

## Hospitalizacje jako niepożądane konsekwencje powikłań w następstwie niekorzystnych interakcji leków w populacji senioralnej

### *Hospitalizations as an unwanted consequence of complications following adverse drug interactions in the senior population*

Jarosław Woron<sup>1,2,3</sup>, Barbara Gryglewska<sup>1,4</sup>, Tomasz Drygalski<sup>1,5</sup>,  
Barbara Lorkowska-Zawicka<sup>1,2</sup>, Witold Jucha<sup>1</sup>, Małgorzata Podloch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

<sup>3</sup> Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

<sup>4</sup> Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM, Kraków

<sup>5</sup> Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM, Kraków

### Streszczenie

Zgodnie z danymi pochodzącymi od Koalicji na Rzecz Bezpieczeństwa Szpitali 15% hospitalizacji wynika wprost z farmakoterapii nieprawidłowo dobranej. Według wyliczeń Komisji Europejskiej, ciężkie działanie niepożądane wymagające hospitalizacji to koszt około 6000-8000 euro, co powinno być powodem poszukiwania aktywnych możliwości prewencji powikłań polekowych, które, o czym warto pamiętać plasują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów. W pracy na podstawie danych z monitorowania niepożądanych działań leków omówiono najczęstsze powikłania polekowe, które w populacji senioralnej są przyczyną hospitalizacji. *Geriatrics* 2025;19:238-247. doi: 10.53139/G.20251931

*Słowa kluczowe: farmakoterapia, powikłania, interakcje leków, hospitalizacje*

### Abstract

According to data from the Hospital Safety Coalition, 15% of hospitalizations are directly related to incorrectly selected pharmacotherapy. According to European Commission calculations, a serious adverse event requiring hospitalization costs approximately €6,000-8,000, which should prompt active prevention of drug-related complications, which, it's worth remembering, rank among the top ten causes of death. Based on data from monitoring adverse drug reactions, this paper discusses the most common drug-related complications that lead to hospitalization in the senior population. *Geriatrics* 2025;19:238-247. doi: 10.53139/G.20251931

*Keywords: pharmacotherapy, complications, drug interactions, hospitalizations*

Zgodnie z danymi pochodzącymi od Koalicji na Rzecz Bezpieczeństwa Szpitali 15% hospitalizacji wynika wprost z farmakoterapii nieprawidłowo dobranej. Według wyliczeń Komisji Europejskiej, ciężkie działanie niepożądane wymagające hospitalizacji to koszt około 6000-8000 euro, co powinno być powodem poszukiwania aktywnych możliwości prewencji powikłań polekowych, które, o czym warto pamiętać

plasują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów. Zgodnie z Ustawą o Jakości i standardami akredytacyjnymi dla lecznictwa szpitalnego, każdy szpital powinien nie tylko monitorować i zgłaszać polekowe działania niepożądane, ale także powinien dokonywać ich analizy, w celu przeciwdziałania zdarzeniom i działaniom niepożądanym w farmakoterapii. W pracy opisaliśmy przypadki interakcji leków, które stały się przyczyną hospitalizacji u 265 pacjentów przyjętych do Szpitala

Uniwersyteckiego w Krakowie w okresie od 01 stycznia do 30 września 2025 roku. Analizie poddano pacjentów powyżej 65 roku, poszukując związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaną farmakoterapią, a wystąpieniem powikłań, których konsekwencją była hospitalizacja [1-5].

### Przyczyny powikłań indukowanych farmakoterapią w populacji senioralnej

W tabeli i zebrano najczęstsze przyczyny powikłań farmakoterapii, jakie występują w populacji senioralnej i wymagają hospitalizacji [4,6-8].

W pracy opisaliśmy najczęściej występujące powikłania w populacji senioralnej, które są konsekwencją interakcji jednocześnie stosowanych leków, a konsekwencje tych interakcji stają się w wskazaniu do hospitalizacji.

