

Farmakoterapia bólu w populacji geriatrycznej – przyczyny nieskuteczności i występowania powikłań

Pharmacotherapy of pain in the geriatric population – reasons for inefficiency and complication

Jarosław Woron^{1,2,3}, Barbara Gryglewska⁴, Barbara Lorkowska-Zawicka², Aleksander Baran⁵

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM Kraków

⁵ Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej przy Szpitalu w Szamotułach

Streszczenie

Ból przewlekły jest powszechny w populacji senioralnej, często dotykając osoby w wieku 65 lat i starsze, a jego nasilenie wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że około 25-78% osób powyżej 65 roku życia odczuwa ból przewlekły, a odsetek ten wzrasta do 63% u osób powyżej 85 roku życia i aż do 83-93% w domach opieki długoterminowej. Przyczyny nieskutecznego leczenia bólu w tej populacji pacjentów to niewłaściwa ocena pacjenta z bólem, brak oceny dolegliwości bólowych w kontekście wielochorobowości oraz farmakoterapia nieprawidłowo dobrana. W pracy opisano przypadki pacjentów, u których wystąpiły powikłania w konsekwencji nieprawidłowo dobranej farmakoterapii bólu. *Geriatrics* 2025;19:160-165. doi: 10.53139/G.20251921

Słowa kluczowe: ból, populacja senioralna, farmakoterapia, nieskuteczność, powikłania

Abstract

Chronic pain is common in the elderly population, often affecting individuals aged 65 and older, and its severity increases with age. It is estimated that approximately 25-78% of people over 65 experience chronic pain, with this percentage increasing to 63% in those over 85 and as high as 83-93% in long-term care facilities. Reasons for ineffective pain management in this patient population include inadequate assessment of the patient with pain, failure to assess pain in the context of multimorbidity, and inappropriate pharmacotherapy. This paper describes cases of patients who experienced complications as a result of inappropriately selected pharmacotherapy for pain. *Geriatrics* 2025;19:160-165. doi: 10.53139/G.20251921

Keywords: pain, elderly population, pharmacotherapy, ineffectiveness, complications

Ból przewlekły jest powszechny w populacji senioralnej, często dotykając osoby w wieku 65 lat i starsze, a jego nasilenie wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że około 25-78% osób powyżej 65 roku życia odczuwa ból przewlekły, a odsetek ten wzrasta do 63% u osób powyżej 85 roku życia i aż do 83-93% w domach opieki długoterminowej. Częstość występowania bólu przewlekłego w tej grupie wiekowej jest wyższa niż w populacji dorosłych w Polsce, gdzie wynosi już około 29%. Przyczyn składających się na ten stan rzeczy jest co najmniej

kilka. Należy zwrócić uwagę na nieprawidłową ocenę bólu u pacjentów senioralnych, rozpatrywanie bólu jako pojedynczej patologii bez kontekstu wielochorobowości, a także przypadkowy wybór leków przeciwbólowych. Co więcej nadal obserwujemy obawę przed stosowaniem analgetyków opioidowych jak i koanalgetyków, które mają rejestrację w leczeniu depresji i padaczki, co nie jest do końca zrozumiałe dla pacjentów u których takie leczenie jest wskazane [1-4].

Wielochorobowość jako czynnik ryzyka nieskuteczności terapii bólu jak i powikłań polekowych

Pacjent z wielochorobowością jest konsultowany coraz częściej w gabinetach lekarzy POZ jak i lekarzy specjalistów. Coraz częściej jest także hospitalizowany w różnych oddziałach szpitalnych i od sposobu podejścia terapeutycznego do takiego pacjenta zależy skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego. Wielochorobowość to konieczność jednoczesowego uwzględnienia licznych czynników wpływających na wybór farmakoterapii jak i ich uwzględnienia w zakresie ryzyka wystąpienia chorób polekowych. U pacjentów z wielochorobowością należy pamiętać, że stosując zalecenia jak i standardy terapeutycznej musimy zawsze odpowiedzieć sobie na pytanie czy standardy poszczególnych chorób możemy ekstra-

