

Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Studium Kształcenia Podyplomowego

*Problemy farmakoterapii geriatrycznej ze szczególnym  
uwzględnieniem leków stosowanych w leczeniu  
zaburzeń psychogeriatrycznych.*

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

mgr farm. Bogumiła Dorota Koczela

Opiekun specjalizacji: mgr farm. Dawid Brudnicki

Wrocław 2022

Zatwierdzam do publikacji pracę poglądową  
w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej.

David Brudnicki  
Brudnicki  
magister farmacji

## Spis treści

<b>1. Wstęp</b> .....	4
<b>2. Zmiany w farmakokinetyce leku u osób w starszym wieku</b> .....	5
<b>3. Zmiany w farmakodynamice leków u osób starszych</b> .....	7
<b>4. Problemy związane z leczeniem pacjentów w starszym wieku</b> .....	7
<b>5. Monitorowanie terapii</b> .....	10
<b>6. Psychofarmakoterapia osób starszych – wybrane zagadnienia</b> .....	11
<b>7. Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych w otępieniu:</b> .....	17
<b>8. Przykładowe interakcje lekowe</b> .....	20
<b>9. Przykładowe interakcje leków roślinnych:</b> .....	24
<b>10. Podsumowanie</b> .....	25
<b>11. Bibliografia</b> .....	26

## 1. Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia dzieli starość na 3 etapy:

- 60-75 lat – wiek podeszły, tzw. wczesna starość
- 75-90 lat – wiek starczy, tzw. późna starość
- 90+ – wiek sędziwy, tzw. długowieczność

We wszystkich krajach rozwiniętych obserwuje się w długim okresie tendencję do wydłużania czasu trwania życia. W Polsce w 2019 r. trwało ono 81,7 roku dla kobiet i 74,1 roku dla mężczyzn (GUS, 2020). Badania zrealizowane w ramach projektu PolSenior1 potwierdziły, że 80 rok życia stanowi moment, od którego zwiększa się niesamodzielność i pogarsza stan zdrowia starszej ludności (Mossakowska, Więcek i Błędowski, 2012).

80-latków przybywa relatywnie szybciej niż wszystkich seniorów, wzrasta więc zapotrzebowanie na świadczenia zdrowotne i opiekuńcze, różne formy wsparcia i potrzebę dostosowania warunków życia tej grupy ludności do ich zmieniających się możliwości. Na skalę takich zadań wskazują dane demograficzne pokazujące, że obecnie w Polsce liczba osób w wieku 80 i więcej lat wynosi 1672 tys., z czego 1165 tys. to kobiety (wg badania PolSenior2).

Należy zauważyć, że nie zawsze wiek biologiczny jest tożsamy z wiekiem kalendarzowym. W naukach medycznych przyjęto traktować ludzi powyżej 60 roku życia za osoby w starszym wieku. Pojawiają się u nich różnice biologiczne związane z:

- obniżoną wydolnością układu krążenia, płuc, wątroby, nerek, niższą pojemnością wyrzutową serca i przepływem krwi przez tkanki, gorszym ich ukrwieniem i gorszym transportem substancji leczniczej do narządów docelowych
- ze wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej i płynu międzykomórkowego oraz spadkiem zawartości wody i płynu wewnątrzkomórkowego w organizmie, a także z redukcją masy mięśniowej
- ze spadkiem liczby komórek w narządach i ośrodkowym układzie nerwowym, w następstwie czego osłabieniu ulegają zdolności adaptacyjne i autoregulacyjne organizmu
- ze spadkiem ruchliwości i wydolności organizmu, osłabieniem percepcji, zaburzeniami wzroku i słuchu.

Wszystkie te zmiany, a przede wszystkim zmiany morfologiczne i czynnościowe w organizmie starszego człowieka, prowadzą do zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice leku oraz w jego działaniu.

## 2. Zmiany w farmakokinetyce leku u osób w starszym wieku

**Farmakokinetyka** – czyli matematyczne ujęcie losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian jego stężenia we krwi, w innych płynach i tkankach, zależnych od procesów wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji oraz wydalania z ustroju.

**Wchłanianie** – u starszych osób na skutek zachodzących zmian anatomicznych w przewodzie pokarmowym następuje alkalizacja soku żołądkowego, osłabienie wydzielania kwasu solnego, spowolnienie perystaltyki i opóźnienie w opróżnianiu przewodu pokarmowego, spadek przepływu krwi przez jelito cienkie, zmniejszenie powierzchni wchłaniania przez śluzówkę jelit, osłabienie absorpcji czynnej.

W podeszłym wieku obserwujemy wzrost dostępności biologicznej leków ulegających efektowi pierwszego przejścia. To następstwo zmniejszenia się masy wątroby i spadku przepływu krwi przez ten narząd. Efektem jest wzrost stężenia leku w surowicy, wydłużenie biologicznego okresu półtrwania, wzrost toksyczności, a w celu jej uniknięcia konieczność zmniejszenia dawek do 1/3 – 1/2 dawki stosowanej u ludzi młodych.

Znaczne zmiany morfologiczne i biochemiczne oraz gorszy przepływ krwi przez tkanki podskórną i mięśniową są przyczyną upośledzenia wchłaniania leków przez skórę. Gorsza absorpcja leków podawanych drogą przezskórną, podskórną, domięśniową i wziewną jest wynikiem rozrzedzenia sieci naczyń mikrokrążenia, spadkiem stopnia uwodnienia tkanek oraz wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej.

**Dystrybucja** – rozmieszczenie wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie - po dotarciu leku do krwioobiegu następuje proces rozmieszczenia jego cząstek w krążącej krwi i tkankach.

Dystrybucja leków u osób starszych ulega zmianie w związku ze zmniejszeniem ogólnej masy tkanek w następstwie zanikania tkanki mięśniowej i rozrastania tkanki tłuszczowej. Spada beztłuszczowa masa ciała oraz objętość wody całkowitej. Zmniejszeniu ulega pojemność wyrzutowa serca, przepływ krwi przez tkanki, wątrobę i nerki. W związku z procesami miażdżycowymi pogorszeniu ulegają przepływy naczyniowe, co zmniejsza dystrybucję leku do gorzej ukrwionych tkanek (tkanka tłuszczowa, tkanka mięśniowa). Bariera krew-mózg wykazuje większą przepuszczalność, co zwiększa dystrybucję leków do OUN.

Rośnie objętość dystrybucji leków lipofilnych oraz zostaje wydłużony ich okres półtrwania, co może być przyczyną ich kumulacji w organizmie i wystąpieniem działań niepożądanych (np. haloperidolu, diazepam, amitryptyliny). Spada objętość dystrybucji leków hydrofilnych, co prowadzi do wzrostu ich stężenia we krwi i wzrostu toksyczności (np. soli litu). Zmniejsza się również objętość dystrybucji alkoholu, co może zwiększać ryzyko zatrucia.

**Metabolizm** – wszystkie przemiany biochemiczne leku w żywym organizmie zachodzące z udziałem układów enzymatycznych zawartych w wątrobie, przewodzie pokarmowym, płucach, nerkach, w obrębie skóry i innych tkanek. Głównie zachodzi w układzie mikrosomalnym komórek wątrobowych, w procesach I fazy – utlenianie oraz II fazy – sprzężanie i zależy od przepływów wątrobowych, aktywności enzymów oraz stopnia wiązania z białkami.

Zmniejszenie przepływu wątrobowego o 20-50%, zmniejszenie masy wątroby o 17-36% oraz mniejsza aktywność enzymów wątrobowych biorących udział w procesach I fazy – utleniania oraz redukcji i hydrolizy prowadzą do upośledzenia metabolizmu leków u osób w podeszłym wieku, obniżenia klirensu wątrobowego i wydłużenia biologicznego okresu półtrwania leków metabolizowanych w procesie I fazy w wątrobie.

Wskutek tego spada klirens wątrobowy, a wydłuża się biologiczny okres półtrwania leków metabolizowanych podczas I fazy w wątrobie (np. paracetamol, barbiturany, pochodne benzodiazepiny – diazepam, flurazepam).

Faza II metabolizmu jest zachowana i nie zmienia się istotnie z wiekiem. U osób starszych lepiej jest stosować leki, które podlegają metabolizmowi w II fazie (np. oksazepam, lorazepam). Wyjątek stanowią osoby z **zespołem kruczości**, u których stwierdza się nasilenie subklinicznego stanu zapalnego i dochodzi do zmniejszenia zarówno transportu, jak i metabolizmu leków.

Zmiany czynności wątroby mogą prowadzić do wzrostu dostępności biologicznej leków ulegających **efektowi pierwszego przejścia** w wątrobie (np. propranolol, werapamil, labetalol, azotany), wzrostu ich stężenia w organizmie i nasileniu działania, a co za tym idzie konieczność zmodyfikowania dawkowania (redukcja nawet o 1/3 dawki przeciętnie stosowanej).

