

Leki dostępne bez recepty w populacji geriatrycznej – zagrożenia, interakcje i aspekty prawne

Over-the-counter drugs in the geriatric population – risks, interactions and legal aspects

Jarosław Woron^{1,2,3,4,5}, Jarosław Gupała^{1,5}, Radosław Tymiński⁶

¹Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

²Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

³Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

⁴Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

⁵Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁶Kancelaria Radcy Prawnego Radosław Tymiński, Warszawa

Streszczenie

Stosowanie leków dostępnych bez recepty w populacji geriatrycznej ma wiele uwarunkowań. Na rynku farmaceutycznym dostępne są liczne leki, które z uwagi na swój profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny w tej szczególnej populacji obciążone są znacznym ryzykiem występowania działań niepożądanych jak i interakcji z innymi lekami stosowanymi w polifarmakoterapii. Błędy w farmakoterapii mają także swój aspekt prawny. *Geriatrics 2023;17:225-232. doi: 10.53139/G.20231730*

Słowa kluczowe: populacja geriatryczna, farmakoterapia, leki OTC, powikłania, interakcje

Summary

The use of over-the-counter drugs in the geriatric population has many determinants. There are numerous drugs available on the pharmaceutical market which, due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, in this particular population carry a significant risk of side effects and interactions with other drugs used in polypharmacotherapy. Errors in pharmacotherapy also have a legal aspect. *Geriatrics 2023;17:225-232. doi: 10.53139/G.20231730*

Keywords: geriatric population, pharmacotherapy, OTC drugs, complications, interactions

Niewłaściwa preskrypcja to nie tylko leki zbyt liczne, niewłaściwie dobrane, skojarzone lub dawkowane, ale również pomijane. Świadome bądź częściowo nieświadome pomijanie leków, a także stosowanie leków zbędnych oraz farmakoterapia nieprawidłowo dobrana i nieracjonalne samoleczenie to główne problemy prowadzące do pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia pacjentów geriatrycznych. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia z uwagi na stosowanie przez pacjentów z populacji geriatrycznej leków dostępnych bez recepty (OTC), co może w istotny sposób wpływać na ryzyko wystąpienia powikłań polekowych. Należy pamiętać, że pacjenci w wieku podeszłym z uwagi na wielochorobowość muszą przyjmować często politerapię, co nierzadko w skojarzeniu z lekami OTC zaczyna nierzadko generować problemy wpływające na funkcjonowanie pacjenta.

W tabeli I zebrano najistotniejsze czynniki wpływające na stosowanie leków OTC [1-3].

Tabela I. Czynniki wpływające na wybór leków OTC w populacji geriatrycznej

Table I. Factors influencing the choice of OTC drugs in the geriatric population

| |
|--|
| <p>Podatność na reklamy Korzystanie z serwisów internetowych Patosuplementacja Chęć poprawy funkcjonowania Wielobjawowość chorób występujących w wieku podeszłym Brak uzyskania skutecznej poprawy w zakresie chorób i objawów wynikającej z prowadzonej farmakoterapii przez opiekujących się pacjentem lekarzy Występowanie objawów niepożądanych stosowanej farmakoterapii i poszukiwanie samodzielne metod ich eliminacji Przekonanie, że „więcej znaczy lepiej”</p> |
|--|

Tabela II. farmakoterapia nieprawidłowo dobrana

Table II. pharmacotherapy incorrectly selected

| Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana | Praktyczne wnioski |
|--|--|
| Niewłaściwa ocena pacjenta przed wdrożeniem farmakoterapii | Przed włączeniem do terapii leków każdorazowo należy określić stosunek korzyści do ryzyka zastosowania w odniesieniu do konkretnego pacjenta |
| Defragmentacja wielochorobowości | W przypadku pacjenta z wielochorobowością warto pamiętać, że sama wielochorobowość może niekorzystnie modyfikować farmakoterapię, decyzja terapeutyczna o zastosowaniu leków musi być rozpatrywana całościowo do całości obrazu chorobowego, a nie w odniesieniu do poszczególnych chorób, które są składowymi wielochorobowości |
| Brak depreskrypcji | W przypadku zmiany stanu klinicznego pacjenta i/lub wystąpienia czynników zmieniających stosunek korzyści do ryzyka stosowanych leków wskazane jest każdorazowo modyfikacja farmakoterapii |
| Stosowanie leków zbędnych | W farmakoterapii stosujemy oligofarmakoterapię czyli tylko leki niezbędne do postępowania zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach |
| Interakcje w farmakoterapii – nie tylko leków | W populacji geriatrycznej istotne są nie tylko interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków. Warto pamiętać także o interakcjach lek-choroba |
| Cechy pacjenta | Cechy rezydualne pacjenta są jednym z bardziej istotnych kryteriów doboru leku w farmakoterapii |
| Stosowanie suplementów diety | Suplementy diety nie mogą być stosowane w leczeniu, nie leczą ale mogą indukować działania niepożądane oraz interakcje z jednocześnie stosowaną farmakoterapią |

