

**Jarosław Woron<sup>1</sup>, Jan Dobrogowski<sup>2</sup>, Zbigniew Engel<sup>3</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej oraz Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>4</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

# Specyfika farmakoterapii bólu w wybranych grupach pacjentów

**S**kuteczna i bezpieczna farmakoterapia bólu wymaga uwzględnienia zmian, w szczególności farmakokinetycznych, jakie zachodzą w różnych okresach życia pacjentów – w populacji pediatrycznej, jak również geriatrycznej oraz u kobiet ciężarnych i karmiących.

## Farmakoterapia bólu w populacji pediatrycznej

U niemowląt i dzieci dochodzi do istotnych zmian w farmakokinetyce leków, które mogą wpływać zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo farmakoterapii bólu. U dzieci mamy do czynienia z brakiem koordynacji czynności propulsywnej przewodu pokarmowego, co w połączeniu z wyższym pH w przewodzie pokarmowym może powodować zmiany we wchłanianiu leków podanych drogą doustną. Zmieniają się także warunki dystrybucji leków, gdyż u dzieci występuje większa ilość wody w stosunku do tkanki tłuszczowej, co powoduje, że zwiększa się objętość dystrybucji leków hydrofilnych, np. morfiny. Wolniejsza jest także eliminacja leków przez nerki, co należy uwzględnić podczas ustalania dawkowania leków. Nie bez znaczenia jest również wolniejszy metabolizm dokonujący się przy udziale izoenzymów cytochromu P450, który to metabolizm osiąga szybkość zbliżoną do popula-

cji dorosłych ok. 12. roku życia. Podobnie w populacji geriatrycznej bardziej przepuszczalna w stosunku do populacji dorosłych jest bariera krew–mózg, co może mieć znaczenie dla ujawniania się ośrodkowych efektów analgetyków, w szczególności opioidowych.

W tabeli 1. zebrano leki przeciwbólowe oraz podano wiek, od którego mogą być stosowane w populacji pediatrycznej.

## Farmakoterapia bólu u pacjentek ciężarnych i karmiących

W okresie ciąży dochodzi do zmian w farmakokinetyce związanych z działaniem progesteronu, który zmienia funkcję propulsywną przewodu pokarmowego. Co więcej, pojawia się wolno wymienny kompartment zewnętrzny w postaci płodu, który zwiększa dodatkowo objętość dystrybucji o mniej więcej 3 litry. Dochodzi także do przyspieszenia nawet o 50% szybkości eliminacji leków drogą nerkową, co w oczywisty sposób może oddziaływać na farmakokinetykę leków przeciwbólowych. Leki stosowane w leczeniu bólu u pacjentek w tym szczególnym okresie życia zebrano w tabeli 2.

W trakcie całej ciąży bezwzględnie przeciwwskazany jest metamizol (Pyralgin, Pyrahexal) z uwagi na możliwość wystąpienia u płodu guza Wilmsa.

**Tabela 1.** Stosowanie leków przeciwbólowych u dzieci

Lek	Granica wiekowa, powyżej której lek może być stosowany w populacji pediatrycznej
paracetamol	<i>i.v.</i> od urodzenia, preparaty doustne od 3. miesiąca życia
ibuprofen	3. miesiąc życia
diklofenak	14. rok życia
ketoprofen	15. rok życia
tramadol	1. rok życia
dihydrokodeina	12. rok życia
buprenorfina	6. rok życia
fentanyl	2. rok życia
morfina	3. rok życia
oksykodon	12. rok życia

Jeżeli istnieje konieczność zastosowania silnych opioidów, można rozważyć podanie morfiny, która jest silnie hydrofilnym analgetykiem opioidowym.

Z kolei w okresie karmienia piersią można podawać paracetamol lub ibuprofen, który tylko w 1% przenika do mleka matki. Bezwzględnie przeciwwskazana jest petydyna, w tym także stosowana w trakcie porodu. Jej metabolit, norpetydyna, dobrze penetruje do mleka matki, a jej okres półtrwania u noworodka może wynosić nawet 96 godzin. Norpetydyna wykazuje działanie neurotoksyczne i drgawkotwórcze.

