

## Polipragmazja jako czynnik ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów w wieku starszym

*Polypharmacy as a risk factor of neuropsychological disorders in elderly patients*

Leszek Spandel<sup>1</sup>, Jadwiga Joško-Ochojska<sup>1</sup>, Agnieszka Batko-Szwaczka<sup>2</sup>

### STRESZCZENIE

W pracy omówiono znaczenie polipragmazji jako rosnącego problemu współczesnej medycyny.

Problem ten najbardziej dostrzegalny jest w populacji starszej, która ze względu na zmiany w strukturze społeczeństwa staje się jedną z najczęściej spotykanych

w gabinecie lekarza rodzinnego grup pacjentów. Statystycznie każdy pacjent powyżej 65. roku życia przyjmuje od czterech do ośmiu leków jednocześnie. Efekty uboczne produktów leczniczych są odpowiedzialne za ponad 20% hospitalizacji seniorów, z których do 7% prowadzi pośrednio lub bezpośrednio do zgonu. W artykule mówiono profil działań niepożądanych oraz interakcje między lekami używanymi w polifarmakoterapii, które stanowią znaczące wyzwanie w terapii osób starszych. Kryteria takie jak Beers, STOPP/START czy lista leków Priscus zostały opracowane w celu ułatwienia lekarzom przepisywania pacjentom optymalnej, bezpiecznej farmakoterapii. Nie wyczerpują one jednak wszystkich trudności związanych z leczeniem osób starszych. W tym artykule przedstawione zostały najistotniejsze zasady oraz specyfika farmakoterapii u osób starszych, m.in.: fizjologiczne zmiany metabolizmu związane z wiekiem, wielospecjalistyczny system ochrony zdrowia, gorsze stosowanie się do zaleceń lekarskich, łatwy dostęp do leków OTC i suplementów oraz częste działania niepożądane leków.



Received 18.12.2015

Accepted 12.01.2016

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

1. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej
2. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Geriatrii

### KEYWORDS

- pharmacotherapy
- polypharmacy
- elderly

### SŁOWA KLUCZOWE

- farmakoterapia
- osoby starsze
- polipragmazja

### ABSTRACT

This article discusses the importance of polypharmacy as a growing problem in modern medicine.

This issue is most prominent in elderly population, which due to changes in the structure of society, is becoming one of the most common group of patients in a GP's office. Statistically, every patient over 65 years of age uses between 4 and 8 medications simultaneously. Adverse effects of medicinal products are responsible for over 20% of instances of hospitalization in elderly patients, out of which up to 7% lead directly or indirectly to

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Leszek Spandel

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej,  
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, Poland

phone: +48 608 205 759, email: leszekspandel@gmail.com

death. The paper discusses the adverse effects and interactions between multiple drugs which pose an increasing challenge when creating an individual therapy plan for elderly patients. Though guidelines for healthcare professionals such as Beers, STOPP/START criteria or Priscus list have been created in order to facilitate drug treatment and to help improve the safety of prescribing medications for older adults, they do not exhaust all the

possible difficulties encountered when dealing with elderly patients. This article presents the most important rules, specificity and challenges of polypharmacotherapy in elderly patients, including physiological metabolism changes in elderly patients, multispecialist healthcare system, lower compliance in senior patient population, easy access to OTC drugs and supplements, and common adverse effects.

Najczęstszym sposobem interwencji medycznej stosowanym w krajach rozwiniętych jest przepisywanie leków. Największym zaś konsumentem produktów leczniczych jest stale rosnąca grupa pacjentów w wieku starszym. Obecnie osoby starsze stanowią blisko 15% polskiego społeczeństwa, zażywają zaś ponad 30% wszystkich przepisywanych środków leczniczych (Orzechowska-Juzwenko 2006). Z przeprowadzonych badań epidemiologicznych wynika, że statystyczny pacjent powyżej 65. roku życia mieszkający w Polsce stosuje w codziennym schemacie leczenia średnio 7 leków, z czego 2 to leki nabywane bez recepty lekarskiej (OTC – *over the counter*) (Rajska-Neumann i wsp. 2012). Dane te nie odbiegają od tych pochodzących z innych krajów świata, gdzie średnia liczba leków przyjmowanych przez starszych chorych waha się w przedziale 4–8 (Maher i wsp. 2014).

Liczba zażywanych leków wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie we wczesnej starości, co jest konsekwencją pogarszającego się stanu zdrowia oraz zwiększającej się liczby dolegliwości somatycznych (Rajska-Neumann i wsp. 2012). Wielolekowość i wielochorobowość są ze sobą ściśle powiązane, gdyż wzrost liczby schorzeń wymusza stosowanie coraz większej liczby leków (Wieczorowska-Tobis i Rajska-Neumann 2010). Nie oznacza to jednak, że politerapia jest zawsze zjawiskiem niekorzystnym dla pacjenta. Wręcz przeciwnie, prawidłowo stosowana może przynieść wiele pożytku, np. dzięki zjawisku synergizmu pozwala zwiększyć skuteczność terapii bez jednoczesnego zwiększania działania toksycznego. Wymaga to jednak znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki stosowanych leków, dokładnej znajomości historii choroby pacjenta oraz uwzględnienia możliwych różnic osobniczych w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niepożądanych działań ubocznych. Często się jednak zdarza, zwłaszcza w populacji pacjentów geriatrycznych, że polifarmakoterapia przybiera charakter polipragmazji. Termin ten, w odróżnieniu od politerapii, oznacza nieracjonalne, nieuzasadnione medycznie podawanie większej liczby leków, co zamiast prowadzić do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii, sprzyja wystąpieniu niebezpiecznych interakcji między przyjmowanymi środkami