### Krwawienie jako niepożądane działanie farmakoterapii

W aspekcie krwawień, jakie występują u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne, a także niektóre leki przeciwnadciśnieniowe, najczęst-

Tabela I. Przyczyny powikłań farmakoterapii zakończone hospitalizacją w populacji senioralnej

Table I. Causes of complications of pharmacotherapy resulting in hospitalization in the elderly population

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zmiany w farmakokinetyce leków związane z wiekiem                                                                                            | Wiek i wielochorobowość to 2 najistotniejsze czynniki modyfikujące stosunek korzyści/ryzyko w farmakoterapii. Należy także zwracać uwagę na zachodzące wraz z wiekiem zmiany w profilu farmakokinetycznym i uwzględniać je podczas preskrypcji                                                                                            |
| Fragmentacja wielochorobowości czyli bezkontekstowa farmakoterapia poszczególnych chorób w spektrum wielochorobowości                        | W praktyce występują interakcje lek-choroba, a zatem każdy lek stosowany u pacjenta z wielochorobowością musi być poprawny nie tylko w poszczególnych chorobach ale także w spektrum wielochorobowości                                                                                                                                    |
| Błędy w polifarmakoterapii                                                                                                                   | Najczęściej wynika z bezrefleksyjnego i bezkontekstowego stosowania wytycznych i zaleceń, w których populacja senioralna nie jest reprezentowana                                                                                                                                                                                          |
| Sumowanie działań niepożądanych indukowanych nieracjonalną polifarmakoterapią                                                                | Jedną z najczęstszych rodzajów interakcji jaka występuje w praktyce w populacji senioralnej jest sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków w polifarmakoterapii. Do najczęstszych powikłań tych interakcji należą: kardiotoxyczność, gastrotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, hepatotoksyczność        |
| Stosowanie leków dostępnych bez recepty, bez uwzględnienia ryzyka interakcji z innymi jednocześnie przyjmowanymi lekami i suplementami diety | Często spotykamy się z farmakoterapią nieprawidłowo dobraną, co indukuje możliwość jatrogenizacji polekowej                                                                                                                                                                                                                               |
| Stosowanie suplementów diety                                                                                                                 | Suplementy diety nie leczą, ale mogą powodować działania niepożądane i interakcje ze stosowaną farmakoterapią, brak możliwości określenia stosunku korzyści/ryzyka dla suplementów diety. Nie bez znaczenia są także zmiany farmakokinetyki w populacji senioralnej, które mogą wpływać na wchłanianie suplementów z przewodu pokarmowego |
| Lekceważenie zapisów komunikatów bezpieczeństwa wydawanych dla poszczególnych leków                                                          | Prowadzi to do występowania ciężkich i często nieodwracalnych powikłań w farmakoterapii senioralnej. W praktyce dotyczy to najczęściej: hydroksyzyny, tolperyzonu, metoklopramidu, citalopramu, escitalopramu, diklofenaku i aceklofenaku oraz alprazolamu                                                                                |
| Lekceważenie przeciwwskazań i ograniczeń do stosowania leków                                                                                 | Dotyczy to przede wszystkim lekceważenia w praktyce: Kryteriów Beersa, listy Priscus, STOP START, czy kryteriów FORTA                                                                                                                                                                                                                     |
| Porada receptowa                                                                                                                             | Czyli preskrypcja leków bez badania pacjenta, pomimo, że leki, które podlegają temu mechanizmowi preskrypcji są stosowane przewlekłe przez pacjenta, jednak w czasie mogą pojawiać się przeciwwskazania do ich kontynuacji, bądź przeciwwskazania to stosowanej polifarmakoterapii                                                        |
| Recepta roczna u pacjenta senioralnego                                                                                                       | W populacji senioralnej dynamiczne zmiany jakie mogą zachodzić w stanie zdrowia pacjenta, mogą powodować, że w momencie rozciągniętej w czasie realizacji recepty mogą już występować przeciwwskazania do kontynuacji poszczególnych leków przepisanych na receptę roczną                                                                 |

szą ich przyczyną są połączenia leków stosowanych w polifarmakoterapii, które albo indukują interakcje farmakokinetyczne lub powodują sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków, których efektem są krwawienia. W populacji senioralnej wzrasta częstotliwość występowania interakcji, które są konsekwencją połączenia leków i suplementów diety. W tabeli II zebrano leki, które jako działanie niepożądane mogą powodować krwawienia [6,8].

