

Niepożądane działania i interakcje często stosowanych leków u pacjentów w populacji geriatrycznej, czy je znamy, czy o nich pamiętamy, czy umiemy im zapobiegać?

Adverse effects and unwanted drug interactions of frequently used drugs in patients in the geriatric population, do we know them, do we remember them, can we prevent them?

Jarosław Woroń^{1,2,3,7}, Barbara Gryglewska⁴, Halina Kutaj-Wąsikowska⁵, Tomasz Drygalski^{1,6}, Jarosław Gupało⁷, Radosław Tymiński⁸

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, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

⁵ Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim

⁶ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

⁷ Pharma Consult, Pharmacotherapy Safety Team, Zakopane

⁸ Kancelaria Adwokacka Radosław Tymiński, Warszawa

Streszczenie

Racjonalna farmakoterapia powinna opierać się na stosowaniu polifarmakoterapii zaplanowanej tak, aby uzyskując korzyści z jej stosowania, w żaden sposób nie zwiększać ryzyka wystąpienia powikłań o różnym obrazie klinicznym, które wpływają na funkcjonowanie pacjenta-seniora. W pracy opisano praktykę stosowania leków, które podawane w populacji senioralnej przy współwystępujących wielochorobowości i wielolekowości generują zagrożenia pod postacią wystąpienia powikłań o istotnym znaczeniu klinicznym. *Geriatrics* 2026;20:69-78. doi: 10.53139/G.20262018

Słowa kluczowe: farmakoterapia, senior, działania niepożądane, interakcje

Abstract

Rational pharmacotherapy should be based on the use of polypharmacy, planned to achieve benefits without increasing the risk of complications with various clinical manifestations that affect the functioning of the senior patient. This paper describes the practice of using medications that, when administered to the senior population with comorbidities and polypharmacy, generate risks in the form of complications of significant clinical significance. *Geriatrics* 2026;20:69-78. doi: 10.53139/G.20262018

Keywords: pharmacotherapy, seniors, side effects, interactions

Racjonalna farmakoterapia powinna opierać się na stosowaniu polifarmakoterapii zaplanowanej tak, aby uzyskując korzyści z jej stosowania, w żaden sposób nie zwiększać ryzyka wystąpienia powikłań o różnym obrazie klinicznym, które wpływają na funkcjonowanie pacjenta-seniora. W standardach akredytacyjnych zarówno dla lecznictwa szpitalnego jak i podstawowej opieki zdrowotnej pojawiają się pytania o zasadność

stosowania leków jak i występowanie przypadków poli-pragmacji. Nie są one przypadkowe, gdyż powikłania polekowe oprócz istotnego wpływu na bezpieczeństwo jak i funkcjonowanie generują ogromne koszty w systemie opieki zdrowotnej, które są pomijane w dyskusji o kosztach w opiece zdrowotnej. Analizy farmakoterapii, które na podstawie standardów akredytacyjnych powinny być wykonywane raz na kwartał pokazują, że

działania niepożądane są konsekwencją powtarzalnych zjawisk w farmakoterapii, które są możliwe do prewencji, a z uwagi na specyfikę w tym farmakokinetyczną pacjentów w populacji senioralnej, często dotyczą tych właśnie pacjentów. Farmakoterapia nieprawidłowo dobrana jest częstą przyczyną przedłużonych hospitalizacji, powtórných przyjęć do szpitala, a także niesprawności funkcjonalnej seniorów, co w obecnej sytuacji demograficznej nabiera coraz większego znaczenia praktycznego [1,2,3]. W tabeli I zebrano najczęstsze przyczyny działań niepożądanych jakie występują w farmakoterapii senioralnej.

W praktyce bardzo często myli się polifarmakoterapię z polipragmazją, stąd też warto jest zwrócić uwagę na różnicę w tych sposobach preskrypcji, informacje te zebrano w tabeli II.

Oczywiście warto pamiętać, że liczba przyjmowanych leków nie jest elementem rozstrzygającym o polipragmazji, aczkolwiek liczba przyjmowanych leków jest czynnikiem ryzyka jej wystąpienia [4-7].

Sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków – istotny problem w politerapii senioralnej

Istotnym wyzwaniem racjonalnej polifarmakoterapii w populacji senioralnej, jest taki dobór leków, aby uzupełniały, a nawet potencjalizowały swój efekt terapeutyczny, natomiast w żadnym razie nie powinny mieć wspólnych, co gorsze sumujących się profili działań niepożądanych. Jednym z elementów zapobiegania sumowaniu działań niepożądanych jest leczenia

Tabela I. Przyczyny występowania niepożądanych efektów farmakoterapii w populacji geriatrycznej

Table I. Causes of adverse effects of pharmacotherapy in the geriatric population

Brak uwzględnienia zmian farmakokinetyki leków w populacji geriatrycznej
Farmakoterapia pojedynczych chorób bez uwzględnienia spektrum wielochorobowości
Bezrefleksyjne stosowanie wytycznych leczenia chorób bez uwzględnienia kontekstu pacjenta w tym jego wieku
Sumowanie działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków i suplementów diety
Samoleczenie bez uwzględnienia innych jednocześnie stosowanych leków i suplementów diety
Brak znajomości profilu bezpieczeństwa zlecanych leków w kontekście do specyfiki pacjenta jak i wielochorobowości
Lekceważenie znaczenia interakcji jednocześnie stosowanych leków i suplementów diety oraz brak uwzględniania w preskrypcji interakcji lek-pacjent i lek-choroba
Brak depreskrypcji
Preskrypcja bez aktualnej oceny stanu klinicznego pacjenta
Polipragmazja

Tabela II. Co odróżnia polipragmazję od polifarmakoterapii

Table II. What distinguishes polypharmacy from polipharmacy

Polipragmazja	Polifarmakoterapia
Stosowane jednocześnie leki nie optymalizują efektów terapii skojarzonej, natomiast potencjalizują ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych	Stosowane leki w polifarmakoterapii dodają i/lub potencjalizują swoje efekty, bez nadmiernego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
Liczba stosowanych leków jest nadmiarowa w stosunku do potrzeb zdrowotnych pacjenta	W leczeniu stosowane są tylko niezbędne leki
Stosowane jednocześnie leki indukują pomiędzy sobą interakcje, w tym sumują działania niepożądane, co powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia jatrogenizacji i inwalidyzacji indukowanej farmakoterapią	Wybór leków jest kontekstowy w aspekcie cech pacjenta jak i spektrum chorób współwystępujących
Częste są kaskady przepisywania leków, czyli zlecane są leki w celu opanowywania skutków działań niepożądanych farmakoterapii bez modyfikacji stosowanego leczenia	Nie dochodzi do jednoczesowego w rozumieniu profilu farmakokinetycznego stosowania leków, które potencjalizują swoje działania niepożądane
	Wykluczono istnienie ograniczeń i przeciwwskazań do stosowania polifarmakoterapii
	Uwzględniono czynniki ryzyka wystąpienia powikłań

pacjenta z wielochorobowością w pełnym spektrum wielochorobowości, co prowadzi do kompleksowej i kontekstowej oceny czynników ryzyka wystąpienia powikłań. Niestety w praktyce często obserwujemy fragmentację wielochorobowości, co w praktyce doprowadza do sytuacji gdy stosowane w politerapii leki są poprawnie dobrane w zakresie poszczególnych chorób, natomiast z uwagi na profil interakcji i działań niepożądanych nie są prawidłowo dobrane w spektrum wielochorobowości. Prowadzi to do występowania powikłań, które mogą w konsekwencji generować kaskadę przepisywania leków, a konsekwencją kaskady są kolejne powikłania. W pracy zebraliśmy często stosowane leki w populacji senioralnej, które zlecane w farmakoterapii nieprawidłowo dobrane generują znaczne ryzyko występowania powikłań w tej szczególnej populacji pacjentów [3,4,8].

Hydroksyzyna

Jednym z leków, który jest nieracjonalnie ordynowana jest hydroksyzyna. Zgodnie z kryteriami Beersa, nie powinna ona być stosowana w populacji senioralnej z uwagi na stosunek korzyści do ryzyka jaki występuje w tej szczególnej populacji podczas podawania leku. Hydroksyzyna wykazuje głównie o działanie uspokajające i sedatywne, działając poprzez hamowanie aktywności ośrodków w warstwie podkorowej OUN. Zmniejsza stan napięcia nerwowego, redukuje niepokój oraz somatyzacyjne objawy lęku, a także wykazuje działanie nasenne. Stosowanie hydroksyzyny w zaburzeniach snu jest absurdalne z uwagi na okres półtrwania tego leku, który wynosi 22-23 godzin. Jest ona stosowana

