

KRYTERIA POPRAWNOŚCI FARMAKOTERAPII GERIATRYCZNEJ W PRAKTYCE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE KRYTERIÓW 2019 AGS BEERS®, 2015 STOPP/ START I 2021 STOPPFALL:

JAK LECZYĆ, ŻEBY NAJMNIJ SZKODZIĆ?

w opracowaniu prof. dr hab. n. med. Barbary Bień¹ i dr n. med. Eweliny Łukaszyk²

¹ Klinika Geriatrii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; Instytut dla Zdrowej i Lepszej Starości; Konsultant Wojewódzki w dziedzinie geriatrii w woj. podlaskim;

² Poradnia Geriatryczna w SP ZOZ MSWiA im. Mariana Zyndrama-Kościałkowskiego w Białymstoku; Instytut dla Zdrowej i Lepszej Starości

w ramach projektu Fundacji Centrum Inicjatyw na Rzecz Społeczeństwa oraz Instytutu dla Zdrowej i Lepszej Starości we współpracy z Kliniką Geriatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pn. „**Audyt obywatelski leczenia farmakologicznego seniorów w Polsce**” realizowany z dotacji programu Aktywni Obywatele – Fundusz Krajowy finansowanego przez Islandię, Lichtenstein i Norwegię w ramach Funduszy EOG.

Konsultacja Naukowa Grupy Ekspertów Projektu:

1. **Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk**, członek Głównej Komisji Rewizyjnej Towarzystwa Internistów Polskich w latach 2016-2022; Członek Zarządu Głównego Towarzystwa Internistów Polskich w latach 2008-2016;
2. **Dr hab. Halina Doroszkiewicz**, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pielęgniarstwa geriatrycznego w woj. podlaskim; Klinika Geriatrii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
3. **Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas**, Konsultant Krajowy Medycyny Rodzinnej, Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
4. **Dr hab. n. med. Agnieszka Neumann-Podczaska**, Koordynator Ministerialnego Pilotażowego Programu Przeglądów Lekowych w Polsce, Absolwent Stypendium Fulbright Senior Award; Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
5. **Prof. zw. dr hab. Tadeusz Parnowski**, Prezes Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego, Członek Zespołu Medycznego Rady Języka Polskiego;
6. **Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Wieczorowska-Tobis**, Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, Kierownik Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej z Pracownią Geriatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; Członek Panelu Ekspertów Komisji Europejskiej ds. Efektywnego Inwestowania w Zdrowie.

Słowniczek

- **Farmakoterapia** – stosowanie leków, produktów leczniczych lub suplementów do leczenia chorób lub objawów;
- **Homeostaza** – stałość parametrów środowiska wewnętrznego (*pH krwi, parametry gazometryczne, ciśnienie tętnicze, poziom glukozy, elektrolitów, ciepłota ciała, i inne*) utrzymywana w zakresie wąskich wartości referencyjnych określonych w procesie ewolucji gatunku;
- **Kaskada lekowa** – przepisywanie kolejnego leku w celu eliminacji niepożądanego objawu lub dolegliwości wynikających z wcześniej zażywanego leku;
- **Pacjent geriatryczny** – osoba starsza, najczęściej w późnej starości, z wielonarządową patologią i deficytami funkcjonalnymi, często manifestująca zespół słabości/ kruchości (frailty), podatna na stres i ryzyko wielonarządowej niewydolności.
- **Potencjalnie Niewłaściwe Leki, PNL**, (*od ang. potentially inappropriate medications, PIM lub potentially inappropriate prescriptions, PIP*) – leki, których przepisywanie i/lub stosowanie, w tym samodzielnie (leki sprzedawane bez recepty, **Over-The-Counter, OTC**) przez osoby starsze, niesie wysokie ryzyko szkód i polekowych zdarzeń i działań niepożądanych przeważające oczekiwane korzyści;
- **Polipragmazja** – stosowanie co najmniej dwóch leków, z których przynajmniej jeden nie uwzględnia odrębności farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych organizmu, stosowany jest niewłaściwie, w tym w zbyt dużej rzadziej zbyt małej dawce, jest przeciwwskazany w określonych sytuacjach, wchodzi w niekorzystne interakcje z innym lekiem lub z chorobą pacjenta albo jest zbędny;
- **Różnica w starzeniu** – różnica określonego wykładnika starzenia między osobnikami należącymi to tej samej grupy wiekowej w jednym punkcie czasu;
- **Szkody zależne od leku** (*Medication-Related Harm, MRH*) – negatywne dla starzejącego się organizmu szkodliwe następstwa zarówno zbyt dużej liczby leków, jak i/lub doboru i rodzaju leków, dawkowania, a także sposobu zażywania leków i przestrzegania zaleceń. W tym pojęciu mieszczą się **niepożądane działania (zdarzenia) polekowe** (*szkodliwe, niezamierzone reakcje, które wynikają z błędnego stosowania leku, użycia off-label oraz reakcje będące konsekwencją zażywania leku niezgodnie z jego przeznaczeniem, jego nadużywaniem lub przedawkowaniem*), a także **polekowe zespoły jatrogenne**;
- **Wielolekowość** – arbitralnie przyjęta liczba **5-ciu lub więcej leków** lub suplementów przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta na dobę;
- **Wielolekowość ciężka** – arbitralnie przyjęta liczba **10-ciu lub więcej leków** lub suplementów przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta na dobę;

WPROWADZENIE

Badania Polsenior²¹ wskazują, że około **80% seniorów po 65 r. ż.** cierpi z powodu wielochorobowości i przyjmuje **średnio 4,2 leków przepisanych na receptę**. Ta liczba rośnie z wiekiem osiągając najwyższą wartość (5,97 leków) w grupie wiekowej 85-89 lat. 51% seniorów przyjmuje codziennie 5 lub więcej leków recepturowych, a 12% przyjmuje co najmniej 10 pozycji lekowych, co spełnia kryteria **ciężkiej wielolekowości**. Ponadto, wykazano, że **suplementy diety przyjmuje 32% polskich seniorów**. Narodowy Fundusz Zdrowia w swoim raporcie potwierdza rozmiar polipragmazji u osób w wieku 65 lat lub starszych².

Wybór bezpiecznej farmakoterapii jest zadaniem każdego lekarza, zwłaszcza specjalistów. Rycina 1. ilustruje złożoność problemów pacjenta geriatrycznego z potrzebą interwencji wielu specjalistów oraz dobrej komunikacji i współpracy z pacjentem

Rycina 1. Uzasadnienie odrębności farmakoterapii geriatrycznej



Aby leczyć nie szkodzić powinniśmy zawsze uwzględniać leki przyjmowane z zalecenia innych lekarzy, a także zażywane przez pacjenta 'na własną rękę'. Nieprzestrzeganie tej zasady prowadzi do **wielolekowości i polipragmazji** i wynikających z tego szeroko pojętych **szkód zależnych od leków**, w tym upadków i ich skutków³.

Opierając się na dowodach naukowych kryteria poprawności terapii pomagają dobrać leki w sposób właściwy, by osiągać zamierzone cele terapeutyczne. Problem jednak polega na pogodzeniu wielu wytycznych leczenia poszczególnych chorób (np. leczenia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, migotania przedsionków, cukrzycy, POCHP, osteoporozy i

wielu innych) u jednego pacjenta z wieloma chorobami. Ponadto, przeglądy kilkuset wytycznych pokazują, że tylko nieliczne uwzględniają grupę ludzi najstarszych⁴. Najczęściej nie odpowiadają na problemy zdrowotne występujące u pacjentów geriatrycznych z najbardziej złożoną patologią i niestabilną homeostazą, chociaż w praktyce klinicznej najczęściej są właśnie u nich stosowane⁵. Aby chociaż częściowo pokonać te problemy i racjonalnie ograniczyć wielolekowość generowaną przez sumowanie i nakładanie się rekomendacji leczenia wielu chorób u jednego pacjenta, gremia gerontologiczne opracowują Kryteria Poprawnej Farmakoterapii Geriatrycznej, aktualizując okresowo wykazy **potencjalnie niewłaściwych leków (PNL)** dla osób starszych i adaptując je do wymogów narodowych.

Prezentowane Kryteria Farmakoterapii Geriatrycznej nie nakłaniają do łamania tradycyjnych standardów leczenia chorób a raczej ostrzegają przed przepisaniem osobie starszej potencjalnie niewłaściwej substancji sugerując zastosowanie względnie bezpieczniejszego zamiennika, co często nie oznacza redukcji liczby leków *per saldo*. Odstawiając jedne leki dopisujemy inne w związku z nierozpoznanym dotąd problemem. Podejście to cechuje geriatrów z uwagi na realizowany przez nich standard całościowej oceny geriatrycznej⁶. Mimo to, badania wskazują, że geriatrzy zmniejszają *per saldo* liczbę leków zalecanych pacjentowi⁷.

Opracowanie ma na celu dostarczyć praktycznych i racjonalnych wskazówek do optymalizacji farmakoterapii geriatrycznej wszystkim lekarzom praktykującym z seniorami, ponieważ w tej grupie wiekowej pacjentów najczęściej spotyka się ryzykowne i **potencjalnie niewłaściwe leki (PNL)**, w tym **potencjalnie niewłaściwe preskrypcje (PNP)**.

Pomysłodawcą **PNL** był doktor Mark Beers⁸, który jeszcze w latach 90-tych ub. wieku opracował kryteria uzasadniające włączenie leku do tej listy, by unikać niepożądanych skutków leczenia. Od tego czasu powstały kolejne aktualizacje, z których ostatnią datowaną na 2019 rok i afiliowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (*American Geriatrics Society, AGS*), jako AGS Beers Criteria[®]2019⁹ przedstawiamy w niniejszym opracowaniu.

Europejskim odpowiednikiem wykazu leków nieodpowiednich do stosowania w starości stały się irlandzkie kryteria **STOPP**, od nazwy **S**creening **T**ool of **O**lder **P**eople's **P**rescriptions, które są jednocześnie zintegrowane z narzędziem służącym do wykrywania potencjalnych pominięć w preskrypcji leków pacjentom w wieku starszym pn. **START**, czyli **S**creening **T**ool to **A**lert to **R**ight **T**reatment¹⁰. Ostatnia edycja **STOPP/START** kryteriów z 2015 roku została ujęta w niniejszym opracowaniu, ponieważ uzupełnia kryteria amerykańskie o specyfikę leków dostępnych w Europie. Porównanie **PNL** wg kryteriów Beers'a i/lub **STOPP** stosowanych przed hospitalizacją przez starszych pacjentów we Włoszech pokazało, że aż 75% pacjentów stosowało **PNL** (34% wg obu list, 25% tylko wg listy Beers'a a 16% tylko z listy **STOPP**)¹¹. Przed rokiem opublikowano kolejne narzędzie pod nazwą **STOPPFall (S**creening

Tool of **Older Persons Prescriptions** in older adults with high **Fall risk**)¹², które ułatwia klinicyście wykrywać leki potencjalnie zwiększające ryzyko upadków u seniorów. Wyniki zostały włączone do niniejszego opracowania.

Poza wymienionymi można się kierować innymi analogicznymi wytycznymi, takimi jak lista FORTA¹³, czy PRISCUS, zwłaszcza że ta ostatnia lista jest dostępna polskiemu lekarzowi jako suplement podręcznika edytowanego w języku polskim¹⁴. Narzędziem zaproponowanym farmaceutom do oceny poprawności przepisywania leków jest indeks MAI skrót od **Medication Appropriateness Index** (¹⁵). Wymienione wyżej narzędzia posłużyły farmaceutom identyfikować i naprawiać (we współpracy z geriatrami i lekarzami rodzinnymi) potencjalnie niewłaściwe leczenie seniorów, w tym samoleczenie się, w ramach unikalnego polskiego projektu „Of-Senior”^{16, 17}. Stanowi on zalecany na świecie przykład współpracy lekarzy z farmaceutami dla poprawy preskrypcji i stosowania leków przez osoby starsze¹⁸.

Kryteria Beers’a, STOPP i STOPPFall pomagają uniknąć przepisania **PNL**, uzasadnić jego odstawianie lub zamianę na lek bardziej bezpieczny. Gdy **PNL** jest niezbędny, to należy stosować go możliwie najkrócej, w odpowiednio dostosowanej dawce, monitorując możliwe działania niepożądane leku, by w razie ich wystąpienia lek odstawić. Tym niemniej, rekomendacje nie stanowią podstawy do penalizacji lekarzy nie przestrzegających zasad poprawnej preskrypcji.

Aby nie szkodzić osobie starszej przepisany przez siebie lekiem przestrzegajmy kryteriów Beers’a / STOPP i innych, które ostrzegają o potencjalnie niewłaściwych dla osób starszych lekach.

Jak w praktyce radzić sobie z farmakoterapią korzystając z Wytycznych o PNL?