Tabela II. Leki, które jako działanie niepożądane mogą indukować krwawienia

Table II. Drugs that may induce bleeding as a side effect

|                         |                                                                                                         |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leki przeciwzakrzepowe  | Warfaryna, acenokumarol, NOAC                                                                           |
| Leki przeciwplatekcyjne | Kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, cilostazol                     |
| Leki przeciwdepresyjne  | Paroksetyna, duloksetyna, klomipramina, sertralina, fluoksetyna, citalopram, fluwoksamina, wenlafaksyna |
| Inne leki               | Nicergolina, hymekromon (pochodna kumaryny), wyciągi z palmy sabałowej                                  |

Warto przypomnieć, że ryzyko interakcji farmakokinetycznych w tej grupie NOAC wynika z wpływu innych jednocześnie stosowanych leków, które wykazują zdolność do inhibicji lub indukcji CYP3A4 i /lub P-gp. Najczęstszymi konsekwencjami interakcji farmakokinetycznych jest zwiększenie ryzyka występowania powikłań krwotocznych lub zmniejszenie skuteczności przeciwkrzepliwej, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentów. Coraz większego znaczenia praktycznego nabierają interakcje leków wpływających na funkcje płytek oraz przeciwzakrzepowych z bardzo powszechnie stosowanymi przez pacjentów, szczególnie w populacji senioralnej suplementami diety. W tabeli III zebrano składniki suplementów diety oraz roślinnych produktów leczniczych, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych [6-9].

Tabela III. Składniki suplementów diety i roślinnych produktów leczniczych, których stosowanie jest związane ze wzrostem ryzyka krwawień

Table III. Ingredients of dietary supplements and herbal medicinal products, the use of which is associated with an increased risk of bleeding

Czosnek  
Kordyceps (macużnik chiński)  
Jeżówka purpurowa  
Aleos  
Miłorząb japoński  
Żeńszeń  
Melatonina  
Palma sabałowa  
Zurawina  
Ostropest plamisty – uwaga na liczne interakcje farmakokinetyczne, także z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi  
Ostryż długi – liczne interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi  
Zielona herbata  
Soja

W tabeli IV zebrano występujące w populacji senioralnej interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami, których konsekwencją jest krwawienie wymagające hospitalizacji [3,6,8].

### Hiponatremia jako niepożądane działanie farmakoterapii

Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy krwi < 135 mmol/l, jest najczęściej spotkanym w praktyce klinicznej zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej. Hiponatremia występuje u około 15-20% pacjentów hospitalizowanych ze wskazań nagłych i nawet do 20% pacjentów w stanie krytycznym. Może prowadzić do szerokiej gamy objawów klinicznych, od łagodnych po ostre, a nawet zagrażające życiu i wiążące się ze zwiększoną śmiertelnością, umieralnością i wydłużeniem czasu hospitalizacji u pacjentów dotkniętych wieloma różnymi schorzeniami. Pacjenci w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia hiponatremii, ponieważ wiek jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka hiponatremii. Najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia hiponatremii zebrano w tabeli V [7-11].

Leki o największym znaczeniu klinicznym, które jako działanie niepożądane mogą indukować hiponatremię zebrano w tabeli VI [7,8].

Tabela IV. Interakcje leków powodujące jako działanie niepożądane krwawienia

Table IV. Drug interactions causing bleeding as an adverse effect

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rywaroksaban 1x20 mg / apiksaban 2x5 mg + inhibitory CYP3A4                                               | Hamowanie metabolizmu wątrobowego NOAC, nasilenie efektu przeciwkrzepliwego                                                                                                                                                                   |
| Dabigatran 2x150 mg + azytromycyna/klarytromycyna                                                         | Hamowanie aktywności P-glikoproteiny, nasilenie efektu przeciwkrzepliwego                                                                                                                                                                     |
| Rywaroksaban 1x20 mg / apiksaban 2x5 mg + SSRI – paroksetyna, fluoksetyna, sertralina                     | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie, dodatkowo paroksetyna i sertralina są silnymi inhibitorami P-glikoproteiny, a także hamują aktywność CYP3A4, co powoduje zwiększenie stężenia leków przeciwkrzepliwych |
| Rywaroksaban 1x20 mg / apiksaban 2x 5 mg + + miłorząb japoński/palma sabalowa/żeńszeń /ostropest plamisty | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie, dodatkowo miłorząb i ostropest hamują aktywność CYP3A4, co zwiększa stężenie leków przeciwkrzepliwych w surowicy                                                       |
| Dabigatran 2x150 mg + SSRI- paroksetyna, sertralina                                                       | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie, dodatkowo paroksetyna i sertralina są silnymi inhibitorami P-glikoproteiny, co powoduje zwiększenie stężenia leków przeciwkrzepliwych                                  |
| Warfaryna + paracetamol                                                                                   | Paracetamol w wyniku interakcji farmakokinetycznej hamuje metabolizm warfaryny, a konsekwencją interakcji jest krwawienie                                                                                                                     |
| Warfaryna + ASA + miłorząb japoński/palma sabalowa                                                        | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie, hamowanie metabolizmu warfaryny                                                                                                                                        |
| Tikagrelor + atorwastatyna 80 mg/dobę                                                                     | Atorwastatyna w dawce 80 mg w istotny sposób wpływa na metabolizm tikagreloru, czego konsekwencją jest wzrost ryzyka krwawień                                                                                                                 |
| Klopidogrel + ASA + miłorząb japoński/palma sabalowa                                                      | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie                                                                                                                                                                         |
| Prasugrel + SSRI- paroksetyna sertralina                                                                  | Sumowanie działań niepożądanych, których konsekwencją jest krwawienie                                                                                                                                                                         |