bardzo powszechnie z uwagi na jej działanie efektowne, a nie efektywne, co wynika wprost z parametrów farmakokinetycznych tego leku. Niestety hydroksyzyna stosowana w ramach farmakoterapii nieprawidłowo skojarzonej, powoduje liczne powikłania z nagłym zgonem sercowym włącznie. W roku 2015, została objęta komunikatem bezpieczeństwa, który znacznie ograniczył możliwości jej bezpiecznego stosowania, jednak jak wynika z praktyki zapisy tego komunikatu są powszechnie lekceważone lub nieznanne. W przedmiotowym komunikacie bezpieczeństwa możemy przeczytać, że hydroksyzynę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być jak najkrótszy z uwagi na możliwość kumulacji leku i wraz z czasem stosowania zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań. Hydroksyzyna jest przeciwwskazana u pacjentów ze znanym nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT oraz ze znanym czynnikiem ryzyka wydłużenia odstępu QT, czyli w populacjach pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują inne leki o potencjalnym ryzyku wywoływania arytmii komorowych. Dodatkowo u pacjentów w podeszłym wieku stosowanie hydroksyzyny nie jest zalecane, ponieważ w przypadku pacjenta senioralnego ryzyko stosowania z uwagi na działania niepożądane przekracza korzyść. W praktyce bardzo często spotykamy się ze stosowaniem hydroksyzyny w populacjach pacjentów z jawnie obecnymi przeciwwskazaniami do podawania tego leku. Najczęstsze zagrożenia związane z nieracjonalną preskrypcją zebrano w tabeli III [8-13].

Tabela III. Najczęstsze zagrożenia związane z nieracjonalną preskrypcją hydroksyzyny

Table III. Most common risks associated with irrational prescription of hydroxyzine

Skojarzona z innymi lekami o działaniu torsadogennym, w praktyce najczęściej: amiodaron, propafenon, flekainid, sotalol, digoksyna, klarytromycyna, moksyflokscyna, azytromycyna, citalopram, escitalopram	Znaczne ryzyko zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym śmiertelnych
Skojarzona z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym np. doksyamina, difenhydramina, butylobromek hioscyny, pochodne fenotiazyny	Nasilenie objawów antycholinergicznnych, powikłania indukowane farmakoterapią
Zwiększa ryzyko wystąpienia zapać i poopiodowych zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego	Wykazując obwodowy efekt antycholinergiczny, wywołuje dyspneję, powodując dysfunkcję czynnościową przewodu pokarmowego
Wpływając na nerw błędny może powodować zaburzenia rytmu serca, zaburzenia widzenia	Działanie cholinolityczne, możliwość ograniczenia skuteczności leków stosowanych z zaburzeniami rytmu serca

Nie jest wskazana w leczeniu bezsenności	Działanie hydroksyzyny utrzymuje się przez 6–8 h. t _{1/2} u dorosłych wynosi 7–20 h, u dzieci w wieku 1 roku 4 h, u dzieci w wieku 14 lat 11 h, u osób w podeszłym wieku 29 h, u pacjentów z niewydolnością wątroby 37 h. Parametry farmakokinetyczne leku są rozbieżne z potrzebami snu w każdej grupie pacjentów. Wysokie ryzyko kumulacji leku u seniorów oraz u pacjentów z otyłością
Upośledza sprawność psychofizyczną kierowców, zwiększa ryzyko nagłego wtargnięcia pieszego pod pojazd	Powoduje sedację, opóźnia czas reakcji, powoduje zaburzenia w zakresie pola widzenia
Powoduje zaburzenia oddawania moczu	Z uwagi na działanie antycholinergiczne, zwiększa zaleganie moczu po mikcji, ogranicza skuteczność leków stosowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, zwiększa ryzyko infekcji dróg moczowych, oraz w związku z zaleganiem moczu po mikcji powoduje wzrost ryzyka infekcji układu moczowego u pacjentów przyjmujących flozyny. Nie łączyć z furazydyną, szczególnie u kobiet po menopauzie, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia wulwodynii
Indukuje bolesny sen- painsomnia, ogranicza skuteczność analgetyków wpływających na funkcję nadrzdzeniowych szlaków cholinergicznym	Lek powoduje dysfunkcję nadrzdzeniowych szlaków cholinergicznym, co z kolei promuje sensytyzację i hiperalgezię wtórną
Zwiększa ryzyko wystąpienia upadków u seniorów	Działanie sedatywne, indukowanie zaburzeń widzenia oraz zaburzeń równowagi
U seniorów zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia płuc	Efekt antycholinergiczny powoduje dysfunkcję aparatu rzęskowego oraz powoduje zagęszczenie wydzieliny dróg oddechowych. Hydroksyzyna osłabia efekt działania leków mukolitycznych, mukokinetycznych oraz wykrztuśnych. Zastosowany łącznie z bromkiem ipratropium sumuje działania niepożądane na terenie drzewa oskrzelowego

