osobniczych, u starszych ludzi leki powinny być wprowadzane od najniższych dawek. Najczęściej jest to od jednej trzeciej do połowy standardowej dawki dla dorosłej osoby, szczególnie gdy lek ma wąski indeks terapeutyczny, inne schorzenie pacjenta może być przez niego zastrzone lub gdy u pacjenta stwierdzono zespół kruchości. W następnej kolejności dawka jest zwiększana do maksymalnie tolerowanej/zapewniającej spodziewany efekt terapeutyczny. W czasie podnoszenia dawki, pacjent powinien być uczulony na mogące się pojawić efekty uboczne. Jeśli to możliwe, poziom leków we krwi powinien być tym czasie monitorowany.

Objawy przedawkowania mogą się również pojawić, gdy przez interakcję między przyjmowanymi lekami zwiększy się frakcja wolna przyjmowanego leku lub gdy różni lekarze przepiszą ten sam lek pod różnymi nazwami lub różne leki o zbliżonym działaniu.

Błędy komunikacji

Problemy w komunikacji są przyczyną ok. połowy błędów przy podawaniu leków oraz 20 % działań ubocznych w leczeniu szpitalnym. Przy wypisywaniu pacjenta ze szpitala, omyłkowo wśród zaleceń mogą znaleźć się leki, które miały być przyjmowane tylko podczas pobytu w szpitalu (uspokajające, nasenne, przeczyszczające, inhibitory pompy protonowej). Analogicznie może się zdarzyć, że nie zostaną zlecone leki, które pacjent powinien przyjmować. Rekonyliacja lekowa jako formalny proces przeglądu wszystkich przyjmowanych leków, powinna mieć miejsce za każdym

razem, gdy pacjent jest przekazywany pod opiekę innej placówki/ oddziału, w celu uniknięcia takich błędów.

Underprescribing

Właściwe leki mogą być przepisywane w zbyt małych dawkach – nie zapewniających optymalnej efektywności. Underprescribing może być powodem zwiększenia zachorowalności, śmiertelności i obniżonej jakości życia. Leki powinny być stosowane w optymalnych dawkach, a kiedy jest to wskazane, powinny być wprowadzane do kuracji dodatkowe substancje czynne.

Do leków przepisywanych pacjentom w zbyt małych dawkach/ilościach zaliczają się te stosowane w leczeniu depresji, choroby Alzheimera, niewydolności serca, po zawale mięśnia sercowego (np. beta blokery), migotania przedsionków (np. antykoagulanty) i nadciśnienia. Często problemy stwarza zgodne z rekomendacjami stosowanie szczepień ochronnych.

- **Beta-blokery** – u pacjentów z historią zawału serca i/lub niewydolności serca, nawet u osób starszych z wysokim ryzykiem komplikacji (np. diabetyków, z chorobami płuc), redukują zachorowalność i ilość hospitalizacji.
- **Leki przeciwnadciśnieniowe** – są dostępne wytyczne leczenia tego schorzenia u osób starszych, daje ono pozytywne efekty w populacji (redukcja ryzyka udaru i dużych zdarzeń kardiologicznych), nawet u pacjentów z zespołem kruchości. Mimo tego, badania pokazują, że nadciśnienie często nie jest optymalnie kontrolowane.
- **Leki stosowane w chorobie Alzheimera** – inhibitory acetylocholinesterazy oraz antagoniści receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) mają udowodnione działanie w hamowaniu postępu tej choroby, choć korzyści są skromne i zmienne. Pacjenci i ich rodziny powinni jednak być poinformowani o możliwości ich zastosowania i mieć możliwość podjęcia decyzji o wprowadzeniu lub nie leczenia przy użyciu tych leków.
- **Leki przeciwzkrzepowe** - zarówno antagoniści witaminy K, jak i nowe leki przeciwzkrzepowe, zmniejszają ryzyko udaru u chorych z migotaniem przedsionków. Pomimo wzrostu ryzyka krwawienia, wielu dorosłych, którzy mogliby odczuć pozytywny efekt ze stosowania leczenia antykoagulacyjnego, nie otrzymuje tych leków.
- **Szczepienia** - osoby starsze są w grupie większego ryzyka zachorowania i śmierci w przebiegu grypy, zapalenia płuc czy półpaśca. Z tego powodu powinna być poprawiona wyszczepialność w tej grupie wiekowej.