farmaceutycznymi – czasami groźnych dla zdrowia, a nawet życia chorego (Gryglewska i wsp. 2014; Biercewicz i wsp. 2012). Kliniknym skutkiem interakcji może być zniesienie, osłabienie bądź nasilenie działania równocześnie przyjmowanych leków, łącznie z pojawieniem się objawów toksycznych. Do wzajemnego oddziaływania i niekorzystnych interakcji może dochodzić nie tylko pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami, ale także pomiędzy lekami i preparatami ziołowymi, suplementami diety, składnikami pożywienia oraz używkami (Kostka-Trąbka i Woroń 2011). Ryzyko wystąpienia interakcji między przyjmowanymi środkami farmaceutycznymi jest tym wyższe, im więcej ich łącznie pacjent przyjmuje. Jak pokazują wyniki badań przeprowadzonych przez Fullona i Allena, przy dwóch jednocześnie zastosowanych lekach ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosi 13%, przy pięciu – 58%, natomiast przy 7 i więcej – 82% (Prybys i wsp. 2002). Mechanizmy interakcji nie zawsze są łatwe do przewidzenia, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu kilku, czy nawet kilkunastu leków. Dodatkowo u pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu z osobami młodszymi, ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych jest jeszcze zwiększone z powodu zmian fizjologicznych zachodzących w starzejącym się organizmie oraz patologicznych, związanych z obecnością licznych chorób współistniejących. Fizjologiczne starzenie się narządów pociąga za sobą zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków, czego skutkiem jest odmienna u ludzi starszych siła ich terapeutycznego działania (Woroń 2009).

Zjawisku polipragmazji z całą pewnością sprzyja wielospecjalistyczny model leczenia i brak koordynacji całego procesu leczniczego w odniesieniu do poszczególnych pacjentów geriatrycznych. Leczenie chorego prowadzone przez kilku specjalistów równoległe, nierzadko bez dokładnego wywiadu dotyczącego leków przepisanych przez innych specjalistów oraz często nietypowa symptomatologia działań niepożądanych u ludzi starszych sprawiają, że istnieje duże niebezpieczeństwo błędnego rozpoznania działania niepożądanego farmakoterapii jako dodatkowego schorzenia wymagającego włączenia kolejnego leku – zamiast odstawienia. W ten sposób może

**Tabela 1** Podstawowe zmiany fizjologiczne u osób starszych i ich wpływ na wybrane parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (Woroń 2009)**Table 1** Basic physiological changes in older patients and their impact on selected pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

Parametr farmakokinetyczny/farmakodynamiczny	Zmiany związane z wiekiem	Efekt farmakokinetyczny/farmakodynamiczny
Objętość dystrybucji	↑ tkanki tłuszczowej ↓ beztłuszczowej masy ciała ↓ wody całkowitej i płynu wewnątrzkomórkowego	↑ objętość dystrybucji leków lipofilnych (opóźniony efekt działania i ryzyko kumulacji) ↓ objętość dystrybucji leków hydrofilnych (skrócenie czasu działania i wzrost toksyczności)
Stopień wiązania leku z białkami	↓ albumin ↑ kwaśnej α-1 glikoproteiny	↑ wolnej frakcji leku o charakterze kwaśnym (nasilenie działania) ↓ wolnej frakcji leku o charakterze zasadowym (osłabienie działania)
Metabolizm wątrobowy	↓ przepływu krwi przez wątrobę (~30%) ↓ masy wątroby (~20-30%) ↓ aktywności enzymów I fazy	↓ klirensu wątrobowego ↑ $T_{1/2}$ ↑ akumulacji niezmetylizowanych leków
Nerkowa eliminacja	↓ przepływu krwi przez nerki ↓ filtracji kłębkowa (~30%) ↓ wydzielania kanalikowego ↓ reabsorpcji	↓ klirensu nerkowego ↑ $T_{1/2}$
Liczba neuronów i neuroprzekazników w OUN	↓	↑ działania leków hamujących OUN ↓ działania leków pobudzających OUN ↓ neuroprzekazników w OUN ↓ farmakokinetyki i farmakodynamiki leków u osób starszych
Wrażliwość receptorów β-adrenergicznych	↓	↓ działania β-adrenolityków ↓ działania β-adrenomimetyków ↑ ryzyka hipotonii ortostatycznej
Rezerwy homeostazy	↓	↑ ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych

↓ = spadek, ↑ = wzrost

zostać uruchomione błędne koło ordynacji lekarskiej (tzw. kaskada lekowa, z ang. *the prescribing cascade*) polegające na leczeniu działań niepożądanych powstałych w wyniku uprzednio zastosowanego leczenia (Wieczorowska-Tobis i Rajewska-Neumann 2010; Gryglewska i wsp. 2014).

Za polipragmazję odpowiedzialni są nie tylko lekarze i obecny system opieki zdrowotnej, ale w dużej mierze także sami pacjenci. Nieracjonalnemu przyjmowaniu dużej ilości leków z pewnością sprzyja:

- samoleczenie, prowadzone bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą;
- brak współpracy pomiędzy lekarzem a pacjentem (tzw. *non-compliance*), z powodu niezrozumienia lub celowego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich;
- ignorowanie zawartych w ulotce leku informacji na temat przeciwwskazań, działań niepożądanych leków i potencjalnych interakcji;
- wszechobecna reklama leków nieuwzględniająca w swojej treści niebezpieczeństw wynikających z ich niewłaściwego stosowania;
- łatwy dostęp do leków, suplementów diety (sklepy spożywcze, stacje benzynowe).

Ponieważ zauważono, iż niewłaściwa farmakoterapia może prowadzić nie tylko do pogorszenia jakości życia, ale także do bardzo groźnych powikłań, a nawet zgonu, problemom farmakoterapii u pacjentów w wieku

podeszłym zaczęto poświęcać coraz więcej uwagi. W licznych badaniach wykazano, że skutki uboczne działania substancji leczniczych są przyczyną 10–30% hospitalizacji chorych w podeszłym wieku, z czego 6–7% stanowią powikłania o ciężkim przebiegu, prowadzące bezpośrednio lub pośrednio do zgonu. Szacuje się, że nawet połowie tych hospitalizacji można by zapobiec (Zelger i wsp. 2014; Nivya i wsp. 2015). Nie bez znaczenia są także aspekty ekonomiczne i koszty związane z hospitalizacją tych pacjentów. Jak obliczono, w Wielkiej Brytanii z powodu powikłań polekowych leczenia szpitalnego wymaga rocznie ok. 250 tys. chorych, co kosztuje budżet państwa 637 mln funtów (Davies i wsp. 2009).