### Farmakoterapia bólu w populacji geriatrycznej

Początki procesu starzenia organizmu człowieka obserwuje się już w 5. dekadzie życia. Wraz z procesem starzenia wzrasta podatność na różne choroby i równocześnie obserwuje się zjawiska współchorobowości, a bezpośrednią implikacją praktyczną współchorobowości jest konieczność jednoczesnego stosowania kilku leków. Polifarmakoterapia zwiększa zawsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w następstwie niekorzystnych interakcji leków. Jak wynika z dostępnych statystyk, pacjenci powyżej 65. roku życia stanowią do 15% populacji, natomiast zażywają ok. 40% wszystkich stosowanych leków, co powoduje konieczność objęcia tej grupy pacjentów szczególnym nadzorem w celu szybkiego eliminowania pojawiających się problemów lekowych oraz w celu aktywnej profilaktyki polekowych działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji leków.

Pacjenci w wieku powyżej 65. roku życia stosują przewlekle 3–8 leków, natomiast w polskiej rzeczy-

**Tabela 2.** Farmakoterapia bólu u kobiet ciężarnych

Trymestr	Zalecane postępowanie przeciwbólowe
I	preferowany paracetamol, nie stosować NLPZ
II	preferowany paracetamol, w przypadku konieczności podania NLPZ preferowany ibuprofen w dawce dobowej do 600 mg lub diklofenak w dobowej dawce do 75 mg
III	preferowany paracetamol

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

wistości statystyczny pacjent powyżej tego wieku przyjmuje przewlekle 5 leków przepisanych przez lekarza i dodatkowo 2 leki lub suplementy diety stosuje w samoleczeniu.

Statystyki amerykańskie pokazują, że ponad 50% Amerykanów w wieku powyżej 65. roku życia, którzy stosują politerapię, przyjmuje 1 lek niepotrzebnie, a zatem można sądzić, że racjonalizacja farmakoterapii w tej grupie pacjentów powinna doprowadzić do redukcji kosztów leczenia oraz zmniejszenia ryzyka polekowych działań niepożądanych.

Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych. Ocenia się, że w 8. i 9. dekadzie życia niepożądane działania leków (*adverse drug reaction* – ADR) występują 4-krotnie częściej niż u pacjentów poniżej 50. roku życia. Jedną z istotniejszych przyczyn, które zwiększają częstość występowania ADR u pacjentów w podeszłym wieku, są zmiany w farmakokinetyce leków, które uznawane są za cichą epidemię.

Zmiany w farmakokinetyce leków występujące u pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono w tabeli 3.

W celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych u pacjentów powyżej 65. roku życia zaleca się stosowanie farmakoterapii indywidualizowanej bólu z uwzględnieniem:

- ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych w określonej populacji pacjentów wraz z uwzględnieniem cech osobniczych i wywiadu co do wcześniejszych polekowych działań niepożądanych,
- ryzyka niekorzystnych interakcji lek–choroba, ponieważ liczne schorzenia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji leków, które mogą być przyczyną wzrostu toksyczności farmakoterapii.

Jak wynika z praktyki klinicznej, częstym zjawiskiem w farmakoterapii geriatrycznej jest zaostrzenie ob-

jawów chorobowych przez leki podawane z innych przyczyn, co najczęściej wiąże się z profilem farmakodynamicznym stosowanych leków. Niejednokrotnie w takich przypadkach występujące polekowe działanie niepożądane jest błędnie interpretowane jako nowa jednostka chorobowa i stanowi początek kaskady przepisywania leków, która jest klasycznym przykładem błędnego koła w farmakoterapii, polegającego na leczeniu leku lekiem.

Najczęstsze interakcje lek–choroba występujące w praktyce klinicznej zebrano w tabeli 4.

Rozpoczynając farmakoterapię bólu u pacjentów w podeszłym wieku, należy kierować się nie tylko skutecznością, lecz trzeba również pamiętać, że stosowane leki mogą być przyczyną działań niepożądanych mogących prowadzić do znacznego pogorszenia stanu pacjenta w podeszłym wieku.