W przypadku stosowania farmakoterapii w populacji geriatrycznej nierzadko mamy do czynienia ze zjawiskiem farmakoterapii nieprawidłowo dobranej, z tym niekorzystnym efektem, że leki OTC mogą ją potęgować. W tabeli II omówiono najważniejsze elementy farmakoterapii nieprawidłowo dobranej [1-4].

Procesowi starzenia towarzyszą liczne zmiany czynnościowe, które mogą mieć wpływ na profil farmakokinetyczny stosowanych w tej populacji leków. W praktyce dochodzi do istotnych zmian, które w konsekwencji mogą mieć wpływ zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowania leków. W aspekcie stosowania leków OTC szczególnie istotne są zmiany wchłaniania leków z przewodu pokarmowego. Do najważniejszych i istotnych w praktyce zmian zaliczamy alkalizację soku żołądkowego, która jest związana z atroficznym zapaleniem błony śluzowej żołądka, ale także farmakoterapią z użyciem leków, które podwyższają pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dochodzi także do zmniejszenia sekrecji kwasu solnego, obniżenia produkcji trypsyny, ale także nie bez znaczenia jest zmniejszony przepływ krwi przez przewód pokarmowy. Na proces wchłaniania leków wpływa także wydłużenie czasu pasażu żołądkowo-jelitowego, co wynika z wolniejszego opróżniania żołądka, jak i również wolniejszej perystal-

tyki jelit [3-6]. Nie bez znaczenia są także przyjmowane leki, które mogą spowalniać propulsję lub nawet indukować dyspulsję. Leki te zebrano w tabeli III.

Tabela III. Najczęściej stosowane leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego

Table III. The most frequently used drugs that may cause gastrointestinal peristalsis disorders as side effects

| |
|--|
| Neuroleptyki fenotiazynowe Haloperidol Chlorprotiksen Amitryptylina Hydroksyzyna Doksepina Doksylamina Difenhydramina Butylobromek hioscyny Drotaweryna, alweryna, mebeweryna |
|--|

Na proces wchłaniania wpływa także mniejsza powierzchnia wchłaniania, pogrubienie błony mięśniowej jelita grubego, a także osłabienie absorpcji czynnej. Opisane zmiany w najmniejszym stopniu wpływają na leki ulegające wchłanianiu biernemu. Niestety w przy-

padku, gdy podany lek ulega czynnemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego zmiany farmakokinetyki związane ze starzeniem mogą istotnie i niekorzystnie modyfikować stosunek korzyści do ryzyka stosowanego leku. Dlatego też w praktyce dochodzi do istotnego upośledzenia wchłaniania witamin B soli wapnia, żelaza czy magnezu. Podwyższenie pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego upośledza wchłanianie leków mających charakter słabych kwasów. Dodatkowo wolniejsza perystaltyka przewodu pokarmowego może nasilać rozpad leku w żołądku i redukować wchłanianie leków w jelicie cienkim. Zaburzenia wchłaniania mogą także indukować zachowania dietetyczne np. dieta bogato błonnikowa lub suplementy diety. Zmiana we wchłanianiu leków może być także konsekwencją stosowania leków propulsywnych. Konsekwencją zmian w profilu farmakokinetycznym leków jest zaburzenie efektu pierwszego przejścia w wątrobie. Zwiększenie stężenia w surowicy krwi leków ulegających efektowi pierwszego przejścia w surowicy jest również rezultatem zmniejszenia masy wątroby oraz osłabionego przepływu krwi przez ten narząd. W konsekwencji dochodzi do wydłużenia biologicznego okresu półtrwania, co nakazuje modyfikację schematu dawkowania. Należy unikać podawania leków drogą doodbytniczą z uwagi na trudny do przewidzenia profil farmakokinetyczny, co więcej znacznie dłuższy okres latencji działania w stosunku do podania drogą doustną. Należy zwrócić uwagę, że w grupie leków dostępnych bez recepty mamy w dyspozycji takie, które w szczególny sposób nie są wskazane w populacji geriatrycznej i są nierzadko przykładem farmakoterapii jatrogenizacyjnej [5-7].