### Zmniejszanie ryzyka polipragmazji u pacjentów geriatrycznych

U osób starszych z powodu zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki leków oraz obniżonych rezerw homeostazy ryzyko wystąpienia powikłań polekowych jest kilkukrotnie większe w porównaniu z osobami młodszymi. W związku z powyższym w wielu krajach opracowano algorytmy postępowania i podjęto próby ich wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej. Mają one pomóc w optymalizacji farmakoterapii

pacjentów w wieku 65 lub więcej lat (Wieczorowska-Tobis i Rajewska-Neumann 2010; Zelger i wsp. 2014). Jednym z najbardziej znanych kryteriów są kryteria Beersa, określane też jako kryteria potencjalnej niepoprawności leczenia chorób osób starszych, niepozostających pod opieką paliatywną lub w hospicjach, umożliwiające wychwycenie możliwych błędów w farmakoterapii. Zaktualizowane ostatnio w 2015 roku, obejmują następujące zagadnienia:

- leki, które nie powinny być stosowane u starszych pacjentów bez względu na sytuację kliniczną (np. indometacyna, doksepina);
- leki, które nie powinny być stosowane u pacjentów z konkretnymi schorzeniami lub objawami (np. pseudoefedryna u chorych z nadciśnieniem);
- leki, których stosowanie u osób starszych wymaga szczególnej ostrożności;
- leki wymagające skorygowania dawki w zależności od stopnia wydolności nerek;
- przykłady dobrze udokumentowanych interakcji między lekami, szczególnie niebezpiecznych dla pacjentów w wieku podeszłym (Fick i wsp. 2015).

W Europie grupa ekspertów z dziedziny geriatricznej, farmakologii klinicznej, psychiatrii i medycyny rodzinnej stworzyła kryteria STOPP/START. Kryteria STOPP zostały zaktualizowane ostatnio w 2014 roku i obejmują 80 istotnych klinicznie przypadków niewłaściwej ordynacji leków osobom starszym, wliczając w to interakcje lek-lek, lek-choroba oraz dublujące się terapie. Leki zostały pogrupowane według układów, w obrębie których wykazują swoje działanie. Na kryteria START składają się 34 przypadki nieprawidłowego pomijania przez lekarzy potencjalnie korzystnych leków w określonych jednostkach chorobowych (O'Mahony i wsp. 2015).

Z kolei niemieccy lekarze opracowali listę Priscus, w której zebrane zostały wskazówki, których leków należy unikać podczas prowadzenia farmakoterapii u starszych pacjentów, których nie należy łączyć oraz w przypadku jakich chorób należy modyfikować dawkowanie. Lista uwzględnia także badania laboratoryjne, jakie należy zlecać w przypadku konieczności przepisania leku z listy (Holt i wsp. 2010). W Polsce podobna lista leków potencjalnie szkodliwych dla osób starszych, która uwzględniałaby specyfikę wykorzystywanych w naszym kraju leków oraz odmienną charakterystykę populacji, jak do tej pory nie została opracowana.

Należy pamiętać, że ww. listy oraz wytyczne są jedynie narzędziami pomagającymi uniknąć nieprawidłowości w leczeniu starszych pacjentów, zaś ostateczna decyzja co do wyboru farmakoterapii zawsze należy do klinicysty, który musi uwzględniać wiele czynników determinujących stan zdrowia chorego, m.in. współistniejące schorzenia, stan socjalny i psychiczny danego pacjenta, jego zdolność do przestrzegania zaleceń, stopień samodzielności w codziennym funkcjonowaniu, a także dostępność zleconych leków.

## Polekowe zaburzenia neuropsychiatryczne

Jednymi z najczęściej stwierdzanych powikłań polekowych u pacjentów geriatrycznych są zaburzenia OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Stanowią one ok. 30% wszystkich zgłaszanych działań niepożądanych. Najczęściej obserwowane w tej populacji chorych polekowe epizody neuropsychiatryczne obejmują: bezsenność, nadmierną senność, obniżenie nastroju, stany lękowe, depresję, delirium, agitację oraz zaburzenia pamięci (Parker 2012). Niejednokrotnie zdarza się, że obserwowane objawy są mylnie interpretowane jako przejaw starości lub traktowane jako charakterystyczne dla przebiegu chorób w podeszłym wieku. W takim przypadku niewłaściwe rozpoznanie bardzo łatwo może uruchomić wspomnianą już kaskadę przepisywania kolejnych substancji leczniczych.

Wywołać lub zaostrzyć już istniejące zaburzenia psychiczne u pacjentów w podeszłym wieku mogą nie tylko leki działające wybiórczo na OUN, ale również spora grupa leków niepsychotropowych, np. leki kardiologiczne, hormonalne, przeciwbólowe, przeciwhistaminowe, działające na przewód pokarmowy, antybiotyki, chemioterapeutyki, cytostatyki i wiele innych. Ich potencjalne właściwości propsychotyczne mogą wynikać zarówno ze swoistego, przekaźnikowego lub receptorowego działania na OUN, jak również z pośredniego wpływu na metabolizm mózgu poprzez regulację mechanizmów obwodowych (Parker 2012; Sobów 2010b).