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych, należy unikać podawania u pacjentów w podeszłym wieku leków, w przypadku których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przekracza korzyści terapeutyczne. W praktyce używana jest lista leków opracowana przez Beersa, których podawanie związane jest ze znacznym ryzykiem u pacjentów w podeszłym wieku.

Jak wskazują dostępne statystyki, aż do 15% hospitalizacji może być związanych z powikłaniami

polekowymi. W grupie pacjentów powyżej 65. roku życia ADR występują z częstością 50 przypadków na 1000 pacjentów leczonych na rok.

Przyczyną ponad 30% ADR są błędy popełniane zarówno przez lekarzy (przepisanie niewłaściwego leku, brak monitorowania terapii), jak i pacjentów (brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych).

Najczęstsze działania niepożądane, które są przyczyną hospitalizacji, przedstawiono w tabeli 5.

Istotny czynnik, który może ograniczyć skuteczność stosowanej farmakoterapii i zwiększyć jej toksyczność, stanowią niekorzystne interakcje leków. Jak już wspomniano, pacjenci w podeszłym wieku są powszechnie leczeni przy użyciu polifarmakoterapii. Pacjenci w wieku 65–69 lat otrzymują 14 preskrypcji rocznie, natomiast w wieku 80–84 lat 18 preskrypcji rocznie, co w oczywisty sposób przyczynia się do zwiększenia zagrożenia wynikającego z niekorzystnych interakcji leków.

Czynnikiem, który zwiększa ryzyko wystąpienia ADR u pacjentów w podeszłym wieku, jest brak zdyscyplinowania w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Statystyki wskazują, że ponad 40% pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia nie stosuje leków zgodnie ze wskazaniami. Niejednokrotnie dochodzi do pominięcia dawki leku lub zażycia jego podwójnej ilości. Stąd też wskazanie,

**Tabela 3.** Zmiany farmakokinetyki leków występujące u pacjentów powyżej 65. roku życia

Proces farmakokinetyczny	Konsekwencje kliniczne
<b>wchłanianie</b> – wzrost pH soku żołądkowego, zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego, zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego, zmniejszenie powierzchni wchłaniania, zmniejszenie przepływu przez przewód pokarmowy	zmniejszenie wchłaniania leków absorbowanych w środowisku kwaśnym, np. NLPZ, klorazepatu, itronazolu, hydroksyzyny, soli żelaza
<b>dystrybucja</b> – zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, zwiększenie objętości dystrybucji (Vd) leków lipofilnych, zmniejszenie Vd leków hydrofilnych, zmniejszenie objętości wody całkowitej oraz przemieszczenie wody wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zmniejszenie stężenia albumin o mniej więcej 10–20%, zmniejszenie perfuzji tkankowej	zwiększenie stężenia frakcji wolnej leku, co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do leków silnie wiążących się z białkami krwi, np. doustnych antykoagulantów, leków przeciwcukrzycowych, NLPZ; w przypadku leków lipofilnych wzrost Vd powoduje ich magazynowanie w tkance tłuszczowej i przedłużenie działania leków
<b>metabolizm</b> – zmniejszenie przepływu wątrobowego o 20–40% oraz zmniejszenie masy wątroby; zmniejszenie aktywności enzymów uczestniczących w procesach I fazy metabolizmu leków – głównie utleniania	wydłużenie okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) leków aktywnie metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450; wzrost ryzyka interakcji farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem leków hamujących aktywność cytochromu P450; wzrost dostępności biologicznej leków podlegających efektowi pierwszego przejścia; brak zmian w procesach metabolicznych II powoduje, że należy referować stosowanie leków podlegających metabolizmowi w procesie sprzęgania
<b>wydalanie</b> – zmniejszenie masy nerek, zmniejszenie perfuzji nerek, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego i wchłaniania zwrotnego	dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania leków eliminowanych przez nerki, wzrasta ryzyko wystąpienia toksyczności stosowanej farmakoterapii