- 1. Po zbadaniu pacjenta ustal listę diagnoz!*
- 2. Uporządkuj rozpoznania według ich potencjalnej wagi (nasilenie objawów) i potrzeb terapeutycznych;*
- 3. Skonfrontuj skuteczność dotychczasowego leczenia chorób na podstawie **pełnej!** listy leków stosowanych dotąd przez pacjenta (przegląd pełnej! listy leków z seniorem/opiekunem);*
- 4. Skonfrontuj stosowane przez pacjenta leki z listą START (potencjalnie pominięte leki);*
- 5. Zastanów się, czy (nowe) dolegliwości pacjenta (upadek, zasłabnięcie, anemizacja, splątanie, zatrzymanie moczu, pogorszenie pamięci, itd.) mogą być zależne od dotąd stosowanych leków;*
- 6. Na koniec dokonaj rewizji/ optymalizacji listy leków na podstawie listy PNL wyjaśniając pacjentowi konieczność wykreślenia niektórych leków (leki potencjalnie szkodliwe zbędne, obecnie niepotrzebne, duplikaty, suplementy!), zamiany leku na bardziej bezpieczny, uzasadnij dodanie leku, jeśli konieczne;*
- 7. Zrewiduj dawki zaleconych leków (starych i nowo dodanych) i określ czas ich stosowania;*
- 8. Zapisz, wyjaśnij i wręcz pacjentowi/ opiekunowi uzgodnioną i czytelną listę wszystkich leków do dalszego przyjmowania;*

9. *Poinformuj pacjenta/ opiekuna o możliwych objawach niepożądanych i poradź jak w razie ich wystąpienia ma sobie radzić (zmniejszyć dawkę? Odstawić lek?);*
10. *Wyznacz kontrolną wizytę w celu monitorowania efektów zalecanej terapii (możliwość dalszej optymalizacji leczenia) lub/i skieruj pacjenta do innego specjalisty z wyjaśnieniem celowości dalszego leczenia (lekarz rodzinny winien znać uzasadnienie zmiany leczenia!)*

W praktyce, tylko geriatra i/lub lekarz rodzinny integruje listy leków od różnych specjalistów. Tylko jak w ciągu kilku, a nawet kilkunastu minut przeznaczonych na pacjenta ma sprostać temu zadaniu? Kryteria Farmakoterapii Geriatrycznej to nie książka kucharska, w której odnajdziemy przepis na każde dzieło końcowe¹⁹.

JAK ZIDENTYFIKOWAĆ PACJENTA GERIATRYCZNEGO W CODZIENNEJ PRAKTYCE LEKARSKIEJ?

Pacjent geriatryczny, tj. spełniający kryteria podane w wykazie definicji na wstępie, to nie każda osoba po 65. roku życia. Cechuje go wysoka podatność na wszelkie zaburzenia i choroby wobec wyczerpującej się wydolności wielu narządów i wysokie ryzyko śmierci²⁰. Fenotypowo, pacjentem geriatrycznym jest osoba skarżąca się na wyczerpanie i osłabienie, która wykazuje upośledzenie mobilności, złożoną niesprawność, w tym poznawczą, znaczny ubytek masy mięśniowej niezależnie od masy tłuszczowej (niedożywienie białkowo-kaloryczne/ otyłość sarkopeniczna). W praktyce klinicznej pacjenta geriatrycznego można zidentyfikować za pomocą skali VES-13^a (≥ 3 punkty), po to, by poddać go całościowej ocenie geriatrycznej (COG) za pomocą baterii testów^b (testy dostępne on-line ze strony CMKP w Warszawie) i udokumentować w formie Karty COG (załącznik 11b do zarządzenia Prezesa NFZ)^c. Elementem procedury COG jest przegląd leków zarówno przed i po interwencji geriatrycznej.

W praktyce, doświadczony lekarz rozpozna pacjenta geriatrycznego już po kilku minutach bezpośredniego kontaktu, stwierdzając:

- *Wolny chód, niestabilny z wychyleniami lub szurający, drobiący krok, posługiwanie się pomocami do lokomocji, upadki w wywiadzie;*
- *Nieumiejętność podania daty, danych osobowych, własnego telefonu, adresu zamieszkania, zestawu przyjmowanych leków;*
- *Zaawansowany wiek powyżej 80 lat;*
- *Płaczliwość, wyrażanie lęku, trudność z wyrażeniem skarg („wszystko” dolega);*

^a Skala Ves-13 dostępna z portalu Medycyny Praktycznej: <https://www.mp.pl/geriatria/skale/131452,skala-ves-13>

^b Pomocnicze materiały szkoleniowe dla uczestników szkoleń z zakresu opieki geriatrycznej. B. Bień, K. Broczek (red.) CMKP 2013 https://geriatria.cmkp.edu.pl/docs/organizatorzy_materiały_pomocnicze_opracowane_przez_autorow_programow.pdf

^c Załącznik nr 11b do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r.

- Obecność opiekuna w czasie wizyty;

#

Heterogeniczność starszej populacji obliguje do indywidualnego podejścia terapeutycznego do każdego pacjenta, które uwzględnia profil jego dysfunkcji narządowych i złożonej niesprawności mentalnej, sensorycznej, fizycznej i społecznej.

STARZENIE A FARMAKOTERAPIA

Proces normalnego starzenia się jest osobniczo zmienny i prowadzi do ekstremalnego zróżnicowania fenotypowego obrazu starości osób należących do tej samej generacji (kohorty wiekowej). Z tego powodu starzenia biologicznego nie mierzymy wiekiem kalendarzowym a możliwym do określenia stopniem upośledzenia funkcji narządowych (serca, płuc, nerek, narządów sensorycznych, itp.), emocjonalnych (ryzyko depresji), poznawczych (ryzyko otępienia) i fizycznych (mobilność i wykonywanie czynności życia codziennego). Jak dotąd, brakuje jednego i uniwersalnego miernika poziomu zestarzenia się ustroju. Uważa się bowiem, że tempo i stopień biologicznego starzenia się zależy od biegu pięciu zintegrowanych ze sobą 'zegarów biologicznych': telomerowego, epigenetycznego, transkrypcyjnego, białkowego (proteomicznego) i metabolomicznego²¹. Gromadzenie się w ustroju wszechobecnych uszkodzeń prowadzących do niestabilności homeostazy zależy od wielu zmiennych, w tym genomu odziedziczonego po przodkach oraz zmian epigenetycznych, czyli mechanizmów kontroli aktywności genów.

Farmakoterapia ingeruje w proces starzenia, jednak nie zawsze w sposób pozytywny, gdy uzupełnia niedobory hormonalne lub witaminowe, optymalizuje funkcje narządowe, zwalcza infekcje i stany zapalne lub reguluje coraz mniej stabilną z wiekiem homeostazę. Farmakoterapia zwiększa również ryzyka wynikające ze stosowania leków, gdy przepisywanie leków nie uwzględnia odrębności farmakokinetyki leków w starości. Starzenie się obejmuje postępujące upośledzenie czynnościowej rezerwy wielu narządów, co łącznie ze skutkami chorób zależnych od wieku wpływa na odrębności farmakokinetyki farmakodynamiki leków w starości (Rycina 2.).

Rycina 2. Farmakokinetyka leków w starości



Skróty: GI: motoryka przewodu pokarmowego; Vd: przestrzeń dystrybucyjna; GFR: wskaźnik filtracji nerek

O ile na etapie wchłaniania leku w przewodzie pokarmowym skutki starzenia nie wywołują poważniejszych implikacji, to na etapie dystrybucji leków już tak. Leki dystrybuowane w zmniejszonej przestrzeni wodnej u osób starszych osiągają wyższe stężenie (ryzyko toksyczności), zwłaszcza w przypadku niskiego poziomu albumin buforujących stężenie aktywnej komponenty leku. U osób starszych z chorobami przewlekłymi i niedożywieniem stężenie albumin we krwi może być znacznie obniżone. Do leków w większym stopniu wiążących się z albuminami należy kwas walproinowy, warfaryna, neuroleptyki. Leki lipofilne dystrybuują się w tkance tłuszczowej, również w mózgu (sfingolipidy). Leki psychotropowe działają zatem znacznie dłużej niż u osoby młodszej.

U osób w podeszłym wieku klirens wątrobowy niektórych leków może być zmniejszony nawet o 30% upośledzając I fazę metabolizmu (zależną od układu cytochromowego CYP)²². Metabolizm II fazy (koniugacja) jest względnie dobrze zachowany u osób starszych²³. Niektóre leki (propranolol, amiodaron, werapamil, diltiazem, klopidogrel, antybiotyki makrolidowe, cyprofloksacyna, azolowe leki przeciwgrzybicze, omeprazol, cymetydyna, ranitydyna, leki przeciwdepresyjne, w tym citalopram i sertralina, a także sok z grejfruta, żurawinowy i żeń-szeń) hamują izoenzymy cytochromu P450, co prowadzi do spowolnienia ich metabolizmu. Inne substancje z kolei indukują układ cytochromowy (karbamazepina, etanol, fenytoina, fenobarbital). Kojarzenie leków przeciwstawnie działających na układ izoenzymów zależnych od cytochromu P450 jest błędem, ponieważ może opóźnić działanie jednego z nich na wiele tygodni, zwłaszcza przy interakcjach z dodatkowymi lekami²⁴.

Wreszcie, eliminacja leku przez nerki zmniejsza się z wiekiem wraz ze spadkiem wskaźnika filtracji kreatyniny (e-GFR) nawet o 50%. Obserwuje się to u około dwóch trzecich osób w

podeszłym wieku. Dodatkowo, czynniki zakłócające, jak nadciśnienie czy choroba wieńcowa serca, również odpowiadają za pogorszenie funkcji nerek. Pacjent z obniżonym klirensiem kreatyniny wykazuje upośledzone wydalanie leków z moczem, co zwiększa ryzyko kumulacji. Wyliczane szacunkowo wartości e-GFR za pomocą wzoru MDRD²⁵ nie uwzględniają masy ciała pacjenta (ważne dla osób starszych z nadwagą lub niedowagą)²⁶. Z tego powodu w uzasadnionych przypadkach lepiej posłużyć się wzorem Cockcrofta-Gaulta²⁷. Dodatkowo warto podkreślić, że dane dotyczące dawkowania leków zawarte w charakterystykach produktów leczniczych również opierają się o wzór Cockcrofta-Gaulta, co często znacząco zmienia bezpieczną dawkę stosowanego leku przy upośledzonej funkcji narządowej. Podsumowując, związane z wiekiem zmiany fizjologiczne i farmakokinetyczne, a także współwystępowanie przewlekłej choroby nerek, innych chorób współistniejących i polipragmazji będą komplikować terapię lekową u osób starszych.

Wraz z wiekiem zmienia się również farmakodynamika leków, czyli odpowiedź receptorów na lek (zmiany w powinowactwie do receptora, gęstości receptorów, odpowiedzi po receptorowej na poziomie komórki lub mechanizmów odpowiedzi homeostatycznej).²⁸. Osoby starsze często wykazują nadmierną reakcję na leki działające na mózg. W części wynika to z osłabienia funkcji mózgu, ale również z większej wrażliwości starszej osoby na benzodiazepiny, środki znieczulające i opioidy. Różnice farmakodynamiczne odnoszą się również do leków działających na układ sercowo-naczyniowy (leki beta-adrenergiczne). Inhibitory konwertazy angiotensyny nie wykazują różnic farmakodynamicznych zależnych od wieku. Odpowiedź na stosowanie dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego (amlodypina, lacydypina, felodypina) jest nieznacznie silniejsza u osób starszych, ale daje się zauważyć tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej i jest przemijająca. Badania diuretyków wykazały, że zmiany w działaniu moczopędnym i natriuretycznym obserwowane u osób podeszłym wieku są związane raczej ze zmianami farmakokinetycznymi i nie mają charakteru farmakodynamicznego. Brakuje spójnych dowodów dotyczących tego, czy pochodne sulfonilomocznika wykazują związane z wiekiem zmiany w działaniu farmakodynamicznym²⁸.

Rosnąca wraz z wiekiem chorobowość sprzyja **wielolekowości**, w tym **ciężkiej, polipragmazji, kaskadom lekowym i potencjalnie niewłaściwym preskrypcjom (PNP)**. Mogą one w organizmie człowieka powodować nieodwracalne **szkody zależne od leku i niepożądane reakcje lub zdarzenia**. Szkody te biorą się zarówno z nieodpowiedniego doboru i/lub dawkowania leków, ale również z zaburzonej w starości farmakodynamiki leków (zmieniona odpowiedź receptorowa organizmu na lek), interakcji zachodzących między określonymi lekami lub lekiem a chorobą/chorobami i zbędnego bądź duplikowanego leczenia.

Dobieranie zestawu leków zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym stanowi ogromne wyzwanie i zadanie dla lekarzy wszystkich specjalności praktykujących z **pacjentem geriatrycznym**.

Dobieranie właściwych leków dla starszego pacjenta opiera się na uwzględnieniu tzw. czynników kontekstowych, a zwłaszcza wieku, masy ciała (niedożywienie, otyłość), palenia papierosów (indukcja procesów zapalnych), a także możliwym polekowym zaburzeniu mikrobioty jelitowej (np. po inhibitorach pompy protonowej), interakcji lek-lek i lek-choroba (np. fluorochinolony lub leki antyarytmiczne i rysperydon lub zyprazydon – wydłużenie odstępu QT w EKG i ryzyko *Torsade de Pointes*) u określonego pacjenta.

WIELOLEKOWOŚĆ I SZKODY ZALEŻNE OD LEKÓW (*MEDICATION-RELATED HARM, MRH*)

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wprowadziła termin **MRH** zwracając uwagę na narastający problem zdrowia publicznego pod postacią wszelkich następstw wielolekowości, niewłaściwej preskrypcji, dawkowania leków i działań niepożądanych leczenia, w tym polekowych zespołów jatrogennych²⁹. WHO kreśli wizję i strategię zmniejszenia poważnych, ale możliwych do uniknięcia szkód związanych z lekami nawet o 50% w ciągu najbliższych pięciu lat na całym świecie. Nawołuje do wdrażania standardów i opartych o fakty wytycznych za pomocą narzędzi przyczyniających się do poprawy jakości opieki zdrowotnej.