polować na złożonego w zakresie patologii pacjenta. Co więcej w praktyce musimy pamiętać o pułapce ekstrapolacji, która polega na bezrefleksyjnym przenoszeniu skuteczności jak i profilu bezpieczeństwa na pacjentów, którzy w badaniu klinicznym na podstawie, którego formułowano wnioski nie byli reprezentowani. W farmakoterapii bólu nierzadko nie uwzględnia się profilu wielochorobowości lecząc ból jak izolowany objaw czy chorobę. Oczywiście z wielochorobowością związana jest wielolekowość, a farmakoterapia innych chorób może niekorzystnie modyfikować kontrolę bólu. Niektóre leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki z efektem antycholinergicznym, przewlekle stosowane benzodiazepiny czy leki Z w sposób niekorzystny modyfikują skuteczność farmakoterapii bólu sprzyjając występowaniu sensytyzacji, hiperalgezji wtórnej, a to prosta droga do chronifikacji bólu. Kolejnym problemem jest

Tabela I. Czynniki, które mogą niekorzystnie modyfikować stosunek korzyści do ryzyka w farmakoterapii bólu
Table I. Factors that may adversely modify the benefit-risk ratio in pain pharmacotherapy

Wielochorobowość	Wiek i wielochorobowość to najważniejsze czynniki, które modyfikują stosunek korzyści do ryzyka prowadzonej farmakoterapii. W sytuacji modyfikacji leczenia poszczególnych chorób należy zawsze pamiętać, że każda modyfikacja farmakoterapii musi odnosić się do pełnego spektrum wielochorobowości
Stosowane jednocześnie leki – polifarmakoterapia i polipragmazja	Farmakoterapia skojarzona może mieć charakter racjonalnej polifarmakoterapii, kiedy to jednocześnie stosowane leki wzajemnie potencjalizują swoje efekty terapeutyczne przy akceptowalnym indywidualnie poziomie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W populacji senioralnej nierzadko mamy do czynienia z występowaniem polipragmazji, czyli z sytuacją, gdy jednocześnie stosowane leki nie potencjalizują skuteczności stosowanego leczenia, natomiast potencjalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych
Jednoczesowe stosowanie suplementów diety	Suplementy diety nie leczą, nigdy nie stanowią alternatywy dla produktów leczniczych. W przypadku suplementów diety nie jest monitorowane bezpieczeństwo ich stosowania, a zatem nie można wyznaczyć stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania. Mogą powodować działania niepożądane jak i interakcje z jednocześnie stosowanymi lekami. Konsument, bo nie pacjent, przyjmuje je na własne ryzyko
Jatrogenizacja związana z farmakoterapią i suplementacją	Pacjent senior jest leczony niejednokrotnie przez kilku lekarzy, którzy często nie konsultują wzajemnie prowadzonej farmakoterapii, co zwiększa ryzyko interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami, duplikacji stosowanych leków, stosowania leków zbędnych oraz generowania kaskad przepisywania leków, gdzie na objawy niepożądane stosowanej już farmakoterapii zlecane są kolejne leki. Senior dodatkowo jest bardziej podatny na przekazy reklamowe dotyczące leków dostępnych bez recepty i suplementów diety, co dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań w przypadku stosowania politerapii i patosuplementacji
Gorsza percepcja zaleceń – możliwe nieracjonalne postępowanie	Schematy terapeutyczne zlecane w populacji senioralnej powinny być jak najprostsze. Powinna także dominować oligofarmakoterapia, co w praktyce oznacza zasadę zero tolerancji dla leków zbędnych.
Częstsze pomyłki w schematach terapeutycznych	W farmakoterapii senioralnej należy w miarę możliwości unikać leków, które charakteryzują się wąskim przedziałem terapeutycznym i/lub wywołują objawy z odstawienia w przypadku ich nagłego odstawienia
Nieświadomość zagrożeń związanych ze stosowaną farmakoterapią jak i suplementacją	Pacjenci senioralni mają mniejszą świadomość zagrożeń wynikających ze stosowania farmakoterapii nieprawidłowo dobranej jak i bezwskazaniowej suplementacji. Czynniki ryzyka, które to nasilają jest wykluczenie informatyczne, samotność i brak oparcia w osobach bliskich