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Tabela 4. Najczęstsze interakcje lek–choroba występujące w farmakoterapii geriatrycznej

Schorzenie	Stosowane leki	Polekowe działania niepożądane
zaburzenia krzepliwości	warfaryna, acenokumarol, NLPZ, tiklopidyna, kłopidogrel	wzrost ryzyka krwawień
przerost gruczołu krokowego	leki antycholinergiczne, agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych	zatrzymanie moczu
trudności z opróżnianiem pęcherza moczowego	leki zwiotczające, leki cholinolityczne, leki przeciwhistaminowe I generacji, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki klasyczne, leki zmniejszające przekrwienie błon śluzowych, leki rozkurczowe o działaniu antycholinergicznym, np. butylobromek hioscyny, oksyfenonium, oksybutynina, tolterodyna	zatrzymanie moczu
upośledzenie funkcji nerek	aminoglikozydy, NLPZ	ostra niewydolność nerek
nietrzymanie moczu	leki antycholinergiczne, benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	zaostrzenie nietrzymania moczu
niewydolność serca	werapamil, dizopiramid	zaostrzenie przebiegu niewydolności serca
zaburzenia rytmu serca	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	nasilenie zaburzeń rytmu serca
nadciśnienie tętnicze	NLPZ, pseudoefedryna, fenylefryna	wzrost ciśnienia krwi
hipotonia ortostatyczna	leki hipotensyjne o działaniu wazodylatacyjnym, neuroleptyki klasyczne, diuretyki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lewodopa	zawroty głowy, omdlenia, wzrost ryzyka upadków
obturacyjne choroby układu oddechowego	benzodiazepiny, propranolol	upośledzenie czynności oddechowych
zaparcia	leki antycholinergiczne, antagoniści wapnia, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	działanie zapierające
choroba wrzodowa żołądka	NLPZ, bisfosfoniany, leki przeciwzakrzepowe	wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
hipokaliemia	digoksyna	wzrost toksyczności digoksyny
depresja	benzodiazepiny, leki $\beta$ -adrenolityczne penetrujące do OUN, leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym	zaostrzenie przebiegu depresji
demencja	leki antycholinergiczne, leki przeciwdrgawkowe, bromek oksyfenonium, barbiturany, lewodopa, benzodiazepiny	zwiększenie deficytów poznawczych, dezorientacja
choroba Parkinsona	neuroleptyki klasyczne, metoklopramid	nasilenie objawów
napady drgawkowe	kłozapina, chlorpromazyna, buropion, petydyna	obniżenie progu drgawkowego
cukrzyca	glikokortykosteroidy, diuretyki tiazydowe	hiperglikemia
wzrost ryzyka upadków	benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki o działaniu wazodylatacyjnym	zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja zwiększające ryzyko upadków
osteoporoza	glikokortykosteroidy	wzrost ryzyka złamań
jaskra	leki o działaniu cholinolitycznym	wzrost ciśnienia śródgałkowego
nadwaga	olanzapina, cyproheptadyna	wzrost apetytu, przyrost masy ciała
niedożywienie	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	pogorszenie apetytu

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

aby u pacjentów w podeszłym wieku nie stosować leków, które wywołują objawy z odstawienia w przypadku pominięcia dawki, oraz aby nie podawać leków o wąskim indeksie terapeutycznym, kiedy to zażycie podwójnej dawki może być przyczyną wystąpienia objawów toksycznych.

Innymi czynnikami, które mogą prowadzić do niedyscyplinowania w farmakoterapii, są upośledzona percepcja zaleceń lekarskich, brak dokładnie sprecyzowanego schematu dawkowania, a także przyczyny finansowe, które mogą uniemożliwić systematyczne stosowanie leczenia.

Do leków, których stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zalicza się: leki przeciwbólowe, leki psychotropowe, w tym stosowane jako koanalgetyki, leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy.

#### Leki psychotropowe

U pacjentów w podeszłym wieku leki psychotropowe są częstą przyczyną występowania działań niepożądanych.