Postuluje się, aby szkody zależne od leków stosowanych u osób starszych uważać za kolejny zespół geriatryczny³⁰. Podążając za tą propozycją, jatrogenny zespół geriatryczny zidentyfikowano w Polsce u pacjentów trafiających do oddziału geriatrycznego aż u 35,2% osób (średni wiek - 82,4 lat; średni liczba problemów wymagających farmakoterapii - 6,6; średnia liczba leków przyjmowanych przed hospitalizacją - 7,5, a po hospitalizacji - 6,2), a szkody zależne od leków okazały się główną przyczyną skierowania do szpitala³¹. Objawiały się one upadkami, zasłabnięciami, niedocukrzeniem i pogorszeniem funkcjonowania. Najczęściej obserwowano hipotonię polekową (19,3%), hipoglikemię polekową (13,3%), upadki powiązane ze stosowaniem benzodiazepin (6%), parkinsonizm polekowy (4,3%). Rzadziej występujące szkody polekowe związane były ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), amidaronem, i innymi. Co ciekawe, aż dwie trzecie zespołów polekowych współwystępowała ze sobą. Wśród niezależnych czynników ryzyka wszystkich zespołów jatrogennych dominowało: stosowanie klasycznych neuroleptyków

(OR^d 12), leków przeciwcukrzycowych (OR 7,7), benzodiazepin (OR 5,3), a także liczba współistniejących chorób i zaawansowanie wieku. Inne badania pokazując podobne wyniki dowodzą, że w co drugim przypadku można byłoby zapobiec hospitalizacji z powodu niewłaściwej preskrypcji³².

OKOLICZNOŚCI RYZYKA POLEKOWYCH SZKÓD ZDROWOTNYCH:

- hospitalizacja lub transferowanie chorego do innej placówki;
- złożone leczenie farmakologiczne
- wielolekowość, w tym przyjmowanie leków bez recepty z własnej inicjatywy;
- współistniejąca niewydolność nerek lub wątroby;
- nieprzestrzeganie zaleceń farmakoterapii geriatrycznej;
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich lub sprzeczności w zaleceniach;
- niedostateczne informowanie pacjenta o celowości przepisanej terapii;
- brak regularnych przeglądów stosowanych leków;
- niedostateczna komunikacja lekarza z pacjentem dotycząca celowości, okresu przyjmowania i dawkowania przepisanych leków, jak również możliwych działań niepożądanych;

Szkoda polekowa u osoby starszej jest wysoce prawdopodobna z wielu opisanych powodów. Zależy od zaawansowania biologicznego wieku pacjenta, rodzaju i dawki leku, współistniejących chorób, stanu odżywienia, a także charakterystyki farmakogenetycznej pacjenta³³.

KIERUJĄC SIĘ MAKSYMĄ DODAĆ ŻYCIA DO LAT A NIE LAT DO ŻYCIA INTENCJĄ WYTYCZNYCH JEST:

- nie pomijanie potencjalnie wskazanych leków pamiętając o poprawnej terapii chorób u osób starszych (kryteria START v. 2 w tabeli 7),
- unikanie lub zastępowanie PNL bezpieczniejszym zamiennikiem, o ile to konieczne,
- uwzględnianie odrębności farmakokinetycznych (wchłanianie, dystrybucja, metabolizowanie i wydalanie leków) i farmakodynamicznych (odpowieź receptorowa na lek) starego organizmu wpływających na wybór i dawkę leku (najczęściej zredukowaną),
- przedstawienie zasad depreskrypcji i optymalizacji farmakoterapii, w tym korzystnych lub niekorzystnych skojarzeń lekowych w określonych sytuacjach klinicznych (np. wybór selektywności β -adrenolityka w zależności od

^d OR, od *odds ratio*, określa stosunek szansy wystąpienia danego zdarzenia w danej grupie do wystąpienia tego samego zdarzenia w porównywanej grupie.

- współistniejących problemów, np. niewydolności serca i miażdżycy tętnic obwodowych i/lub POCHP),
- o przedstawienie przykładowych niekorzystnych i korzystnych interakcji lek-lek i lek-choroba. Przykład: nadciśnienie tętnicze i cukrzyca – zamiast tiazydów (działanie prodiabetogenne) zastosuj diuretyk tiazydopodobny (neutralność metaboliczna); oba typy leków tej grupy zwiększają reabsorpcję Ca^{2+} w nerkach, co jest korzystne w osteoporozie, często bez potrzeby suplementacji wapnia; tiazidy i tiazydopodobne diuretyki zmniejszają wydalanie kwasu moczowego (ryzyko dny) i nie działają w upośledzonej wydolności nerek, nie są wskazane w zastoinowej niewydolności serca.
 - o nakreślenie zasad współpracy lekarza z pacjentem/ opiekunem dla poprawy przestrzegania racjonalnych zaleceń terapeutycznych.

MOŻLIWE SKUTKI PNP³⁴:

- o brak oczekiwanej poprawy lub pogorszenie stanu klinicznego pacjenta;
- o wystąpienie nieoczekiwanych lub niepożądanych groźnych objawów powiązanych z przepisanyimi lekami pod postacią **jatrogenego zespołu polekowego**. Ten manifestuje się niespecyficznie, często z powodu nakładania się ze sobą kilku polekowych obrazów klinicznych (np. splątanie lub majaczenie i/lub pogorszenie pamięci i/lub zatrzymanie lub nietrzymanie moczu i/lub niedocukrzenie i/lub hipotonia ortostatyczna i/lub zespół serotonergiczny i/lub parkinsonizm, anemizacja, krwawienie z przewodu pokarmowego, zespół słabości i inne) i ich powikłań w postaci upadków, złamań, a nawet zgonu;
- o zbędne hospitalizacje i re-hospitalizacje;
- o trwałe pogorszenia stanu funkcjonalnego pacjentów;
- o wydłużenie okresu leczenia;
- o brak lub pogorszenie przestrzegania zaleceń lekarskich (*non-adherence*) lub współpracy z pacjentem (*non-compliance*);
- o generowanie niepotrzebnych kosztów.

WIELE OBJAWÓW - WIELE LEKÓW

Mamy świadomość, że seniorzy chcieliby mieć 'pigułkę' na każdą dolegliwość (ból, zaparcia, bezsenność, świąd skóry, osłabienie, zawroty głowy, itd.). Sprzyja to wielolekowości i kaskadom lekowym. Przykładem tej ostatniej są bóle narządu ruchu i tzw. „bezpieczne” niesteroidowe leki przeciwzapalne (zapewne inhibitory COX2, które są bezpieczniejsze w przypadku ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, ale mniej bezpieczne w chorobach

serca) z tzw. 'osłoną' inhibitorów pompy protonowej. Obie grupy leków są reklamowane w massmediach i dostępne bez recepty jako leki bezpieczne lub tzw. 'osłonowe' na żołądek. Teoretycznie są względnie bezpieczne u pacjentów bez chorób towarzyszących. Problem tkwi jednak nie tylko w stosowaniu tych leków, osobno lub w skojarzeniu, ale w interakcjach leku z innymi chorobami/ problemami zdrowotnymi (np. niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wywiad wrzodowy, osteoporoza, zanikowy nieżyt żołądka z zaburzeniami wchłaniania witaminy B12, żelaza, wapnia, niedożywienie białkowe, i inne), a także pozostałymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta.

Leczenie objawowe w geriatricii jest często usprawiedliwione i czasami konieczne dla poprawy jakości życia pacjenta. Tym niemniej, podawana dolegliwość może być elementem nierozpoznanej patologii lub polekowego zespołu jatrogennego. Uzasadnieniem postępowania objawowego jest pewność, że lek dotąd stosowany lub inne okoliczności nie generują owej dolegliwości.

Pamiętajmy! W przypadkach wielolekowości ważne są częste i regularne przeglądy leków we współpracy interdyscyplinarnej (geriatra, kardiolog, neurolog, psychiatra, lekarz rodzinny, farmaceuta, pacjent/ opiekun pacjenta), by kończyć/ redukować/ zamieniać stosowane dotąd terapie po racjonalnym przemyśleniu³⁵

Zanim przepisujemy lek/ suplement działający przeciw objawowi zastanówmy się nad możliwą przyczyną dolegliwości i postępowaniem nefarmakologicznym. Przykładów jest wiele.

- **Bezsenność** i pomoc w zasypianiu. Zakłócenie czasu trwania i ciągłości snu wpływa na ultrastrukturę komórkową, ekspresję genów, regulację apetytu, produkcję hormonów, czujność i funkcje nagrody³⁶. Przyczyny zaburzeń mogą być różne, jak zbyt wczesne lub późne układanie się do snu, zmiana cyklu snu z częstym podsypianiem w ciągu dnia, dolegliwości bólowe, lęk i zaburzony nastrój, zła higiena snu (hałas, światło, nieświeża pościel, niewywietrzona, zbyt zimna lub ciepła sypialnia, etc.), alkohol, długie narażenie oczu na ekrany TV lub komputera przed snem, a także leki pobudzające przyjmowane po południu lub wieczorem. Zanim zaproponujemy lek omówmy z pacjentem możliwe interwencje poza farmakologiczne, w tym możliwą muzykoterapię³⁷. Należy pamiętać o odstawieniu substancji pobudzających przed snem (piracetam, kofeina, teofilina, cardiamid, pseudoefedryna, guarana, żeńszeń, ale również magnez, itp.). Ostatnie doniesienia sugerują, że zaburzenia snu są powiązane z uszkodzeniem układu podkorowego mózgowia we wczesnych stadiach chorób neurodegeneracyjnych³⁸.
- **Zaparcia** a leki lub suplementy. Zamiast doradzać kolejną próbę z innym preparatem przeczyszczającym, upewnijmy się czy pacjent spożywa regularnie gotowane warzywa (zupy) i wypija dostateczną ilość płynów, tj. **około 30 ml/kg masy ciała**. Płyny to

również warunek niezbędny do zadziałania dodawanego do pokarmu błonnika lub otrąb. Spożywanie tych sproszkowanych substancji bez płynów przyczynia się do tworzenia kamieni kałowych i zalegania mas kałowych w jelicie, również w uchyłkach jelita. Pamiętajmy jednocześnie, że zaparcia mogą powodować leki neuroleptyczne, takie jak klozapina, tiorydazyna, opioidy (tramadol, morfina i inne), klonazepam, kodeina, antycholinergiczne leki rozkurczowe, antagoniści wapnia starej generacji jak werapamil, diuretyki, metylodopa, klonidyna, preparaty wapnia i zubożające kwas solny, w tym zawierające glin, a także nadużywanie loperamidu. Po wykluczeniu możliwych nieprawidłowości geriatry w pierwszej kolejności zalecają środki osmotycznie czynne, jak makrogle lub laktulozę.

- **Ból** – powszechna dolegliwość, którą zawsze próbujemy zwalczać lub zredukować po rozpoznaniu jego przyczyny. Dysponujemy wieloma lekami, ale starajmy się zawsze stosować zasadę ‘drabiny analgetycznej’. W przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów, radikulopatii, paracetamol stanowi dobry wybór na wstępie. Mimo swoich ograniczeń (niewydolność wątroby!) możemy bezpiecznie zwiększać jego dawkę u osoby starszej do 2 gramów na dobę (zazwyczaj dobra tolerancja). NLPZ zalecajmy ostrożnie (lista PIP!). Można je włączyć na krótko lub doraźnie ostrzegając pacjenta o możliwej wyższej ciśnienia tętniczego, zatrzymaniu płynów (obrzęki, duszność, ból wieńcowy), co generuje ryzyko kaskady lekowej. Takiego powikłania spodziewać się można zwłaszcza po inhibitorach cyklooksygenazy-2 (koksyby). U chorych z wywiadem choroby wrzodowej unikajmy tradycyjnych czyli nieselektywnych NLPZ. Preparaty stosowane miejscowo są dobrym wyborem. Pamiętajmy o poza farmakologicznym postępowaniu, takim jak kinezyterapia, ćwiczenia rozciągające, ortezy, pomocnicze środki lokomocyjne. Warto zaznaczyć, że gdy leki są faktycznie zażywane i nieskuteczne, a pacjent dalej zgłasza dolegliwości bólowe niespójnie („wszystko boli”) to warto pomyśleć o somatycznej masce depresji i po jej potwierdzeniu, podjęciu terapii p-depresyjnej.
- **Zgaga** – częsta i nieprecyzyjna dolegliwość wieku podeszłego, która wymaga dookreślenia. Warto zapytać pacjenta, czy rzeczywiście smak odbijanej treści jest kwaśny, czy gorzki (zarzucanie żółci do żołądka?). W tym drugim przypadku nie wymaga leczenia alkalinizującego - ilość komórek okładzinowych żołądka i produkcja kwasu solnego zmniejsza się z wiekiem. Zarzucanie treści dwunastniczej do żołądka i wyżej może być następstwem osłabienia perystaltyki i niegroźnej i powszechnej w starszym wieku przepukliny rozworu przełykowego przepony. Jest następstwem skracania się wysokości kręgosłupa, mniejszej masy mięśni przepony (sarkopenia), co sprzyja fizjologicznemu napieraniu zawartości jamy brzusznej na przeponę i pojawianie się refluksów. Poprawy można oczekiwać po lekach prokinetycznych (trimebutyna, iberogast), preparatach zawierających siarczan chondroityny i naturalny kwas hialuronowy (*Esoxx One*), zwłaszcza przy refluksie niekwaśnym. Jednocześnie należy unikać antagonistów receptora dopaminowego, takich jak

itopryd, czy metoklopramid (ryzyko parkinsonizmu polekowego). Warto zastanowić się, czy leki żółciotwórcze lub żółciopędne (m.in. poprawa motoryki jelit) nie byłyby lepszym wyborem, zwłaszcza w przypadku braku pęcherzyka żółciowego lub jego dysfunkcji.