Doksylamina

Doksylamina jest lekiem wykazującym antagonizm w stosunku do ośrodkowych receptorów H₁, dodatkowo wykazuje działanie antycholinergiczne wynikające z antagonizmu głównie w stosunku do receptorów M₁ oraz M₅. Lek ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale 3 izoenzymów cytochromu P450 – CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 do trzech metabolitów. Głównymi szlakami metabolizmu są N-demetylacja, N-utlenianie, hydroksylacja, N-acetylowanie, N-dealkilacja oraz rozpad wiązania eterowego. Okres półtrwania leku wynosi 10–13 h u zdrowych, młodych, dorosłych osób, natomiast u osób w podeszłym wieku, a także u pacjentów z otyłością do 12–16 h, co czyni stosowanie tego leku nieracjonalnym w tych populacjach pacjentów z uwagi na opisane czasy wynikające wprost z profilu farmako-

kinetycznego w specyficznych populacjach pacjentów. Okres półtrwania leku wynosi około 10 godzin, co powoduje, że czas ten jest nadmiarowy w stosunku do czasu trwania snu, co więcej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u otyłych, dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania leku do 15 godzin, co eliminuje stosowanie doksylaminy jako leku stosowanego w zaburzeniach snu w populacji senioralnej i u pacjentów otyłych. Doksylamina z uwagi na fakt, że T_{max} wynosi około 90 minut, powoduje subiektywną poprawę latencji snu, zmniejszenie liczby nocnych przebudzeń oraz wydłużenie czasu trwania snu. Jednak w dniu następnym u znacznej części pacjentów przyjmujących lek, dochodzi do uczucia nadmiernej sedacji, senności, zaburzenia aktywności motorycznej. Doksylamina może powodować pogorszenie sprawności psychofizycznej, zwiększa ryzyko upadku, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Z uwagi na profil PK/PD doksylaminy indukuje liczne działania niepożądane oraz liczne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. W tabelach IV i V zebrano najczęściej występujące działania niepożądane i interakcje, o których należy pamiętać podczas stosowania doksylaminy [1,2,8,9].

Tabela IV. Niepożądane działania doksylaminy
Table IV. Adverse effects of doxylamine

| |
|---|
| senność |
| zaburzenia widzenia (widzenie podwójne, widzenie niewyraźne) |
| zawroty głowy |
| bóle głowy |
| szumy uszne |
| hipotonia i hipotensja |
| zwiększenie ilości wydzieliny w oskrzelach |
| suchość w jamie ustnej, |
| duszność |
| nudności i wymioty |
| biegunka, ból brzucha, niestrawność |
| zatrzymanie moczu |
| obrzęki obwodowe |
| koszmary senne |
| drżenie |
| zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza) |
| SIADH |