Osoby starsze, ze schorzeniami przewlekłymi, ostrymi lub niepowiązanymi ze sobą zaburzeniami, mogą być niewystarczająco leczone na niektóre z schorzeń towarzyszących (np. u osoby chorującej na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD) może być nieleczone hipercholesterolemia). Czasem lekarze wstrzymują się z włączeniem dodatkowego leczenia obawiając się zwiększonego ryzyka działań ubocznych lub tego, że spodziewany efekt włączenia leku może pojawić się dopiero po dłuższym czasie u osoby z krótkim spodziewanym czasem życia. Lekarz może myśleć, że leczenie tylko głównego problemu jest wszystkim, czego pacjent oczekuje lub na co go stać finansowo. Pacjent lub jego opiekunowie powinni aktywnie brać udział w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia, tak żeby personel medyczny rozumiał ich priorytety i obawy [7,8,9].

Powyższe dane pokazują, że wzmożony nadzór nad farmakoterapią mógłby przynieść wymierne korzyści, w postaci odciążenia systemu ochrony zdrowia i zmniejszenia kosztów opieki nad pacjentami, u których interwencja lekowa miałaby miejsce przed wystąpieniem działań niepożądanych oraz poprawiłyby komfort funkcjonowania pacjenta.

W poniższej pracy poddano analizie potencjalne i rzeczywiste problemy lekowe oraz ich potencjalny wpływ na stan zdrowia u kilku pacjentów hospitalizowanych w latach 2019-2021 w Regionalnym Centrum Zdrowia w Lubinie na oddziałach: Chirurgii Ogólnej oraz Chirurgii Urazowo Ortopedycznej.

Przypadek 1

Mężczyzna, H.A. , lat - 57, martwica palca

Lek/dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	Wieczór
Gliklazyd/ 60 mg	1	0	0
Metformina/ 850mg	1	0	0
Amlodypina/ 5mg	1	0	0
Ramipryl/ 10mg	1	0	0
ASA/ 75mg	1	0	0
Nebivolol/ 5mg	1	0	0
Atorvastatyna/ 20mg	0	0	1

Pacjent ze zdiagnozowaną cukrzycą typu II oraz nadciśnieniem tętniczym, przyjmujący również leki z powodu hiperlipidemii oraz ASA jako lek antyagregacyjny. Pierwszym wymienionym lekiem jest gliklazyd- pochodna sulfonilomocznika, której przyjmowanie wymaga od pacjenta pewnej dyscypliny – przy większym, niż zwykle, wysiłku i/ lub nieregularnie spożywanych posiłkach, może wywoływać hipoglikemię. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia, w przypadku tego pacjenta, jest większe, ponieważ ramipryl nasila działanie hipoglikemizujące gliklazynu. Dodatkowo ten pacjent przyjmuje betaadrenolityk – nebiwolol - który będzie maskował wczesne objawy hipoglikemii, takie jak szybsze bicie serca, wzrost ciśnienia czy potliwość.

Kolejnym potencjalnym problemem jest fakt, że nebiwolol, który jest beta blokerem stosowanym z wyboru u diabetyków, oraz amlodypina – antagonistą kanałów wapniowych mogą powodować hiperglikemię, działając antagonistycznie do metforminy oraz gliklazynu. Należy zauważyć, że pochodne sulfonilomocznika są lekami rekomendowanymi w obecnie obowiązujących wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego głównie ze względu na ich łatwą dostępność ekonomiczną. W Polsce nowe leki przeciwhiperglikemiczne mają ograniczoną refundację, natomiast zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny, jak i betablokery znajdują się w tych wytycznych jako leki stosowane przy współistniejącym nadciśnieniu i/ lub niewydolności serca, natomiast IKA również są stosowane jako prewencja cukrzycowej choroby nerek oraz incydentów sercowo-naczyniowych u osób normotensyjnych powyżej 55 roku życia z innymi czynnikami ryzyka. W tym wypadku należałoby się zastanowić nad zmianą leku przeciwcukrzycowego z gliklazynu na jeden z nowszych leków stosowanych w tym wskazaniu, który nie będzie wywoływał hipoglikemii, a także monitorować poziomy ciśnienia tętniczego u pacjenta, w celu ustalenia konieczności tak intensywnego leczenia nadciśnieniowego. Jeśli ciśnienie krwi u pacjenta jest wysokie, pomimo stosowanych leków, to wśród nowych leków przeciwcukrzycowych są takie, które zawierają w swoim działaniu komponentę obniżającą ciśnienie krwi- inhibitory SGLT-2 i agonisty receptora GLP-1. Kolejne, niezbędne interwencje to wzmożona kontrola glikemii, w celu ograniczenia dalszego rozwoju makroangiopatii, a także edukacja pacjenta w kierunku właściwego doboru obuwia, stylu życia i odpowiedniej diety.