- **Zawroty głowy i zaburzenia równowagi** - powszechne dolegliwości o złożonej etiopatogenezie, które o ile są poważne to wymagają diagnostyki kardiologicznej (próba ortostatyczna, ocena zaburzeń rytmu i przewodnictwa serca, ocena przepływów naczyniowych), laryngologicznej (zaburzenia pochodzenia błędnikowego), czy neurologicznej. Nie ma wiarygodnych dowodów, że tzw. leki naczyniowe lub nootropowe (winpocetyna, nicergolina, betahistydyna, piracetam) przynoszą poprawę (ryzyko zespołu podkradania w miażdżycy tętnic mózgowych?). Dolegliwości skłaniają bardziej do odstawiania aniżeli dopisywania leków, np. w przypadku polekowej hipotonii ortostatycznej i niewydolności układu autonomicznego w przebiegu starzenia, zwłaszcza w cukrzycy lub parkinsonizmie³⁹. Warto wówczas przypomnieć pacjentowi o zwiększeniu ilości wypijanych płynów, dosalaniu pokarmów, zakładaniu podkolanówek przeciw żyłakowych (kompresja żył) i ostrożnym pionizowaniu się.
- **Upośledzenie pamięci** jest częstą skargą podawaną przez starszych pacjentów. Uważa się, że może być związane ze spadkiem aktywności fizycznej⁴⁰. Dolegliwość ta w części wynika z normalnego starzenia (opóźnione przypominanie słów, zapominanie nazwisk, gorsza podzielność uwagi) lub łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*) pod warunkiem, że nie wpływa na wykonywanie złożonych czynności życia codziennego, jak prowadzenie finansów, zarządzanie własnymi lekami, czy obsługa aplikacji. Nasilenie podawanych skarg jest skutkiem obniżającej się z wiekiem rezerwy strukturalnej i czynnościowej mózgu zależnej od potencjału acetylocholiny w mózgu. Wykazano, że wiele powszechnie stosowanych leków, takich jak środki przeciwskurczowe, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwarytmiczne, przeciwhistaminowe, przeciwnadciśnieniowe, przeciw parkinsonizmowi, zmiotczające mięśnie szkieletowe, leki psychotropowe oraz większość leków stosowanych w leczeniu nietrzymania moczu (Tabela 1), ma działanie antycholinergiczne⁴¹, a zatem i upośledzające pamięć^{42,43}. W pierwszej kolejności należy je identyfikować i odstawiać/ zamieniać zamiast dodawać dodatkowo leki nootropowe, naczyniowe lub ziołowe stosowane bez silnych dowodów ich działania. [więcej informacji nt. cholinolityków w kolejnej sekcji]. Należy również pamiętać, że depresja wieku podeszłego może się przejawiać zaburzeniami koncentracji i skargami na gorszą pamięć. W przypadku wątpliwości i ryzyka ośpienia pacjenta należy poddać pogłębionej diagnostyce i obserwacji.

DEPRESKRYPCJA W WIELOLEKOWOŚCI

Mając świadomość ryzyka uzasadnionej wielolekowości, w tym ciężkiej (≥ 10), zwłaszcza w przypadku kumulacji standardów leczenia chorób i problemów zdrowotnych u starszej osoby z wielochorobowością, stajemy przed intelektualnym wyzwaniem racjonalnego doboru, w tym redukcji leków dla indywidualnego pacjenta zgodnie z maksymą „Im mniej tym lepiej”⁴⁴,⁴⁵.

Większość leków może być przerwanych jednocześnie bez objawów z odstawienia, jednak w przypadku niektórych obowiązuje stopniowe ich odstawianie. Dotyczy to zwłaszcza benzodiazepin, leków przeciwdrgawkowych⁴⁶, β -adrenalityków⁴⁷, antydepresantów, w tym selektywnych blokerów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ryzyko zespołu serotoninowego)⁴⁸, a także preparatów lewodopy (ryzyko zespołu neuroleptycznego)⁴⁹.

W DEPRESKRYPCJI OBOWIĄZUJĄ ZASADY:

1. zasada ważenia potencjalnego **ryzyka i korzyści** ze stosowania leku⁵⁰. O ile przesłanka ta jest oczywista w przypadku duplikatów pod różnymi nazwami handlowymi lub podobnych w działaniu klas leków (np. I-ACE i sartan lub furosemid i tiazyd), to w przypadku niektórych skojarzeń może budzić wątpliwości. Przykładem jest ryzyko hiperkaliemii (antagonista aldosteronu lub jego receptora i potas lub/i I-ACE) w przypadku hipokaliemii; leki moczopędne o różnym mechanizmie działania ze wskazań nefrologicznych. Pozornie błędne skojarzenia są przecież w określonej sytuacji pacjenta zamierzone i uzasadnione przez określony czas, np. w czasie hospitalizacji.
2. Zasada **szacowania dalszego przeżycia** pacjenta i jego stanu funkcjonalnego (sprawność fizyczna i poznawcza) wobec potencjalnych korzyści ze stosowania leku w perspektywie kilku lub kilkunastu lat.
3. Zasada depreskrypcji **leków potencjalnie nieodpowiednich** dla osób starszych, zbędnych (w tym suplementów), przeciwwskazanych lub niewskazanych w określonej sytuacji klinicznej (np. aspiryna w profilaktyce pierwotnej), leki o działaniu antycholinergicznym w zaburzeniach poznawczych, upadkach, zatrzymaniu moczu, jaskrze, itd.; leki antydopaminergiczne w ryzyku parkinsonizmu i upadkach; w cukrzycy tiazidy zamiast tiazydopodobnych (oba typy tych leków w dnie), leków niewłaściwie skojarzonych (np. aspiryna i NLPZ; sartan i ICE), generujących kaskady lekowe lub nie popartych dowodami medycznymi ich działania.
4. Zasada **monitorowania** skutków przewlekłe stosowanej terapii u pacjentów geriatrycznych. Przykładem jest ustalone od lat leczenie nadciśnienia tętniczego. Przesłanką do depreskrypcji lub redukcji dawek leków są skargi na zawroty głowy, osłabienie, upadki, które można wiązać z epizodami hipotonii tętniczej i/lub hipotonii

- ortostatycznej⁵¹. Redukcja leków przeciwnadciśnieniowych jest uzasadniona zwłaszcza w przypadku niskiego ciśnienia rozkurczowego <60 mm Hg⁵².
5. Zasada **oceny rzetelności dowodów naukowych** uzasadniającego stosowanie leku u osób starszych w określonych wskazaniach (np. winpocetyna, betahistydyna, piracetam, multiwitaminy, itd.).
 6. Zasada **decyzji i świadomego wyboru pacjenta**.

LEKI POTENCJALNIE WSKAZANE DO DEPRESKRYPCJI U OSÓB STARSZYCH⁵³

o **Statyny**

Leki skuteczne są we wtórnej prewencji miażdżycy układu sercowo-naczyniowego u osób starszych, a kwestionowane w prewencji pierwotnej u osób po 75 roku życia, również u osób z otępieniem. Ostatnio opublikowane wyniki badań z Szanghaju sugerują nawet ochronny wpływ cholesterolu u osób starszych bez naczyniowych czynników ryzyka miażdżycy na pogarszanie się funkcji poznawczych w badaniu prospektywnym⁵⁴. Nawet niewielkie objawy uboczne (np. miopatia) niweczą korzyści sercowo-naczyniowe⁵⁵. Statyny wchodzi w interakcje z innymi lekami (amlodypina, amiodaron, ditiadem) hamując izoenzym cytochromu P450 3A4. Stosowanie leków tej grupy leków musi być indywidualnie rozważane i nie zastępuje modyfikacji innych czynników ryzyka miażdżycy⁵⁶. Poza tym, pojawiają się doniesienia o cukrzycy postatynowej⁵⁷, a także wzroście ryzyka parkinsonizmu⁵⁸, co wymaga dalszych badań.

o **Leki antycholinergiczne** (inaczej przeciwcholinergiczne, cholinolityki, antycholinergiki, parasympatykolityki)

Cholinolityki, blokując receptory muskarynowe (M1-M5), zmniejszają potencjał acetylocholinę w ośrodkowym, obwodowym układzie nerwowym i wielu narządach. **Leki antagonizują efekt acetylocholinę** w mózgu (ryzyko zaburzeń pamięci, otępienia, splątania, majaczenia)^{59, 60} i na obwodzie objawiając się poszerzeniem źrenic, spadkiem wydzielania gruczołów ślinowych, śluzowych, żołądka, spowolnieniem perystaltyki ze skurczem zwieraczy, zaburzeniami termoregulacji, tachykardią, atonią mięśni gładkich pęcherza moczowego, skurczem naczyń krwionośnych obwodowych i mózgowych. W praktyce klinicznej pacjenci skarżą się na zaparcia, suchość w ustach, oczu, zamazane widzenie, kołatanie serca, trudności w oddawaniu moczu, zwłaszcza przy przerostie prostaty, co może wynikać z ubocznego działania cholinolityków. Opiekunowie osób starszych donoszą czasami o pobudzeniu, splątaniu, majaczeniu, halucynacjach, przejściowym bądź nawracającym pogorszeniu pamięci i innych wyższych funkcji korowych, co również może być skutkiem zsumowanego potencjału leków antycholinergicznych. Uboczne działanie tych leków skutkuje ryzykiem upadków, hospitalizacji i pogorszeniem codziennego funkcjonowania. Leki antycholinergiczne są

powszechnie przepisywane i/lub dostępne bez recepty. Różnią się między sobą potencjałem antycholinergicznym - są klasyfikowane jako silne, umiarkowane i słabe cholinolityki⁶¹. W Tabeli 1. przedstawiono 46 dostępnych w Polsce leków antycholinergicznym **o silnym i umiarkowanym działaniu**, których należy unikać u starszych pacjentów lub stosować z wielką ostrożnością przez jak najkrótszy czas. Leki z tej grupy cechuje wiele różnych działań, stąd stosuje się przy wielu wskazaniach (alergia, miorelaksacja mięśni gładkich i szkieletowych, drgawki, depresja, lęk, bezsenność, parkinsonizm, nudności, dna, nietrzymanie moczu, ból, kolki, a nawet dna moczanowa i anoreksja).

Tabela 1. Leki **o silnym i umiarkowanie silnym** działaniu antycholinergicznym potencjalnie niewłaściwe dla osób starszych (na podstawie^{60,61}).

MIĘDZYARODOWA NAZWA LEKU (przykłady nazw handlowych)	DZIAŁANIE		Główne wskazania/ działanie
	SILNE	UMIARKOWANE	
Amantadyna (Viregyt K)			Parkinsonizm
Amitryptylina			Depresja
Atropina			Rozkurczowe
Baclofen			Miorelaksacyjne
Belladonna			Rozkurczowe
Biperidon (Akineton)			Parkinsonizm
Carbamazepine			Neuralgia; p-drgawkowe
Cetryzyna (Allertec, Zyrtec)			Przeciwhistaminowe
Chlorfenamina (np. Gripex, Tabcin, i in.)			Przeciwhistaminowe
Chlorpromazine (Fenactil)			Neuroleptyczne
Cinnarizinum			Naczyniowe/ p-histaminowe
Clemastine (Clemastinum)			Przeciwhistaminowe
Clomipramine (Anafranil)			Depresja
Clorazepate (Tranxene)			P-lękowe
Clozapine (Clopizam)			Neuroleptyczne
Codeine (składnik Solpadeine)			P-bólowe
Colchicine			P-dnawe
Cyproheptadine (Peritol)			Anoreksja
Dimenhydrinat (Aviomarin)			Nudności
Diphenhydramine (Apap Noc i in.)			Alergia; sedacja
Doxepine			P-depresyjne/p-lękowe
Doxylamine (Noctis, Dorminox)			Nasenne
Fexofenadine (Allegra, Telfast)			P-alergiczne
Haloperidol			Neuroleptyczne
Hydroxyzine (Atarax)			P-lękowe/ uspokajające
Hioscyna (Buscopan, Scopolan)			Rozkurczowe
Imipramine			Depresja
Levomepromazine (Tisercin)			Neuroleptyczne
Maprotiline (Ludiomil)			P-depresyjne
Methadone			P-bólowe/ narkotyczne
Nefopam			P-bólowe
Nifedipine			Hipotensyjne
Olanzapine			Neuroleptyczne

Opipramol (Pramolan)			P-depresyjne
Oxcarbapazine (Trileptal, Karbagen)			P-drgawkowe
Oxybutynin (Driptane)			Nietrzymanie moczu
Paroxetine			P-drgawkowe
Prochlorperazine (Chloropernazinum)			Neuroleptyczne
Promazine (Promazin)			Neuroleptyczne
Promethazine (Diphergan)			Alergia, ch. lokomocyjna
Pridinol			Ch. Parkinsona
Pseudoephedrine (Sudafed, Cirrus, Ibum Zatoki, Gripex Max)			Przeciwhistaminowe
Solifenacin (Vesicare)			Nietrzymanie moczu
Theophylline			Bronchodilatacyjne
Tizanidine (Sirdalud, Tizanor)			Miorelaksacyjne
Tolterodine (Uroflow)			Nietrzymanie moczu
Tripolidyna (skadnik Acatar, Sudafed)			Przeciwhistaminowe
Tramadol			Przeciwbólowe

Leki czcionką pogrubioną mają silne działanie antycholinergiczne; Leki o zaznaczonym, ale nieustalonym dokładnie potencjale antycholinergicznym: alprazolam, kwetiapina

Jak wspomniano, działanie antycholinergiczne ulega sumowaniu, stąd bardzo niebezpieczne jest kojarzenie leków, nawet o słabej aktywności antycholinergicznej. Tym bardziej osobom starszym nie powinno się przepisywać silnych i umiarkowanych cholinolityków, zwłaszcza gdy muszą przyjmować z różnych powodów tzw. słabe cholinolityki (metformina, furosemid, digoksyna, metoprolol, nakom, escitalopram, itd.).