## Niepożądane skutki stosowania leków benzodiazepinowych

Grupą leków, których stosowanie (zwłaszcza długotrwałe) u osób w podeszłym wieku stanowi duże zagrożenie i często bywa nieuzasadnione, są benzodiazepiny. Mimo dużego potencjału uzależniającego i licznych działań niepożądanych, takich jak: nadmierna senność i otumanienie w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji i pamięci, splątanie, spowolnienie psychomotoryczne, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia koordynacji ruchowej, zawroty głowy (związane ze zwiększonym ryzykiem upadków) oraz bóle głowy, są często stosowane w populacji pacjentów geriatrycznych. Wynika to z pewnością z ich dobrej tolerancji i natychmiastowej doraźnej skuteczności w sytuacjach stresowych, zaburzeniach depresyjnych czy bezsenności. Szacuje się, że przewlekłe stosowanie benzodiazepin może dotyczyć nawet 25% pacjentów powyżej 65. roku życia. Niepokojące jest, że w grupie seniorów często spotykano się z sytuacją przekraczania rekomendowanych dawek (Kurko i wsp. 2015).

Stosowanie nawet stosunkowo niewielkich dawek terapeutycznych, ale długotrwałe (miesiące, lata), również jest szkodliwe. Przy takim modelu przyjmowania benzodiazepin może wystąpić zespół uzależnienia od dawki

terapeutycznej. Często osoby cierpiące na ten zespół kontynuują zażywanie leków mimo ustąpienia przyczyny, dla której były przepisane. Próby odstawiania benzodiazepin przez takich pacjentów niejednokrotnie kończą się niepowodzeniem ze względu na objawy odstawienne. Pacjenci z zespołem uzależnienia od dawki terapeutycznej benzodiazepin często doświadczają objawów lękowych, ataków paniki, agorafobii, bezsenności, depresji oraz narastających symptomów psychosomatycznych – mimo ciągłego zażywania leków.

Benzodiazepiny najczęściej zlecane są osobom starszym przez lekarzy pierwszego kontaktu jako „terapia” nierozpoznanych zaburzeń psychicznych. Stosowane łącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, preparatami o silnym działaniu antyhistaminowym, niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi (np. walproinianami) powodują nasilenie działania sedatywnego, zaś w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, np. kłozapiną, olanzapiną, kwetiapiną, mogą wywołać zaburzenia świadomości (Sobów 2012; Sithamparanathan i wsp. 2012). Jak wskazują wyniki badań, w zdecydowanej większości benzodiazepiny mogłyby zostać zastąpione znacznie bezpieczniejszymi lekami przeciwdepresyjnymi (w przypadku zaburzeń depresyjnych, lękowych, psychosomatycznych) lub nasennymi (w przypadku bezsenności). Oprócz interakcji farmakodynamicznych pochodne benzodiazepiny mogą wchodzić również w liczne niekorzystne interakcje farmakokinetyczne. Większość z nich jest metabolizowana w wątrobie w procesie oksydacji głównie z udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C19. Inhibitory aktywności tych enzymów, np. antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna), fluorochinolony (cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybiczne (ketokonazol, flukonazol), leki blokujące kanał wapniowy (diltiazem, werapamil), leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna, imipramina) i wiele innych (omeprazol, ritonawir), powodują wzrost stężenia benzodiazepin w surowicy krwi, wydłużenie biologicznego okresu półtrwania i nasilenie ich działania depresyjnego na OUN. Z kolei pochodne kwasu walproinowego, wypierając niektóre benzodiazepiny z połączeń z białkami (np. diazepam, lorazepam) i zwiększając ilość wolnej frakcji leku, mogą wywołać u starszych pacjentów ostre zaburzenia świadomości. Ponadto wraz z wiekiem procesy 1. fazy biotransformacji (zwłaszcza utleniania) ulegają samostannie upośledzeniu, co jeszcze bardziej zwiększa ryzyko wystąpienia objawów toksyczności po zastosowaniu standardowych dawek (Kostka-Trąbka i Woron 2011; Sobów 2010b; Rang i wsp. 2014).

### Niepożądane skutki stosowania leków przeciwbólowych

Nieracjonalna farmakoterapia bólu, niejednokrotnie opierająca się na konieczności kojarzenia ze sobą kilku

leków równocześnie (np. u chorych z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi w przebiegu choroby nowotworowej), również może przyczynić się do pogorszenia stanu psychicznego u pacjentów geriatrycznych. Wydłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych przewlekle z powodu zespołów bólowych (np. z powodu chorób nowotworowych) wymaga stworzenia indywidualnej, optymalnej, długotrwałej terapii przeciwbólowej, która pozwoli na uzyskanie dobrego komfortu życia przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych intensywnej terapii (Portenoy i Lesage 1999). Kolejnym wyzwaniem jest zmiana charakterystyki populacji seniorów, która wymusza zmianę sposobu prowadzenia terapii bólu – często osoby w wieku 60–80 lat preferują wybór terapii pozwalającej im na zachowanie aktywnego stylu życia, nawet kosztem słabszej supresji bólu. Na kryteria wyboru właściwych leków przeciwbólowych u starszych pacjentów składają się: efektywność działania leku, czas od podania leku do pojawienia się efektów jego działania, profil działań niepożądanych, interakcje z innymi lekami, dostępność środków w danym regionie oraz możliwość nadużycia leku w celach nieterapeutycznych (Pergolizzi i wsp. 2008). Często zapomina się (zwłaszcza w podstawowej opiece zdrowotnej, gdzie zapisywana jest większość opioidów) o neurotoksyczności opioidowych leków przeciwbólowych i stosuje zbyt wysokie dawki bądź niewłaściwie dobiera leki – nieodpowiednio dla danych mechanizmów powstawania bólu. Ryzyko wystąpienia polekowych zaburzeń neuropsychiatrycznych w wypadku leków działających na receptory opioidowe (morfina, pentazocyna, fentanyl, buprenorfina) jest szczególnie duże w przypadku osób starszych odwołanych, z upośledzoną funkcją nerek, potrzebą zwiększenia dawki ze względu na zjawisko hiperalgezji indukowanej opioidami oraz z szybkim rozwojem tolerancji (Zylicz i Mercadante 2010). Działania niepożądane, takie jak: senność, apatia, depresja, upośledzenie czynności poznawczych i psychomotorycznych oraz reakcje nadmiernej pobudliwości (stany majaczeniowe, halucynacje, mioklonie i hiperalgezja), najprawdopodobniej spowodowane są wzrostem poziomu dopaminy w obszarach mózgu (jądro półleżące prążkowia) odpowiedzialnych za motywację i regulację nastroju (Gutstein i Akil 2007). U chorych z objawami neurotoksyczności należy rozważyć zmniejszenie dawki opioidu i w razie konieczności dokonać niepełnej rotacji, która polega na obniżeniu dawki pierwszego opioidu i dodaniu drugiego opioidu z tej grupy. Najkorzystniejsze jest połączenie opioidu lipofilnego z hydrofilnym ze względu na odmienną dystrybucję tych leków w organizmie (np. fentanyl–morfina, buprenorfina–morfina, metadon–morfina). Dostępne w literaturze są również interesujące dane dotyczące kombinacji morfiny i oksykodonu (Zylicz i Mercadante 2010). Nie zaleca się kojarzenia silnych opioidów, takich jak morfina, fentanyl, metadon, z opioidami z II szczebla drabiny analgetycznej WHO (World Health Organisation)