Prydynol

Prydynol wykazuje silnie działanie antycholinergiczne oprócz hamowania układu pozapiramidowego. Działa zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo. Z uwagi na profil farmakokinetyczno – farmakodynamiczny leku nie jest on zalecany w populacji senioralnej. Co więcej posiada liczne przeciwwskazania do stosowania, które są powszechnie lekceważone w praktyce. Do najistotniejszych przeciwwskazań w rozumieniu praktycznym należą: rozrost gruczołu krokowego, zaburzenia oddawania moczu, mechaniczne zwężenie lub niedrożność w obrębie przewodu pokarmowego, a także zaburzenia rytmu serca. Prydynol jako działanie niepożądane może powodować dyspulsję objawiającą się występowanie bólu brzucha. Efekt antycholinergiczny prydynolu może zaburzać wchłanianie innych jednocześnie stosowanych leków drogą doustną. Z uwagi na mechanizm działania prydynolu nie powinien on być stosowany u pacjentów z bólem, szczególnie nie receptorowym. Wynika to z faktu, że układ cholinergiczny jest jednym z najistotniejszych elementów układu antynocyceptywnego. A zatem leki o działaniu antycholinergicznym, w szczególności prydynol będą powodowały jego dys-

funkcję, co w praktyce przekłada się na ryzyko występowania sensytyzacji i hiperalgezji wtórnej, a zatem wprost może prowadzić do chronifikacji bólu. Ze względu na profil farmakokinetyczno – farmakodynamiczny prydynolu, może on indukować liczne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, co ma szczególne znaczenie w populacji senioralnej [8-13]. Najczęstsze interakcje prydynolu występujące w praktyce klinicznej zebrano w tabeli IV.

Stosowanie prydynolu w istotnym stopniu wpływa na bezpieczeństwo prowadzenie pojazdów. Zgodnie z charakterystyką preparatu zawierającego metanosulfonian prydynolu, ze względu na możliwe działanie przeciwocholinergiczne na wzrok należy zachować większą ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Zgodnie z charakterystyką preparatu zawierającego chlorowoderek prydynolu lek ten wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na możliwość występowania po jego zastosowaniu zawrotów głowy oraz objawów podobnych jak po przedawkowaniu - rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji, zaburzenia

Tabela IV. Najczęstsze interakcje prydynolu w praktyce klinicznej
Table IV. Of the most common interactions of pridinol in clinical practice

Lek/grupa leków stosowana jednocześnie z prydynolem, w rozumieniu profilu farmakokinetycznego	Konsekwencje kliniczne interakcji
NLPZ	NLPZ wykazują efekt nadrdzeniowych poprzez aktywację nadrdzeniowych szlaków cholinergiczných. Działanie to jest antagonizowane przez jednoczesowe podawanie prydynolu
Tramadol	tramadol w zakresie swojego efektu przeciwbólowego, moduluje funkcje receptorów M1 i M3, na które antagonistycznie działa prydynol, ograniczenie skuteczności analgetycznej tramadolu
Alfa-1 adrenolityki, także uroselektywne	Antagonizm funkcjonalny w zakresie wpływu leku na gruczoł krokowy, zwiększenie zalegania moczu po mikcji, wzrost ryzyka zatrzymania moczu
Flozyny – dapagliflozyna, empagliflozyna	Z uwagi na indukowanie przez prydynol zalegania cukromoczu po mikcji, wzrost ryzyka infekcji układu moczowego
Leki beta-adrenolityczne	Antagonizm funkcjonalny w zakresie wpływu beta-adrenolityków na rytm serca
Leki antycholinergiczne	Sumowanie efekty antycholinergicznego
Leki hipotensyjne lub indukujące hipotonię ortostatyczną	Metylosulfonian (mesylan) prydynolu z uwagi na profil PK/PD, zwiększa ryzyko wystąpienia omdleń
Digoksyna	Z uwagi na efekt antycholinergiczny prydynolu, zmniejsza efekt działania digoksyny w zakresie jej wpływu na nerw błędny, równocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych
Analgetyki opioidowe	Prydynol nasila poopiodowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego z uwagi na działanie antycholinergiczne

widzenia, zaburzenia poznawcze, pobudzenie, psychozę i omamy, z czym wiąże się zalecenie, aby podczas stosowania tego preparatu nie kierować pojazdami, nie obsługiwać maszyn w ruchu ani nie wykonywać czynności wymagających pełnej koncentracji i sprawności ruchowej. W przypadku przepisywania prydynolu lekarza powinien bezwzględnie poinformować o tym pacjenta, dokonując także adekwatnego wpisu w dokumentacji medycznej.