Tabela 2. przedstawia wykaz leków antycholinergicznym o słabym działaniu na receptory muskarynowe. Niestety, zazwyczaj nie uwzględnia się zsumowanego potencjału antycholinergicznego (metformina, furosemid, digoksyna, metoprolol, nakom, escitalopram, itd.), gdy chorzy przyjmują te leki z powodów kardiologicznych i/lub metabolicznych i/lub nagłego nietrzymania moczu i/lub zaburzeń psychicznych i/lub bezsenności i itp.).

Tabela 2. Leki wg nazwy międzynarodowej o **słabym** działaniu antycholinergicznym (na podstawie ^{60,61}).

Nazwa międzynarodowa (przykładowe nazwy handlowe)	
1. Ampicylina	39. Klonazepam
2. Aripiprazol	40. Loperamid
3. Atenolol	41. Loratadyna
4. Azatiopryna	42. Lorazepam (Lorafen)
5. Benazepril (Lotensin)	43. Metformina
6. Betaksolol (Lokren)	44. Methocarbamol
7. Bisacodyl (Dulcobis)	45. Metotreksat
8. Bromokryptyna (Bromocorn)	46. Metylprednizolon (Metypred)
9. Bupropion (Wellbutrin, Zyban)	47. Metoklopramid
10. Captopril	48. Metoprolol
11. Karbidopa (Nakom, Sinemet)	49. Midazolam (Dormicum)

12. Celekoksyb (Acllexa)	50. Mirtazapina
13. Chlordiazepoxide (Elenium)	51. Morfina
14. Chlortalidon (Hygroton)	52. Nifedypina
15. Citalopram	53. Oksazepam
16. Cortisone	54. Oksykodon (Oxydolor)
17. Cyklosporyna	55. Paliperydon (Invega)
18. Desloratadyna (Aerius)	56. Pankuronium
19. Deksametazon	57. Piperacylina
20. Dekstrometorfan (Acodin, Gripex)	58. Pramipeksol (Opryme)
21. Diazepam (Relanium)	59. Prednizolon (Encortolon)
22. Digoxin	60. Prednizon (Encorton)
23. Diltiazem (Dilzem)	61. Ranitydyna
24. Entakapon (Comtess)	62. Rysperydon (Rispolept)
25. Escitalopram	63. Robitussin Expectorans
26. Estazolam	64. Selegilina
27. Famotidine (Famogast)	65. Sertralina
28. Fenobarbital (Luminal)	66. Sumatryptan (Sumamigran)
29. Fentanyl	67. Temazepam
30. Fluoksetyna (Bioxetin, Seronil)	68. Trandolapryl (Gopten)
31. Fluwoksamina (Fevarin)	69. Trazodon (Trittico)
32. Furosemid	70. Triamcynolon (Polcortolon)
33. Gentamycyna	71. Valproic acid (Covulex, Depakine)
34. Hydrokortyzon	72. Wankomycyna
35. Izosorbid (Effox, Mononit)	73. Wenlafaksyna
36. Ketotifen	74. Warfaryna
37. Klindamycyna	75. Zyprazydon (Zypsila)
38. Lewocetyryzyna (Contrahist, Lirra)	76. Zolmitryptan (Zolmiles)

*Leki o zaznaczonym, ale niestalonym dokładnie potencjale antycholinergicznym: alprazolam, kwetiapina

O ile to możliwe, należy zamieniać leki o działaniu antycholinergicznym na leki o innym mechanizmie działania (np. w nagłym nietrzymaniu moczu oksybutyninę i jej podobne zastąpić mirabegronem - wybiórczy agonista receptorów β_3 - adrenergicznych)⁶². Jeśli nie ma zamiennika należy wybierać leki o mniejszym potencjale antycholinergicznym, redukować dawki a nawet odstawić.

- **Benzodiazepiny (BDA) i Nie-BDA substancje ZZZ (zolpidem, zopiklon, zaleplon, eszopiklon)**

Są to powszechnie przepisywane leki na bezsenność, lęk, pobudzenie, niepokój, które mają właściwości uzależniające. Uważa się, że wszystkie leki z grupy Z oddziałują specyficznie nasennie poprzez indukcję jednostki $\alpha 1$ receptora GABA-A. Łatwo się wchłaniają, szybko metabolizują i są bezpieczniejsze od benzodiazepin⁶³. Wszystkie widnieją na **liście PNL Beers'a**. BDA, zwłaszcza długo działające u osób w późnej starości, powodują pogorszenie sprawności poznawczej⁶⁴, fizycznej, upadki i złamania⁶⁵. Nie należy ich przepisywać w pełnej dawce, ani na okres dłuższy niż 4 tygodnie i dobierając preparat o krótszym czasie działania (alprazolam, lorazepam i oksazepam – okres półtrwania od kilku do 25 godzin). Po długotrwałym przyjmowaniu BDA nie można ich nagle odstawiać, ponieważ mogą wystąpić

objawy z odstawienia (napady lęku, włącznie z drgawkami). Strategia odstawiania u osób starszych uzależnionych polega na stopniowym, czasami wielotygodniowym zmniejszaniu dawki (najczęściej co 2 tygodnie) we współpracy z pacjentem⁶⁶. Gdy starszy pacjent przejawia bezsenność i zaburzenia lękowo-depresyjne warto zastosować przed snem lek przeciwdepresyjny o działaniu sedatywnym (mianseryna, trazodon), o ile nie ma przeciwwskazań.

Substancje ZZZ, np. zolpidem, należą do nie-BDA substancji działających nasennie szybko po zażyciu. Niestety opisano wzrost ryzyka upadków i złamań stawu biodrowego związanych z ich stosowaniem u pensjonariuszy domów opieki⁶⁷. Nie są wskazane u osób z zespołem słabości. Ważne, aby zawsze redukować o połowę najmniejszą dostępną dawkę leku i nie zalecać regularnego zażywania leku.

○ **Neuroleptyki (leki przeciwpsychotyczne)**

Preskrypcja leków tej grupy rośnie w związku ze stosowaniem ich *off-label*⁶⁸ u osób z zaburzeniach zachowania w przebiegu otępienia⁶⁹, a obecność tych zaburzeń jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u osób z otępieniem⁷⁰. Ciągle zbyt mało wiemy o potwierdzonym związku między stosowaniem typowych neuroleptyków (chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, tiorydazyna i trifluoperazyna) i nietypowych (arypiprazol, amisulpryd, klozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon) a ryzykiem zgonu u osób starszych⁷¹. Spekuluje się, że bezpośrednią przyczyną większej umieralności pacjentów po neuroleptykach są nie tylko niepożądane działania antycholinergiczne, czy antagonizujące dopaminę, ale i bezpośrednie działania na układ bodźco- przewodzący serca z wydłużeniem odcinka QT w EKG⁷². Szczególnie narażeni na polekowe objawy neuroleptyków są pacjenci z cechami nawet niewielkiego uszkodzenia układu pozapiramidowego prezentujący spowolnienie ruchowe, sztywność, ubogą mimikę i/lub upadki w wywiadzie (parkinsonizm, otępienie podkorowe, otępienie z ciałami Lewy'ego, naczyniowa komponenta choroby Alzheimera o późnym początku pod postacią hiperintensywności istoty białej w obrazach TK i MRI mózgu). Według AGS Beers Criteria[®] 2019 jedynie **kwetiapina, klozapina i pimavanserin** (Nuplazid[®])^e są bezpieczniejszymi neuroleptykami dla osób starszych. Badania długofalowe dotyczące dalszego przeżycia pacjentów geriatrycznych po leczeniu jatrogennych zespołów polekowych pokazały, że parkinsonizm polekowy (haloperidol, promazyna, sulpiryd i tiapryd), pomimo odstawienia lub zastąpienia tych szkodliwych leków wiązał się z krótszym dalszym przeżyciem

^e Niezatwierdzony w Polsce lek przeciwpsychotyczny stosowany w leczeniu halucynacji i urojeń związanych z psychozą w chorobie Parkinsona.

pacjentów³¹. Z tego powodu **nie zalecamy w żadnym przypadku stosowania typowych neuroleptyków w sposób przewlekły**.

W przypadku **jedynie ostrego majaczenia** uzasadnione jest podanie na wstępie haloperidolu - w niewielkich dawkach powtarzanych co kilka godzin - do opanowania objawów i jak najszybsza zamiana na bezpieczniejszy neuroleptyk, jeśli dalej są wskazania (np. splątanie), a postępowanie poza farmakologiczne jest niemożliwe. Haloperidol NIE JEST lekiem pierwszego rzutu w psychozach, ani w pobudzeniu w otępieniach! Najważniejsza jest wczesna identyfikacja i eliminacja czynnika spustowego majaczenia (zakażenie, ból, leki cholinolityczne, odwodnienie, zaburzenia metaboliczne, jak epizody niedocukrzenia, lub hemodynamiczne, jak hipotonia, itp.) lub wyeliminowanie przyczyny zaburzeń zachowania lub splątania. W wielu przypadkach otępienia (np. niepokój i wędrowanie) lub łagodnych zaburzeń wytwórczych (urojenia i/lub halucynacje) pacjenci nie wymagają sedatywnej farmakoterapii, a raczej świadomej ignorancji objawów i postępowania niefarmakologicznego przez opiekuna (okazywanie bliskości i serdeczności, skupienie uwagi na podopiecznym, bezwarunkowa akceptacja). Niefarmakologiczne postępowanie w zaburzeniach zachowania w przebiegu otępienia przynosi poprawę jakości życia pacjenta i jego opiekuna⁷³. Dopiero, gdy to postępowanie zawodzi a zaburzenia zachowania mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub opiekuna wskazane jest włączenie neuroleptyku nowej generacji⁷⁴. Przykładem może być relatywnie bezpieczna kwetiapina w najmniejszej dawce (12,5 do 50 mg/dobę)^f: po południu („objaw zachodzącego słońca”) lub na noc (bezsenność), w obu przypadkach *off-label*⁷⁵. Należy przy tym podkreślić, że obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność kwetiapiny w objawowym leczeniu bezsenności⁷⁶. Przepisywanie leków neuroleptycznych jest ryzykowne u pacjentów geriatrycznych i często wymaga dodatkowych konsultacji z psychogeriatrami.

○ **Inhibitory pompy protonowej (IPP)**

IPP są kolejną grupą leków proponowaną często do odstawienia u starszych pacjentów. Należą do najczęściej przepisywanych pozycji lekowych, zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i ambulatoryjnym. Przewlekłe, przekraczające okres 8 tygodni, stosowanie leków tej grupy zaleca się jedynie w przypadku nadżerkowego zapalenia przełyku, w chorobie Barreta i w przypadku udokumentowanej hipersekcji w chorobie refluksowej. Jak wcześniej wspomniano, starzenie sprzyja zanikowi komórek okładzinowych żołądka i alkalizacji treści żołądkowej, a objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym zgaga nie zawsze wskazują na nadkwaśność. Alkalizacja treści żołądkowej i cechy zanikowego i/lub żółciowego

^f Tzw. ‘małe’ dawki kwetiapiny oceniane w cytowanej pracy zawierają się między 25 a 200mg/dobę, co z perspektywy geriatrycznej wkracza w zakres wysokiego dawkowania. Własne doświadczenie kliniczne wskazuje na bezpieczne mniejsze dawkowanie (12,5 do 50 mg/dobę) leku u pacjentów geriatrycznych.

zapalenia żołądka u starszych pacjentów nie uzasadniają włączania IPP, a tym bardziej określania go jako lek 'osłonowy'. Ponadto pojawiają się doniesienia o związku IPP z zanikowym zapaleniem żołądka, infekcją *Clostridium difficile*, złamaniami kości, niedoborem witaminy B12, a nawet otępieniem⁷⁷. Zawsze należy rozważyć możliwość odstawienia IPP – starając się przeprowadzić ten proces stopniowo, stosując na zakładkę np. leki prokinetyczne z kwasem hialuronowym.

○ **Aspiryna (ASA)**

Aspiryna w małej dawce należy do częściej stosowanych leków ze wskazań profilaktycznych. Jest powszechnie uważana za skuteczną **we wtórnej prewencji** chorób układu krążenia (przebyty udar mózgu, zawał serca, stentowanie tętnic). Kontrowersyjna jest natomiast jej rola w pierwotnej prewencji chorób układu krążenia u osób starszych. Wcześniejsze badania oceniające ASA w prewencji pierwotnej sugerowały zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (choć nie śmiertelności), ale zwiększone ryzyko krwawienia. Aby zrównoważyć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem ASA, międzynarodowe wytyczne dotyczące pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych zalecają stosowanie aspiryny tylko wtedy, gdy istnieje znaczne 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak w 2018 r. trzy duże randomizowane badania kliniczne aspiryny w pierwotnej prewencji chorób układu krążenia wykazały niewielkie lub żadne korzyści, a nawet sugerowały szkody netto⁷⁸. USPSTF^g odradza obecnie rozpoczynanie stosowania niskich dawek aspiryny u osób w wieku 60 lat lub starszych (stopień D)⁷⁹. Stosowanie ASA w profilaktyce raka jelita grubego okazało się mniej przekonujące i bardzo zmienne w zależności od stopnia ryzyka krwawienia⁸⁰.