(kodeina, dihydrokodeina, tramadol). Leki te, z uwagi na ich efekt pułapowy, mogą ograniczać skuteczność silnych opioidów, dla których nie istnieje pojęcie dawki maksymalnej, powyżej której nie obserwujemy przyrostu efektu analgetycznego (Woroń i wsp. 2012a). Problem łączenia ze sobą silnych leków opioidowych budził do niedawna spore kontrowersje, jednak według obecnego stanu wiedzy, łączenie takie jest jak najbardziej uzasadnione. Wynika to z heterogenności receptorów opioidowych oraz różnic w profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym poszczególnych opioidów.

### Niepożądane skutki stosowania leków antycholinergicznyc

Przykładem polipragmazji, często spotykanym u pacjentów w wieku podeszłym, jest łączenie ze sobą kilku leków o właściwościach antycholinergicznyc. Nadmierna blokada cholinergicznyc receptorów muskarynowyc może wywołać u starszyc pacjentów takie działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak: pobudzenie, niepokój, ataksja, zaburzenia orientacji i mowy, stany majaczeniowe, splątanie, omamy, senność, a nawet śpiączka (Strzelecki 2010). Liczbę leków wykazujących działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów cholinergicznyc typu M szacuje się na ok. 500. Należą one do różnyc grup terapeutycznyc. Są wśród nich: leki przeciwpsychoetyczne (chlorpromazyna, promazyna, prometazyna, perfenazyna, kłozapina, kwetiapina, olanzapina), leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina, dezmipramina, doksepina, nortryptylina, mirtazapina, trazodon), leki przeciwłękowe (alprazolam, klorazepat, diazepam, temazepam). W dalszej kolejności należy wymienić leki przeciwparkinsonowskie o działaniu antycholinergicznym, jak biperiden, pridinol, triheksyfenidyl, które ze względu na niekorzystny wpływ na stan psychiczny pacjenta (zaburzenia świadomości, upośledzenie funkcji poznawczych, nasilenie objawów depresji i lękowyc) nie powinny być stosowane u chorych po 70. roku życia (Drożdżik 2015). Podobnym działaniem niepożądanym mogą cechować się stosowane w leczeniu padaczki iminostilbeny: karbamazepina i okskarbazepina. Karbamazepina jest silnym induktorem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9, a więc może osłabiać działanie wielu leków metabolizowanyc w wątrobie przy udziale tych izoenzymów (Kostka-Trąbka i Woroń 2011). Z kolei do grupy leków niepsychotropowyc o silnym działaniu cholinolitycznym, które mogą nasilać istniejące deficyty w zakresie funkcji poznawczych, wywołać zaburzenia świadomości lub indukować objawy psychotyczne i/lub depresyjne, należą m.in. leki rozkurczające mięśniówkę gładką zawierające alkaloidy pokrzyku lub skopolaminę, leki antyhistaminowe I generacji (prometazyna, klemastyna, hydroksyzyna, cyproheptadyna, ketotifen),

opioidy (kodeina, morfina, fentanyl), leki hamujące stany spastyczne mięśni szkieletowyc (baklofen, tizanidyna, tolperison), niektóre leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego (digoksyna, kaptopril, dizopiramid), antybiotyki i chemioterapeutyki (klindamycyna, fluorochinolony). Do tej grupy należą również, często błędnie stosowane u osób starszyc w zwieraczym nietrzymaniu moczu, syntetyczne związki o działaniu atropinopodobnym, takie jak oksybutynina i tolterodyna. Mając na uwadze skłonność pacjentów do samoleczenia się, warto pamiętać, iż wiele leków wykazujących właściwości antycholinergiczne można kupić bez recepty. Są to m.in. preparaty stosowane w objawach przeziębienia i grypy zawierające w składzie chlorfeniraminę, kodeinę, dekstrometorfan, środki lecznicze przeciwko chorobie lokomocyjnej (difenhydramina), przeciwuczuleniowe (cetyryzyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym także salicylany) oraz leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego (ranitydyna, famotodyna, loperamid, hioscyjamina) (Joško-Ochojska i Spandel 2014; Sobów 2006). Nasilenie działania antycholinergicznego może być wynikiem nie tylko interakcji farmakodynamicznyc (na zasadzie synergizmu addycyjnego), ale także farmakokinetycznyc, poprzez zahamowanie metabolizmu leków blokujących receptory muskarynowe. Silnymi inhibitorami metabolizmu są m.in. leki przeciwgrzybiczne (flukonazol, ketokonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna), antagoniści kanału wapniowego (werapamil, dilatiazem), leki przeciwarytmiczne (amiodaron), SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) (fluoksetyna) (Ziegler i Hein 2009).