Tabela V. Najistotniejsze interakcje leków doksyłaminy w polifarmakoterapii

Table V. The most important drug interactions of doxylamine in polypharmacy

| Lek/grupa leków, które mają istotne kliniczne znaczenie indukowania interakcji w przypadku jednoczesowego stosowania z doksyłaminą | Konsekwencje kliniczne interakcji |
|---|--|
| Leki o działaniu antycholinergicznym | Wzrost ryzyka zapań, zaburzeń widzenia, zaburzeń oddawania moczu |
| Leki o działaniu depresyjnym na OUN – benzodiazepiny, leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne o działaniu sedatywnym, gabapentyna, pregabalina | Nasilenie sedacji, wzrost ryzyka upośledzenia sprawności psychofizycznej, wzrost ryzyka upadku, szczególnie w populacji senioralnej |
| Analgetyki opioidowe | Z uwagi na działanie antycholinergiczne doksyłaminy, znaczny wzrost ryzyka nasilenia popooidowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, nie stosować łącznie, wzrost ryzyka objawów niepożądanych ze strony OUN |
| Leki wydłużające QTc | Wzrost ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca |
| Digoksyna | Antagonizm farmakodynamiczny w zakresie wpływu na nerw błędny, doksyłamina działa obwodowo antycholinergicznie |
| NLPZ- szczególnie ketoprofen, deksketoprofen, ibuprofen | Z uwagi na aktywację przez NLPZ nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, doksyłamina ze względu na istotne ośrodkowe działanie antycholinergiczne, antagonizuje nadrdzeniowy efekt analgetyczny NLPZ, nie łączyć |
| Leki będące inhibitorami CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 | Wzrost ryzyka działań niepożądanych doksyłaminy, należy zachować ostrożność |
| Leki ototoksyczne – aminoglikozydy, pochodne platyny, chlorochina | Maskowanie ototoksyczności farmakoterapii przez doksyłaminę, wzrost ryzyka uszkodzenia narządu słuchu |
| Inhibitory MAO- np. fenelzyna, selegilina, rasagilina, linezolid | Nie łączyć znaczne ryzyko działań niepożądanych ze strony OUN |
| Leki obniżające próg drgawkowy i indukujące drgawki – fluorochinolony, leki o działaniu serotonergicznym, tramadol, bupropion, winpocetyna | Wzrost ryzyka drgawek |
| Leki indukujące zawroty głowy np. nicergolina, cynaryzyna, winpocetyna | Wzrost ryzyka upadku, nieprawidłowych zachowań w ruchu drogowym |
| Leki indukujące dyzelektolitemię np.. diuretyki, glikokortykosteroidy | Wzrost ryzyka wystąpienia hipokaliemii i hipomagnezdemii |
| Leki wykrztuśne, mukolityczne, mukokinetyczne | Doksyłamina ogranicza ich skuteczność z uwagi na obwodowy efekt antycholinergiczny |

Difenhydramina

Difenhydramina jest antagonistą receptorów H1, także w ośrodkowym układzie nerwowym, wykazuje też efekt antycholinergiczny. Stężenie maksymalne po podaniu doustnym jest osiągnięte w czasie 1-4 godzin. Czas działania po podaniu doustnym wynosi 4-6 godzin, a okres półtrwania w fazie eliminacji 2,4-9,3 godziny, co eliminuje możliwość stosowania difenhydraminy w zaburzeniach snu w populacji geriatrycznej. Metabolizm zachodzi w wątrobie. Głównym metabolitem jest kwas difenylometoksyoctowy. Wydalana jest niemal w całości w postaci metabolitów z moczem. U pacjentów przyjmujących difenhydraminę mogą wystą-

pić objawy niepożądane takie jak: nudności, wymioty, zaburzenia rytmu serca, ból brzucha, uszkodzenie nerek lub wątroby, senność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, małopłytkowość, agranulocytoza, reakcje nadwrażliwości. Difenhydramina powoduje liczne interakcje z lekami stosowanymi w politerapii. Jest inhibitorem CYP2D6, więc nie powinna być stosowana z metoprololem, propafenonem czy tramadolem. Difenhydramina z uwagi na efekt cholinolityczny zmniejsza skuteczność analgetyków, w szczególności NLPZ, ze względu na ich działanie nadrdzeniowe.

U pacjentów z bólem przewlekłym nie zaleca się stosowania doksyłaminy jak i difenhydraminy, która

dodatkowo jest dostępna w postaci preparatu złożonego z paracetamolem. Zarówno doksyłamina jak i difenhydramina mogą indukować powikłanie pod postacią painsomnii czyli bolesnego snu. W praktyce oznacza to, że z uwagi na efekt antycholinergiczny tych leków dochodzi do dysfunkcji nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, które są jednym z istotniejszych układów chroniących przed wystąpieniem sensytyzacji ośrodkowej i hiperalgezji wtórnej. Skojarzenie difenhydraminy z paracetamolem jest absurdalne, gdyż ból który ulega zaostreniu w nocy nie jest bólem somatycznym o charakterze mechanicznym, kiedy występuje efekt analgetyczny paracetamolu. Ból ulegający zaostreniu w nocy ma charakter bólu receptorowego zapalnego, a w takich sytuacjach paracetamol nie jest efektywnym analgetykiem. Jest to typowy przykład farmakoterapii nieprawidłowo dobranej w leczeniu bólu [1,2,8,9].

Doksyłamina i difenhydramina z uwagi na efekt antycholinergiczny wywołują dyspulsję i mogą zmieniać wchłanianie leków podawanych doustnie [1,2].