○ **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**

NLPZ stanowią dużą i relatywnie skuteczną grupę leków w przewlekłych zespołach bólowych w przebiegu chorób zwyrodnieniowo-zapalnych narządu ruchu. Byłyby one niezwykle przydatne do leczenia objawowego choroby reumatoidalnej i zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa u starszych pacjentów, gdyby nie bardzo istotne ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego⁸¹, nerek⁸² oraz układu sercowo-naczyniowego⁸³. Klasyczne, czyli nieselektywne NLPZ (ibuprofen, diklofenak, naproksen, indometacyna, ketoprofen w kolejności oszacowanego ryzyka od najmniejszego do największego) niosą relatywnie wyższe ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego niż selektywne inhibitory cyklooksygenazy- 2 (COX-2 NLPZ), jak celekoksyb, etorykoksyb, czy meloksykam. Jednak NLPZ COX-2 w większym stopniu obciążają układ krążenia (ryzyko dekompensacji serca i zwyżek

^g USPSTF, skrót od US Preventive Services Task Force (Grupa zadaniowa do spraw prewencji w USA)

ciśnienia tętniczego z utratą kontroli leczenia hipotensyjnego) i dalszych powikłań (ryzyko udaru mózgu, niewydolności nerek, dławicy piersiowej, obrzęku płuc). Wszystkie NLPZ wymagają dodatkowego zastosowania inhibitora pompy protonowej w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (przykład kaskady lekowej). Ryzyko stosowania NLPZ wzrasta z wiekiem pacjenta, stosowaną dawką leku i czasem trwania terapii. Przepisanie NLPZ wymaga indywidualnego podejścia z rozważeniem potencjalnych korzyści do ryzyka, edukacji chorego, możliwie krótkiego (lub doraźnego) zastosowania leku, monitorowania skutków leczenia, rozważenia zastąpienia NLPZ bezpieczniejszym odpowiednikiem, np. paracetamolem, zmianą drogi podania leku na miejscowe (maści, kremy), stosowania kinezyterapii.

○ **Suplementy diety**

Suplement diety z definicji ma uzupełniać składniki żywieniowe i nie powinien być stosowany do leczenia. Wiele suplementów diety produkowanych jest w miejscach nie podlegających żadnej kontroli, nie ma wymogów prowadzenia rygorystycznych badań przedklinicznych i klinicznych jakim poddawane są leki. W latach 2017-2020 zgłoszono do Głównego Inspektoratu Sanitarnego rejestrację ponad 63 tys. suplementów diety (ponad 40 nowych preparatów każdego dnia), z czego tylko 11% poddano analizie. Zdarza się bowiem m.in. rozbieżność między ilością substancji deklarowanej przez producenta, a faktyczną jego zawartością w danym suplemencie.

W Polsce duża część populacji ma niedobory witaminy D, magnezu, wapnia, folianów, witamin z grupy B, żelaza. Niedobory występujące przewlekłe mogą prowadzić do groźnych stanów chorobowych, a także niespecyficznym objawów. Osoby starsze są szczególnie narażone na niedobory, co związane jest z ubogą i monotonną dietą, brakiem samodzielności i zależnością od innych osób.

Niedobory witaminy D są powszechne w populacji geriatrycznej. Wynika to ze znacznie upośledzonej syntezy skórnej, braku dostatecznej ekspozycji na słońce (unieruchomienie w domu), niedoborów żywieniowych w zakresie cholekalcyferolu. Witamina D ma działanie plejotropowe – wpływając nie tylko na układ kostny, lecz również na układ sercowo-naczyniowy, immunologiczny, hormonalny i funkcje poznawcze, stąd praktycznie jako jedyna powinna być powszechnie suplementowana (docelowe stężenie 25(OH)D w osoczu winno oscylować między 30 a 50 ng/ml)⁸⁴. Niedobór witaminy D zmienia mikrobiom jelitowy, zmniejszając produkcję witaminy B w jelitach. Wynikający z tego brak kwasu pantotenowego niekorzystnie wpływa na układ odpornościowy, wywołując stan „prozapalny” związany z miażdżycą i autoimmunizacją⁸⁵

Pozostałe suplementy diety winny być zalecane na podstawie udokumentowanych lub bardzo prawdopodobnych deficytów witamin lub minerałów lub gdy istnieje ryzyko

rozwinęcia takich niedoborów w przypadku działania innego leku (np. udokumentowana hipokaliemia lub hipomagnezemia po diuretyku, czy hipowitaminaza B12 po metforminie⁸⁶). Przewlekłe, chociaż czasami niezbędne, przyjmowanie IPP zmniejsza wchłanianie niektórych witamin i składników mineralnych (Ca, Fe), których wchłanianie zależy od pH treści żołądkowej. Niedostateczne spożycie lub wchłanianie witaminy B12 może powodować potencjalnie odwracalne zaburzenia poznawcze i/lub inne powikłania neurologiczne, a często niedokrwiistość. Odpowiednią suplementację powinien dobierać lekarz indywidualnie dla danego pacjenta na podstawie badań diagnostycznych, chorób współtowarzyszących oraz możliwych interakcji z lekami.

Wszelkiego typu złożone preparaty multiwitaminowe generalnie nie są wskazane u osób starszych. Główną przesłanką rozumowania jest ryzyko spiętrzenia i toksyczności jednych składowych preparatu (np. witaminy A, której metabolizm w wątrobie ulega zmniejszeniu) kosztem niedostatecznego wyrównania potencjalnego niedoboru innych składników.

Suplementowanie kompleksu witamin z grupy B również nie jest jednoznaczne z samą ideą uzupełniania niedoborów, bo tak naprawdę nie znamy aktualnego statusu poszczególnych witamin w organizmie danego pacjenta. Wszystkie substancje tej grupy, jako kofaktory setek enzymów, uczestniczą w niezliczonych procesach metabolicznych i regulacyjnych organizmu. Obecnie wiadomo, że poza dietą ważnym źródłem witamin tej grupy jest mikroflora jelitowa. Część z bakterii jelitowych (komensale i patogeny) wykorzystuje na własne potrzeby różne witaminy B produkowane przez inne bakterie jelitowe oraz pochodzące z diety zubażając w ten sposób gospodarza⁸⁷. Suplementowanie witamin z grupy B (również żelaza) u pacjentów onkologicznych zawsze winno być poparte udokumentowanym deficytem określonego składnika, ponieważ jak dotąd brakuje jednoznacznej oceny ich korzystnego lub szkodliwego wpływu na stany zapalne i nowotwory⁸⁸.

Flawonoidy i antocyjany to naturalne barwniki polifenolowe nadające warzywom i owocom różne kolory, od żółtego i pomarańczowego w cytrusach po granatowy w jagodach. Zawierają je również inne produkty jak kawa, kakao, herbata, czerwone wino, przyprawy. Jako związki bioaktywne pełnią funkcje antyoksydacyjne, przeciwzapalne, w tym przeciwmiażdżycowe, przeciwnowotworowe, detoksykujące, moczopędne, przeciwbakteryjne i kontrolują wiele reakcji enzymatycznych. Ostatnio zwraca się uwagę na ich potencjał przeciw amyloidowy w chorobie Alzheimer⁸⁹. Czy warto je suplementować? Na pewno tak, ale w formie naturalnej, najlepiej w żywności niepoddanej obróbce termicznej zamiast w formie tabletkowanej i sztucznie przetworzonej. Przy okazji należy zaznaczyć, że flawonoidy (np. w soku grejpfrutowym) wchodzi w interakcje z lekami na poziomie metabolizmu wątrobowego regulowanego przez cytochrom P450⁹⁰, stąd zawsze należy przypominać pacjentom, aby wszelkie leki doustne przyjmowali popijając wodą.

Przy wyborze suplementacji najlepiej wybierać produkty, które są produkowane przez firmy farmaceutyczne produkujące również leki – mamy wówczas większą gwarancję prawidłowego procesu produkcji i wysokich standardów farmaceutycznych, chociaż wyższej ceny. Na rynku istnieje coraz więcej preparatów (m.in. witaminy D, B12, magnezu czy wapnia), które są **lekami** dostępnymi bez recepty (OTC) – warto sugerować pacjentom zwracanie uwagi na ten symbol. Tym niemniej, zawsze warto proponować pacjentom naturalną i bogatą w mikronutrienty dietę ze względów zdrowotnych i ekonomicznych.

NARZĘDZIA DLA UNIKANIA NIEWŁAŚCIWEJ FARMAKOTERAPII GERIATRYCZNEJ

Przedłożone kryteria AGS Beers 2019[®] oraz STOPP stanowią narzędzie pomocne do identyfikowania potencjalnie niewłaściwych leków (**PNL**) do stosowania u osób starszych. Generalnie należy ich unikać, zamieniać na mniej szkodliwe lub odstawiać, a także redukować dawki i czas stosowania, szczególnie w sytuacjach opisanych w wytycznych. Wszystkie leki lub grupy lekowe, racje i rekomendacje poparte zostały dowodami naukowymi przytoczonymi w oryginalnych artykułach w formie odniesień do piśmiennictwa.

Tabela 3 porządkuje **PNL** według układów narządowych i kategorii terapeutycznych z zaznaczeniem literką pochodzenia stanowiska - ^A kryteria Beers'a, ^B Kryteria STOPP. W drugiej kolumnie zawarto uściślenie zastrzeżeń a w trzeciej wpisano najważniejsze ryzyka wynikające ze stosowania zastrzeżonego leku/ grupy lekowej. Dla poprawy przejrzystości tabeli pominięto w niej informację o jakości dowodu naukowego i sile rekomendacji, które są dostępne w źródłowych artykułach.

Tabela 3. Potencjalnie niewłaściwe leki dla osób starszych wg kryteriów 2019 AGS Beers'a z kryteriami STOPP z 2015 roku zintegrowane.

LEKI POTENCJALNIE NIEWŁAŚCIWE - UNIKAJ!	Uściślenie sytuacji klinicznych, w których lek jest nieodpowiedni	Najważniejsze ryzyka wynikające ze stosowania leku z komentarzem
^B Jakikolwiek lek bez wskazania klinicznego opartego na dowodach naukowych		Ryzyko niepożądanych działań lub leczenia bez wskazań
^B Jakikolwiek lek przepisany poza rekomendowanym okresem terapii		Ryzyko niepożądanych działań lub leczenia bez wskazań
^B Jakikolwiek lek zduplikowany, np. równoległe dwa NLPZ, SSRI, diuretyki pętlowe, I-ACE, przeciwwzakrzepowe		Ryzyko toksycznych działań, przed włączeniem kolejnego leku sprawdzić efekt monoterapii.
^B Równocześnie dwa lub więcej leków o działaniu antycholinergicznym (np. solifenacyna lub tolperidyna z lekiem przeciwskurczowym p. pokarmowego i/lub TLPZ i/lub lekiem przeciwhistaminowym I generacji)		Ryzyko kumulacji działania antycholinergicznego!
Układ sercowo-naczyniowy		
^{A/B} DIGOKSYNA	-unikaj w migotaniu przedsionków jako lek I wyboru; -unikaj w niewydolności serca z prawidłową frakcją wyrzutu; -unikaj w niewydolności nerek (eGFR <30 ml/min./ 1.73 m ²).	-brak dowodów naukowych uzasadniających stosowanie; -unikać dawki ≥ 0,125 mg/ dobę i stosowania leku w niewydolności nerek (ryzyko toksyczności digoksyny przy braku monitorowania leku w osoczu)
^{A/B} AMIODARON ^A DRONEDARON	-unikaj jako I linia leczenia migotania przedsionków (z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością serca) -unikaj w tachyarytmach nadkomorowych jako lek I wyboru;	-większe ryzyko działań niepożądanych niż B-blokerów.
^A WERAPAMIL lub DILTIAZEM	-unikaj w niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutu	-może nasilić niewydolność serca