Przypadek 2

Mężczyzna, S.R., lat - 59 lat, stopa cukrzycowa

Lek/dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	wieczór
Metypred/ 4mg	1	0	0
Torasemid/ 5mg	1	0	0
Gliklazyd/ 30mg	1	0	0
Empagliflozyna/ 10mg	1	0	0
Carvedilol/ 12,5mg	1	0	1
Lizynopril/ 10mg	1	0	0
Amlodypina/ 10mg	1	0	0
Atorvastatyna/ 30mg	0	0	1
Ezetynib/ 10mg	0	0	1

Pacjent ze zdiagnozowaną cukrzycą typu II oraz nadciśnieniem tętniczym, przyjmujący również leki z powodu hiperlipidemii. U pacjenta zastosowano cztery grupy leków na nadciśnienie, co jest często stosowaną praktyką u osób z ciężkim nadciśnieniem. Zastosowane połączenie ma charakter addycyjny. Zastosowany inhibitor SGLT-2- empagliflozyna- również wykazuje efekt hipotensyjny. W sytuacji, gdy do kontroli nadciśnienia potrzeba więcej niż trzech leków, rekomenduje się rozważenie wprowadzenia spironolaktonu- w tym wypadku byłby drugim lekiem (po inhibitorze konwertazy angiotensyny- lizynoprilu), który może podnosić poziom potasu. Szczególnie niebezpieczne w tym wypadku wydaje się połączenie lizynoprilu z torasemidem oraz empagliflozyną, które może skutkować ciężkim niedociśnieniem u osób z zaburzeniami gospodarki wodno – elektrolitowej. Empagliflozyna wzmacnia działanie moczopędne diuretyków tiazydowych i pętlowych, przez co rośnie ryzyko odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Dodatkowo połączenie dwóch leków przeciwcukrzycowych tj. empagliflozyny i gliklazydu zwiększa ryzyko hipoglikemii. Pacjent może mieć problemy z zauważeniem objawów niskiego poziomu glukozy we krwi, a co za tym idzie, nie będzie mógł odpowiednio zareagować, ze względu na to, że przyjmuje beta bloker - karwedilol, który będzie maskował objawy hipoglikemii. Karwedilol może powodować hiperglikemię, dodatkowo przyjmowany przez pacjenta glikokortykosteroid też może powodować wysokie poziomy glikemii. W przypadku tego pacjenta należałoby się zastanowić nad zmianą gliklazydu na inny lek przeciwcukrzycowy. Eksenatyd- agonista receptora GLP-1- nie będzie generował ryzyka hipoglikemii, wykazuje korzystny efekt sercowo – naczyniowy oraz kontrolę zbyt wysokiego ciśnienia. Należy taką opcję przedyskutować z pacjentem, ze względu na koszt leku. Liraglutyd, ze względu na to, że częściej wywołuje hipoglikemię, wydaje się mniej korzystną opcją, dodatkowo, wraz z pozostałymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta, mogłyby zwiększyć ryzyko odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.

Przypadek 3

Kobieta, B.L., lat - 82, niedrożność przewodu pokarmowego

Lek/ dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	Wieczór
Euthyrox/ 100µg	1	0	0
Euthyrox/ 75µg	1	0	0
Bursztynian metoprololu/ 100mg	1	0	0
Pantoprazol/ 40mg	1	0	0
Lerkanidypina/ 20mg	0	0	1
Telmisartan/ 80mg	0,5	0	0
Oksykodon/ 20mg	1	0	1
Fenofibrat/ 160mg	0	0	1