Trzeba mieć też na uwadze spadek poziomu esteraz osoczowych u osób przewlekle niesprawnych (m.in. po złamaniach szyjki kości udowej, po ciężkich udarach, po niektórych operacjach), który powoduje możliwość wzrostu stężenia leku, wydłużenia jego czasu biologicznego półtrwania i czasu działania mimo podawania tej samej dawki co u innych (sprawnych) pacjentów.

**Wydalenie** – odbywa się przez nerki z moczem, przez wątrobę z żółcią, przez gruczoły potowe z potem, przez płuca z wydychanym powietrzem, przez gruczoły mleczne z mlekiem.

Najważniejsze jest wydalanie drogą nerkową. Leki dobrze rozpuszczalne w wodzie wydalone są w postaci niezmienionej (np. digoksyna). Leki dobrze rozpuszczalne w tłuszczach (np. karbamazepina) najpierw ulegają biotransformacji i są wydalone jako dobrze rozpuszczalne w wodzie metabolity.

Na wydalanie leków przez nerki mają wpływ: przesączanie kłębuszkowe, bierna resorpcja zwrotna, aktywna resorpcja zwrotna, aktywne wydzielanie.

Eliminacja nerkowa ulega znacznym zmianom w procesie starzenia. Ma to związek z postępującym wraz z wiekiem: zmniejszeniem się masy nerek o ok. 20%, spadkiem perfuzji nerek w związku ze zwężeniem światła naczyń będącym następstwem miażdżycy oraz spadkiem rzutu minutowego serca, upośledzeniem filtracji kłębuszkowej o ok. 30%, wydalania kanalikowego i wchłaniania zwrotnego w następstwie zmian zwyrodnieniowych w miąższu nerkowym. Upośledzenie (nawet o 50%) czynności nerek prowadzi do obniżenia klirensu nerkowego m.in. aminoglikozydów, ACE-I, furosemidu, NLPZ, hydrochlorotiazdydu, metforminy, chinolonów, oksazepamu, litu, risperidonu.

### 3. Zmiany w farmakodynamice leków u osób starszych

**Farmakodynamika** – odpowiedź organizmu na zastosowany lek – wraz z wiekiem zmienia się wrażliwość organizmu na zastosowany lek w związku ze zmienionymi właściwościami receptorów, spadkiem ich liczby w tkankach, mniejszą ich wrażliwością, zmianami postreceptorowymi oraz zaburzonymi mechanizmami homeostazy. Obserwujemy często zwiększoną wrażliwość na lek tkanki docelowej, a co za tym idzie wzrost niebezpieczeństwa:

- hipotonii ortostatycznej po: diuretykach, lekach hipotensyjnych, nitratach, lekach przeciwparkinsonowskich, przeciwdepresyjnych (LPD), przeciwpsychotycznych (LPP)
- niestabilności postawy po lekach: hipotensyjnych, uspokajających, nasennych, psychotropowych,
- pogorszenia funkcji poznawczych po lekach: uspokajających, nasennych, psychotropowych, centralnych sympatykolytykach,
- nietrzymania moczu po: diuretykach, alfasympatykolytykach,
- zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia) po diuretykach
- wzrost siły działania i toksyczności: neuroleptyków, leków nasennych, przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych (pochodnych benzodiazepiny)
- ryzyko krwawień po: pochodnych kumaryny, NLPZ
- ryzyko hipoglikemii po zwykle stosowanych dawkach leków przeciwcukrzycowych (pochodne sulfonilomocznika)
- zaburzenia rytmu serca po glikozydach nasercowych

Zaburzenia farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zażywanych przez osoby w podeszłym wieku to tylko jeden z problemów farmakoterapii.

### 4. Problemy związane z leczeniem pacjentów w starszym wieku

Charakterystyczne dla pacjenta w wieku podeszłym jest współistnienie kilku przewlekłych procesów chorobowych tzw. **wielochorobowość** – definiowana przez WHO (2016) jako występowanie dwóch lub więcej chorób przewlekłych. Wg **badania PolSenior2** choroby układu krążenia deklarowało ponad 70% populacji osób starszych, schorzenia metaboliczno-endokrynologiczne prawie 69% populacji, co trzeci senior miał zaburzenia narządów zmysłów, głównie zaćmę oraz niedosłuch, u co piątej osoby stwierdzono: choroby nerek lub układu moczowego, choroby neurologiczno-psychiatryczne, z których u kobiet najczęstsza była depresja (13,3%), a u mężczyzn – udar mózgu (9,3%), u około 60% populacji osób starszych występowały też problemy geriatryczne, znacznie częściej u kobiet niż mężczyzn – najczęściej zgłaszane problemy u kobiet w kolejności dotyczyły: nietrzymania moczu, zaburzeń pamięci oraz upadków, zaś u mężczyzn: zaburzeń pamięci, upadków i nietrzymania moczu.

Odsetek osób z wielochorobowością w populacji polskiej (**wg badania PolSenior2**) wzrasta z wiekiem i waha się między 69,3% w najmłodszej grupie wieku do ponad 90% u seniorów w wieku 80-89 lat. U osób powyżej 90 roku życia częstość tego zjawiska ulega nieznacznemu obniżeniu. Rozpowszechnienie wielochorobowości w każdej grupie wieku jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn, ale różnice nie są istotne.

Prowadzi to do zacierania się różnic pomiędzy objawami spowodowanymi starzeniem się organizmu a współistniejącymi chorobami wskutek nakładania się zmian oraz do przyjmowania coraz większej liczby leków czyli **wielolekowości**. Nieprawidłowości w leczeniu farmakologicznym obejmują także **polipragmazję, nieodpowiednie oraz niedostateczne leczenie, kaskadę przepisywania, zespoły jatrogenne, brak compliance – niestosowanie się do zaleceń**.

**Polipragmazja** – nadmierne stosowanie leków – stosowanie większej liczby leków niż jest to klinicznie wskazane. Zazwyczaj za polipragmazję uznaje się stosowanie więcej niż 5 leków równocześnie. Należy brać tu pod uwagę leki przepisywane na receptę (**wg badania PolSenior2** – średnia liczba substancji aktywnych przyjmowanych w produktach leczniczych zleconych przez lekarza wynosiła 4,22 i rosła wraz z wiekiem – w najmłodszych grupach wieku 60-64 lata wynosiła 3,15 i najwyższą wartość 5,97 osiągała w grupie wieku 85-89 lat, następnie nieznacznie zmniejszała się w najstarszej grupie wieku 90 i więcej lat, leki OTC – dostępne bez recepty używane w ramach samoleczenia – średnia liczba substancji aktywnych przyjmowanych w produktach leczniczych bez recepty wynosiła 0,73 i była wyższa u kobiet, istotną różnicę między mężczyznami a kobietami stwierdzono jedynie w najmłodszej grupie wieku (60-64 lata) – odpowiednio 0,43 vs 0,67, preparaty ziołowe oraz suplementy diety – osoby starsze w Polsce przyjmują średnio 0,53 suplementów diety, a odsetek deklarujących ich stosowanie wynosi 32,1%, płeć jest czynnikiem istotnie wpływającym na częstość stosowania suplementów diety, częściej stosują je kobiety – 38,7% w porównaniu do mężczyzn – 22,8%, średnia liczba przyjmowanych preparatów przez kobiety jest niemal dwukrotnie większa niż przez mężczyzn i wynosi odpowiednio 0,66 vs 0,36 – powyższa prawidłowość widoczna jest w młodszych grupach wieku do 79 roku życia, natomiast wśród osób w wieku  $\geq 80$  lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic w obrębie płci).

Szacuje się, że w krajach rozwiniętych około 30-40% osób powyżej 65. roku życia przyjmuje 5 lub więcej leków, natomiast 12% pacjentów w tej grupie wieku stosuje 10 lub więcej różnych preparatów (Kim i Parish, 2017 – **wg badania PolSenior2**).

**W badaniu PolSenior2** zostały uwzględnione dwie najczęściej stosowane definicje określające polifarmakoterapię jako przyjmowanie 5 i więcej leków, natomiast nadmierną polifarmakoterapię – przy liczbie leków 10 i więcej (Masnoon i wsp., 2017).

Na podstawie **badania PolSenior2** oszacowano, że polifarmakoterapia występuje w Polsce u 51,0% populacji w wieku 60 i więcej lat. Częstość polifarmakoterapii jest mniejsza w najmłodszej grupie wieku (35,1%), a największą obserwowano w grupie wieku 80-84 lata (74,1%).

Przyczyny polipragmazji to najczęściej współwystępujące choroby przewlekłe, np. depresja, cukrzyca, nadciśnienie, zespoły bólowe, choroba zwyrodnieniowa stawów, astma, dławica



piersiowa, niedokrwistość, uchyłkowatość jelit, a co za tym idzie wielospecjalistyczne leczenie oraz samoleczenie przy braku koordynacji opieki medycznej. Prowadzi to do niepożądanych reakcji polekowych, interakcji lekowych, zespołów jatrogennych, błędnego przepisywania leków, wzrostu ryzyka chorób polekowych oraz śmiertelności. Generuje wzrost kosztów leczenia zarówno po stronie pacjenta, jak i po stronie systemu opieki zdrowotnej. Prowadzi do pogorszenia współpracy z pacjentem, spadku aktywności socjalnej pacjenta, wzrostu ryzyka wystąpienia zespołów geriatrycznych (np. zespół 3D – otępienie-majaczenie-depresja, nietrzymanie moczu i stolca, odleżyny, upadki, zespół kruchości), konieczności hospitalizacji i instytucjonalizacji pacjenta (umieszczenie go w ośrodku opieki). Około 10-20% wszystkich hospitalizacji pacjentów powyżej 65 roku życia wiąże się z niepożądanym działaniem leków. Szacuje się, że prawdopodobieństwo ich wystąpienia wynosi 4% u pacjentów stosujących 5 leków, 10% u pacjentów stosujących 6-10 leków, 28% u pacjentów stosujących 11-15 leków.