^B β -BLOKERY	-unikaj w bradykardii (<50/ min.) lub w bloku a-v II/ III stopnia; -w skojarzeniu z werapamilem/ diltiazemem	-ryzyko bloku a-v III stopnia, zapaści, zasłabnięcia
^B DIURETYK PĘTLOWY (torasemid, furosemid)	-unikaj jako I wybór w leczeniu nadciśnienia tętniczego; -unikaj w leczeniu lokalnych obrzęków stóp bez związku z niewydolnością serca/ wątroby/ nerek	-inne są bezpieczniejsze -ryzyko nasilenia nietrzymania moczu; -często wystarczy uniesienie kończyny lub/i terapia kompresyjna
^B DIURETYK TIAZYDOWY	-unikaj, gdy hipokaliemia (K ⁺ w surowicy < 3,0 mmol/l), hiponatremia (Na ⁺ w surowicy < 130 mmol/l), hiperkalcemia (skorygowana stężeniem wapnia w surowicy > 2,65 mmol/l) lub dna moczanowa lub hipokaliemia, hiponatremia w wywiadzie	-dna moczanowa mogą być wywołane przez diuretyk tiazydowy i tiazydopodobny; - hiperkalcemia może być wywołana przez diuretyk tiazydowy
^B SPIRONOLAKTON, EPLERENON,	-unikaj gdy stosowane razem z lekami oszczędzającymi potas (I-ACE, ARB, amiloryd)	-ryzyko niebezpiecznej hiperkaliemii >6 mmol/l (wskazana regularna kontrola stężenie potasu co minimum 6 miesięcy)
^A I-ACE	-unikaj u pacjentów z hiperkaliemią lub bez monitorowania stężenia potasu	-ryzyko hiperkaliemii
^{A/B} DOKSAZOSYNA, TERAZOSIN (inhibitor α1 receptora)	-unikaj w leczeniu nadciśnienia	-ryzyko hipotonii ortostatycznej/są bezpieczniejsze
^{A/B} KLONIDYNA, METYLDOPA (agonista receptora α1 działające ośrodkowo)	-unikaj w leczeniu nadciśnienia, chyba że wyraźna nietolerancja lub brak skuteczności innych leków hipotensyjnych	-duże ryzyko działań niepożądanych w OUN, ryzyko bradykardii i hipotonii ortostatycznej/ są bezpieczniejsze
Leki przeciwplatekcyjne/ przeciwkrzepliwe		
^{A/B} ASPIRYNA	-zawsze ostrożnie w profilaktyce raka jelita grubego i chorób układu krążenia powyżej 70 r.ż. - >160 mg/ dobę lub -choroba wrzodowa w wywiadzie lub -długotrwała terapia w dawkach > 160mg/dobę	-ryzyko krwawienia, można stosować, ale w połączeniu z IPP
^B WSZYSTKIE LEKI P/PŁYTKOWE i PRZECIWKRZEPYWE	-unikać w niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniu tętniczym, skazie krwotocznej, samoistnych krwawieniach, niewydolności nerek -nie stosować dabigatranu jeśli eGFR <30 ml/min/1,73m ² ; rywaroksabanu, apiksabanu, jeśli eGFR < 15 ml/ min/ 1,73m ²	-ryzyko krwawienia przewyższa korzyści
^B ASPIRYNA + KLOPIDOGREL	-we wtórnej prewencji udaru u pacjentów bez utrwalonego migotania przedsionków (<u>wyjątek</u> : stentowanie t. wieńcowej w ostatnich 12 m-cy lub ostry zespół wieńcowy lub objawowe zwężenie t. szyjnej)	-brak dowodów na dodatkowe korzyści w porównaniu z monoterapią klopidogrelem

^B ASPIRYNA + ACENOKUMAROL lub WARFARYNA lub DABIGATRAN lub APIKSABAN	-unikać w przewlekłym migotaniu przedsionków	-brak dowodów na dodatkowe korzyści aspiryny; -brak dodatkowych korzyści z podwójnej terapii
^B ASPIRYNA lub KLOPIDOGREL+ ACENOKUMAROL lub WARFARYNA lub DABIGATRAN lub APIKSABAN lub RYWAROKSABAN	-unikać w stabilnej chorobie wieńcowej, miażdżycy naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych	-brak dodatkowych korzyści z podwójnej terapii
^B TIKLOPIDYNA (Aclostin)	-unikać bez wyjątku	-inne leki p-platekcyjne mają mniej działań ubocznych
^B ACENOKUMAROL lub WARFARYNA lub DABIGATRAN lub APIKSABAN lub RYWAROKSABAN	- przez okres dłuższy niż 6 miesięcy przy pierwszej <u>zakrzepicy żył głębokich</u> bez obecności czynników ryzyka (np. trombofilia)	-brak dowodów na dodatkowe korzyści
^B ACENOKUMAROL lub WARFARYNA lub DABIGATRAN lub APIKSABAN lub RYWAROKSABAN	- przez okres dłuższy niż 12 miesięcy w pierwszej <u>zatorowości płuc</u> bez obecności czynników ryzyka (np. trombofilia)	-brak dowodów na dodatkowe korzyści
^B NLPZ + ACENOKUMAROL lub WARFARYNA lub DABIGATRAN lub APIKSABAN lub RYWAROKSABAN	-unikać kojarzenia NLPZ z jakimikolwiek lekiem p/krzepialnym	-ryzyko maszynowego krwawienia z przewodu pokarmowego
^B NLPZ + ASPIRYNA lub KLOPIDOGREL	-unikać kojarzenia NLPZ z lekiem przeciwplatekowym	-ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
^B TRIMETOPRIM-SULFAMETOKSAZOL (Biseptol)	-unikać kojarzenia z I-ACE i warfaryną	-ryzyko hiperkaliemii -ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
Ośrodkowy układ nerwowy i leki psychotropowe		
^{A/B} Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, jak AMITRYPTYLINA, KLOMIPRAMINA (Anafranil), DOKSEPINA, IMIPRAMINA, OPIPRAMOL (Pramolan)	-szczególnie unikać w otępieniu, jaskrze z wąskim kątem przesączania, po zatrzymaniu moczu w wywiadzie, po zaskłębieniu - unikać jako I wybór leczenia depresji	- silne działanie cholinolityczne, w tym sedatywne, ryzyko upadków, zaburzeń poznawczych, zaostrzenia jaskry, zatrzymania moczu przy przeroście prostaty u mężczyzn; -↑ ryzyko hipotonii ortostatycznej lub bradykardii
^A PAROKSETYNA	jw.	jw. ryzyko upadków
^B SSRI/ SNRI	-unikać w hiponatremii (Na ⁺ < 130 mmol/l) oraz ostrożnie u osób z ryzykiem upadków	-ryzyko głębokiej hiponatremii i upadków
^{A/B} NEUROLEPTYKI I generacji (klasyczne), np. haloperydol, chlorpromazyna, flupenteksol (Fluanxol), promazyna, sulpiryd	-unikać szczególnie w przypadku parkinsonizmu (kwetiapina i klopazyna potencjalnie bezpieczne)	-silne działania antycholinergiczne (por. Tabela 1). Indukcja majaczenia -wzrost ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (udar!), nasilenia zaburzeń poznawczych, splątania, upadków, zatrzymania moczu i śmiertelności u osób z otępieniem

A/B NEUROLEPTYKI typowe i nietypowe	-unikac w zaburzeniach zachowania w przebiegu otępienia, o ile nie są niebezpieczne dla pacjenta lub opiekuna (kwetiapina i klopazapina potencjalnie bezpieczne)	-wzrost ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych (udar!), nasilenia zaburzeń poznawczych, splątania, upadków, zatrzymania moczu i śmiertelności u osób z otępieniem
A OLANZAPINA, CHLORPROMAZIN (Fenactil),	-gdy w wywiadzie zdarzały się zasłabnięcia, omdlenia	↑ ryzyko hipotonii ortostatycznej lub bradykardii
A/B BENZODIAZEPINY (alprazolam, estazolam, lorazepam, oksazepam, temazepam, klonazepam, klorazepam, diazepam, chlordiazepoksyd, itp.)	-maksymalnie do 4 tygodni (zwykle brak wskazań do dłuższego stosowania, oprócz padaczki z napadami drgawek, w ciężkich zaburzeniach lękowych); - unikaj zwłaszcza w otępieniu i zaburzeniach poznawczych	-ryzyko przedłużonej sedacji, splątania, zaburzeń równowagi, upadków, wypadków drogowych; wszystkie BDA przyjmowane > 4 tygodnie należy odstawić stopniowo – ryzyko wywołania zespołu odstawienia BDA!
A/B LEKI NASENNE TYPU Z (zopiklon, zolpidem, zaleplon, eszopiklon)	-unikac w otępieniu	-ryzyko przedłużonej sedacji, pogorszenia funkcji poznawczych, splątania, zaburzenia równowagi, upadki, minimalny wpływ na poprawę długości i jakości snu;
B LEKI NEUROLEPTYCZNE jako NASENNE	-wyjątek, psychoza jako przyczyna zaburzeń snu	-ryzyko majaczenia, hipotonii, objawów pozapiramidowych;
A/B DONEPEZIL lub RYWASTYGMINA	-unikac, gdy stwierdza się bradykardię (<60/ min.), blok a-v lub nawracające zasłabnięcia o niewyjaśnionej przyczynie	-leki spowalniają czynność serca, ↑ ryzyka bradykardii i asystolii, zasłabnięć, upadków
A BIPERIDON (Akineton), PRIDINOL	-unikac u osób z chorobą Parkinsona lub z uszkodzeniem układu pozapiramidowego	-ryzyko działań niepożądanych leków antycholinergicznyc;
B LEWODOPA lub agoniści dopaminy	-w drżeniu samoistnym	-brak dowodów na skuteczność leczenia
B Leki naczyniowe o działaniu antyhistaminowym np. Cynaryzyna		-inne bezpieczniejsze są dostępne
B DEKSTROMETORFAN (Acodin) lub składnik złożonych leków (Vixs MedDex, Tussi Drill, Tussidex)	-nieodpowiedni u chorych z zaburzeniami zachowania w otępieniu	-zwiększa ryzyko upadków i wchodzi w interakcje lekowe -inne bezpieczniejsze są dostępne
Nerki i układ moczopłciowy		
B DIGOKSYNA	-gdy dawkowana > 125 µg/dobę; jeśli eGFR <30 ml/min./1,73m ²	-ryzyko toksycznego działania leku
B DABIGATRAN	jeśli eGFR <30 ml/min./1,73m ²	-ryzyko krwawienia
B RYWAROKSABAN, APIKSABAN	jeśli eGFR <15 ml/min./1,73m ²	-ryzyko krwawienia
B NLPZ	jeśli eGFR <50 ml/min./1,73m ²	-ryzyko pogorszenia funkcji nerek
B KOLCHICYNA	jeśli eGFR <10 ml/min./1,73m ²	-ryzyko toksyczności
B SILDENAFIL, TADALAFIL (inhibitory fosfodiesterazy)	-w niestabilnej chorobie wieńcowej, w ciężkiej niewydolności serca z hipotonią	-ryzyko zapaści sercowej

^B CIPROFLOKSACYNA	-w przewlekłej chorobie nerek	-ryzyko powikłań neurologicznych -ryzyko zerwania ścięgien
Układ pokarmowy		
^{A/B} Leki rozkurczowe jak ATROPINA, BELLADONNA, HIOSCYNA (Buskopan, Scopolan)	-generalnie należy unikać - silne działanie antycholinergiczne z poważnymi objawami ubocznymi, włącznie z pogorszeniem funkcji poznawczych, stosować doraźnie w razie wskazań	-ryzyko działań niepożądanych leków antycholinergicznych, w tym ryzyko majaczenia u osób z otępieniem;
^{A/B} PROCHLORPERNAZYNA lub PROMETAZYNA (Diphergan) lub METOKLOPRAMID (przeciwwymiotnie)	- w zaburzeniach pozapiramidowych - w gastroparezie maksymalnie do 12 tygodni	-ryzyko indukcji lub zaostrzenia objawów parkinsonizmu (późne dyskinezy)
^A Antagoniści receptora H ₂ (ranitydyna, famotydyna,)	w otępieniu	- możliwa indukcja majaczenia
^{A/B} INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ	- >8 tygodni w leczeniu niepowikłanej choroby wrzodowej. <u>Wyjątek</u> : konieczność gastroprotekcji przy stosowaniu NLPZ i GKS, w zapaleniu przełyku z owrzodzeniami, przełyku Barreta – wówczas konieczność długotrwałej terapii	-wskazana możliwie wcześniejsza redukcja dawki lub wcześniejsze odstawienie leku -zwiększone ryzyko zakażenia <i>Clostridium difficile</i> , utraty gęstości mineralnej kości i złamań
Układ oddechowy		
^B TEOFILINA	- w monoterapii POCHP -nie łączyć z ciprofloksacyną (↑toksyczność teofiliny)	- niewielka aktywność i dużo powikłań z powodu małego okienka terapeutycznego
^B KORTYKOSTEROIDY doustnie/ pozajelitowo	- preferowane leki wziewne	- ekspozycja na skutki przewlekłej steroidoterapii
^B IPRATROPIUM, TIOTROPIUM wziewnie	- u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem; - u mężczyzn z wywiadem zatrzymania moczu w przebiegu przerostu gruczołu krokowego	- ryzyko zaostrzenia jaskry; - ryzyko zatrzymania moczu
^B β-BLOKERY niselektywne	- u pacjentów z astmą;	- ryzyko bronchospazmu
^B BENZODIAZEPINY	- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową;	- ryzyko zaostrzenia niewydolności oddechowej
Cukrzyca		
^{A/B} GLIBENKLAMID, GLIMEPIRYD, CHLORPROPAMID	- w cukrzycy t. 2 z ryzykiem niedocukrzzenia	- ryzyko ciężkiej, przedłużającej się hipoglikemii;
^B METFORMINA	jeśli eGFR <30 ml/min./1,73m ²	- ryzyko kwasicy mleczanowej
^A INSULINY krótko- i szybko działające	-gdy nie są stosowane jednocześnie z długo działającą insuliną bazową	- duże ryzyko hipoglikemii
^B β-BLOKERY	-gdy jest ryzyko hipoglikemii w leczonej cukrzycy	- ryzyko tłumienia objawów niedocukrzzenia
^{A/B} PIOGLITAZON, ROSIGLITAZONE	-gdy cukrzyca współistnieje z niewydolnością serca	- ryzyko zaostrzenia niewydolności serca
Układ mięśniowo-szkieletowy/ przeciwbólwe		