Pacjentka ze stwierdzoną niedoczynnością tarczycy, nadciśnieniem tętniczym oraz hiperlipidemią. Dodatkowo była leczona inhibitorem pompy protonowej oraz przyjmująca oksykodon z powodu przewlekłego bólu. Potencjalnym problemem może być fakt, że fenofibrat przyjmowany przez osoby powyżej 70 roku życia z niedoczynnością tarczycy może częściej wywoływać miopatię. Istnieje tutaj również interakcja metoprololu z lerkanidypiną- metoprolol zmniejsza o 50% biodostępność lerkanidypiny. Kolejnym problemem jest tutaj konieczność przyjmowania leku opioidowego – oksykodon stosowany z telmisartanem zwiększa prawdopodobieństwo niedociśnienia ortostatycznego, natomiast łączony z beta blokerem może spowodować bradykardię. W tym wypadku należałoby się zastanowić nad koniecznością intensywnego leczenia nadciśnienia, pamiętając o tym, że niskie wartości ciśnienia tętniczego zwiększają ryzyko upadków. U osób powyżej 65. roku życia pantoprazol stosowany przewlekłe może powodować hipomagnezemię, a także zawroty głowy i zaburzenia widzenia, przez co również może zwiększać ryzyko upadku. Należałoby się zastanowić nad zasadnością jego ciągłego stosowania.

Przypadek 4

Kobieta, M.A., lat - 87, złamanie kości szyjki udowej

Lek/dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	Wieczór
Euthyrox/ 88µg	1	0	0
Carvedilol /6,25mg	0	0	1
Gliklazyd/ 30mg	2	0	0
Metformina/ 850mg	0	0	1
Atorvastatyna/ 30mg	0	0	1
Memantyna/ 10mg	1	0	0
Mianseryna/10mg	0	0	2
Sulfasalazin EN/ 500mg	1	1	0
Lizynopril/ 20mg	1	0	0
Doxazosyna/ 2mg	0	0	1

Pacjentka cierpiąca z powodu demencji, niedoczynności tarczycy, cukrzycy i nadciśnienia. Zażywa dwa leki, których, zgodnie z kryteriami Beers'a, należy unikać u osób starszych - doksazosyny w terapii nadciśnienia tętniczego, z powodu zwiększonego ryzyka hipotonii ortostatycznej, oraz mianseryny w terapii bezsenności, z tego samego powodu. Mianseryna, u osób starszych, może powodować również pobudzenie i splątanie. – w mojej ocenie trzeba zastanowić się nad zmianą leku nasennego. Lekami rekomendowanymi w tej grupie wiekowej są: trazodon oraz doksepina w małej dawce. Należałoby skontrolować, czy pacjentka wymaga tak intensywnego leczenia nadciśnienia (3 preparaty). Należy zaznaczyć, że kryterium rozpoczęcia leczenia nadciśnienia u osób w wieku podeszłym (powyżej 80. roku życia), zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego to ciśnienie tętnicze powyżej 160/90 mm Hg, celem terapeutycznym w tej grupie wiekowej jest osiągnięcie ciśnienia skurczowego pomiędzy 130 a 150mm Hg, a rozkurczowego pomiędzy 70 a 80 mm Hg. Utrzymywanie niższych wartości ciśnienia krwi jest niewskazane, ze względu na wzrost ryzyka upadków i brak korzyści w kwestii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie gliklazydu z lizynoprilem zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii. Dodatkowo, przyjmowany karwedilol może maskować objawy pogłębiającej się niewydolności tarczycy oraz ewentualnej hipoglikemii, sam mogąc również wywołać hiperglikemię, efekt jest tym bardziej prawdopodobny z powodu przyjmowania przez pacjentkę hormonów tarczycy, które też mogą podnosić poziom glukozy we krwi.

Przypadek 5

Kobieta, I.S., lat - 52, operacja bariatryczna

Lek/ dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	Wieczór
Euthyrox/ 100ug	1	0	0
Pregabalina/ 75ug	0	0	1
Sertralina/ 50 mg	1	0	0
Mirtazapina/ 15mg	0	0	1
Metoprolol/ 50mg	1	0	1
Escitalopram/ 10mg	1	0	0
Klorazepam/ 5mg	1	0	0
Pantoprazol/ 40mg	1	0	1