Tabela V. Najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia hiponatremii u pacjentów w populacji senioralnej

Table V. The most important risk factors for hyponatremia in elderly patients

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wiek pacjenta > 65 lat<br>Płeć żeńska<br>Wielochorobowość<br>Polifarmakoterapia bez uwzględnienia ryzyka wystąpienia hiponatremii<br>Zespół „herbata i tost”- dieta o niskiej zawartości soli oraz białka<br>Choroby OUN<br>Padaczka<br>Depresja<br>Cukrzyca<br>Odwodnienie<br>Palenie papierosów<br>Hipotyreoza<br>POChP<br>Niewydolność krążenia<br>Niewydolność nerek<br>Nowotwory złośliwe<br>Wysoka temperatura otoczenia |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabela VI. Najistotniejsze leki indukujące jako działanie niepożądane hiponatremię

Table VI. The most important drugs inducing hyponatremia as an adverse effect

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amiodaron<br>Analgetyki opioidowe<br>Bromokryptyna<br>Ciprofloksacyna<br>Desmopresyna<br>Diuretyki tiazydowe i pętlowe<br>Inhibitory pompy protonowej<br>Kotrimoksazol<br>Karbamazepina<br>Leki antycholinergiczne<br>Niesteroidowe leki przeciwzapalne – szczególnie o długim obwodowym okresie półtrwania<br>Leki przeciwdepresyjne – największe ryzyko – citalopram, escitalopram, duloksetyna, klomipramina, mirtazapina, wenlafaksyna, moklobemid |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

W tabeli VII zebrano na podstawie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii skojarzenia leków, które indukują ryzyko wystąpienia hiponatremii w populacji senioralnej [7-9].

Tabela VII. Skojarzenia leków w farmakoterapii geriatrycznej, które wiążą się z ryzykiem wystąpienia hiponatremii  
Table VII. Drug combinations in geriatric pharmacotherapy that are associated with the risk of hyponatremia

|                                                                                           |                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Amiodaron + lek przeciwdepresyjny zwiększający ryzyko wystąpienia hiponatremii            | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Amiodaron + inhibitor pompy protonowej (PPI) + diuretyk pętłowy lub tiazydowy             | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Analgetyki opioidowe + lek przeciwdepresyjny zwiększający ryzyko wystąpienia hiponatremii | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Ciprofloksacyna + PPI + diuretyk pętłowy lub tiazydowy                                    | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Kotrimoksazol + amiodaron + diuretyk pętłowy lub tiazydowy                                | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Analgetyki opioidowe + karbamazepina                                                      | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| PPI + diuretyk pętłowy lub tiazydowy +NLPZ                                                | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| NLPZ + karbamazepina + PPI                                                                | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Escitalopram + mirtazapina                                                                | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |
| Amiodaron + Ciprofloksacyna +PPI                                                          | Sumowanie działań niepożądanych, eskalacja ryzyka wystąpienia hiponatremii |

### Majaczenie jako konsekwencja niepożądanych działań leków

Majaczenie jest zespołem zaburzeń neurobehawioralnych spowodowanych zakłóceniem prawidłowej funkcji ośrodkowego nerwowego o różnej, często złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń świadomości, uwagi, postrzegania, pamięci, myślenia, aktywności psychoruchowej, rytmów dobowych oraz emocji. Majaczenie rozwija się w sposób ostry i ma zwykle przebieg falujący – intensywność objawów z reguły przybiera na sile w godzinach nocnych, a zmniejsza się w ciągu dnia [7,9].