Winpocetyna

Szczególnie w populacji pacjentów senioralnych w praktyce występują działania niepożądane i interakcje z lekami i suplementami diety, które powodują występowanie powikłań, w tym ciężkich związanych z koniecznością hospitalizacji. Do działań niepożądanych winpocetyny należą objawy kardiologiczne takie jak: wydłużenie odcinka ST, wydłużenie odstępu QT, spadek ciśnienia tętniczego, ekstrasystolie i częstoskurcz. Rzadko wypełnianym w praktyce zaleceniem jest monitorowanie zapisu EKG w przypadku pozyskania wywiadu o istniejącym wydłużeniu odstępu QT u pacjenta lub przyjmowaniu innych leków, które mogą

wydłużać odstęp QT. Oprócz kardiologicznych działań niepożądanych mogą także występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym ból brzucha, zaczerwienienie twarzy, zawroty i ból głowy, bezsenność. Szczególnie gdy podczas stosowania winpocetyny występują zaburzenia snu, zleca się rezygnację z wieczornej dawki leku. Natomiast jak pokazuje praktyka, pacjenci z zaburzeniami snu, które występują podczas przyjmowania winpocetyny, zamiast modyfikacji terapii, w tym odstawienia leku mają zlecane leki nasenne. Winpocetyna jako działanie niepożądane może powodować zawroty głowy, co z jednej strony sprzyja upadkom, z drugiej może być niebezpieczne gdy senior prowadzi pojazdy mechaniczne, a także jeździ na rowerze. W praktyce należy pamiętać, że winpocetyna hamuje agregację płytek krwi i obniża próg drgawkowy, co w praktyce powoduje konieczność eliminowania interakcji z innymi jednoczesowo stosowanymi lekami, które mogą zwiększyć ryzyko krwawień, czy obniżyć próg drgawkowy [8,13]. W tabeli V zebrano najczęściej obserwowane w praktyce klinicznej interakcje winpocetyny.

Tabela V. Najczęstsze interakcje winpocetyny w praktyce klinicznej

Table V. Most common interactions of vinpocetine in clinical practice

Lek/grupa leków stosowana jednocześnie z winpocetyną, w rozumieniu profilu farmakokinetycznego	Konsekwencje kliniczne interakcji
Leki hipotensyjne – szczególnie leki o działaniu wazodilatacyjnym, klonidyna, furosemid	Zwiększenie ryzyka występowania zawrotów głowy, wzrost ryzyka upadku
Leki wydłużające QTc w zapisie EKG, szczególnie hydroksyzyna, amiodaron, dronedaron, propafenon, flekainid, sotalol, klarytromycyna, citalopram, escitalopram, fluorochinolony w szczególności moksyflokscyna	Ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, ryzyko nagłej śmierci sercowej
Leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe	Wzrost ryzyka krwawień
Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI i SNRI	Z uwagi na sumacyjne działanie przeciwplatekcyjne, wzrost ryzyka krwawień
Bupropion	Obniżenie progu drgawkowego
Tramadol	Obniżenie progu drgawkowego, wzrost ryzyka wystąpienia zawrotów głowy
Leki wazodilatacyjne	Wzrost ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, nasilenie uderzeń gorąca
Leki indukujące zawroty głowy	Wzrost ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, wzrost ryzyka upadków
Leki indukujące hipoglikemię, przede wszystkim pochodne sulfonilomocznika	Wzrost ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, wzrost ryzyka upadków
Suplementy diety – Mitorzab japoński, Żeńszeń, Palma sabałowa	Wzrost ryzyka krwawień