Pacjentka po operacji bariatrycznej, w złym stanie psychicznym. Pacjentka przyjmowała dwa leki z grupy SSRI, co mogło zwiększać prawdopodobieństwo krwawień do skóry. Obraz kliniczny mógł być zwiększony przez przyjmowanie pregabaliny, która może wywołać małopłytkowość. Dodatkowo, sertralina oraz escitalopram, jako silne inhibitory cytochromu CYP2D6, mogą zwiększać stężenie metoprololu we krwi, co podwyższa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych tej substancji czynnej. W trakcie pobytu na oddziale zrezygnowano z jednego z inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (sertraliny), oraz porannego podawania klorazepamu. Po przyjęciu tego ostatniego leku pacjent powinien mieć możliwość około ośmiogodzinnego snu, pacjentka nie chciała brać czynnego udziału w rehabilitacji. Klorazepam mógł również wchodzić w interakcję z pregabalina, czego konsekwencją mogło być zapadnięcie w śpiączkę.

Przypadek 6

Kobieta, J.R., lat - 82lata, złamanie kości szyjki udowej

Lek/dawka	Pora podania		
	Rano	Południe	Wieczór
Glimepiryd/ 4mg	1	0	0
Wenlafaksyna/37,5mg	½	0	0
Teofilina/ 150mg	1	0	1
Karwedilol/ 6,25mg	1	0	1
Torasemid/ 10mg	1	0	0
Mixtard/ 30j.m.	16j	0	10
Amlodypina/10mg	1	0	0
Metoprolol/ 100mg	½	0	0
Piracetam/ 1,2g	1	1	0
Indapamid/ 1,5mg	1	0	0
Ramipryl/ 10mg	1	0	0
Mianseryna/ 30mg	0	0	1
Depakine chrono/ 300mg	1	0	1
Pantoprazol/ 20mg	1	0	0

Pacjentka z demencją, która trafiła do szpitala po upadku, wskutek którego złamana została główka kości szyjki udowej. U pacjentki stosowane są dwa beta blokery (metoprolol i karwedilol) oraz dwa leki z grupy leków moczopędnych (torasemid i indapamid). Dodatkowo, stosowane beta blokery mogą działać antagonistycznie do stosowanej teofiliny, problem ten w szczególności dotyczy karwedilolu, który jest nieselektywnym beta blokerem, wykazującym działania alfa – 1 – adrenolityczne, mogące wywołać skurcz oskrzeli. W tym przypadku rezygnacja ze stosowania nieselektywnego betablokera-karwedilolu powinna ograniczyć ryzyko występowania działań niepożądanych. Torasemid może również nasilać działanie teofiliny. Jest to o tyle istotne, że teofilina jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym. Wśród jej częstych działań niepożądanych są wymieniane m.in. nudności, wymioty, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca czy niedociśnienie. Należałoby zastanowić się nad koniecznością przewlekłego stosowania pantoprazolu, które może skutkować utratą masy kostnej i wzrostem ryzyka złamań. Glimepiryd w tej grupie wiekowej, zgodnie z listą Beers'a, jest lekiem potencjalnie nieodpowiednim, ze względu na ryzyko długotrwałej hipoglikemii, tym bardziej, że pacjentka bierze leki, które dodatkowo mogą wpływać na glikemię. Mianseryna stosowana łącznie z lekami przeciwpadaczkowymi może osłabiać ich działanie, poprzez obniżenie progu drgawkowego. Dodatkowo u osób starszych może powodować stany splątania oraz niedociśnienie ortostatyczne, co zwiększa ryzyko upadków. Z tego powodu na liście Beers'a widnieje jako lek potencjalnie nieodpowiedni w tej grupie wiekowej. Stosowanie mianseryny z wenlafaksyną może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego. Oba te leki, w połączeniu z z diuretykami mogą wywołać hiponatremię. W mojej ocenie należałoby zmienić lek nasenny na jeden z rekomendowanych w tej grupie wiekowej – trazodon lub doksepinę w małej dawce. Należy też ściśle kontrolować ciśnienie krwi, w celu ustalenia konieczności tak intensywnego leczenia nadciśnienia, pamiętając o kryteriach włączania leczenia przeciwnadciśnieniowego. W tej grupie wiekowej- jest to ciśnienie 160/90 mmHg, a celem terapeutycznym jest osiągnięcie ciśnienia skurczowego pomiędzy 130 a 150 mmHg, a rozkurczowego pomiędzy 70 a 80 mmHg.