**Nieodpowiednie stosowanie leków** – jest to leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi farmakoterapii, które niesie ze sobą większe ryzyko powikłań niż potencjalne korzyści dla pacjenta. Dotyczy to dawkowania, czasu leczenia, interakcji, powtórnej farmakoterapii.

**Niedostateczne stosowanie leków** – to brak zastosowania zalecanej terapii, prewencji określonej choroby, niewłaściwe zastosowanie odpowiednich leków lub niewłączenie do terapii nowym lekiem pacjenta ze względu na jego wiek (np. do programu lekowego).

**Kaskada przepisywania** – to następstwo błędnego zakwalifikowania polekowego działania niepożądanego jako nowego problemu medycznego oraz włączenie dodatkowej farmakoterapii. Prowadzi to do wzrostu liczby stosowanych leków, zwiększa liczbę działań niepożądanych oraz interakcji lekowych (np. suchy kaszel po ACEI – inhibitorach konwertazy angiotensyny jako powód do rozpoczęcia antybiotykoterapii).

**Powikłania jatrogenne** (zespoły jatrogenne) – to szkodliwy efekt procedur diagnostycznych lub terapeutycznych (np. leki, operacje) niezależnie od przyczyny z powodu której je zastosowano (mają charakter przypadkowy). Ich przyczyną są: większa częstość zmian patologicznych i chorób związanych z wiekiem, zwiększona liczba stosowanych przewlekle leków i interakcje między nimi, zmiany w ich farmakokinetyce i farmakodynamice, większe narażenie na konieczność interwencji medycznych, pojawienie się objawów toksycznych lub odmiennego działania leku od spodziewanego (np. pobudzenie po haloperidolu zamiast uspokojenia). Zespoły jatrogenne są przyczyną częstych wizyt u lekarza, kaskady przepisywania, prowadzą do zwiększenia chorobowości, zwiększają ryzyko hospitalizacji, niepełnosprawności i zgonu, podnoszą koszty leczenia.

**Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (brak compliance)** – brak współpracy pacjenta związany z przerwaniem leczenia, samoleczeniem, brakiem realizacji recept (także z powodów ekonomicznych), niepożądanym działaniem leku, zbyt skomplikowanym schematem dawkowania, brakiem edukacji na temat leczenia, zaburzeniami funkcji poznawczych, depresją, zmianą w zachowaniu, stylu życia, trudnościach socjalnych i finansowych.

## 5. Monitorowanie terapii

W monitorowaniu farmakoterapii i podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych u osób po 65 roku życia mogą być pomocne europejskie kryteria **STOP/ START** lub kryteria **Beersa** Amerykańskiego Towarzystwa Geriatycznego.

**Kryteria STOP/START** – europejskie – zawierają listę leków potencjalnie nieodpowiednich w leczeniu chorych po 65 roku życia oraz listę leków, których stosowanie należy rozważyć przy braku przeciwwskazań w przypadku obecności chorób z różnych układów organizmu.

**Kryteria AGS Beers'a 2019** – amerykańskie – zawierają tabele z zestawieniami leków, które są:

- potencjalnie nieodpowiednie do stosowania w leczeniu chorych po 65 roku życia
- potencjalnie nieodpowiednie do stosowania u osób starszych ze względu na interakcje: lek-lek, lek-choroba,
- zestawienia leków, których należy unikać w terapii osób starszych,
- zestawienie leków wymagających zmiany dawkowania ze względu na upośledzoną funkcję nerek
- oraz wykaz leków o silnym działaniu antycholinergicznym.

Z zaburzeń farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zażywanych przez osoby w podeszłym wieku wynikają ogólne, orientacyjne wskazówki terapeutyczne, według których u pacjentów w wieku: 65-75 lat należy zmniejszyć dawki leków o 10% w stosunku do dawki powszechnie stosowanej u ludzi młodych, w wieku 75-85 lat należy zmniejszyć dawki o 20%, a w wieku powyżej 85 lat o 30%.

**Podstawowe zasady i środki ostrożności jakich należy przestrzegać podczas farmakoterapii osób w podeszłym wieku:**

- stosować możliwie najmniejszą liczbę leków unikając polipragmazji
- rozpoczynać leczenie od najmniejszych skutecznych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie z zasadą **start low, go slow** – dawkowanie powinno być zindywidualizowane
- unikać leków o wąskim współczynniku terapeutycznym, których stosowanie wiąże się ze znacznym ryzykiem wzrostu toksyczności
- unikać leków o wątpliwym działaniu nie opartym o **EBM(Evidence Based Medicine)** – stosować leki o udowodnionym działaniu terapeutycznym
- nie przedłużać terapii bez wyraźnej potrzeby
- wybierać postać leku łatwą w stosowaniu (np. tabletki rozpuszczalne w jamie ustnej u pacjentów mających problemy z połykaniem) i dawkowaniu, zalecać najprostszy schemat dawkowania, łatwy do zapamiętania przez pacjenta lub jego opiekuna (np. 1-2\* dziennie 1 tabletkę lub 1-2\* dziennie 1 łyżeczka)
- stale monitorować leczenie pod kątem przestrzegania zaleceń lekarza, sprawdzać zrozumienie instrukcji zażywania leku, modyfikować sposób stosowania leku,

kontrolować stan kliniczny pacjenta, stan czynnościowy serca, wątroby, nerek oraz innych narządów

- preferować leki o przedłużonym działaniu oraz korzystnym wpływie na przebieg kilku chorób
- monitorować sprawność fizyczną, umysłową, sytuację socjalną pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie.

## 6. Psychofarmakoterapia osób starszych – wybrane zagadnienia

Na stan psychiczny starszej osoby wpływa jej sytuacja społeczna, ograniczenia motoryczne, zaburzenia wzroku i słuchu, zmniejszona sprawność funkcji poznawczych, poziom funkcjonowania i samodzielność oraz choroby współtowarzyszące. Do chorób somatycznych wpływających ujemnie na sprawność funkcji poznawczych należą przewlekłe choroby układu krążenia, stany po zabiegach kardiochirurgicznych, cukrzyca, POCHP, nadciśnienie tętnicze. Ponadto współistniejące choroby somatyczne istotnie wpływają na obraz i przebieg zaburzeń psychicznych, utrudniają ich leczenie, są powodem stosowania leków, które mogą niekorzystnie wpływać na nastrój, funkcje poznawcze, wchodzić w interakcje z lekami psychotropowymi.

U starszych osób zmienia się wyraźnie działanie leków wpływających na OUN. Jest to związane nie tylko ze zmniejszeniem się masy tkanki mózgowej oraz liczby czynnych neuronów, ale także ze zmniejszeniem zawartości neuroprzekazników (spadek tolerancji leków przeciwpsychotycznych (LPP), spadek aktywności noradrenergicznej i spadek gęstości receptorów 5HT<sub>2</sub> – prowadzi do spadku skuteczności leków przeciwdepresyjnych (LPD), hamowanie transaminazy GABA i większa wrażliwość receptorów GABA-A prowadzi do wzrostu wrażliwości na działanie benzodiazepin (BDA) oraz Z-leków (nasennych), osłabienia aktywności enzymów odpowiadających za przemianę acetylocholin (ACh) – spadek objętości hipokampa i aktywności cholinergicznej – wzrost ryzyka ośrodkowego zespołu cholinergicznego i zaburzeń poznawczych w wyniku blokady receptora M1 (muskarynowego). Spadek ilości baroreceptorów i receptorów  $\alpha_1$  – powoduje wzrost wrażliwości na hipotonię ortostatyczną.

Najczęściej w starszym wieku występują: **zespół depresyjny** (u 15-39% pacjentów), **zespół otępienny** (u 5-10% chorych), zespół majaczeniowy (u 10-20% chorych), **zespół urojeniowy** (uporczywe zaburzenia urojeniowe z urojeniami typu hipochondrycznego lub nihilistycznego oraz zaburzenia percepcji – omamy z zakresu wszystkich zmysłów).

**Schizofrenia** – to choroba ludzi młodych, ale zachorowania po 40 roku życia dotyczą 15% chorych, po 50 roku życia – 7% chorych, a jeszcze później objawy występują u 3% chorych. Liczba chorych na schizofrenię maleje wraz z wiekiem z powodu przedwczesnych zgonów.