Tabela VI. Najczęstsze interakcje gliklazylu w praktyce klinicznej

Table VI. Most common interactions of gliclazide in clinical practice

Gliklazyl + ciprofloksacyna/ lewofloksacyna	Hipoglikemia - Sumowanie działań niepożądanych
Gliklazyl + omeprazol	Hipoglikemia – omeprazol hamuje aktywność metaboliczną CYP2C9 i CYP2C19, izoenzymy te metabolizują w wątrobie gliklazyl, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazylu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii
Gliklazyl + amiodaron	Hipoglikemia – amiodaron hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyl, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazylu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, dodatkowo hipo i neurohipoglikemia osłabiają efekt antyarytmiczny amiodaronu, równocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia niepożądanych działań amiodaronu
Gliklazyl + fenotiazyny – pernazyna, promazyna	Hipoglikemia – fenotiazyny hamują aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyl, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazylu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Dodatkowo fenotiazyny z uwagi na działanie dyspulsyjne wynikające z efektu antycholinergicznego zmieniają kinetykę wchłaniania gliklazylu z przewodu pokarmowego. Co więcej fenotiazyny ograniczają skuteczność hipoglikemizującą gliklazylu, równocześnie zwiększając ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała
Gliklazyl + sertralina	Hipoglikemia – sertralina hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyl, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazylu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, także w mechanizmie sumowania działań niepożądanych
Gliklazyl + flukonazol	Hipoglikemia – flukonazol hamuje aktywność CYP2C9, izoenzym ten metabolizuje w wątrobie gliklazyl, konsekwencją tej interakcji jest wzrost stężenia gliklazylu w surowicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii
Gliklazyl + klarytromycyna	Hipoglikemia - Sumowanie działań niepożądanych, hipoglikemia zwiększa ryzyko ujawnienia torsadogenności klarytromycyny

Pochodne sulfonilomocznika i ryzyko hipoglikemii

Lekami, które w populacji senioralnej, najczęściej w wyniku niekorzystnych interakcji zwiększają ryzyko wystąpienia hipoglikemii i neurohipoglikemii są pochodne sulfonilomocznika. Ryzyko to jest szczególnie w populacji senioralnej z uwagi na wielochorobowość i zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg, co w konsekwencji zwiększa ryzyko ujawnienia konsekwencji niepożądanych działań leków na terenie OUN. W tabeli zebrano najczęstsze interakcje gliklazynu [8,13].

Pochodne sulfonilomocznika (SM) znajdują się co prawda w zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy. Należą one do grupy leków efektywnych dlatego, że powodują poprawę parametrów laboratoryjnych u pacjentów z cukrzycą, ale kosztem tej poprawy jest niestety znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o niekorzystnym profilu, szczególnie w populacji geriatrycznej [8,13].

Omeprazol

Omeprazol jest najdłużej dostępnym na rynku farmaceutycznym lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI). Dostępny jest zarówno na receptę jak i jako lek OTC, co powoduje, że w praktyce spotykamy się z coraz większą liczbą interakcji u pacjentów przyjmujących polifarmakoterapię. Największa liczba interakcji omeprazolu wynika z uwarunkowań farmakokinetycznych, co związane jest bezpośrednio z faktem, że omeprazol wykazuje działanie hamujące w stosunku do 2 istotnych w metabolizmie leków izoenzymów cytochromu P450, jakimi są 2C9 oraz 2C19. Na interakcje, te w szczególności należy zwracać uwagę u pacjentów z populacji senioralnej, co wynika ze zmian w farmakokinetyce leków jak i większą wrażliwość na konsekwencje kliniczne interakcji. W sytuacji gdy pacjent przyjmuje jednocześnie leki metabolizowane

przez te izoenzymy oraz omeprazol, dochodzi do podwyższenia ich stężenia w surowicy, a także w wielu przypadkach do wydłużenia okresu półtrwania, co w konsekwencji doprowadza do pojawiania się objawów niepożądanych o obrazie klinicznym charakterystycznym dla jednoczasowo przyjmowanych leków. Interakcje te w rozumieniu klinicznym pojawiają się szczególnie w populacji geriatrycznej. Warto przypomnieć, że z uwagi na uwarunkowania farmakokinetyczne omeprazol charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową co sprzyja występowaniu interakcji farmakokinetycznych. Omeprazolu w żadnym wypadku nie należy stosować jednocześnie z warfaryną oraz acenokumarolem. Połączenie to zawsze prowadzi do zwiększenia ryzyka krwawienia z uwagi na hamowanie metabolizmu leków przeciwzakrzepowych należących do grupy antywitamin K. Drugą interakcją, która jest powszechna, a prowadzi do synergicznego upośledzenia funkcji mitochondriów z licznymi konsekwencjami dla pacjenta jest połączenie fluorochinolonów stosowanych systemowo oraz omeprazolu. Upośledzenie funkcji mitochondriów wynika z faktu, że omeprazol wykazuje zdolność do hamowania transporterów acylokarnityny. W sytuacji stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego antagonistów wapnia z grupy pochodnych 1,4 dihydropirydyny (amlodypina, lerkandypina, nitrendypina, felodypina) należy pamiętać, że omeprazol podawany jednocześnie nasila działanie hipotensyjne oraz zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii [8-13].

W tabeli VII i VIII zebrano leki z którymi jednocześnie stosowany omeprazol może indukować interakcje farmakokinetyczne, których skutkiem są działania niepożądane o różnym obrazie klinicznym.