Często wyróżnia się trzy podstawowe typy majaczenia, a podstawą podziału jest aktywność ruchowa:

Hiperaktywne – dominuje tutaj pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia spostrzegania w postaci halucynacji i iluzji, urojenia, labilność afektywna, zaburzenia toku myślenia, niska trwałość uwagi i odwrócony rytm dobowy,

Hipoaktywne – dominuje spowolnienie psychoruchowe, w skrajnych przypadkach stupor, zaburzenia spostrzegania są rzadsze, podobnie jak urojenia, nastroj jest często obojętny, występują zaburzenia toku myślenia, uwagi i rytmu dobowego,

Mieszane – współwystępują objawy obu wyżej wymienionych typów majaczenia.

Patofizjologia majaczenia nie jest dokładnie poznana. Dokładny jej opis wykracza poza ramy niniejszej pracy. Informacje na jej temat zebrano, szcze-

gółowo opisano i podsumowano w pracy Maldonado. W genezie majaczenia rolę przypisuje się m.in. zmianom neurodegeneracyjnym zachodzącym z wiekiem, czynnikom zapalnym, stresowymi oksydacyjnymu, dysregulacji osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza, zaburzeniom rytmów dobowych i zaburzeniom równowagi neuroprzekaźników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – nadaktywności dopaminergicznej i glutaminergicznej, hipoaktywności cholinergicznej i zmianom w zakresie aktywności układów noradrenergicznego, serotonergicznego, gabaergicznego i histaminergicznego. Rozpowszechnienie majaczenia jest znaczne – występuje u ok 1-2% pacjentów w leczeniu ambulatoryjnym, ale nawet u 10% wszystkich pacjentów przyjmowanych do oddziałów szpitalnych. Znanymi czynnikami ryzyka rozwoju majaczenia są wiek, zespół otępienny, zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, endokrynopatie, urazy, infekcje, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne, niewydolność narządowa, zaburzenia rytmu dobowego i deprywacja snu, deprywacja sensoryczna, unieruchomienie, ból oraz stosowane leki. Farmakoterapia może być główną przyczyną nawet 12-39% wszystkich przypadków majaczenia, a zatem też jego najczęstszą modyfikowalną przyczyną. Każdy lek może wywołać majaczenie, co nie znaczy jednak, że dla wszystkich leków ryzyko takiego działania niepożądanego jest takie samo. W niniejszej pracy zostaną omówione te grupy leków, których stosowanie powiązane ze zwiększonym ryzykiem występowania epizodów

majaczenia. Nie należy zapominać, że zarówno benzo-diazepiny, jak i niebenzodiazepinowe leki nasenne mogą zwiększać ryzyko występowania majaczenia. Warto przy tym podkreślić, że ryzyko dotyczy zarówno ich stosowania, jak i gwałtownego odstawienia. Największe ryzyko występowania majaczenia wiąże się ze stosowaniem benzodiazepin o długim czasie działania. Nie jest zalecane podawanie benzodiazepin w leczeniu majaczenia. Zaleca się unikanie benzodiazepin i leków nasennych u pacjentów powyżej 65 roku życia, szczególnie ze współwystępującym zespołem otępiennym. Także stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych jest związane ze wzrostem ryzykiem majaczenia. Warto jednak podkreślić, że innym istotnym czynnikiem jego wystąpienia może być brak adekwatnego leczenia bólu. W takiej sytuacji zastosowanie leków opioidowych może być konieczne pomimo występowania objawów majaczenia. Nie wszystkie opioidowe leki przeciwbólowe są związane z takim samym ryzykiem. Wykazano, że najsilniej deliriogennym lekiem była petydyna, z aktualnie stosowanych leków deliriogennie działa kodeina, morfina i fentanyl. Najmniejsze ryzyko majaczenia wiąże się ze stosowaniem buprenorfiny i oksykodonu [7-9]. Majaczenie może być także konsekwencją stosowania leków przeciwbakteryjnych. W tabeli VIII zebrano

leki przeciwbakteryjne, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia majaczenia [8].

Istnieją dowody na ryzyko majaczenia związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leków beta adrenolitycznych, które penetrują przez barierę krew/mózg, antagonistów wapnia, inhibitorów pompy protonowej, leków dopaminergicznych stosowanych w chorobie Parkinsona, leków przeciwdepresyjnych, w szczególności trójkcyjicznych leki przeciwdepresyjnych i paroksetyny, soli litu, gabapentyny, amiodaronu i digoksyny [7-9].

W tabeli IX zebrano najczęstsze występujące w praktyce kombinacje leków u pacjenta z wielochorobowością, które są przyczyną wystąpienia majaczenia.