także przypadkowość wyboru leku przeciwbólowego. Jednym z najczęściej nieprawidłowo stosowanym lekiem przeciwbólowym nie tylko w ujęciu preskrypcyjnym, ale także w zakresie samoleczenia jest paracetamol, który z uwagi na swój mechanizm działania nie może być skuteczny w bólu zapalnym jak i trzewnym. Oczywiście u pacjenta z bólem brzucha, czy bólem w narządzie

ruchu, który ma charakter zapalny początkowo będzie ulga w bólu, jednak ze względu na fakt, że poczuciu zmniejszenia natężenia bólu nie towarzyszy redukcja stymulacji włókien obwodowych – paracetamol nie wykazuje działania obwodowego, przeciwzapalnego, uruchamia to mechanizmy prowadzące do hiperalgezji. Kolejnym lekiem, który nie powinien być stoso-

Tabela II. Najczęstsze przyczyny nieskuteczności farmakoterapii bólu

Table II. The most common causes of ineffective pain pharmacotherapy

Nieprawidłowy wybór leku	Wybór farmakoterapii bólu musi być oparty o patomechanizm jego powstawania, lokalizację oraz natężenie i musi być kontekstowy do spektrum wielochorobowości
Nieprawidłowe dawkowanie	Dawkowanie leków musi być indywidualizowane, szczególnie gdy cechy rezydualne pacjenta odbiegają od parametrów populacyjnych tzw. pułapka ChPL
Nieprawidłowe skojarzenia leków	W przypadku skojarzenia leków stosowanych w farmakoterapii bólu oczekujemy działania addycyjnego (sumowanie efektów) lub synergizmu terapeutycznego (potencjalizacja), natomiast często w praktyce spotykamy się z łączeniem leków, które nie poprawiają efektywności terapeutycznej w leczeniu bólu natomiast zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań, typowymi nieracjonalnymi połączeniami są: Systemowe podawanie więcej niż jednego NLPZ, kojarzenie analgetyków opioidowych z II i III stopnie drabiny analgetycznej, kojarzenie tramadolu z koanalgetykami wpływającymi na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenalinę
Interakcje analgetyków, które w konsekwencji prowadzą do zwiększenia ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych	Dotyczy to głównie interakcji farmakokinetycznych na poziomie cytochromu P450
Jednoczesowe stosowanie analgetyków jak i leków probólowych	Typowymi przykładami są leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) – Leki z grupy SSRI co do zasady nie są skutecznymi koanalgetykami Ich zasadniczy brak skuteczności w leczeniu zespołów bólowych innego pochodzenia można tłumaczyć dwukierunkowym działaniem serotoniny(5-HT) na percepcję bólu – bierze ona udział zarówno w jego hamowaniu poprzez zstępującą drogę nocyceptywną, jak i w torowaniu jego percepcji na różnych etapach nocycepcji. 5-HT obwodowo posiada działanie pronocyceptywne, przez co w przypadku uszkodzenia neuronu SSRI mogą wykazywać działanie probólowe. Dowiedziono również, że 5-HT uczestniczy w powstawaniu zjawiska hyperalgezji. Swoje pronocyceptywne działanie wykazuje głównie poprzez aktywację receptorów 5-HT1b, 5-HT2, 5-HT3 i, być może również, 5-HT7. Z tego powodu stosowanie SSRI jako koanalgetyków jest przeciwwskazane – mogą być w tym zakresie nieskuteczne, ale również potencjalnie prowadzić do takich negatywnych zjawisk, jak zmiana charakteru bólu i hyperalgezja. Pewnym wyjątkiem w tym zakresie jest wortioksetyna, która poza hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny wykazuje również antagonizm wobec receptorów 5HT3, 5HT7 i częściowy antagonizm wobec receptora 5-HT1b, przez co ryzyko powyższych powikłań wydaje się mniejsze niż w przypadku SSRI. Stosowanie leków z grupy SSRI może również powodować występowanie przewlekłego bólu. Najczęściej dotyczy to występowania bólów głowy i migren, ale opisano również przypadki występowania w trakcie ich stosowania bólów mięśniowych, stawowych, bólu w narządzie ruchu, zespołu piekących ust po sertralinie, fluoksetynie i fluwoksaminie, bólów brzucha po fluwoksaminie i sertralinie oraz przypadki bolesnego oddawania moczu podczas stosowania fluoksetyny. Leki antycholinergiczne – indukujące dysfunkcję antynocyceptywnego komponentu układu cholinergicznego Antagoniści autoreceptora adrenergicznego alfa-2 np. mianseryna