**Duża depresja** – jej częstość maleje wraz z wiekiem, częstość objawów depresyjnych wynosi 15-18%, obniża jakość życia, przyczynia się do niepełnosprawności, pogarsza rokowanie chorób somatycznych, podnosi koszt ich leczenia.

Rozpoznanie depresji u osób starszych może być trudne z uwagi na liczne objawy, które są nieswoiste i pochodzą z różnych organów (np. zaparcia, ból, bezsenność, zmęczenie). Chorzy koncentrują się częściej na lęku niż na smutku. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: uporczywy ból (pleców, głowy, brzucha), pobudzenie, apatia, wycofanie, nieswoiste skargi somatyczne, utrata wagi, utrata apetytu, nadmierna niesprawność, lęk, zaburzenia pamięci i koncentracji, szybkie męczenie się, zaburzenia snu (bezsenność, nadmierna senność w ciągu dnia), trudności interpersonalne, zaburzenia seksualne. Osiove objawy depresji (anhedonia, anergia i obniżenie nastroju) mogą się ukrywać pod zgłaszanymi przez chorych skargami lub być przypisywane współistniejącej lub niewyjaśnionej chorobie somatycznej.

Depresja wieku podeszłego często towarzyszy innym chorobom, takim jak udar, nowotwór, POCHP, choroba Parkinsona, choroby układu krążenia – zawał, mięśnia sercowego lub może być następstwem stosowania leków, np. kortykosteroidów, leków przeciwnowotworowych, przeciwparkinsonowskich, metoklopramidu, interferonu  $\alpha$  lub może być objawem choroby somatycznej. U 20-40% chorych w podeszłym wieku objawy są bardzo nasilone, z urojeniami, rzadziej z majaczeniami. Częstość depresji psychiatrycznej rośnie z wiekiem – typowe są: przekonanie o niesprawności narządów wewnętrznych, ciężkiej chorobie wyniszczającej organizm, zaprzestaniu oddawania moczu i kału.

W leczeniu psychotropowym można spotkać liczne przykłady polipragmazji, które skutkują ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

#### **Działania niepożądane stosowanych leków:**

- **Objawy cholinolityczne** – na poziomie ośrodkowym – zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, osób z obciążeniami somatycznymi i/lub zmianami organicznymi w mózgowiu – znacząco zwiększa się ryzyko zaburzeń pamięci i koncentracji, dezorientacji, jakościowych zaburzeń świadomości z delirium włącznie, niepokój, omamy oraz na poziomie obwodowym – suchość w jamie ustnej, suchość w drogach rodnych, zaparcia (nawet z niedrożnością jelit), zwiększenie częstotliwości zaburzeń rytmu serca, zaburzenia widzenia, napad jaskry, zatrzymanie moczu. Objawy te występują po TPLD oraz lekach przeciwpsychotycznych z grupy fenotiazyn.
- **Efekt nadmiernej sedacji** – senność, zaleganie w łóżku, utrudniony kontakt z otoczeniem, a u starszych pacjentów z otępieniem – delirium – jako efekt działania histaminolitycznego leków TLPD, hydroksyzyny, mianseryny, niektórych leków przeciwpsychotycznych.
- **Zaburzenia krążeniowe** – hipotonia ortostatyczna prowadząca do zawrotów głowy, upadków – działanie  $\beta_1$  adrenolityczne po TLPD, lekach przeciwpsychotycznych pochodnych fenotiazyny lub chlorprotyksenu, lekach przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych nowej generacji (zwłaszcza po dużych dawkach, szczególnie gdy są łączone z lekami przeciwnadciśnieniowymi, moczopędnymi lub  $\beta$  blokerami).
- **Wydłużenie odstępu QT** – zaburzenia rytmu serca przejawiające się uczuciem nierównego bicia serca, dyskomfortem w klatce piersiowej, napadami słabości – po lekach przeciwpsychotycznych (haloperidolu, kwetiapinie, rysperydonie, kłozapinie), TLPD (amitryptylinie, doksepinie).

Nie zaleca się stosowania hydroksyzyny u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na zmniejszoną eliminację tego leku i ryzyko działań niepożądanych. Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. Nie należy jej łączyć z haloperidolem, ketoprofenem, ibuprofenem.

- **Zespół serotoninowy** – szybkie narastanie temperatury przebiegające z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami motorycznymi (pobudzenie, spowolnienie) – pojawia się jako czynnik nieprawidłowego łączenia leków przeciwbólowych (najczęściej wysokich dawek tramadolu) z TLPD, SSRI, SNRI, wyciągiem z dziurawca, żeń-szenia, przeciwwymiotnych, przeciwdepresyjnych, preparatów złożonych stosowanych w leczeniu przeziębienia i grypy.
- **Złośliwy zespół neuroleptyczny** – zaburzenia psychiczne od pobudzenia po spowolnienie, osłupienie katatoniczne, sztywność mięśniowa, hipertermia, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego – potliwość, tachykardia, przyspieszony oddech, wahania ciśnienia – w następstwie połączenia dwóch lub więcej leków o działaniu dopaminolitycznym, związany z lekami przeciwpsychotycznymi (haloperidol, klopapina, rysperydon, olanzapina, kwetiapina), przeciwdrgawkowymi (karbamazepina), przeciwdepresyjnymi (arypiprazol, fluoksetyna) oraz łącznym stosowaniem kwetiapiny i fluoksaminy.
- **Spadek zdolności płytek krwi do agregacji** – po niektórych lekach przeciwdepresyjnych SSRI (selektywnych inhibitorach wychwyty zwrotnego serotoniny) oraz SNRI (selektywnych inhibitorach wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), które nasilają działanie leków przeciwzakrzepowych i zwiększają ryzyko krwawień – łatwiejsze siniaczenie się, krwawienia z dziąseł, dróg rodnych, przewodu pokarmowego – połączenie z NLPZ, ASA, glikokortykosteroidami, warfaryną, doustnymi lekami przeciwplatekowymi, cytostatykami.
- **Objawy pozapiramidowe** – wskutek leczenia przeciwpsychotycznego – sztywność, drżenia mięśniowe, zaburzenia chodu, bradykineza, (spowolnienie ruchowe), akineza, późne dyskinezy (jako mimowolne, nawracające ruchy języka, mlaskania, różnorodne ruchy ust) – mogą wystąpić nawet po tzw. słabych lekach przeciwpsychotycznych kojarzonych raczej z działaniem uspokajającym czy nasennym (perazyna, promazyna, chlorprotiksen).
- **Hiponatremia** – w przebiegu terapii lekami przeciwdepresyjnymi lub przeciwpsychotycznymi (po LPP klasycznych: promazyna, perazyna, haloperidol oraz atypowych: olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, arypiprazol) – może dojść do polidypsji – patologicznie wzmożone pragnienie z towarzyszącym wielomoczem prowadzące do hiponatremii).
- **Polekowe zaburzenia hematologiczne** – przy stosowaniu klasycznych neuroleptyków najpoważniejsze ryzyko wiąże się z wystąpieniem agranulocytozy (perazyna, promazyna, haloperidol), przy stosowaniu neuroleptyków II generacji najpoważniejsze ryzyko wystąpienia agranulocytozy, leukopenii występuje przy

stosowaniu klozapiny kwetiapiny, leków przeciwdepresyjnych – mianseryny, przy stosowaniu leków przeciwdrgawkowych i normotymicznych – ryzyko agranulocytozy i toksycznej supresji szpiku jest istotne dla karbamazepiny, ryzyko rozwoju małopłytkowości dotyczy walproinianów, topiramatu i pregabaliny, stosowanie soli litu wiąże się ze zwiększeniem leukocytozy i rozwojem trombocytozy.

- **Polekowe zaburzenia metaboliczne** – hiperglikemia (TLPD, perazyna, olanzapina, klozapina), dyslipidemia (olanzapina, klozapina).
- **Polekowe uszkodzenia wątroby** (agomelatyna, mianseryna) **i nerek** (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, amisulpiryd, rysperydon, lit, klozapina, tiapryd).
- **Hiperprolaktynemia** – największe ryzyko przy stosowaniu haloperidolu, rysperydonu, amisulpirydu, sulpirydu.
- **Powikłania skórne** – łojotokowe zapalenie skóry i osutka (po LPP), nadwrażliwość na światło (pochodne fenotiazyny), łuszczyca, trądzik, łysienie, łojotok (po solach litu), zespół Stevensa-Johnsona (po lamotryginie i karbamazepinie).
- **Przyrost masy ciała** – po TLPD, mirtazapinie, mianserynie, klozapinie, olanzapinie, walproinianach.
- **Wzrost ciśnienia tętniczego** – po wenlafaksynie i duloksetynie.
- **Senność, sedacja** – po TLPD, mirtazapinie, mianserynie, klozapinie, olanzapinie, kwetiapinie.