Warto zwrócić uwagę, że interakcja omeprazolu z diklofenakiem ma znaczenie kliniczne w aspekcie indukowania działań niepożądanych w sytuacji gdy diklofenak jest stosowany dawce dobowej 150 mg.

Tabela VII. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C9 cytochromu P450 i interakcje jakie mogą wystąpić podczas stosowania omeprazolu

Table VII. Drugs metabolized by cytochrome P450 2C9 isoenzyme and interactions that may occur when taking omeprazole

Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Leki kardiologiczne	Leki przeciwdepresyjne	Inne
celekoksyb diklofenak ibuprofen indometacyna	kandesartan irbesartan losartan walsartan torasemid warfaryna rosuwastatyna	agomelatyna sertralina wortiooksetyna	sulfametoksazol – wchodzi w skład produktu leczniczego Biseptol, Bactrim

Tabela VIII. Leki metabolizowane przez izoenzym 2C19 cytochromu P450 i interakcje jakie mogą wystąpić podczas stosowania omeprazolu

Table VIII. Drugs metabolized by cytochrome P450 2C19 isoenzyme and interactions that may occur when taking omeprazole

leki stosowane w neurologii i psychiatrii	leki kardiologiczne	inne
citalopram escitalopram amitryptylina klomipramina fluoksetyna sertralina agomelatyna moklobemid prymidon	klopidogrel apiksaban doksazosyna prasugrel propranolol warfaryna	tofacitinib flibanseryna indometacyna metadon terbinafina worikonazol

Tabela IX. Leki wydłużające QTc o najistotniejszym znaczeniu klinicznym

Table IX. QTc prolonging drugs with the most clinical significance

Grupa leków	Leki będące przedstawicielami grupy leków o największym ryzyku indukowania powikłań
Anestetyki	Propofol Sevofluran
Leki antyarytmiczne	Amiodaron Dizopiramid Dofetilid Dronedaron Flekainid Ibutylid Propafenon Prokainamid Sotalol
Leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze	Erytromycyna Klarytromycyna Azytromycyna Ciprofloksacyna Lewofloksacyna Moksyflokscyna Flukonazol
Leki przeciwdepresyjne	Citalopram Escitalopram
Leki przeciwwymiotne	Metoklopramid Domperidon Ondansetron
Leki antymalaryczne	Chlorochina Hydroksychlorochina
Neuroleptyki	Chlorprotiksen Neuroleptyki fenotiazynowe Haloperidol Sulpiryd Sertindol
Inhibitory cholinesterazy	Donepezil
Leki różne	Hydroksyzyna Difenhydramina Papaweryna Metadon Anagrelid Cilostazol Ibogaina Terlipresyna

Na rynku farmaceutycznym dostępne jest połączenie diklofenaku w dawce 75 mg z omeprazolem w dawce 20 mg i to połączenie jest jak najbardziej rekomendowane w sytuacjach gdy istnieje konieczność jednoczesowego podania NLPZ z PPI.

Warto pamiętać, że ryzyko interakcji jest wyższe w populacji pacjentów będących wolnymi metabolizatorami w zakresie wymienionych izoenzymów cytochromu P450 interakcje i ich objawy mają bardziej nasilony charakter. Wolnych metabolizatorów w polskiej populacji w zakresie opisywanych izoenzymów identyfikuje się do kilku procent.

Haloperidol

Stosowanie haloperidolu jest związane ze znacznym ryzykiem torsadogenności. Lek wydłuża odstęp QTc i może powodować występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca. Z tego powodu nie zaleca się jego kojarzenia w polifarmakoterapii z lekami, które mogą prowadzić do sumowania działania torsadogennego [8-13]. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli IX.

Ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca zwiększa się znacznie w przypadku kojarzenia haloperidolu z kwetiapiną, a jest to skojarzenie nierzadkie w populacji senioralnej. Bezwzględnie przeciwwskazane jest także kojarzenie haloperidolu z hydroksyzyną. Warto także pamiętać, że pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, otrzymujący haloperidol są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Haloperidolu nie należy stosować równocześnie z innymi lekami,

Tabela X. Silne inhibitory CYP2D6 o istotnym znaczeniu praktycznym w aspekcie indukowania interakcji farmakokinetycznych

Table X. Strong CYP2D6 inhibitors of significant practical importance in terms of inducing pharmacokinetic interactions

Bupropion
Celekoksyb
Chlorprotiksen
Difenhydramina
Fluoksetyna
Haloperidol
Hydroksyzyna
Metoklopramid
Paroksetyna
Sertralina
Tiklopidyna
Różeniec górski
Żeńsień
Ostropest plamisty
Kurkumina

które wykazują efekt hamujący w stosunku do izoenzymów CYP2D6 oraz CYP 3A4, gdyż mogą one prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia haloperidolu w surowicy. W tabelach X i XI zebrano leki, hamujące aktywność CYP2D6 oraz CYP3A4, których jednoczesowe stosowanie z haloperidolem w rozumieniu profilu farmakokinetycznego, znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań [8-13].