wany w leczeniu bólu jest kodeina. Chociaż kodeina jest naturalnym opioidem i związkiem pokrewnym morfiny (metylomorfina), nie ma właściwości przeciwbólowych. Działanie przeciwbólowe zawdzięcza przemianie do morfiny, a być może również w pewnym stopniu kodeino-6- glukuronianowi, który stanowi jej główny metabolit (80%). Właściwości analgetyczne tej pochodnej są znikome. Morfina powstaje z kodeiny na drodze O-demetylacji przy udziale izoenzymu CYP 2D6 i stanowi < 5% jej metabolitów. Warto pamiętać, że nawet do 20% populacji zamieszkujących w Polsce to osoby wolno metabolizujące CYP2D6, co w sposób bezpośredni przekłada się na skuteczność analgetyczną morfiny. Z kolei norkodeina, która powstaje w procesie N-demetylacji z udziałem CYP 3A4 stanowi metabolit o znikomym znaczeniu. Częstym działaniem niepożądanym jakie występuje podczas stosowania kodeiny,

szczególnie w populacji senioralnej są zaburzenia defekacji [3-6]. Zamiast kodeiny można w praktyce stosować morfinę, której efekt analgetyczny nie jest zależny od genetycznie uwarunkowanego metabolizmu leków. Warto także przypomnieć, że zarówno w grupie NLPZ jak i analgetyków opioidowych nie występuje efekt klasy. Oznacza to w praktyce, że każdy lek stosowany w farmakoterapii bólu musi być dobierany indywidualnie. W tabeli I zebrano najczęstsze przyczyny, które mogą niekorzystnie modyfikować stosunek korzyści do ryzyka prowadzonej farmakoterapii, w tym farmakoterapii bólu.

Na podstawie przypadków pacjentów konsultowanych przez Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie, przedstawiamy praktyczne przypadki nieprawidłowo dobranej farmakoterapii bólu – tabela III.