Bytylobromek hioscyny

Z uwagi na obwodowy efekt antycholinergiczny nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów w populacji senioralnej. Jest antagonistą obwodowych receptorów muskarynowych mięśni gładkich, mięśnia sercowego, węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego. Wywołuje dyspulsję, przez co może wpływać niekorzystnie na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego. Może indukować zespoły z nakładania u pacjentów stosujących analgetyki opioidowe w przypadku wystąpienia poopioidowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego. Hioscyna może powodować zatrzymanie moczu lub pogorszenie stanu klinicznego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku z rozrostem gruczołu krokowego bez niedrożności lub z uropatią z niedrożności dróg moczowych. Antagonizuje funkcjonalnie działanie alfa-1 adrenolityków stosowanych do redukcji objawów w przebiegu rozrostu gruczołu krokowego. Z innych istotnych w populacji senioralnej działań niepożądanych może indukować wzrost ciśnienia tętniczego i śródgałkowego, tachykardię, zawroty i ból głowy, ataksję, rozszerzenie źrenic, porażenie akomodacji, zaburzenie wydzielania płynu łzowego, zagęszczenie wydzieliny oddechowej, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu. W populacji geriatrycznej w bólach trzewnych o charakterze kolkowym, zaleca się spazmolityki musku-

lotropowe (drotaweryna, mebeweryna, alweryna) lub metamizol [1,2].

Paracetamol

Paracetamol należy do nieopioidowych leków przeciwbólowych o działaniu przeciwgorączkowym. Stosowany jest m. in. w uśmierzaniu ostrego bólu o umiarkowanym stopniu natężenia. Jest lekiem bezpiecznym, ponieważ stężenie toksyczne jest 6-10 razy większe od poziomu terapeutycznego, a zastosowanie paracetamolu w połączeniu z lekami z grupy NLPZ, istotnie zwiększa skuteczność postępowania przeciwbólowego. Ze względu na parametry farmakokinetyczne paracetamolu nie jest on skuteczny w leczeniu bólu zapalnego oraz bólu trzewnego. W przypadku stosowania paracetamolu w bólu brzucha istotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłania pod postacią hiperalgezji trzewno-trzewnej. Typowymi przykładami nieprawidłowego zastosowania paracetamolu są ból zęba, ból miesiączkowy, ból u pacjenta z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz neuralgie. Paracetamol nigdy nie stanowi alternatywy dla NLPZ w bólu zapalnym. Nie wolno zapominać także o fakcie, że paracetamol redukuje aktywność reninową osocza. Powoduje to, że nie powinien on być stosowany u pacjentów odwodnionych, a także może dochodzić do zwiększenia ryzyka nefrotoksyczności w przypadku skojarzenia z innymi lekami, których profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny ma swoistego rodzaju efekt przyzwalający

Tabela VI. Leki, które stosowane jednocześnie z paracetamolem mogą indukować niekorzystne interakcje w polifarmakoterapii

Table VI. Drugs that, when used simultaneously with paracetamol, may induce unfavorable interactions in polypharmacy therapy

| |
|--|
| Ciprofloksacyna fluwoksamina tiklopidyna etynyloestradiol – obecny w doustnych środkach antykoncepcyjnych oraz w hormonalnej terapii zastępczej warfaryna i acenokumarol omeprazol i esomeprazol diuretyki pętłowe deksametazon karbamazepina barbiturany wyciągi z dziurawca glukozamina |
|--|

dla tego typu toksyczności. W praktyce należy pamiętać o interakcjach paracetamolu z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami. W tabeli VI zebrano leki, z którymi paracetamol może indukować niekorzystne interakcje wynikające zarówno z profilu farmakokinetycznego jak i sumowania działań niepożądanych [1,2].

Pseudoefedryna

Stosowanie pseudoefedryny może powodować wystąpienie objawów niepożądanych pod postacią zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) i zespołu odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (ang. *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS). PRES i RCVS są związane ze zmniejszonym dopływem krwi do mózgu, potencjalnie powodując poważne, zagrażające życiu powikłania. Przeprowadzenie szybkiej diagnozy i wdrożenie leczenia prowadzą do ustąpienia objawów PRES i RCVS. Produkty lecznicze zawierające pseudoefedrynę nie powinny być stosowane u pacjentów z nadciśnieniem, o ciężkim lub niekontrolowanym przebiegu (nielezione lub odporne na leczenie), a także u osób z zaawansowaną ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek. W przypadku wystąpienia objawów PRES lub RCVS, takich jak nagły, silny ból głowy, mdłości, wymioty, dezorientacja, drgawki i zaburzenia widzenia należy natychmiast zaprzestać przyjmowania pseudoefedryny. Pseudoefedryna antagonizuje działanie alfa-1 adrenolityków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnym rozrostu gruczołu krokowego.