### Zespół serotoninowy

Przykładem groźnego dla życia powikłania neuropsychiatrycznego mogącego być rezultatem niekorzystnyc interakcji lekowyc jest zespół serotoninowy. Powstaje on w wyniku wzmożonej transmisji serotoninericznej, zarówno w OUN, jak i neuronach obwodowyc na skutek kojarzenia ze sobą kilku leków zwiększających synaptyczną dostępność serotoniny (interakcja farmakodynamiczna) lub łączenia ich z lekami hamującymi metabolizm serotoniny (interakcja farmakokinetyczna). U młodszyc pacjentów zespół serotoninowy jest zwykle rezultatem umyślnego lub nieumyślnego przedawkowania leków nasilających przekąźnictwo serotoninericzne, natomiast u osób w wieku podeszłym, z powodu zwiększonej wrażliwości na leki i obniżonyc rezerw homeostazy, objawy zespołu serotoninowego mogą rozwijać się po zastosowaniu ww. leków w typowyc dawkach terapeutycznyc (Woroń i wsp. 2012b).

Substancje lecznicze zwiększające dostępność synaptyczną serotoniny należą do różnyc grup terapeutycznyc. Są to m.in.:

- leki przeciwdepresyjne:
  - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram,
  - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna, milnacipran,
  - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD): imipramina, klomipramina, amitryptylina,
  - inhibitory monoaminoooksydazy: moklobemid;
- opioidowe leki przeciwbólowe: tramadol, morfina, fentanyl, oksykodon;
- leki przeciwmigrenowe: dihydroergotamina, sumatryptan;
- leki przeciwwymiotne: ondansetron, metoklopramid;
- leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, kwas walproinowy;
- leki stosowane w chorobie Parkinsona: selegilina;
- prekursorzy serotoniny w dodatkach dietetycznych, odżywkach: L-tryptofan,
- 5-hydroksytryptofan;
- preparaty OTC: wyciągi z dziurawca, żeń-szenia, dekstrometorfan, chlorfeniramina (Śmiarowska 2015a; Alusik i wsp. 2014).

Z kolei przykłady leków wykazujących zdolność hamowania aktywności izoenzymów biorących udział w wątrobowym metabolizmie substancji nasilających przekąźnictwo serotoninergiczne (głównie CYP2D6 i CYP3A4) przedstawiono w tabeli 2 (Zieglmeier i Hein 2009).

**Tabela 2** Przykłady substancji leczniczych hamujących izoenzymy CYP2D6 i CYP3A4

**Table 2** Examples of inhibitors of CYP2D6 and CYP3A4

Inhibitory CYP2D6	Inhibitory CYP3A4
Amiodaron	Amiodaron
Celekoksyb	Ciprofloksacyna
Fluoksetyna	Diltiazem
Haloperidol	Erytromycyna
Klomipramina	Flukonazol
Kwas walproinowy	Ketokonazol
Metadon	Klarytromycyna
Moklobemid	Norfloksacyna
Paroksetyna	Paroksetyna
Ritonawir	Ritonawir
Terbinafina	Sok grejfrutowy

Cechą charakterystyczną zespołu serotoninowego jest wystąpienie triady objawów, obejmującej:

- zmianę stanu psychicznego: pobudzenie, niepokój psychoruchowy, lęk, przyspieszenie mowy, wzmożoną reaktywność na bodźce, zaburzenia świadomości (przymglenie, splątanie, majaczenie, śpiączka);
- nasilone objawy neurologiczne: wzrost napięcia mięśniowego, wzmożenie odruchów ścięgnistych, klonus indukowany (szczególnie w kończynach dolnych

- i gałkach ocznych), zaburzenia koordynacji ruchów, drżenie mięśniowe, mioklonie, dystonie;
- dysregulację wegetatywną: wzrost temperatury ciała (38–40°C, a w ciężkich zespołach >40°C), zlewne poty, wahania ciśnienia tętniczego, nudności i wymioty, biegunkę, tachykardię, ślinotok, rozszerzenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, przyspieszony oddech.
- Występowanie i nasilenie objawów zależy od stopnia zatrucia serotoniną (nie wszystkie objawy muszą być zawsze obecne). Zespół ten może mieć przebieg łagodny (często nierozpoznawany), umiarkowany lub ciężki (zagrożający życiu). W większości przypadków (70%) objawy zwykle ustępują samoistnie 24–48 godzin po odstawieniu leków nasilających przekąźnictwo serotoninergiczne.

W przypadku nieleczzonego zespołu serotoninowego dochodzi do rhabdmiolizy, mioglobinurii, niewydolności nerek, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, zespołu ostrej niewydolności oddechowej i zgonu (Woroń i wsp. 2012b; Śmiarowska 2015a; Alusik i wsp. 2014).

Zespół serotoninowy jest powikłaniem, któremu można zapobiegać, przede wszystkim unikając polipragmazji, czyli wystrzegając się niebezpiecznych kombinacji lekowych, które mogą potęgować działania niepożądane. W razie konieczności zastosowania politerapii z użyciem leków nasilających przekąźnictwo serotoninergiczne należy zebrać dokładny wywiad na temat obecnie zażywanych leków i uważnie obserwować, czy w stanie psychicznym i fizycznym pacjenta nie pojawiają się objawy mogące świadczyć o wystąpieniu tego zespołu. Pierwsze symptomy zespołu serotoninowego, takie jak dreszcze, wymioty, biegunka, podwyższona temperatura ciała, zmiany stanu psychicznego, są mało specyficzne, zwłaszcza u pacjentów geriatrycznych i błędnie zinterpretowane mogą uruchomić kaskadę przepisywania kolejnych substancji leczniczych (Krzymiński i wsp. 2010).