Należy unikać w tej grupie pacjentów stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (*tricyclic antidepressants* – TCA), które mogą wywoływać cholinolityczne i sercowo-naczyniowe działania niepożądane. Zgodnie ze standardami leczenia depresji u pacjentów w podeszłym wieku preferowane w tej grupie chorych są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI), które także stosowane są jako koanalgetyki (wenlafaksy-

na, duloksetyna). Leki te charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do TCA oraz inhibitorów monoaminooksydazy (MAO), szczególnie w zakresie objawów cholinolitycznych oraz działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Podczas stosowania SSRI oraz SNRI mogą pojawić się zaburzenia funkcji seksualnych, przyrost masy ciała, zmniejszona reaktywność emocjonalna, a także objawy występujące w okresie odstawienia leków. U pacjentów niedyscyplinowanych należy unikać podawania SSRI o krótkim okresie półtrwania, które nie są metabolizowane do aktywnych metabolitów, np. paroksetyny, gdyż w przypadku pominięcia dawki mogą wystąpić objawy z odstawienia. Leki z grup SSRI oraz SNRI hamują aktywność transportera serotoniny, który odgrywa kluczową rolę w wychwycie zwrotnym serotoniny przez płytki krwi. Zablockowanie przez leki tego mechanizmu powoduje wyczerpanie zapasów serotoniny w płytkach krwi, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień (krwawienia z nosa, krwiaki, krwawienia z dróg rodnych, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Szacowana częstość tego zjawiska wynosi 1 przypadek na 1300 pacjentów przyjmujących SSRI. Ryzyko wystąpienia krwawienia znacznie wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących oprócz leków przeciwdepresyjnych NLPZ i/lub kwas acetylosalicylowy w dawkach kardiologicznych. Skorygowane ryzyko względne krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi 2,6 dla SSRI oraz 3,7 dla NLPZ stosowanych w monoterapii. W przypadku łącznego stosowania SSRI oraz NLPZ skorygowane ryzyko względne wzrasta do 15,6 w stosunku do grupy kontrolnej. Ryzyko to jest

**Tabela 5.** Polekowe działania niepożądane będące przyczyną hospitalizacji u pacjentów w podeszłym wieku

Ciężkie	Nieciężkie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra niewydolność nerek – często u pacjentów stosujących przewlekle NLPZ</li> <li>• zaburzenia gospodarki potasowej (hiperkaliemia, hipokaliemia) – często podczas stosowania politerapii z udziałem NLPZ</li> <li>• zatrucie glikozydami nasercowymi</li> <li>• migotanie przedsionków</li> <li>• częstoskurcz nadkomorowy</li> <li>• krwawienie z przewodu pokarmowego – jako konsekwencja stosowania NLPZ</li> <li>• zapalenie żołądka</li> <li>• biegunka</li> <li>• odwodnienie</li> <li>• hipoglikemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysypki skórne</li> <li>• kaszel</li> <li>• hiperglikemia</li> <li>• blok AV I stopnia</li> <li>• bóle głowy – w tym także będące konsekwencją nadużywania leków przeciwbólowych (tzw. polekowe bóle głowy)</li> </ul>

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.



jeszcze większe, jeżeli u pacjenta w podeszłym wieku istnieje konieczność jednoczesnego stosowania SSRI, NLPZ oraz doustnych antykoagulantów.

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych SSRI oraz SNRI może wystąpić także hiponatremia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiponatremii oprócz podeszłego wieku są także płeć żeńska, dieta niskosodowa oraz przyjmowanie leków wypłukujących sód z organizmu, np. diuretyków. Ryzyko wystąpienia hiponatremii jest największe w pierwszych tygodniach stosowania leków przeciwdepresyjnych. W szczególności u pacjentów geriatrycznych, u których doszło do hiponatremii, mogą pojawić się początkowo zaburzenia orientacji, a następnie stupor, śpiączka i drgawki. W skrajnych przypadkach może nastąpić zgon pacjenta wskutek wklonowania migdałków mózdzku.