Tabela VIII. Leki przeciwbakteryjne związane z ryzykiem majaczenia

Table VIII. Antibacterial drugs associated with the risk of delirium

Beta-laktamy, w szczególności karbapenemy, cefalosporyny generacji I-III i cefepim  
Makrolidy  
Fluorochinolony  
Linezolid  
Metronidazol  
Trimetoprym-sulfametoksazol

Tabela IX. Połączenia leków w farmakoterapii geriatrycznej zwiększające ryzyko wystąpienia majaczenia

Table IX. Drug combinations in geriatric pharmacotherapy increasing the risk of delirium

|                                                                                             |                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hydroksyzyna + prydynol                                                                     | Sumowanie efektów antycholinergicznch- nasilenie ryzyka majaczenia                                          |
| Hydroksyzyna + fenotiazyny                                                                  | Sumowanie efektów antycholinergicznch i antyhistaminowych – nasilenie ryzyka majaczenia                     |
| Kwetiapina do dawki dobowej 150 mg + hydroksyzyna                                           | Sumowanie efektów antycholinergicznch i antyhistaminowych – nasilenie ryzyka majaczenia                     |
| Kwetiapina do dawki dobowej 150 mg + paroksetyna                                            | Sumowanie działań niepożądanych z uwagi na efekt antycholinergiczny obydwu leków – wzrost ryzyka majaczenia |
| Doksylamina + kwetiapina do dawki dobowej 150 mg                                            | Sumowanie efektów antycholinergicznch i antyhistaminowych – nasilenie ryzyka majaczenia                     |
| Doksylamina + oksybutynina                                                                  | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                  |
| Fenotiazyny +prydynol                                                                       | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                  |
| Fenotiazyny + olanzapina                                                                    | Sumowanie efektów antycholinergicznch i antyhistaminowych – nasilenie ryzyka majaczenia                     |
| Fenotiazyny + benzodwiazepiny                                                               | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                  |
| Ciprofloksacyna/lewofloksacyna + hydroksyzyna, fenotiazyny                                  | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                  |
| Sulfametoksazol /trimetoprim + hydroksyzyna/ fenotiazyny/kwetiapina do dawki dobowej 150 mg | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                  |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amiodaron + hydroksyzyna                                                                                        | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia, znaczny wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Amiodaron + digoksyna                                                                                           | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                                                                             |
| Gabapentyna + hydroksyzyna/kwetiapina do dawki dobowej 150 mg /prydynol                                         | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                                                                             |
| Analgetyki opioidowe + prydynol                                                                                 | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia, z uwagi na efekt antycholinergiczny prydynolu możliwe ograniczenie efektu analgetycznego                   |
| Analgetyki opioidowe + hydroksyzyna/kwetiapina do dawki dobowej 150 mg                                          | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                                                                             |
| Benzodwuzepiny /niebenzodiazepinowe leki nasenne + hydroksyzyna/kwetiapina do dawki dobowej 150 mg /fenotiazyny | Sumowanie działań niepożądanych – wzrost ryzyka majaczenia                                                                                                             |

### **Ból indukowany farmakoterapią jako przyczyna hospitalizacji pacjentów w populacji senioralnej**

W wyniku stosowania różnych grup leków, w tym nieprawidłowo dobranych analgetyków może dochodzić do nasilenia bólu. Eskalacja dolegliwości bólowych jest nierzadko przyczyną skierowania pacjenta do szpitala. Najczęstsze przyczyny eskalacji dolegliwości bólowych zebrano w tabeli X [6,8,9,12,13].

W tabeli XI zebrano leki, które jako działanie niepożądane ograniczają skuteczność analgetyków, powodują zmianę fenotypu bólu lub jako działanie niepożądane powodują ból [6-9].

Najczęstsze skojarzenia leków, które są przyczyną pogorszenia kontroli bólu i są przyczyną hospitalizacji pacjentów z populacji senioralnej zebrano w tabeli XII.