Tabela III. Nieprawidłowo dobrana farmakoterapia bólu u pacjenta senioralnego

Table III. Incorrectly selected pharmacotherapy for pain in an elderly patient

Pacjent – inicjały, wiek (lata), płeć (M-mężczyzna, K-kobieta)	Przyczyna stosowania farmakoterapii bólu	Interakcje leków, które stały się przyczyną wystąpienia powikłań	Obraz kliniczny powikłań, które wystąpiły
ZK, 65, K	Ból krzyża	Prydinol 3x3 mg Ketoprofen 2x100 mg	Nasilenie bólu z intensywnym uczuciem palenia i pieczenia wzdłuż kręgosłupa. Prydinol jako lek o działaniu antycholinergicznym, antagonizuje działanie nadrdzeniowe analgetyków poprzez wywoływanie dysfunkcji nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných. Z uwagi na efekt antycholinergiczny jest przeciwwskazany w populacji senioralnej, może chronifikować ból
CR, 71, K	Neuralgia trójdzielna	Tramadol/ paracetamol 75/650 mg 3x1 Karbamazepina 2x200 mg	Drgawki. Karbamazepina jest induktorem CYP3A4 i zmienia metabolizm tramadolu, w wyniku czego powstaje N-demetylotramadol, który nie wykazuje efektu analgetycznego, natomiast wykazuje działanie prodrżawkowe
ZR, 70, M	Ból fantomowy po amputacji kończyny dolnej prawej z towarzyszącą bezsennością	Buprenorfina 35ug/h/72 godziny TTS Pregabalina 75 mg/ dobę Hydroksyzyna 50 mg na noc	Po włączeniu do leczenia hydroksyzyny nasilenie palenia na końcu kikutu i dyzestezji. Hydroksyzyna ze względu na efekt antycholinergiczny antagonizuje działanie nadrdzeniowe analgetyków i koanalgetyków poprzez wywoływanie dysfunkcji nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných. Dodatkowo Wywołuje powikłanie zwane painsomnią – bolesny sen. Hydroksyzyna jest przeciwwskazana u pacjentów z bólem fantomowym. Dodatkowo stosowana pregabalina w dawce 75 mg nie wykazuje skutecznego działania koanalgetycznego, minimalna skuteczna dawka pregabaliny w tym wskazaniu to 150 mg na dobę

AF, 69, K	Fibromialgia	Duloksetyna 30 mg/dobę Gabapentyna 3x300 mg	Brak skutecznego efektu przeciwbólowego, obydwa leki są stosowane w dawkach nie terapeutycznych. W przypadku bólu niereceptorowego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną duloksetyna powinna być stosowana w dawce dobowej co najmniej 60 mg, a gabapentyna co najmniej 1200 mg
GT, 70, M	Ból w przebiegu zapalenia krążka międzykręgowego i sąsiednich trzonów kręgow	Pacjent leczony skojarzeniem kloksacyliny 4x1 g p.o. + ryfampicyny 1x600 mg p.o., dodatkowo z uwagi na towarzyszący ból otrzymywał tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg 3x1	Brak skutecznego efektu analgetycznego, wzrost aktywności enzymów indykatorowych wątroby – ALT=345U/l, GGTP=256U/l. Ryfampicyna jako induktor CYP3A4 indukuje powstawanie hepatotoksycznego metabolitu paracetamolu jakim jest NAPQI- N-acetylo-p-benzochinonoimina. Ryfampicyna jest przeciwwskazana w połączeniu zarówno z tramadolem jak i paracetamolem
CZ, 74, K	Ból krzyża z współtowarzyszącą niewydolnością serca	Ramipryl 5 mg, metoprolol ZOK 2x25 mg, furosemid 40 mg na dobę, spironolakton 50 mg na dobę, z powodu bólu meloksykam 15 mg na dobę w skojarzeniu z paracetamolem 3x1 g	Ostra niezapalna niewydolność nerek – meloksykam z uwagi na długi obwodowy okres półtrwania wynoszący około 24 godzin, w szczególności w populacji senioralnej. Jednoczesowe stosowanie z meloksykamem leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, diuretyków pętlowych oraz spironolaktonu z uwagi na zmiany w hemodynamice nerki sprzyja wystąpieniu upośledzenia jej funkcji. Dodatkowo paracetamol, który hamuje aktywność reninową osocza sprzyja ujawnianiu nefrotoksyczności NLPZ
RG, 75, K	Ból krzyża	Tramadol/ deksketoprofen 75/25 mg 3x1, metoklopramid 3x10 mg	Brak efektu analgetycznego, nasilenie nudności, wymioty treścią pokarmową. Metoklopramid jest przeciwwskazany podczas jednoczesowego stosowania tramadolu. Metoklopramid jako inhibitor CYP2D6 hamuje metabolizm tramadolu na etapie leku macierzystego, który nie jest opioidem, stąd też ograniczenie efektu przeciwbólowego. Tramadol jako lek macierzysty hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny z zstępujących szlakach antynocyceptywnych. Zablokowanie metabolizmu tramadolu powoduje nasilenie aktywności serotonergicznej, z którą związane są nudności i wymioty
ST, 68, M	Ból krzyża	Tramadol/ deksketoprofen 75/25 mg, tolperyzon 2x150 mg	Brak efektu analgetycznego, nasilenie nudności i wymiotów. Tolperyzon podobnie jak metoklopramid hamuje aktywność CYP2D6. Co więcej stosowanie tolperyzonu w zespołach bólowych kręgosłupa jest przeciwwskazane, jedynym wskazaniem do stosowania tolperyzonu jest spastyczność poudarowa.
ZS, 72, K	Neuralgia po półpaścu	Buprenorfina 35 ug/h/72h TTS, tramadol 3x100 mg	Brak efektu przeciwbólowego, przy występujących objawach niepożądanych – zawroty głowy, uczucie splątania. Jednoczesowe łączenie tramadolu i silnych opioidów jest błędem, w wyniku takiego połączenia nie dochodzi do potencjalizacji efektu analgetycznego, jednak zwiększa się ryzyko sumowania objawów niepożądanych
ZF, 74, K	Ból brzucha	Pernazyna 3x50 mg, butylobromek hioscyny 3x10 mg	Nasilenie bólu brzucha. Pernazyna zaliczana do neuroleptyków fenotiazynowych charakteryzuje się znaczącym efektem antycholinergicznym, co powoduje dyspulsję i zwiększa ryzyko czynnościowego bólu brzucha. Zastosowany na ból brzucha, będący konsekwencją dysfunkcji cholinergicznego bromku ipratropium, który także jest lekiem antycholinergicznym spowodował nasilenie dolegliwości bólowych.