### **Ogólne zasady farmakoterapii w psychogeriatrici:**

1. Start low, go slow – zaczynanie od małych dawek, powolne ich zwiększanie.
2. Stosowanie jak najmniejszych skutecznych terapeutycznie dawek, a w razie konieczności powolne odstawianie leku.
3. Unikanie politerapii, leków o działaniu sedatywnym lub obniżającym RR (ryzyko upadków, leków o działaniu antycholinergicznym (ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych lub ich nasilenia, ryzyko demencji), leków o długim okresie półtrwania (ryzyko kumulacji leku, ryzyko interakcji).
4. Konieczna jest cierpliwość – czas oczekiwania na efekt terapeutyczny jest około dwa razy (lub więcej) dłuższy niż u osób młodych dorosłych – a także częste monitorowanie negatywnych i pozytywnych efektów terapii, działań niepożądanych (objawy niepożądane w wieku podeszłym mogą zwiastować ogólnomedyczną dekomensację lub rozwój powikłań).
5. Uwzględnianie ryzyka złej współpracy (jako następstwa zaburzeń poznawczych, porad sąsiadów) – wywiad w kierunku leków OTC, ziół i suplementów diety zażywanych przez pacjenta.
6. O ile to możliwe – redukcja ilości leków internistycznych (leków hipotensyjnych – wchodzących w interakcje w zakresie CYP450).

7. Dokładna ocena stanu somatycznego pod kątem niekorzystnego wpływu leków (cukrzyca, jaskra, zaburzenia kardiologiczne, choroby nerek, choroby wątroby).

**Leki przeciwpsychotyczne (LPP):** służą do opanowywania stanów ostrych (ostrych objawów wytwórczych lub stanu ostrego pobudzenia i agresji) oraz leczenia choroby dwubiegunowej, schizofrenii, czasem depresji lekoopornej lub psychotycznej. Generują spadki ciśnienia krwi, powodują większe ryzyko sedacji w dzień, z bezsennością i pobudzeniem w nocy (objawy pojawić się mogą nawet po małych dawkach leków, które ich nie wywołują u ludzi młodych), objawy pozapiramidowe (ryzyko ok. 50%) – (akinezja – zubożenie ruchowe – mylona z apatią, akatyzja – pobudzenie ruchowe – mylona z niepokojem, późne dyskinezy – nieskoordynowane ruchy kończyn, głowy), objawy antycholinergiczne na obwodzie, zaburzenia świadomości, pobudzenie, zaburzenia przewodnictwa P-K (przedsionkowo-komorowego) – prowadzące do nagłego zgonu sercowego, retinopatia, zaćma, cukrzyca i jej dekompensacja, zespół metaboliczny, hiponatremia, drgawki.

LPP należy stosować rzadko i krótko, w małych dawkach, w objawach psychotycznych różnego pochodzenia po ustaleniu i skontrolowaniu ich przyczyny, w nasilonych zaburzeniach zachowania w otępieniach (pobudzenie, krzyk, błądzenie, agresja), delirium, objawach psychotycznych opornych na inne leczenie.

Nie wolno ich stosować u pacjentów w podeszłym wieku w celu leczenia: bezsenności, lęku, dysforii, depresji, niepokoju, objawów charakteropatii, łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń behawioralnych. Bezpieczniejszą opcją terapeutyczną jest tiaprid, trazodon, leki przeciwpadaczkowe, a u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera czy otępieniu z ciałami Lewyego donepezyl, rywastygmina oraz memantyna.

LPP w zespołach otępiennych istotnie podwyższają ryzyko incydentów w zakresie krążenia mózgowego – udaru niedokrwiennego (największe w ciągu pierwszego tygodnia stosowania, wysokie w ciągu pierwszego miesiąca, spada do poziomu wyjściowego po 1-3 miesięcy stosowania – największe ryzyko haloperidol w ciągu pierwszych 30 dni). Czynniki ryzyka to: odwodnienie, unieruchomienie, choroby serca i naczyń, zaburzenia poznawcze oraz wyższe dawki haloperidolu >1mg/dz., risperidonu >1mg/dz., olanzapiny >2,5 mg/dz., zwiększają ryzyko zawału serca, zgonu z dowolnej przyczyny, które wzrasta wraz z dawką przez pierwsze 120 dni (risperidon>olanzapina>kwetapina).

### **Leki przeciwdepresyjne – LPD (SSRI – inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny)**

1. SSRI – nie tak bezpieczne, jak u młodych dorosłych, ryzyko zależne od dawki i czasu – **ryzyko upadków, złamań** (przedramienia, stopy, kostki, biodra, żeber, kości udowej, kręgosłupa), **spadek gęstości kości**. W przewlekłej terapii SSRI – **ryzyko otyłości centralnej i hipercholesterolemii** (największe po paroksetynie, najmniejsze po citalopramie).

2. SSRI – **ryzyko hiponatremii** (po fluoksetynie, sertralinie, citalopramie, najmniejsze po paroksetynie), średnie po TLPD, RIMA, wenalafaksynie, niskie po bupropionie, mirtazapinie, reboksetynie, trazodonie.
3. SSRI + leki przeciwplatekcyjne – **ryzyko krwawień** – rośnie wraz z wiekiem, w chorobach wątroby, w anemii, w niedoborach witaminy B12, kwasu foliowego, w sterydoterapii (paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, citalopram, fluwaksamina, wenalafaksyna).
4. SSRI + warfaryna, heparyna – wzrasta wskaźnik INR – **ryzyko krwawień**.
5. SSRI + tryptany p/migrenowe, selegilina, tramadol – **ryzyko zespołu serotoninowego**.

#### **LPD dawkowanie w wieku podeszłym:**

1. konieczność redukcji dawki o połowę po: escitalopramie, citalopramie, paroksetynie, reboxetynie, trazodonie, TLPD, mianserynie
2. brak konieczności modyfikacji dawki po: sertralinie, bupropionie, mirtazapinie, wenalafaksynie, duloksetynie, agomelatynie, fluoksetynie, ale po: reboxetynie – **zwiększone ryzyko tachykardii i wzrost RR**, po mianserynie oraz po mirtazapinie – **zwiększone ryzyko sedacji**, po wenalafaksynie – **zwiększone ryzyko tachykardii i wzrost RR** (przeciwwskazane w nieregularnym nadciśnieniu – ryzyko hipotonii ortostatycznej przy większych dawkach), po duloksetynie – **zwiększone ryzyko tachykardii i wzrost RR** – przeciwwskazane w nieregularnym nadciśnieniu.

#### **Leki nasenne / uspokajające:**

**BDA – benzodiazepiny** – zwiększone ryzyko sedacji, zaburzeń chodu i równowagi, senności w ciągu dnia, zaburzeń poznawczych, upośledzenie aktywności psychomotorycznej, hipotensji, reakcji paradoksalnych, upadków, złamań szyjki kości udowej (większe w przypadku większych dawek, na początku leczenia, w połączeniu z Z-lekami).

#### BDA dawkowanie w podeszłym wieku:

1. brak konieczności redukcji dawki po: oksazepamie i lorazepamie
2. znaczne wydłużenie okresu półtrwania (u starszych ludzi jest osłabiona hydroksylacja /demetylacja – aktywne metabolity) i ryzyko kumulacji i nasilenie działań niepożądanych po: bromazepamie, klonazepamie, diazepamie.

**Z-leki leki nasenne** – zwiększają ryzyko upadków – najbezpieczniejsze – brak konieczności redukcji dawki po: zopiklonie, konieczność redukcji dawki o połowę po: zolpidemie (duże ryzyko zaburzeń równowagi i złamań).

#### **Leki normotymiczne:**

1. **Walproinian sodu** – spowolnienie metabolizmu wątrobowego – podwojenie okresu półtrwania zwłaszcza u kobiet – konieczność redukcji dawki. Wzrost ryzyka objawów: OUN (drżenia, ataksja, sedacja), zaburzeń poznawczych, nudności, trombocytopenii,



spadek wiązania leku z białkami osocza – wyniki oznaczenia stężenia we krwi mogą być mylące, polekowe uszkodzenia wątroby.

2. **Lamotrygina** – małe ryzyko generowania zaburzeń poznawczych, ogólnie bardzo dobra tolerancja, rzadziej niż u młodych dorosłych wysypki skórne, ale spowolnienie metabolizmu wątrobowego – podwojenie okresu półtrwania, konieczność redukcji dawki; ryzyko zaburzeń jakości snu, skrócenie snu, spadek apetytu i masy ciała, poliuria, polidypsja – objawy rzadko spotykane u młodych dorosłych.
3. **Karbamazepina** – metabolizm leku nie zmienia się z wiekiem, ale wysokie ryzyko interakcji (induktor enzymów), hiponatremia, agranulocytoza, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia przewodnictwa P-K, możliwy wzrost LDL, HDL oraz RR.
4. **Lit** – mniejsza objętość dystrybucji, redukcja klirensu o 30-60% – spadek GFR – konieczna redukcja dawki o 33-50% dawki młodego dorosłego, gorsza tolerancja niż u młodych, możliwość większej kumulacji w OUN przy braku zmian stężenia w surowicy krwi, wzrost ryzyka działań niepożądanych (badanie poziomu stężenia litu w surowicy może być mylące), większa neurotoksyczność – często drżenia, ataksja, zaburzenia orientacji, zaburzenia poznawcze, ryzyko upadków. Sugerowane utrzymanie niższego stężenia we krwi na poziomie 0,4-0,7 mmol/l, większe niż u młodych dorosłych wskaźniki niedoczynności tarczycy, nadczynności przytarczyc, upośledzenie czynności nerek, większe ryzyko powikłań kardiologicznych (ale nie zgonów), konieczność monitorowania zapisu EKG. Interakcje z: NLPZ, diuretykami tiazydowymi i pętłowymi, inhibitorami ACE, SSRI, hiponatremia – ryzyko wzrostu stężenia we krwi i zatrucia. Do zalet należy redukcja otępienia (w tym alzheimerowskiego) u osób z CHAD (choroba afektywna dwubiegunowa) przyjmujących długotrwale lit, bardzo dobra skuteczność leczenia u osób bez cech organicznego uszkodzenia OUN /objawów /schorzeń neurologicznych.