Tabela X. Przyczyny eskalacji dolegliwości bólowych związane z farmakoterapią

Table X. Causes of pain escalation related to pharmacotherapy

|                                                                                                                           |                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nasilenie bólu jako konsekwencja interakcji leków analgetycznych i koanalgetyków z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami | W wyniku interakcji dochodzi do ograniczenia skuteczności analgetyków                                                                        |
| Zmiana fenotypu bólu                                                                                                      | U pacjenta z bólem mieszanym, leki stosowane w polifarmakoterapii w niekorzystny sposób wpływają na kontrolę poszczególnych komponentów bólu |
| Bezpośrednie działanie probólowe                                                                                          | Z uwagi na mechanizm farmakodynamiczny leku dochodzi do wystąpienia bólu jako działania niepożądanego stosowanej farmakoterapii              |
| Indukowanie hiprealgezji wtórnej                                                                                          | Występuje jako działanie niepożądane stosowanej farmakoterapii                                                                               |

Tabela XI. Leki o niekorzystnym wpływie na kontrolę bólu

Table XI. Drugs with adverse effects on pain control

|                                                 |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leki antycholinergiczne o efekcie nadrdzeniowym | Hydroksyzyna, prydynol, pochodne fenotiazyny, doksylamina, difenhydramina | Indukują dysfunkcję części cholinergicznego układu antynocyceptywnego, znaczne ryzyko nasilenia bólu i /lub zmiany fenotypu bólu                                                                                             |
| Butylobromek hioscyny                           | W bólu trzewnym tylko doraźnie                                            | Zwiększa ryzyko sensytyzacji trzewnej, z uwagi na indukowanie dyspulsji zmniejsza wchłanianie innych leków, w tym analgetyków, w bólu trzewnym nie łączyć z paracetamolem i laktulozą – znaczny wzrost ryzyka jatrogenizacji |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz wenlafaksyna do dawki dobowej mniejszej niż 150 mg | Szpeciallynie paroksetyna z uwagi na dodatkowy efekt antycholinergiczny, sertralina – znaczne ryzyko eskalacji bólu trzewnego, wenlafaksyna do dawki dobowej 150 mg jest SSRI i może wykazywać działanie probólowe w bólu neuropatycznym i trzewnym, jedynym SSRI, który można stosować u pacjentów z współwystępującym bólem jest wortioksetyna | Serotonina obwodowo wykazuje działanie probólowe, szpeciallynie w bólu neuropatycznym, ryzyko zmiany fenotypu bólu        |
| Fentanyl                                                                                                | Dotyczy stosowania w bólu trzewnym i neuropatycznym                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia hiperalgezji wtórnej                                                                 |
| Paracetamol                                                                                             | W monoterapii i preparatach łączonych                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | W bólu trzewnym indukuje powikłanie jakim jest hiperalgezja trzewno- trzewna, nie stosować w bólu zapalnym – sensytyzacja |
| Fluorochinolony                                                                                         | Leki stosowane systemowo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Leki te wykazują działanie probólowe, mogą zaostrzać komponent bólu neuropatycznego i nocyplastycznego                    |
| Laktuloza                                                                                               | Nie łączyć z lekami antycholinergicznymi, paracetamolem i fentanylem w bólu trzewnym – potencjalizacja działań niepożądanych w bólu trzewnym                                                                                                                                                                                                     | Z uwagi na fermentację w jelicie produkuje gaz, który rozrywa jelita i indukuje stymulację bólową                         |

Tabela XII. Najczęstsze skojarzenia leków na podstawie monitorowania bezpieczeństwa stosowania farmakoterapii prowadzące do pogorszenia kontroli bólu

Table XII. The most common drug combinations based on pharmacotherapy safety monitoring leading to worsening pain control

|                                                                                        |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tramadol/NLPZ + leki antycholinergiczne – hydroksyzyna, prydinol, pochodne fenotiazyny | Ograniczenie skuteczności analgetycznej tramadolu i NLPZ z uwagi na indukowanie dysfunkcji cholinergicznej                                                                 |
| Tramadol + induktory CYP3A4- deksametazon, karbamazepina, omeprazol                    | Zmiana metabolizmu tramadolu do nieaktywnego analgetycznie metabolitu, wzrost ryzyka wystąpienia drgawek                                                                   |
| Paracetamol + induktory CYP3A4- deksametazon, karbamazepina, omeprazol                 | Zmiana metabolizmu paracetamolu, ograniczenie efektu analgetycznego, wzrost ryzyka wystąpienia hepatopatii                                                                 |
| Tramadol + tolperyzon                                                                  | Tolperyzon jest przeciwwskazany w przypadku dolegliwości bólowych dolnego odcinka kręgosłupa, hamuje metabolizm tramadolu, zwiększa ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów |
| Tramadol + fluorochinolony                                                             | Ograniczenie skuteczności tramadolu w bólu neuropatycznym                                                                                                                  |
| Paracetamol + butylobromek hioscyny                                                    | Zwiększenie ryzyka wystąpienia hiperalgezji trzewno-trzewnej                                                                                                               |
| Tramadol + SNRI                                                                        | Brak poprawy kontroli bólu, znaczne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego                                                                                              |
| Fentanyl + SSRI                                                                        | Nasilenie komponentu neuropatycznego bólu, zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego                                                                           |
| Fentanyl + paracetamol                                                                 | Nasilenie ryzyka hiperalgezji trzewno-trzewnej                                                                                                                             |
| Tramadol + paroksetyna                                                                 | Ograniczenie skuteczności analgetycznej tramadolu, dysfunkcja cholinergiczna, zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego                                        |