Tabela XI. Leki hamujące aktywność CYP3A4, które mogą zwiększać stężenie haloperidolu w surowicy

Table XI. Drugs that inhibit CYP3A4 activity and may increase haloperidol serum concentrations

Amiodaron
Amitryptylina
Atorwastatyna
Kanabinoidy
Flukonazol
Fluwoksamina
Ginkgo biloba
Indynawir
Itrakonazol
Ketokonazol
Klarytromycyna
Metronidazol
Posakonazol
Rytonawir
Werapamil

Haloperidolu nie powinny otrzymywać osoby z czynnikami wystąpienia udaru, z uwagi na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy podaniem niektórych leków przeciwpsychotycznych, a wystąpieniem udaru. Ponieważ haloperidol może wywoływać drgawki, należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u osób przyjmujących leki obniżające próg drgawkowy. Ryzyko wystąpienia drgawek jest szczególnie istotne w populacji senioralnej z uwagi na istniejące w tym okresie upośledzenie sprawności funkcjonalnej bariery krew-mózg, predysponowanych do drgawek (np. pacjenci odstawiający alkohol i z uszkodzeniem mózgu). Pozostałe istotne interakcje haloperidolu z innymi lekami zebrano w tabeli XII [8,13].

Farmakoterapia jest nieodzownym elementem prawidłowego procesu diagnostycznego i leczniczego, ponieważ współczesna medycyna bez produktów leczniczych) istnieć nie może.

W powyższym kontekście bardzo ważne jest to, że z farmakoterapią jest jednak powiązane występowanie szeregu ryzyk faktycznych, które w celu bezpiecznego wykonywania zawodu lekarza należy uwzględnić:

- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych,

Tabela XII. Inne istotne interakcje haloperidolu w praktyce klinicznej

Table XII. Other important interactions of haloperidol in clinical practice

Lek, grupa leków generująca interakcje z haloperidolem	Kliniczne skutki interakcji
Tyroksyna	Wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych haloperidolu
Alfa-metyldopa	Nasilenie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego
Diuretyki pętlowe	Wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, wzrost ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca
Lewodopa	Oslabienie działania lewodopy
Agoniści dopaminy	Oslabienie działania agonistów dopaminy
Leki o działaniu cholinolitycznym	Nasilenie objawów antycholinergicznym, wzrost ryzyka wystąpienia niedrożności porażennej przewodu pokarmowego
Sole litu	Wzrost ryzyka wystąpienia encefalopatii

- ryzyko interakcji,
- ryzyko nieskuteczności,
- ryzyko pomyłki w podawaniu leków (8).

Z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków jakie występują w populacji senioralnej, istotne jest aby była ona kontekstowa, czyli w praktyce uwzględniała cechy rezydualne pacjenta, jak i spektrum wielochorobowości. Proces starzenia wiąże się także nierozdzielnie ze zmianą stosunku korzyści do ryzyka prowadzonej farmakoterapii, czego nie można nie zauważać ordynując leki.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Grzegorzewska 16, 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 421 11 68
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Coleman JJ, Pontefract SK Adverse drug reactions. Clin Med J R Coll Physicians Lond 2016, 16(5):481–485 3.
2. Davies EA, O'Mahony MS Adverse drug reactions in special populations—the elderly. Br J Clin Pharmacol 2015, 80(4):796–807 4.
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. 1981, J 282(21):974–976.
5. Edwards IR, Aronson JK Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. 2000, Lancet 356(9237):1255–1259.
6. Aronson JK, Ferner RE Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. Br Med 2003, J 327:1222–1225.
7. Ferner RE, Aronson JK EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. Drug Saf 2010, 327(7425):1222–1225.
8. Red. Tymiński R, Woron J. Niekorzystne interakcje leków aspekty kliniczne i prawne. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2020.
9. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii, Asteriamed Gdańsk 2019.
10. Ed. Kaski JC, Kjeldsen KP. The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy, Oxford University Press, 2019.
11. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. H&H Publications 2019.
12. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Lloyd-Reinhold Publications, London 2024.
13. Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual. CRC Press, Boca Raton 2025.