Sylimaryna – flawonoglikany ostropestu plamistego

Wykazują działanie hamujące w stosunku do 3 izoenzymów cytochromu P450 – 2D6, 3A4, 2C9, co powoduje ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji leków. Stosowanie roślinnych produktów leczniczych jak i suplementów diety zawierających wyciągi z ostropestu plamistego, w praktyce może być przyczyną nietolerancji wielu leków.

Wyciągi z miłorzębu japońskiego

Indukują liczne interakcje farmakokinetyczne z licznymi lekami z uwagi na fakt, że wykazują efekt inhibicyjny w stosunku do CYP2C9 i CYP3A4. Zwiększają ryzyko wystąpienia krwawień podczas jednoczasowego stosowania z lekami przeciwplatekcyjnymi, przeciwzakrzepowymi, lekami przeciwdepresyjnymi z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny

oraz serotoniny i noradrenaliny, a także lekami z grupy NLPZ. Szczególnie wysokie ryzyko jest w przypadku jednoczasowego podawania z warfaryną. Nie bez znaczenia są także interakcje farmakokinetyczne z rywaroksabanem i apiksabanem z uwagi na hamowanie przez związek czynne zawarte w miłorzębie japońskim CYP3A4 [1,2].

W tabeli VII zebrano interakcje farmakokinetyczne wyciągów z miłorzębu japońskiego z lekami, których metabolizm zostaje zahamowany, a konsekwencją jest wzrost ryzyka wystąpienia jatrogenizacji polekowej.

Tabela VII. Istotne klinicznie interakcje wyciągów z miłorzębu japońskiego ze stosowanymi jednoczasowo lekami

Table VII. Clinically significant interactions of ginkgo biloba extracts with concurrently administered medications

| Leki metabolizowane przez CYP2C9 | Leki metabolizowane przez CYP3A4 |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Celekoksyb | Amlodypina |
| Diklofenak | Lacydypina |
| Naproksen | Ciprofloksacyna |
| Bupropion | Kodeina |
| Pochodne sulfonilomocznika | Digoksyna |
| Warfaryna | Haloperidol |
| | Klarytromycyna |
| | Meloksykam |
| | Mianseryna |
| | Omeprazol |
| | Kwetiapina |
| | Sertralina |
| | Atorwastatyna |
| | Teofilina |
| | Warfaryna |
| | Zopiklon |
| | Zolpidem |

Kodeina

Nie powinna być stosowana u pacjentów w podeszłym wieku. Kodeina jest metabolizowana w wątrobie do norkodeiny i morfiny, a następnie w postaci glukuronianów wydalana z moczem, około 10% ulega wydalaniu w postaci niezmienionej. U osób z upośledzoną funkcją nerek okres półtrwania ulega wydłużeniu do 9-18 godzin, wydłuża się on również u osób w podeszłym wieku i z tego powodu wzrasta ryzyko toksyczności kumulacyjnej. Kodeina jest metabolizowana głównie na drodze glukuronidacji, jednak występuje również szlak metaboliczny prowadzący do O-demetylacji kodeiny i powstania morfiny. Etap metaboliczny jest katalizowany przez enzym CYP2D6. W wyniku różnic genetycznych około 15-17 % populacji kaukaskiej posiada mniej aktywny

izoenzym CYP2D6, osoby te bardzo wolno metabolizują i efekt leczniczy kodeiny może być słabiej zaznaczony, ponieważ nie jest tworzona morfina. Natomiast około 5,5% populacji rasy kaukaskiej to osoby bardzo szybko metabolizujące, a aktywność enzymu jest u nich wyraźnie zwiększona. Występuje u nich większe stężenie morfiny w osoczu i z tego względu istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym wzrasta ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: zatrzymanie moczu, senność, skurcz oskrzeli, zahamowanie ośrodka oddechowego, zaostrzenie objawów astmy, ostry ból brzucha z cechami bólu trzewnego. Dodatkowo mogą wystąpić kołatanie serca, spadek ciśnienia tętniczego i omdlenia, a także bóle i zawroty głowy, które zwiększają ryzyko upadku [1,2].