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

U osób leczonych z powodów psychiatrycznych polipragmazja może być także powodem wystąpienia bardzo groźnego powikłania polekowego, jakim jest złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *neuroleptic malignant syndrome*). Najczęściej wynika on z jednoczesnego podawaniu kilku leków przeciwpsychotycznych silnie blokujących receptory dopaminowe D2 lub zbyt szybkiego podawania dużych dawek leków pacjentom w ostrym okresie choroby. Opisywano także przypadki wystąpienia objawów przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny po skojarzeniu ze sobą leków blokujących receptory D2 z litem, karbamazepiną, kwasem walproinowym (potencjalizacja działania przeciwpsychotycznego) lub z lekami o silnym działaniu cholinolitycznym (np. TLPD). Należy także pamiętać, że ryzyko wystąpienia zespołu

neuroleptycznego zwiększają również leki o właściwościach neuroleptycznych niemające działania przeciwpsychotycznego, takie jak: metoklopramid, promazyne, prometazyne, tietylperazyne (Śmiarowska 2015b). Szczególną ostrożność należy także zachować u pacjentów cierpiących na otępienie z ciałami Lewy'ego oraz leczonych z powodu parkinsonizmu po odstawieniu L-Dopy lub agonistów receptorów dopaminowych (Wu i wsp. 2011). U około połowy chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego obserwuje się nadwrażliwość na klasyczne neuroleptyki (Baskys 2004). Stosowanie atypowych neuroleptyków jedynie zmniejsza, a nie eliminuje możliwości wystąpienia patologicznej reakcji. W obrazie klinicznym zespołu neuroleptycznego obserwujemy:

- zmianę stanu psychicznego: przymglenie, niepokój, lęk, pobudzenie, senność, osłupienie, mutyzm, majaczenie, śpiączkę; ze względu na to, że choroba rozwija się u chorych leczonych psychiatrycznie, objawy te bywają często pomijane lub niedoceniane;
- objawy nerwowo-mięśniowe: sztywność mięśniową o charakterze uogólnionym lub typu tzw. rury ołowianej, koła zębatego, szczękościsk, toniczne skurcze mięśni twarzy, mioklonie;
- objawy wegetatywne: hipertermia ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), tachykardia, labilne ciśnienie tętnicze krwi, nadmierna potliwość, ślinotok, nietrzymanie moczu i kału (Śmiarowska 2015b; Perry i Wilborn 2012).

Złośliwy zespół neuroleptyczny w odróżnieniu od zespołu serotoninowego rozwija się powoli, największe ryzyko występuje po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia (Perry i Wilborn 2012).

### Niepożądane skutki stosowania leków obniżających poziom sodu

Zaburzenia procesów poznawczych i uwagi u pacjentów w wieku podeszłym mogą być także konsekwencją nieracjonalnego kojarzenia ze sobą leków powodujących nadmierne wydalanie sodu z organizmu. Objawy hiponatremii (najczęstszego zaburzenia elektrolitowego występującego u pacjentów hospitalizowanych (George i wsp. 2008) zależą od stężenia jonów  $\text{Na}^+$  oraz od szybkości narastania zaburzenia ich stężenia. W łagodnej ( $\text{Na}^+$  130–134 mmol/l) i umiarkowanej ( $\text{Na}^+$  125–129 mmol/l) hiponatremii pacjenci z reguły skarżą się na zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty, niepokój, obserwuje się zaburzenia zachowania oraz koordynacji ruchowej.

Natomiast w ciężkiej hiponatremii ( $\text{Na}^+ < 125$  mmol/l) pojawiają się ciężkie objawy zaburzeń neurologicznych i psychicznych (zaburzenia świadomości z majaczeniem, drgawki, osłabienie odruchów, hipotermia, śpiączka) (Ostrowski 2015; Krysiak i Okopień 2014).

Spośród leków obniżających zawartość sodu w surowicy krwi należy wymienić:

- diuretyki;
- SSRI: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna;
- TLPD: imipramina, dezypramina, amitryptylina, kломipramina;
- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy;
- leki przeciwpsychotyczne I i II generacji: promazyne, perazyne, haloperidol, olanzapina, kwetiapina, risperidon;
- leki przeciwnowotworowe: cyklofosfamid, winkrystyna, winblastyna, ifosfamid;
- NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i opioidy;
- niektóre leki przeciwcukrzycowe (np. metformina) (Ramos-Levi i wsp. 2014).

Do zaburzeń poznawczych i uwagi z powodu hiponatremii bardzo często dochodzi u pacjentów leczonych psychiatrycznie, co może jeszcze bardziej utrudniać właściwe rozpoznanie i opóźniać wdrożenie właściwego leczenia.

### Podsumowanie

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania tego typu powikłaniom polekowym u starszych pacjentów jest przede wszystkim racjonalna farmakoterapia dostosowana do wieku i stanu klinicznego pacjenta, unikanie podawania leków o nieznanym profilu bezpieczeństwa oraz ograniczenie liczby zapisywanych leków do najbardziej niezbędnych. Duże znaczenie w wyborze odpowiednich farmaceutyków wydają się mieć listy leków niewskazanych u osób starszych lub przy stosowaniu których zaleca się zwiększoną ostrożność (np. kryteria Beersa, STOPP/START, lista Priscus), jednakże nie mogą one zastąpić doświadczenia klinicysty, gdyż optymalna terapia dla pacjentów w starszym wieku musi być wysoko zindywidualizowana. W minimalizowaniu ryzyka terapii bardzo ważny jest również odpowiedni nadzór nad jej bezpieczeństwem. Istotną rolę mogą tutaj odgrywać farmaceuci kliniczni, m.in. poprzez analizowanie i identyfikację czynników będących przyczyną potencjalnej polipragmazji. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving

humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.