## Indukowane farmakoterapią zaburzenia rytmu serca

W praktyce najczęściej w wyniku nieracjonalnego skojarzenia dochodzi do polekowego wydłużenia odstępu QT co sprzyja występowaniu częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (TdP) i nagłych zgonów. Związek między określonym lekiem a pojawieniem się TdP jest ustalany na podstawie związku przyczynowo-skutkowego i w praktyce ryzyko proarytmii wykorzystuje ocena się przez wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Większość leków wydłuża odstęp QT poprzez hamowanie prądu potasowego I<sub>Kr</sub> lub zmiany przemieszczania się białek tworzących ten kanał. Lepsze poznanie budowy i kinetyki kanałów jonowych oraz ich roli w repolaryzacji miało ogromny wpływ na rozumienie mechanizmów polekowego wydłużenia odstępu QT i występowania TdP. Do proarytmii spowodowanej lekiem wydłużającym odstęp QT dochodzi rzadko i zwykle w celu wywołania takiego incydentu konieczne jest działanie kilku czynników, takich jak połączenie dwóch lub więcej leków wpływających na ten sam szlak, hipokaliemia oraz być może predyspozycja genetyczna. Wiek jest także uchwytnym czynnikiem ryzyka wystąpienia indukowanych farmakoterapią zaburzeń rytmu serca [4,6,7,12-14]. W tabeli XIII zebrano wyni-

kające z monitorowania niepożądanych działań leków skojarzenia występujące w polifarmakoterapii, które prowadzą do wystąpienia polekowych zaburzeń rytmu serca [6,8,15-17].

Polekowe działania niepożądane, szczególnie gdy mamy do czynienia z farmakoterapią nieprawidłowo dobraną mogą indukować choroby polekowe, które są nierzadko wskazaniem do hospitalizacji. Znajomość najczęstszych połączeń prowadzących do jatrogenizacji polekowej jest podstawą prewencji działań niepożądanych w farmakoterapii. Analiza działań niepożądanych leków pozwala na unikanie skojarzeń leków w farmakoterapii charakteryzujących się wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań.

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

Tabela XIII. Skojarzenia leków indukujące ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca  
Table XIII. Drug combinations inducing the risk of ventricular arrhythmias

|                                        |                                                                                                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hydroksyzyna + amiodaron               | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności – połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Hydroksyzyna + digoksyna               | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności – połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Hydroksyzyna + klarytromycyna          | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności – połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Hydroksyzyna + propafenon/ flekainid   | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności – połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Hydroksyzyna + teofilina               | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności – połączenie bezwzględnie przeciwwskazane |
| Amiodaron + donepezil                  | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności                                           |
| Moksyfloksacyna + propafenon/flekainid | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności                                           |
| Moksyfloksacyna + klarytromycyna       | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności                                           |
| Klarytromycyna + teofilina             | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności                                           |
| Klarytromycyna + amiodaron             | Sumowanie działań niepożądanych, potencjalizacja ryzyka torsadogenności                                           |

**Piśmiennictwo/References**

1. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med J R Coll Physicians Lond* 2016;16(5):481-5.
2. Davies EA, O'Mahony . Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):796-807.
3. Management Sciences for Health and World Health Organization (2007) Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Management Sciences for Health, Arlington.
4. Rawlins MD. Today's treatment clinical pharmacology adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1981;282(21):974-6.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
6. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
7. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2021.
8. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2021.
9. Red. Siwek M., Woron J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.
10. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *Br Med J* 2003;327:1222-5.
11. Ferner RE, Aronson JK. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf* 2010;327(7425):1222-5.
12. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(20):2584-95.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
14. European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No. 726/2004. Impact assessment. 2008;I:12.
15. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38(5):437-53.
16. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *J Am Med Assoc* 2006;296(15):1858-66.
17. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365(21):2002-12.