## 7. Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych w otępieniu:

Działania niepożądane i interakcje leków mogą być powodem pogorszenia stanu psychicznego chorych z otępieniem i sprzyjać **epizodom majaczenia**. Przyczyną takiego działania jest potencjał antycholinergiczny takich leków jak: alprazolam, amitryptylina, digoksyna, difenhydramina, doksepina, furosemid, hydroksyzyna, klemastyna, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, opipramol, oksybutynina, paroksetyna, tramadol.

Grupy leków sprzyjające pobudzeniu u chorych z otępieniem to:

- **leki kardiologiczne:** inhibitory konwertazy angiotensyny, beta adrenolityki, digoksyna
- **leki przeciwbólowe:** NLPZ, tramadol, rzadziej opioidowe leki przeciwbólowe
- **antybiotyki makrolidowe i fluorochinolony**
- **leki działające na przewód pokarmowy:** IPP (omeprazol), metoklopramid

- **leki nasenne i uspokajające:** hydroksyzyna, ziołowe leki uspokajające, benzodiazepiny, leki-Z (zopiklon, zolpidem)
- **leki przeciwhistaminowe:** klemastyna
- **leki przeciwdepresyjne:** SSRI i SNRI

**Leki przeciwpsychotyczne LPP:** powinny być stosowane przy nasilonym pobudzeniu lub psychozie, zagrażającym zdrowiu i życiu pacjenta, w jak najniższych skutecznych terapeutycznie dawkach, krótkotrwale (jeśli w ciągu 4 tygodni nie ma poprawy należy lek odstawić), przy wnikliwej ocenie zysków i strat. Większość LPP ma działanie sedatywne, ich efektywność przeciwpsychotyczna u pacjentów z otępieniem jest niższa niż w schizofrenii. Po takich lekach jak olanzapina, aripiprazol, risperidon, kwetiapina na skutek zaburzeń rytmu serca oraz zapalenia płuc wzrasta ryzyko zgonu (1,7 razy wyższe niż u pacjentów stosujących placebo wg badań FDA – Public Health Advisory, kwiecień 2005/maj 2007). Specyficzne działania obserwujemy po: kwetiapinie – spadek ciśnienia krwi – ryzyko upadków, olanzapinie – zaburzenia świadomości, haloperidol – objawy pozapiramidowe (nieliniowa farmakokinetyka sprawia, że lek powinien być stosowany doraźnie w stanach pobudzenia i majaczeniu, ale nie powinien być lekiem pierwszego, ani drugiego rzutu). Najbezpieczniejszym lekiem w opanowaniu pobudzenia o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu jest tiaprid (selektywny antagonist receptorów dopaminowych o słabej aktywności przeciwpsychotycznej, pozbawiony działania cholinolitycznego, dobrze tolerowany przez pacjentów). W pobudzeniu z psychozą można stosować risperidon w małych dawkach (za wyjątkiem otępienia naczyniowego lub mieszanego). Chorzy z otępieniem typu Lewyego oraz w chorobie Parkinsona są szczególnie podatni na objawy pozapiramidowe i upadki. Najbezpieczniejszym lekiem w tej grupie chorych jest kwetiapina w niskich dawkach (12,5-25 mg).

Do najczęstszych działań niepożądanych LPP w otępieniu należą: pogorszenie funkcji poznawczych, progresja otępienia, ryzyko upadków i złamań, ryzyko udaru i zgonu (zwłaszcza haloperidol), ryzyko zaburzeń rytmu serca (skutek wydłużenia odcinka QTc oraz wystąpienie torsade de pointes). Aripiprazol może powodować niepokój ruchowy (akatyzię). Kwetiapina – senność (wykorzystywane przy zaburzeniach snu), zwiększenie masy ciała, zaburzenia metaboliczne, hipotensję ortostatyczną i ryzyko upadków. Olanzapina daje objawy pozapiramidowe, objawy antycholinergiczne, zaburzenia metaboliczne i wzrost masy ciała. Po risperidonie mogą wystąpić senność, infekcje dróg moczowych, nietrzymanie moczu, objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia, osteoporoza, hipotensja ortostatyczna, ryzyko upadków, ryzyko incydentów naczyniowych (udary). Haloperidol daje zespoły pozapiramidowe, nadmierną sedację, upadki, tachykardię, hipotensję, hipertensję, komorowe zaburzenia rytmu, wydłużenie odcinka QTc. Najbezpieczniejszy w tej grupie tiaprid może powodować niewielkie objawy pozapiramidowe, senność, zawroty głowy.

**Leki przeciwdepresyjne:** wykorzystywane są jako działające także przeciwlękowo, sedatywnie i nasennie, stosowane w przypadkach pobudzenia z psychozą, w drażliwości, wybuchowości, pobudzeniu psychoruchowym o niewielkim nasileniu. Ich efektywne działanie występuje po kilku tygodniach. Najczęściej w otępieniu stosuje się SSRI. TLPD nie są zalecane z uwagi na ich silny potencjał antycholinergiczny (upadki, kardiotoxyczność, zaburzenia świadomości). Po citalopramie obserwowano pogorszenie funkcji poznawczych, anoreksję, biegunkę, gorączkę, pogorszenie chodu, wydłużenie odcinka QTc (przy dawkach powyżej 20 mg/dobę – zalecane jest stałe monitorowanie EKG). Sertralina jest zwykle dobrze tolerowana (częstość działań niepożądanych jak u ludzi młodych), ale może powodować hiponatremię. Trazodon zmniejsza niepokój psychoruchowy, agresję, drażliwość, wędrowanie w godzinach nocnych, ale może dawać hipotonię ortostatyczną, senność. Działanie cholinolityczne rośnie wraz z dawką (powyżej 150 mg/dobę).

Objawy niepożądane leków przeciwdepresyjnych zależą od dawki: nudności, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (na początku leczenia i przy zwiększaniu dawek SSRI), niepokój psychoruchowy, bezsenność, pogorszenie funkcji poznawczych, ryzyko upadków, hiponatremia, zespół wydłużonego QTc.

**Leki uspokajające:** hydroksyzyna wykazuje właściwości przeciwhistaminowe, cholinolityczne, przeciwbólowe, przeciwwymiotne, jej stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu długiego QT i torsade de pointes, które mogą prowadzić do zaburzeń rytmu i zatrzymania akcji serca, dlatego u osób starszych dawka maksymalna wynosi 50 mg/dobę i powinna być stosowana jak najkrócej. Należy uważać z jej stosowaniem u pacjentów z bradykardią, obniżonym stężeniem potasu w surowicy. Promazyna z uwagi na silne działanie cholinolityczne nie jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu u chorych z otępieniem. W dawkach terapeutycznych powoduje nadmierną senność, upośledza koncentrację uwagi, prowadzi do zaburzeń snu, upośledza aktywność ruchową, obniża ciśnienie krwi, może nasilać depresję. Nie jest lekiem pierwszego rzutu u chorych z otępieniem.

**Benzodiazepiny (BDA):** należy stosować doraźnie (najlepiej średnio, długodziałające: lorazepam i oksazepam – w bardzo nasilonym lęku, napadach lęku, niepokoju psychicznym i ruchowym, zaburzeniach snu) z uwagi na liczne działania niepożądane: ryzyko zaburzeń świadomości lub ich nasilenie, ryzyko upadków, pogorszenie funkcji poznawczych, paradoksalne pobudzenie, ryzyko uzależnienia oraz w razie nagłego odstawienia wystąpienie zespołu abstynencyjnego (niepokój, lęk, zaburzenia snu, pogorszenie apetytu, biegunka). BDA o długim okresie półtrwania (diazepam, klonazepam) kumulują się w surowicy krwi, konieczna jest redukcji dawki – nie są rekomendowane u osób starszych.