W tabeli VIII zebrano cechy kodeiny, które powodują, że kodeina nie jest optymalnym wyborem w leczeniu bólu i kaszlu.

Tabela VIII. Niepożądane efekty działania kodeiny u pacjentów w podeszłym wieku
Table VIII. Adverse effects of codeine in elderly patients

| |
|--|
| Liczne interakcje farmakokinetyczne z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6 |
| Z uwagi na zmienny uwarunkowany genetycznie metabolizm nieprzewidywalny początek działania analgetycznego |
| Brak skuteczności działania w bólu neuropatycznym |
| Znaczne ryzyko dyspulsji indukowanej przez kodeinę |
| Niewielki efekt addytywny w połączeniu z paracetamolem |
| Zagęszcza wydzielinę oskrzelową, ogranicza skuteczność leków wykrztuśnych, mukolitycznych i mukokinetycznych |

Meloksykam

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania meloksykamu u pacjentów w podeszłym wieku. Wynika to przede wszystkim z długiego obwodowego okresu półtrwania leku, który wynosi 24 godziny. W szczególności należy zachować ostrożność u pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek. U pacjenta leczonego NLPZ należy zawsze zapewnić odpowiednią, adekwatną do zapotrzebowania, podaż płynów. W tabeli IX zebrano leki, które jednocześnie stosowane z NLPZ mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek [1,3]. Meloksykam może także indukować

interakcje farmakokinetyczne w politerapii z uwagi na fakt, że jest metabolizowany przez 2 izoenzymy cytochromu P450- 3A4, 2C9 [1,2].

Tabela IX. Leki, które mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek podczas jednoczasowego przyjmowania przez pacjenta NLPZ
Table IX. Drugs that may increase the risk of kidney damage when a patient is taking NSAIDs at the same time

| |
|--|
| Inhibitory konwertazy angiotensyny Antagoniści receptora AT1 Eplerenon Spironolakton Diuretyki pętlowe- w szczególności furosemid, z uwagi na profil farmakokinetyczny leku Paracetamol – lek wykazuje zdolność do redukcji aktywności reninowej osocza |
|--|

Laktuloza

Nie powinna być lekiem pierwszego wyboru w przypadku zaparc u pacjentów populacji senioralnej. Po zastosowaniu laktulozy mogą wystąpić: bębnica, wzdęcia biegunki, nudności, wymioty oraz bóle brzucha. Laktuloza jest przeciwwskazana u pacjentów z bólem trzewnym z uwagi na możliwość stymulacji nocycceptorów trzewnych i indukowania hiperalgezji trzewnej. W trakcie długotrwałego stosowania lub stosowania dużych dawek mogą wystąpić zaburzenia składu elektrolitowego osocza, głównie hipokaliemia i hipomagnezemia, opisywano także przypadki odmy pęcherzykowej jelit.

Farmakoterapia w populacji seniorów musi uwzględniać wszystkie istotne zmiany jakie zachodzą w procesie starzenia. Musi być ona kontekstowa, skuteczna, bezpieczna oraz adekwatna do wskazań i przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków. Szczególną ostrożność należy zachować, gdy senior stosuje farmakoterapię zleconą przez lekarza i równocześnie przyjmuje leki dostępne bez recepty. Mówiąc wprost może to być wybuchowe połączenie, w każdym tego słowa znaczeniu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
2. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021.
3. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:989e995.
4. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:535.e1e535.e12.
5. Morin L, Laroche ML, Texier G, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:862.e1e862.e9. E.C.K. Tan et al. / *JAMDA* 19 (2018) 193e199 197.
6. Sluggett JK, Ilomaki J, Seaman KL, et al. Medication management policy, practice and research in Australian residential aged care: Current and future directions. *Pharmacol Res* 2017;116:20e28.
7. Hilmer SN, Gnjdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:86e88.
8. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, et al. Medication regimen complexity and number of medications as factors associated with unplanned hospitalizations in older people: A population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:831e837.
9. Lalic S, Sluggett JK, Ilomaki J, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: A prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1067. e1e1067.e6.