Z opisanych przypadków wynika, że farmakoterapia bólu musi być indywidualizowana, oparta na aktualnej wiedzy medycznej, kontekstowa w odniesieniu do wielochorobowości jak i prawidłowo skojarzona w odniesieniu do racjonalnej polifarmakoterapii. Prawidłowa diagnoza jak i leczenie, które nie tylko ma spowodować ulgę w bólu dzisiaj, ale także zapobiec chronifikacji bólu powinno być celem racjonalnej polifarmakoterapii w praktyce zarówno lekarza POZ jak i specjalisty. Absolutnie w przypadku bólu przewlekłego należy ograniczyć do minimum samoleczenie, które nierzadko ma cechy farmakoterapii nieprawidłowo skojarzonej [7-10].

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. Won AB, Lapane KL, Vallow S, et al. Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:867-74.
2. Welsh TP, Yang AE, Makris UE. Musculoskeletal pain in older adults: a clinical review. *Med Clin North Am.* 2020;104:855-72.
3. Zimmer Z, Zajacova A, Grol-Prokopczyk H. Trends in pain prevalence among adults aged 50 and older across Europe, 2004 to 2015. *J Aging Health.* 2020;32:1419-32.
4. Lussier D, Pickering G. Pharmacological considerations in older patients in *Pharmacology of pain*. IASP. 2017.
5. Lowthian JA, Jolley DJ, Curtis AJ, et al. The challenges of population ageing: accelerating demand for emergency ambulance services by older patients, 1995–2015. *Med J Aust.* 2011;194:574-8.
6. Moustafa F, Macian N, Giron F, et al. Intervention study with Algoplus®: a pain behavioral scale for older patients in the emergency department. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2017;17:655-62.
7. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ.* 2015;350:h532.
8. Lehti TE, Rinkinen M-O, Aalto U, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and analgesic treatment among community-dwelling older adults: changes from 1999 to 2019. *Drugs Aging.* 2021;38:931-7.
9. Guthrie B, McCowan C, Davey P, et al. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ.* 2011;342: d3514.
10. Hsu H-F, Chen K-M, Belcastro F, Chen Y-F. Polypharmacy and pattern of medication use in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2021;30:918-28.