**Leki nasenne:** stosowanie leków nasennych z tzw. grupy Z (zolpidem, zopiklon) nie jest zalecane w otępieniu z uwagi na ich działania niepożądane: zaburzenia funkcji poznawczych, zwiększenie tolerancji i zmniejszenie efektywności stałych dawek, zespół odstawienny (lęk,

pobudzenie, zawroty i bóle głowy, bóle mięśniowe, napięcie, drażliwość). Po zolpidemie mogą wystąpić omamy wzrokowe i nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych. Po zopiklonie – reakcje paradoksalne, bezdech, uzależnienie, zawroty i bóle głowy, ataksja. U części chorych poprawę snu można uzyskać stosując niskie dawki trazodonu (nie ma wpływu na funkcje poznawcze, jest dobrze tolerowany, rzadko powoduje suchość śluzówek, osłabienie), mirtazapinę (dobra tolerancja, rzadko zaburzenia świadomości) oraz tiapryd (nie ma wpływu na funkcje poznawcze, jest dobrze tolerowany, powoduje niewielkie objawy pozapiramidowe).

**Leki przeciwpadaczkowe LPPA:** stosowane w otępieniu w okresowo występującym pobudzeniu, o niewielkim nasileniu, głównie drażliwości, wybuchowości, impulsywności działań, agresji werbalnej, głównie pochodne kwasu walproinowego, karbamazepina lub pregabalina, w małych dawkach, jako leki drugiego rzutu, gdy brak wyraźnego efektu monoterapii, z uwagi na ich liczne działania niepożądane oraz liczne interakcje. Pochodne kwasu walproinowego powodują senność, zaburzenia chodu, infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenia wątroby, zapalenie żołądka, biegunki, objawy pozapiramidowe, zaburzenia funkcji poznawczych, ospałość, bóle głowy, oczopląs, hiponatremię, anemię, trombocytopenię, głuchotę, reakcje uczuleniowe. Po karbamazepinie rośnie ryzyko upadków, ataksji, bólu i zawrotów głowy, senności, hipertermii, męczliwości, nudności i wymiotów, leukopenii, hiponatremii, podwójnego widzenia, zaburzeń rytmu serca oraz zatorowości. Po pregabalinie obserwuje się zawroty głowy, senność, drażliwość, ataksję, zaburzenia koncentracji uwagi, drżenie a także objawy zespołu odstawiennego.

## 8. Przykładowe interakcje lekowe

### 1) Interakcje leków stosowanych w terapii bólu:

- SSRI, SNRI – skojarzone z NLPZ – wzrost ryzyka krwawień (konieczność włączenia leku z grupy IPP – ale nie omeprazolu ani ezomeprazolu z powodu interakcji farmakologicznych z SSRI i SNRI)
- metamizol – w skojarzeniu z neuroleptykami pochodnymi fenotiazyny prowadzi do ciężkiej hipotermii
- tramadol – w połączeniu z SSRI, SNRI – ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
- tramadol – w połączeniu z fluoksetyną, paroksetyną, haloperidolem, kwasem walproinowym – zmniejszenie efektu analgetycznego tramadolu
- tramadol z mirtazapiną – zmniejszenie efektu analgetycznego tramadolu, ryzyko zespołu serotoninowego
- tramadol z karbamazepiną – wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
- buprenorfina z SSRI – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego

- buprenorfina z zolpidemem – **nie stosować łącznie** – hamuje metabolizm buprenorfiny, nasila działanie neurotoksyczne
- oksykodon z sertralina – ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego

## 2) Interakcje walproinianów:

- z klozapiną – wahania stężenia klozapiny – potencjalny wpływ na skuteczność / tolerancję
- z lamotryginą – 2-3 krotny wzrost stężenia lamotryginy i ryzyka neurotoksyczności, zmian skórnych – konieczność redukcji dawki lamotryginy o połowę, spadek stężenia walproinianu o 25% i potencjalny spadek jego skuteczności, możliwość potencjalizowania działania przeciwdrgawkowego obu leków
- z lorazepamem – wzrost stężenia lorazepamu i działań niepożądanych
- z olanzapiną – ryzyko wzrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych, potencjalizacja działania normotymicznego
- z paroksetyną – wzrost stężenia paroksetyny i ryzyka działań niepożądanych
- z sertralina – wzrost stężenia walproinianu i ryzyka działań niepożądanych
- z TLPD – wzrost stężenia TLPD we krwi, ryzyko toksyczności, ryzyko zespołu serotoninowego

## 3) Interakcje pregabaliny:

- z analgetykami opioidowymi – zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego
- z lorazepamem – wzrost działania sedatywnego leku

## 4) Interakcje duloksetyny:

- z acenokumarolem, warfaryną – ryzyko zaburzeń krwotocznych, w tym z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wypieranie warfaryny z połączeń z białkami osocza, nasilenie działań niepożądanych
- z apiksabanem, rywaroksabanem – ryzyko zaburzeń krwotocznych, w tym z górnego odcinka przewodu pokarmowego
- z cyprofloksacyną – nie należy łączyć – wzrost stężenia i działań niepożądanych duloksetyny
- z dziurawcem – ryzyko zespołu serotoninowego, zespołu odstawienia duloksetyny, eskalacji lęku
- z dymem tytoniowym – spadek stężenia i skuteczności duloksetyny
- z klozapiną – ryzyko tachykardii i zmian ciśnienia
- z ASA – ryzyko krwawień, w tym z górnego odcinka przewodu pokarmowego
- z kwetiapiną – przypadki zatrzymania moczu

- z litem – ryzyko zespołu serotoninowego
- z lorazepamem – nasilenie sedacji po lorazepamie
- z metoklopramidem – ryzyko zespołu serotoninowego
- z metoprololem – 2-3krotny wzrost stężenia metoprololu, ryzyko działań niepożądanych
- z NLPZ – ryzyko zaburzeń krwotocznych, w tym z przewodu pokarmowego
- z ostropestem plamistym – przypadki nasilenia lęku, bólów głowy
- różeńcem górskim (stosowany w zaburzeniach pamięci i koncentracji) - przypadki ostrego bólu gardła, zaburzeń połykania
- z SSRI, TLP, trazodonem, tramadolem, wenlafaksyną – ryzyko zespołu serotoninowego
- z żeńszem – ryzyko zespołu serotoninowego, przypadki nadpotliwości, świądu skóry

#### **5) Interakcje wenlafaksyny:**

- z acenokumarolem, rywaroksabanem, warfaryną – ryzyko powikłań krwotocznych, w tym z górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego
- z amoksyliny i kwasem klawuloanowym – przypadek zespołu serotoninowego
- z haloperidolem – wzrost stężenia haloperidolu we krwi, wzrost ryzyka działań niepożądanych, przypadek zatrzymania moczu
- z kłopidogrelem – wzrost ryzyka powikłań krwotocznych, przypadki krwawień z nosa i dróg rodnych
- z klozapiną – ryzyko tachykardii i zmian ciśnienia, możliwy wzrost stężenia klozapiny i ryzyka działań niepożądanych
- z ASA i NLPZ – wzrost ryzyka powikłań krwotocznych, w tym z przewodu pokarmowego
- z kwasem walproinowym – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego, wzrost stężenia wenlafaksyny i jej działań niepożądanych,
- z lanzoprazolem – wzrost stężenia wenlafaksyny i ryzyka działań niepożądanych
- z litem – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego, możliwość potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego
- z metoprololem – spadek efektywności działania metoprololu w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego, wzrost stężenia wenlafaksyny we krwi i ryzyka działań niepożądanych
- z miłorzębem japońskim – ryzyko powikłań krwotocznych
- z ostropestem plamistym – ryzyko żółtaczki i hepatotoksyczności

- z propranololem – wzrost stężenia wenlafaksyny i ryzyka działań niepożądanych, przypadki nasilonego parcia na mocz i napięcia mięśniowego
- z risperidonem – ryzyko wzrostu stężenia wenlafaksyny we krwi i działań niepożądanych
- z selegiliną, z SSRI – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego (po paroksetynie i fluoksetynie), wzrost stężenia wenlafaksyny we krwi i działań niepożądanych
- z TLPD – ryzyko zespołu serotoninowego, wzrost stężenia TLPD i ryzyka działań niepożądanych
- z trazodonem, tramadolem – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego
- z żeńszem – wzrost ryzyka zespołu serotoninowego, nadpotliwości, świądu skóry

#### **6) Interakcje haloperidolu:**

- z fluoksetyną, fluwaksaminą, wenlafaksyną, flukonazolem, worykonazolem – nasilenie objawów pozapiramidowych i innych działań niepożądanych
- z TLPD – nasilenie toksyczności
- z solami magnezu podawanymi dożylnie – możliwość wystąpienia hipotonii i depresji oddechowej
- z metoklopramidem – ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych

#### **7) Interakcje hydroksyzyny:**

- z alkoholem etylowym – nasilenie sedacji, splątania (hydroksyzyna ulega metabolizmowi przy udziale dehydrogenazy alkoholowej)
- z lekami cholinolitycznymi – nasila ich działanie, wzrost ryzyka majaczenia u pacjentów w podeszłym wieku
- z NLPZ – zmniejsza działanie analgetyczne NLPZ dezaktywując nadrdzeniowe szlaki cholinergiczne uczestniczące w działaniu NLPZ