U kobiet w podeszłym wieku przyjmujących SSRI lub SNRI opisywano zwiększenie stężenia prolaktyny z następczym wydzielaniem mleka, u mężczyzn z kolei może wystąpić ginekomastia. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest szczególnie duże u pacjentów przyjmujących jednocześnie SSRI lub SNRI i risperidon. U pacjentów w podeszłym wieku stosujących SSRI lub SNRI może dochodzić także do utraty masy kostnej. Powikłaniem stosowania SSRI lub SNRI w politerapii może być wystąpienie zespołu serotoninowego.

Ryzyko to jest szczególnie duże podczas łącznego stosowania SSRI lub SNRI z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym – tramadolem, nefopamem, tryptanami oraz fentanylem i pentazocyną. Ostrożność należy także zachować u pacjentów przyjmujących leki hamujące metabolizm wątrobowy leków w grupy SSRI i SNRI.

W populacji pacjentów geriatrycznych, gdy istnieje konieczność stosowania leków z grupy SSRI, należy unikać podawania fluoksetyny z uwagi na długi okres półtrwania metabolitów leku oraz znaczne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z wieloma lekami.

Problemem jest także stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku preparatów benzodiazepin. Leki te w większości ulegają metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymów cytochromu P450, a powstające metabolity wykazują efekt farmakologiczny podobny do efektu leku macierzystego.

Należy unikać benzodiazepin o długim okresie półtrwania (chlordiazepoksyd, diazepam, klorazepat, klonazepam, nitrazepam). Leki te ulegają kumulacji i mogą prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych w postaci splątania, upośledzenia pamięci,

zaburzeń równowagi, które w efekcie zwiększają ryzyko wystąpienia upadków i złamań.

W przypadku bezsenności polecane są niebenzodiazepinowe leki nasenne, a szczególnie pochodne imidazolopirydyny, np. zolpidem. Leki te w mniejszym stopniu niż benzodiazepiny zaburzają strukturę snu, wykazują słabszy efekt z odbicia i mniejszy potencjał uzależniający.

W przypadku konieczności podania leków z grupy benzodiazepin należy stosować je jak najkrócej, wybierając preparaty z krótszym okresem półtrwania, np. oksazepam, lorazepam.

Należy unikać stosowania leków przeciwhistaminowych, np. hydroksyzyny czy difenhydraminy, jako leków przeciwłękowych i nasennych ze względu na ich efekt antycholinergiczny.

#### **Leki stosowane w farmakoterapii bólu**

U pacjentów w podeszłym wieku należy unikać, jeżeli to możliwe, podawania NLPZ, które mogą być przyczyną wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, zaostrzenia przebiegu niewydolności krążenia, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Preferowanym lekiem przeciwbólowym w tej grupie pacjentów jest paracetamol.

W przypadku konieczności stosowania NLPZ należy unikać preparatów o długim okresie półtrwania, np. piroksykamu, oraz preparatów o przedłużonym działaniu z uwagi na ich długotrwały efekt blokujący syntezę prostaglandyn, które wykazują nie tylko efekt probólowy oraz prozapalny, ale odgrywają istotną rolę w homeostazie wielu narządów i tkanek. Należy unikać także selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 1 (*cyclooxygenase-1* – COX-1) (ketoprofen, indometacyna, acemetacyna) z uwagi na znaczne ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek.

Nigdy nie należy stosować jednocześnie dwóch NLPZ, gdyż nie powoduje to synergicznego efektu terapeutycznego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (gastrotoksyczność, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wchodzi w niekorzystne interakcje z wieloma grupami leków, w tym z lekami hipotensyjnymi i diuretykami, zmniejszając ich efekt terapeutyczny.

Z uwagi na znaczne powinowactwo do białek krwi nasilają działanie doustnych antykoagulantów oraz leków przeciwcukrzycowych.

Należy unikać stosowania inhibitorów COX-2 u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrych incydentów naczyniowych.