Podsumowanie

Powyższe przykłady pokazują, że problem polipragmazji jest rzeczywisty i możemy się z nim spotkać na co dzień w praktyce klinicznej. Wielochorobowość starszych pacjentów praktycznie wymusza leczenie ich przez kilku, niewspółpracujących ze sobą specjalistów. Skutkuje to jednoczesnym przyjmowaniem przez pacjenta leków, które nie powinny być łącznie zażywane. W systemie ochrony zdrowia nie ma osoby odpowiedzialnej za kompleksową ocenę terapii przepisanych pacjentowi. Doświadczenie pokazuje, że personel oddziałów zabiegowych nie ma czasu ani możliwości, aby sprawdzić prawidłowość stosowanej stale przez pacjenta farmakoterapii. Z dużą dozą prawdopodobieństwa można stwierdzić, że gdyby pacjenci, których przypadki zostały omówione powyżej, znajdowali się pod opieką farmaceutyczną, kontrolującą leki przepisywane od różnych specjalistów oraz postępy terapii (ciśnienie tętnicze, poziom cukru), ich hospitalizacjom można byłoby zapobiec. Niestety, ograniczony kontakt z specjalistami oddziałów klinicznych (np. w czasie pandemii), uniemożliwia, w większości przypadków, rozmowę z pacjentami i/lub ich rodzinami, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej terapii, a opisy przypadków mają charakter retrospektywny.

PIŚMIENNICTWO

1. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B: Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Oct;80(4):808-817. DOI: 10.1111/bcp.12600.
2. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG: A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 1;9:2079-86. doi: 10.2147/CIA.S71178. PMID: 25489239; PMCID: PMC4257024.
3. Beijer HJ, de Blaey CJ: Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121. PMID: 12061133.
4. Królik W. P, Rudnicka-Drożak E: Przegląd kryteriów AGS Beers'a 2019. *G E R I A T R I A* 2019; 13: 27-39.
5. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, Budzyński A, Cyganek K, Cypryk K, Czech A, Czupryniak L, Drzewoski J, Dzida G, Dziedzic T, Franek E, Gajewska D, Gawrecki A, Górka M, Grzeszczak W, Gumprecht J, Idzior-Waluś B, Jarosz-Chobot P, Kalarus Z, Karczewska-Kupczewska M, Klupa T, Koblik T, Kokoszka A, Korzon-Burakowska A, Kowalska I, Krętowski A, Majkowska L, Małecki M, Mamcarz A, Mirkiewicz-Sieradzka b, Młynarski W, Moczulski D, Myśliwiec M, Narkiewicz K, Noczyńska A, Rymaszewska J, Sieradzki J, Skupień J, Solnica B, Strączkowski M, Strojek K, Szadkowska A, Szelachowska M, Szybowska A, Uruska A, Wender-Ożegowska E, Wierusz-Wysocka B, Witek P, Wolnik B, Wyleżoł M, Wylęgała E, Zozulińska-Ziółkiewicz D: 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* Vol 10, No 1 (2021).
6. Adamczak M, Buraczewska M, Szczepaniak-Chicheł L, Chrostowska M, Czarnecka D, Dobrowolski P, Dzida G, Gąsowski J, Grodzicki T, Hering D, Wożakowska-Kapłon B, Kosiński P, Begier-Kraśńska B, Krekora J, Manitius J, Myśliwiec M, Niemirska A, Niklas A, Obrycki Ł, Olszanecka A, Prokurat. S, Brzezińska-Rajszyś G, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K., Szadkowska A, M. Szymański F., Szyndler A, Więcek A, Wizner B, Wolf J, Zdrojewski T, Tykarski A, J. Filipiak K, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, Ostalska-Nowicka D, Widecka K, Kostka-Jeziorny K: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
7. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G: Risk factors for potential drug interactions in general practice, *European Journal of General Practice* 2008, 14:1, 23-29.
8. Sunny A. Linnebur, J. Mark Ruscini: Drug-Related Problems in Older Adults, MSD Manual, dostęp z dn. 22.12.2021.
9. Tamez-Peña A.L, Tamez-Pérez H.E, Peña-Lazo A, Ocampo-Candiani J, Torres-Pérez J.F: Use of medications on the elderly; *Medicina Universitaria* 2014;16(65):199-206.