#### **8) Interakcje kwetiapiny:**

- z inhibitorami CYP3A4 – atorwastatyną, buprenorfiną, diltiazemem, flukonazolem, fluoksetyną, haloperidolem, jeżówką purpurową, klarytromycyną, metronidazolem, miłorzębem japońskim, ostropestem plamistym, trazodonem – zwiększenie ryzyka działań niepożądanych w związku z zahamowaniem metabolizmu kwetiapiny
- z induktorami CYP3A4 – deksametazonem, dziurawcem zwyczajnym, karbamazepiną, omeprazolem, oksakarbazepiną, topiramatem – nasilenie metabolizmu kwetiapiny i zmniejszenie jej skuteczności klinicznej
- z solami litu – możliwość nieprawidłowych wskaźników laboratoryjnych czynności tarczycy
- z warfaryną – wzrost ryzyka krwawień

- z lekami wydłużającymi odcinek QTc – wzrost ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca
- z klarytromycyną – **nie łączyć** – możliwość paradoksalnego spadku stężenia kwetiapiny w surowicy
- z lamotryginą – zmniejszenie stężenia kwetiapiny
- z paroksetyną – zespół niespokojnych nóg
- z walproinianami – dystonia szyjna (mimowolne ruchy – przechylenie głowy na bok, potrząsanie głową, drżenie), majaczenie

### 9) Interakcje olanzapiny:

- induktory CYP1A2 – w tym palenie papierosów – zmniejszają stężenie dawek olanzapiny – konieczność zwiększenia dawki
- inhibitory CYP1A2 – hamują metabolizm olanzapiny – konieczność redukcji dawki
- lewodopa, agoniści dopaminy – antagonizm farmakodynamiczny
- leki wydłużające odstępn QTc – ryzyko zaburzeń komorowych rytmu serca
- benzodiazepiny – szczególnie podawane dojelitowo – ryzyko nadmiernej sedacji, depresji krążeniowo-oddechowej, benzodiazepiny podawane pozajelitowo – podawać co najmniej godzinę po olanzapinie
- analgetyki opioidowe – ryzyko wystąpienia delirium
- fluwoksamina – blokowanie metabolizmu olanzapiny (inhibitor CYP1A2) – nadmierne wydzielanie śliny.

### 9. Przykładowe interakcje leków roślinnych:

Interakcje lek roślinny – lek syntetyczny opierają się na trzech mechanizmach: wpływie na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego (farmakokinetyka leku), wpływie na metabolizm leków – enzymy cytochromu P450 (farmakokinetyka leku) oraz synergizmie addycyjnym i hiperaddycyjnym (farmakodynamika leku).

**Zaburzenia na etapie wchłaniania** dotyczą interakcji pomiędzy **babką jajowatą** (*Plantago ovata*) a **litem** – śluz zawarty w nasionach adsorbuje lek i obniża jego stężenie we krwi. **Zielona herbata** (*Camelia sinensis*) obniża wchłanianie leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków – (przyczyną jest obecność garbników – tanina).

**Wpływ na metabolizm leku** – związany jest z inhibicją lub aktywacją enzymów cytochromów 450:

- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*) – substancje biologicznie aktywne zawarte w dziurawcu (hyperycyna, glikozydy kwercetyny: hyperozyd, izokwercetyna oraz pochodne floroglucyny – hyperforyna i adhyperforyna) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, dopaminy, norepinefryny, noradrenaliny i GABA. Hyperycyna pobudza glikoproteinę P, zmniejsza wchłanianie leków, których transport odbywa się



przy udziale tego białka – dotyczy to leków przeciwdepresyjnych (SSRI oraz TLPD) i zwiększa ryzyko zespołu serotoninowego. Należy pamiętać, że przerwa między stosowaniem preparatów z dziurawca a przyjmowaniem leków hamujących wychwyty zwrotny serotoniny powinna wynosić dwa tygodnie. Nie należy łączyć tych leków. Hyperycyna zwiększa aktywność metaboliczną izoenzymu CYP3A4 i osłabia działanie farmakologiczne leków przeciwpadaczkowych

- **ostropest plamisty** (*Silbyum marianum*) – zawiera sylimarynę (kompleks flawonolignanów: sylibinina, sylidianina, sylikrystyna), która hamuje aktywność izoenzymów: CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 i powoduje wzrost dostępności aripiprazolu, alprazolamu, amitryptyliny, buprenorfiny, kwetiapiny, zolpidemu, zopiklonu, rysperidonu, sertraliny, wenlafaksyny. Może paradoksalnie nasilać hepatotoksyczność leków
- **bakopa** (*sutera diffusa*) – jest inhibitorem CYP3A4, wykazuje działanie serotoninergiczne, wchodzi w interakcje z licznymi lekami psychotropowymi np. fluoksetyną, haloperidolem
- **miłorząb japoński** (*Gingko biloba*) inhibitor CYP2C9 – powikłania krwotoczne (np. SSRI i SNRI), opisano przypadki śpiączki przy łącznym stosowaniu z trazodonem, priapizm u pacjentów stosujących rysperydon, zmniejszenie skuteczności walproinianów, ograniczenie działania przeciwłękowego i nasennego benzodiazepin. Może powodować wzrost ryzyka powikłań krwotocznych w OUN
- **żeńszeń** (*Panax ginseng*) – wchodzi w interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi i może powodować wzrost ryzyka zespołu serotoninowego
- **kozłek lekarski** (*Valeriana officinalis*) – nasila działanie anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne benzodiazepin (powinowactwo do tego samego receptora GABA A)
- **męczennica cielistka** (*Passiflora incarnata*) – nasila działanie leków uspokajających i nasennych.

## 10. Podsumowanie

Wiele zaburzeń psychicznych u pacjentów w podeszłym wieku pozostaje niezauważonych, błędnie rozpoznanych lub zlekceważonych. Ich rozpoznanie i leczenie utrudnia współwystępująca w starości wielochorobowość.

Opieka nad chorym w podeszłym wieku stanowi poważne wyzwanie dla opiekunów, lekarzy, farmaceutów, a towarzysząca leczeniu polipragmazja stwarza ryzyko pojawienia się nowych problemów terapeutycznych. Znajomość odmienności farmakokinetyki i farmakodynamiki leków stosowanych u chorych w wieku podeszłym pozwala na uniknięcie niepożądanych interakcji i podnosi bezpieczeństwo farmakoterapii.

## 11. Bibliografia

1. Badanie PolSenior 1 Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce, redakcja Małgorzata Mosakowska, Andrzej Więcek, Piotr Błędowski. (2012)
2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem redakcja naukowa Piotr Błędowski, Tomasz Grodzicki, Małgorzata Mossakowska, Tomasz Zdrojewski. Badanie PolSenior2 pt. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem zostało sfinansowane w ramach Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020 ze środków otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia.  
  
CZEŚĆ III. ROZDZIAŁ 32 Zjawisko wielochorobowości Barbara Gryglewska<sup>1\*</sup>, Tomasz Grodzicki<sup>1</sup>, Małgorzata Mossakowska<sup>2</sup>, Łukasz Wierucki<sup>3</sup>, Piotr Bandosz<sup>3</sup>, Tomasz Zdrojewski<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie <sup>2</sup> Projekt Strategiczny Starzenie i Długowieczność, Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie <sup>3</sup> Zakład Prewencji i Dydaktyki, Gdański Uniwersytet Medyczny
3. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej pod redakcją Krystyny Orzechowskiej-Juzwenko (wyd. 2021).
4. Farmakoterapia u pacjentów w starszym wieku dr hab. n. med. Barbara Gryglewska, prof. UJ Katedra Chorób wewnętrznych i Gerontologii, UJ Collegium Medicum, Kraków
5. Przegląd kryteriów AGS Beers’a 2019 Paweł W. Królik Oddział geriatryczny, szpital Specjalistyczny w Jaśle, Ewa Rudnicka-Drożak, Katedra Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie (Geriatrics 2020; 14:13-25)
6. Psychogeriatrics: zagadnienia kliniczne prof. dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM, Łódź (Psychiatria po dyplomie. Tom 9, Nr 4, 2012)
7. Wpływ leków psychotropowych na przebieg chorób somatycznych u osób starszych dr hab. Marcin Siwek w rozmowie z Karoliną Krawczyk, Kurier MP, 28.08 2017
8. Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych z otępieniem dla lekarzy POZ. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Tadeusz Parnowski, Agnieszka Bożym, Katarzyna Broczek, Agnieszka Mastalerz-Migas, Tomasz Szafranski, Lekarz POZ 4/2018 (239-259)
9. Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych pod patronatem polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Przemysław Bieńkowski, Jerzy Samochowiec, Halina Sienkiewicz-Jarosz, Adam Wichniak, Agnieszka Mastalerz-Migas, Lekarz POZ 3-4/2019(177-193)

10. Interakcje leków w psychiatrii Jarosław Woroń, Marcin Siwek, Anna Wasik, Asteria Med., (Gdańsk 2019)
11. Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne pod redakcją Radosław Tymiński i Jarosław Woroń (Medical Tribune Polska 2020 Warszawa)
12. Wpływ roślin leczniczych na farmakokinetykę i metabolizm leków syntetycznych, Marta Rogowska, Wojciech Giermaziak, Postępy Fitoterapii 4/2018 (274-282)