Authors' contributions / Wkład autorów: LS – basic conceptual work, preparation of the article, literature search / zasadniczy wkład w koncepcję, projekt i przygotowanie pracy, zebranie piśmiennictwa; JJ-O – critical reviewing, acceptance of the final manuscript version / krytyczne zrecenzowanie pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; AB-Sz – critical reviewing, acceptance of the final manuscript version / krytyczne zrecenzowanie pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

## References / Piśmiennictwo

- Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35 (4): 265–73.
- Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 11: 16–22.
- Biercewicz M, Szrajda J, Haor B, Kędziora-Kornatowska K. Polipragmazja istotnym zagadnieniem w opiece nad pacjentem w wieku podeszłym. *Problemy Pielęgniarstwa* 2012; 20 (1): 102–105.
- Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE.* 2009; 4 (2): e4439.
- Drożdżik M. Zespół antycholinergiczny. W: *Interakcje leków w neurologii.* Białecka M, Sławek J (red.), Via Medica, Gdańsk 2015; 386–390.
- Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, i wsp. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (11): 2227–46.
- George Liamis MD, Haralampos Milionis MD, Moses Elisaf MD. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 52: 144–153.
- Gryglewska B, Woron J, Dzieża A, Grodzicki T. Polipragmazja i politerapia w starszym wieku – czy można ją ograniczyć? *Medycyna po Dyplomie* 2014; 23 (4): 18–26.
- Gutstein HB, Akil H. Opioidowe leki przeciwbólne. W: *Farmakologia Goodmana & Gilmana.* Buczek W, Krzeminski T, Czuczwar S. (red.), Czelej, Lublin 2007; 573–622.
- Holt S, Sven Schmieidl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (31–32): 543–551.
- Joško-Ochojska J, Spandel L. Polekowe zaburzenia psychiczne u pacjentów w wieku podeszłym. *Psychogeriatrics Polska* 2014; 11 (3): 79–88.
- Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL, Warszawa 2011.
- Krysiak R, Okopień B. Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. *Przegląd Lekarski* 2014; 71 (5): 277–285.
- Krzywiński S, Piotrowska E, Czekaj M. Zespół serotoninowy – opis przypadku z odniesieniem do przypadków z piśmiennictwa. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2010; 19 (4): 299–303.
- Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, i wsp. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *J. Eur Psychiatry* 2015; 30 (8): 1037–1047.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57–65.
- Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions – a pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015; 23 (1): 1–8.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015; 44 (2): 213–8.
- Orzechowska-Juzwenko K. Farmakoterapia u osób w starszym wieku. W: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* Orzechowska-Juzwenko K. (red.), Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2006; 134–144.
- Ostrowski M. Stany nagłe związane z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych – postępowanie interwencyjne i dalsze leczenie. Część 4. Hiponatremia polekowa i zespoły hipoosmotyczne. *Medycyna Praktyczna* 2015; 4: 72–75.
- Parker C. Psychiatric effects of drugs for other disorders. *Medicine* 2012; 40 (12): 691–695.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8 (4): 287–313.
- Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24 (2): 155–62.
- Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353 (9165): 1695–1700.
- Prybys K, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice: Part 1: Overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep* 2002; 23: 145–153.
- Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K, Mossakowska M, Skalska A, Ślusarczyk P, Świech M, Grodzicki T. Farmakoterapia u osób starszych w Polsce. W: *Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.), Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012; 379–390.
- Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva Endocrinol.* 2014; 39 (1): 1–12.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang i Dale *Farmakologia, Mirowska-Guzel D, Członkowski A. (red.), Elsevier Urban&Parner, Wrocław 2014; 549–558.*
- Sithampanathan K, Sadera A, Leung L. Adverse effects of benzodiazepine use in elderly people: a meta-analysis. *Asian J Gerontol Geriatr* 2012; 7: 107–11.
- Sobów T. Wpływ leków na stan psychiczny chorych z chorobą Parkinsona i innymi zespołami parkinsonowskimi. W: *Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich.* Sobów T, Sławek J. (red.), Continuo, Wrocław 2006; 185–190.
- Sobów T. Niebezpieczeństwa polipragmazji w neurologii. *Postępy Nauk Medycznych* 2010; 6: 483–491. (a)
- Sobów T. Praktyczna psychogeriatrics: rozpoznawanie i postępowanie w zaburzeniach psychicznych u chorych w wieku podeszłym. Continuo, Wrocław 2010. (b)
- Sobów T. Benzodiazepiny u pacjentów w podeszłym wieku. *Medycyna Wiek Podeszłego* 2012; 2 (1): 1–6.
- Strzelecki D. Zespół antycholinergiczny. W: *Przewodnik Psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania.* Rabe-Jabłońska J. (red.), Via Medica, Gdańsk 2010; 32–35.

35. Śmiarowska M. Zespół serotoninowy. W: Interakcje leków w neurologii. Białecka M, Sławek J. (red.), Via Medica, Gdańsk 2015; 397–403. (a)
36. Śmiarowska M. Złośliwy zespół poneuroleptyczny. W: Interakcje leków w neurologii. Białecka M, Sławek J. (red.), Via Medica, Gdańsk 2015; 404–410. (b)
37. Wieczorowska-Tobis K, Rajska-Neumann A. Odmienności farmakoterapii geriatrycznej. W: Geriatria. Wybrane zagadnienia. Galus K. (red.), Urban&Partner, Wrocław 2010; 267–275.
38. Woron J. Niekorzystne interakcje leków w farmakoterapii geriatrycznej. *Terapia* 2009; 1 (220): 10–16
39. Woron J, Engel Z, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J. Skojarzona farmakoterapia bólu, czyli o zasadach racjonalnej politerapii bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; 6: 89–93. (a)
40. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Krzanowska K, Strzepak K. Zespół serotoninowy jako powikłanie polifarmakoterapii u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; 6: 176–181. (b)
41. Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease—a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33 (3): 301.
42. Zelger GI, Hanke F. Farmacja geriatryczna. W: Farmacja kliniczna. Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E i inni (red.), MedPharm Polska, Wrocław 2014; 381–392.
43. Zieglmeier M, Hein T. Interakcje leków. Zalecenia farmakologiczne. wyd. pol. P Niewiński (red.), MedPharm Polska, Wrocław 2009.
44. Zylicz Z, Mercadante S. Czy jest wystarczająco dużo dowodów, aby zalecać kojarzone stosowanie opioidów? Czy jeden plus jeden tworzy dwa czy może więcej? *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2010; 4, 3: 111–118.