W przypadku konieczności stosowania NLPZ oraz współistnienia czynników ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego należy łącznie z NLPZ podawać leki z grupy inhibitorów pompy protonowej. Nie powinno się natomiast stosować NLPZ z antagonistami receptora H<sub>2</sub>, ponieważ nie zapobiegają one uszkodzeniu górnego odcinka przewodu pokarmowego przez NLPZ, natomiast maskują objawy tego uszkodzenia.

W przypadku konieczności stosowania NLPZ u pacjentów leczonych spironolaktonem nie można zapominać, że taka kombinacja leków zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Jest to związane z efektem działania spironolaktonu, który hamuje procesy włóknienia towarzyszące gojeniu uszkodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych przez NLPZ. U pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie rozpoczynać terapię analgetykami opioidowymi, tak aby nie doszło do wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN (sedacja), które mogą utrudnić dojście do skutecznej dawki analgetycznej. W tej grupie bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie petydyny.

#### **Leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego**

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków o działaniu wazodylatacyjnym, które w zależności od szybkości wchłaniania z przewodu pokarmowego mogą być przyczyną wystąpienia hipotonii ortostatycznej, co zwiększa ryzyko upadków u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku konieczności stosowania digoksyny zaleca się stosowanie terapii monitorowanej. U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłowym stężeniem kreatyniny klirens digoksyny może ulec redukcji nawet o 50%. Stąd też wynika zalecenie, aby rozpoczynać terapię od małych dawek, rzędu 0,125 mg/dobę, a następnie dostosowywać dawkę terapeutyczną na podstawie odpowiedzi organizmu oraz stężenia leku w surowicy.

Należy pamiętać, że u kobiet w podeszłym wieku z niewydolnością serca oraz upośledzoną czynnością lewej komory stosowanie digoksyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. U starszych mężczyzn z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą niż 45% nie należy przekraczać stężenia digoksyny powyżej 0,8 ng/ml, gdyż związane jest to ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku stosujących doustne antykoagulanty należy moni-

torować terapię przeciwzakrzepową oraz unikać interakcji z innymi lekami, które mogą prowadzić do nagłego zwiększenia wolnej frakcji leku przeciwzakrzepowego. Działanie opisanych leków może ulegać spotęgowaniu podczas jednoczesnego stosowania NLPZ.

W opisanych grupach pacjentów wskazana jest indywidualizowana terapia bólu, która powinna uwzględniać istotne cechy tych specyficznych grup pacjentów w celu zastosowania skutecznej analgezji przy równoczesnej redukcji ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

#### **Wybrane piśmiennictwo**

1. Asche C.V., McAdam-Marx C., Shane-McWhorter L. i wsp. Evaluation of adverse events of oral antihyperglycemic monotherapy experienced by a geriatric population in a real-world setting: a retrospective cohort analysis. *Drugs Aging* 2008; 25: 611-622.
2. Beers M.H., Ouslander J.G., Rollinger I. i wsp. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
3. Cung B., Dickman R.L. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1837-1844.
4. FDA. FDA Request Boxed Warnings on Older Class of Antipsychotic Drugs. Media Release: 16 Jun 2008. Dostępne na: URL: <http://www.fda.gov>.
5. Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E. i wsp. Updating the Bers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.
6. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R. i wsp. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-1115.
7. Hanlon J.T., Pieper C.F., Hajjar E.R. i wsp. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 511-515.
8. Hilmer S.N., Mager D.E., Simonsick E.M. i wsp. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 161: 781-787.
9. Kostka-Trąbka E., Woroń J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
10. Olsen G.C., Tindall W.N., Clasen M.E. *Geriatric pharmacotherapy*. American Pharmacist Association, Washington 2007.
11. Sussman N. Somatyczne działania niepożądane leków z grupy SSRI i SNRI. *Psychiatria po Dyplomie* 2008; 3: 54-58.
12. Woroń J. *Farmakoterapia bólu u pacjentów w podeszłym wieku*. *Ból* 2007; 8: 44.

*Przedruk z „Farmakoterapia bólu”, Termedia, Poznań 2014*