A/B NLPZ	-unikać stosowania w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym COX-2 NLPZ; -unikać w wywiadzie choroby wrzodowej innych niż COX-2 NLPZ; -nie łączyć NLPZ z aspiryną ani z lekami p/krzepliwymi; -unikać jeśli eGFR <50 ml/min./1,73m ² - unikać stosowania > 3 miesiące	-zatrzymanie płynów, ryzyko dekompensacji serca; ryzyko ↑ ciśnienia i/lub udaru; - ryzyko poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego; - ryzyko pogorszenia czynności nerek
B Opioidy	-w leczeniu I rzutu w łagodnym bólu (wskazane wdrożenie leczenia p/zaparciami, jeśli występują); -nie kojarzyć opioidów z benzodiazepinami ani gabapentydami	- sedacja, ryzyko upadków; -zaparcia
Inne		
B WYSOKIE DAWKI PREPARATÓW ŻELAZA	- doustnie nie przekraczać 200 mg żelaza elementarnego (fumaran Fe > 600mg/ dobę, siarczan Fe > 600mg/ dobę; glukonian Fe > 1800/ dobę)	- brak dowodów na zwiększone wchłanianie Fe w wyższych dawkach
B LEKI PRZECIWHISTAMINOWE I generacji	-w każdym przypadku	- silne działanie antycholinergiczne, należy wybierać bezpieczniejsze

Skróty: eGFR – szacunkowe przesączanie kłębuszkowe; Fe - żelazo; iACE – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – blokery receptora aldosteronowego; blok a-v – blok przedsionkowo-komorowy; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; BDA – benzodiazepiny; GKS – glikokortykosteroidy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Leki lub grupy leków najczęściej działają w sposób niezbyt selektywny pobudzając w sposób niezamierzony przez lekarza receptory, do których nie były adresowane. Dodatkowo, osobniczo zmienne zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w starości zaburzają racjonalność rozumowania przy doborze leków. Biorąc to wszystko pod uwagę, eksperci Wytycznych przestrzegają przed PNP w określonych chorobach lub zespołach (Tabela 4).

TABELA 4. CHOROBY lub ZESPOŁY a potencjalnie niewłaściwe leki (unikaj lub stosuj z wielką ostrożnością!) ze względu na interakcje choroba - lek (^A wg Beers'a; ^B wg STOPP)

Choroby lub zespoły jako ostrzeżenie do stosowania leku	LEKI POTENCJALNIE NIEWŁAŚCIWE UNIKAĆ!	Uzasadnienie
Układ sercowo-naczyniowy		
^A Niewydolność serca	CILOSTAZOL^A	-potencjalnie zwiększa śmiertelność
^A Niewydolność serca	DRONEDARON (Multaq)	-potencjalnie zwiększa śmiertelność
^{A/B} Niewydolność serca z ↓ obniżoną frakcją wyrzutu	-DILTIAZEM/ WERAPAMIL (wg Beersa również niehydropiryimidowe) -Sildenafil, tadalafil, nitraty z powodu choroby wieńcowej	-pogorszenie niewydolności serca; ↑ ryzyka zapaści sercowej
^A Niewydolność serca	PIOGLITAZON, ROSIGLITAZONE	-zaostrenie niewydolności serca

^B Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutu	DIGOKSYNA	-brak dowodów naukowych uzasadniających stosowanie
^{A/B} Niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze	NLPZ, zwłaszcza COX-2 antagości	-zatrzymanie płynów, ryzyko dekompensacji serca; ryzyko ↑ciśnienia i/lub udaru
^B Nadciśnienie tętnicze; obrzęki kostek bez dowodów na niewydolność serca, nerek lub zespołu nerczycowego	Diuretyk pętłowy jako leczenie pierwszego wyboru	-brak podstaw uzasadniających, dostępne lepsze alternatywy.
^B Nadciśnienie tętnicze współistniejące z nietrzymaniem moczu	Diuretyk pętłowy	-może zaostrzyć objawy nietrzymania moczu.
^{A/B} Zasłabnięcia, omdlenia, przetrwała bradykardia <60/min.	-DONEPEZIL, RYWASTYGMINA -B-bloker, digoksyna, werapamil, diltiazem;	-leki spowalniają rytm serca, ↑ ryzyka bradykardii i asystolii, zasłabnięć, upadków
^{A/B} Zasłabnięcia, omdlenia; Hipotonia ortostatyczna	DOKSAZOSYNA (Cardura), TERAZOSIN (Hytrin) Ca-blokery, nitraty, I-ACE	↓ciśnienia tętniczego, ↑ryzyko hipotonii ortostatycznej, zapaści, upadki
^A Zasłabnięcia, omdlenia	OLANZAPINA, CHLOROPROMAZYNA	↑ ryzyko hipotonii ortostatycznej lub bradykardii
^A Zasłabnięcia, omdlenia	AMITRYPTYLINA, IMIPRAMINA, OPIPRAMOL (Pramolan)	↑ ryzyko hipotonii ortostatycznej lub bradykardii
^B Stabilna choroba wieńcowa, naczyń mózgu lub obwodowych	Kojarzenie leku p-platekowego z acenokumarolem/warfaryną/ NOAK bez wyraźnych dodatkowych wskazań	-brak korzyści netto z podwójnej terapii. Badania COMPASS wykazały redukcję dużych zdarzeń sercowych i zgonów przy skojarzeniu małej dawki rywaroksabamu (2 x 2,5mg) z aspiryną w dawce profilaktycznej, ale kosztem zwiększonego ryzyka dużego krwawienia ^{91, 92} .
Ośrodkowy układ nerwowy		
^A Majaczenie	Leki antycholinergiczne (patrz Tabela 1)	-indukcja majaczenia
^A Zaburzenia zachowania w otępieniu i/lub majaczenie	Przeciwpowrotne typowe i nietypowe (za wyjątkiem kwetiapiny i klopazyny wg kryteriów STOPP)	-Unikaj! Ostrożnie, jedynie gdy zawodzi postępowanie nefarmakologiczne a pacjent zagraża sobie lub innym. Związek z ryzykiem udaru i śmierci.
^A Majaczenie	Benzodwuzepiny	-↑ryzyka upadków
^A Majaczenie	Kortykosteroidy (p.o., i.v.)	-indukcja majaczenia
^A Majaczenie	Antagości receptora H₂ (ranitydyna, famotydyna,)	-indukcja majaczenia

^A Majaczenie	ZZZ-leki (zolpidem, zaleplon, zopiklon)	-upadki
^{A/B} Ołępienie i zaburzenia poznawcze z ryzykiem majaczenia	Leki antycholinergiczne (patrz Tabela 1)	-pogorszenie funkcji poznawczych; Indukcja majaczenia
^A Ołępienie i zaburzenia poznawcze	Benzodwuazepiny	-pogorszenie funkcji poznawczych, majaczenie, upadki!
^A Ołępienie i zaburzenia poznawcze	ZZZ-leki (zolpidem, zaleplon, zopiklon)	-pogorszenie funkcji poznawczych, majaczenie, upadki!
^{A/B} Ołępienie i zaburzenia poznawcze	-Leki przeciwpshychotyczne typowe i nietypowe (za wyjątkiem kwetiapiny i klozapiny wg kryteriów STOPP); -Trójcykliczne leki p-depresyjne (TLD)	-Unikaj! Ostrożnie, jedynie gdy zawodzi postępowanie nefarmakologiczne a pacjent zagraża sobie lub innym. Związek z ryzykiem udaru i śmierci. <u>Wyjątek</u> : przewlekłe leczenie współistniejącej schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i innych, ale w najniższej dawce i przez możliwe krótki czas. -TLD - ↑ ryzyka jaskry, zaburzeń przewodnictwa serca, zatrzymania moczu u mężczyzn.
^{A/B} Upadki lub złamania w wywiadzie	Leki przeciwpadaczkowe; przeciwpshychotyczne typowe i nietypowe; benzodiazepiny; leki ZZZ; wszystkie leki przeciwdpresyjne; opioidy	-ryzyko ataksji, zaburzeń psychomotorycznych, omdleń, kolejnych upadków. Jeśli jeden z nich musi być stosowany, rozważ redukowanie innych z grupy leków psychoaktywnych i zastosuj postępowanie zmniejszające ryzyko upadków.
^{A/B} Choroba Parkinsona	Leki przeciwwymiotne, jak metoklopramid, prometazyna (Diphergan) prochlorperazyna (Chloropernazinum)	-antagoniści receptora dopaminergicznego pogarszają lub indukują objawy parkinsonizmu
^{A/B} Choroba Parkinsona, objawy pozapiramidowe	Leki przeciwpshychotyczne typowe i nietypowe za wyjątkiem kwetiapiny i klozapinyr	-antagoniści receptora dopaminergicznego pogarszają lub indukują objawy parkinsonizmu; -neuroleptyki zwiększają toksyczność antycholinergiczną
^B Depresja	Leki trójcykliczne p-depresyjne jako leczenie I wyboru	-wyższe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do SSRI i SNRI
^B Depresja	SSRI/ SNRI z hiponatremią <130mmol/l	-wyższe ryzyko pogłębienia hiponatremii
^B Drżenie samoistne	Lewodopa lub agonista receptora dopaminowego	-brak dowodów na skuteczność

^B prewencja wtórna udaru u pacjentów <u>bez</u> utrwalonego migotania przedsionków,	Aspiryna + kłopidogrel (wyjątek: stentowanie t. wieńcowej w ostatnich 12 m-cy lub ostry zespół wieńcowy lub objawowe zwężenie t. szyjnej)	-brak dowodów na dodatkowe korzyści w porównaniu z monoterapią kłopidogrelem
^B prewencja wtórna udaru u pacjentów <u>z</u> utrwalonym migotaniem przedsionków	Kojarzenie acenokumarolu/warfaryny/ NOAK z aspiryną	-brak dowodu na dodatkowe korzyści
Układ pokarmowy		
^{A/B} Choroba wrzodowa w wywiadzie lub krwawienie z przewodu pokarmowego	- Aspiryna > 325 mg/dzień - Nie-COX2 selektywne NLPZ	-↑ ryzyka owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego. Jeśli nie ma innej alternatywy to dodaj lek gastroprotekcyny (inhibitor pompy protonowej lub mizoprostol (Cytotec))
^B Choroba wrzodowa czynna lub nadżerkowe zapalenie przełyku, dysfagia,	- IPP w pełnej dawce powyżej 8 tygodni; - Bisfosfoniany doustnie	-wskazana wcześniejsza redukcja dawki lub wcześniejsze odstawienie leku; - ryzyko zaostrzenia choroby przełyku i zwężeń
^B Zaparcia przewlekłe	- leki o działaniu antycholinergicznym; - preparaty Fe doustnie; -opioidy - werapamil - związki osłonowe ze związkami aluminium	-ryzyko zaostrzenia zaparcia
Układ moczowy		
^{A/B} Przewlekła choroba nerek w stadium 4 lub wyższym (klirens kreatyniny < 30 ml/ min./ 1.73m ² , wg ^B gdy < 50 ml/ min./ 1.73 m ²	NLPZ (wszystkie)	-↑ ryzyka ostrego uszkodzenia nerek i dalszego pogorszenia funkcji nerek
^B Przewlekła choroba nerek w stadium 4 lub wyższym (klirens kreatyniny <30ml/min./1.73m ²	- Digoksyna w dawce > 125 µg/ dzień - Dabigatran - Rywaroksaban/ apiksaban jeśli eGFR < 15 ml/min./1,73m²; - Metformina	-↑ ryzyka toksycznego działania digoksyny -ryzyko krwawienia -ryzyko kwasicy mleczanowej
^A Nietrzymanie moczu u kobiet	Estrogeny doustnie i transdermalnie (wyjątek dopochwowo); Obwodowe α1 blokery (np. doksazosyna)	-brak skuteczności doustnie podawanych estrogenów; -nasilenie nietrzymania moczu po α1-blokerach.

^B Przerost prostaty lub/i zatrzymanie moczu w wywiadzie	Neuroleptyki o działaniu antycholinergicznym (p. Tabela 1 i 2)	-wysokie ryzyko zatrzymania moczu
^{A/B} Objawy ze strony dolnych dróg moczowych, w tym nadreaktywność pęcherza; łagodny przerost gruczołu krokowego	Leki antycholinergiczne, jak oksybutynina, tolterodyna, trospium, solifenacyna (patrz Tabela 1 i 2)	↑ryzyka zatrzymania moczu u mężczyzn; -u kobiet zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia widzenia, pogorszenie pamięci, ↑ryzyka upadków. Rozważ zamianę na lek β3 adrenergiczny mirabegron (Betmiga) lub odstaw. ^h
Układ oddechowy		
^B POCHP	-Teofilina w monoterapii; - kortykosteroidy p.o. zamiast wziewnych - Ipratropium, tiotropium wziewnie w jaskrze lub LUTS u mężczyzn	-ryzyko działań niepożądanych w związku z wąskim okienkiem terapeutycznym; - niepotrzebna ekspozycja na działania uboczne steroidoterapii - ryzyko zaostrzenia jaskry / zatrzymania moczu u mężczyzn
^B Niewydolność oddechowa ($pO_2 < 8,0$ kP ± $pCO_2 > 6,5$ kP)	Benzodiazepiny	-zaostrzenie niewydolności oddechowej
Cukrzyca		
^B Cukrzyca t. 2.	- Glibenklamid, glimepiryd chlorpropamid - β-blokery	- ryzyko hipoglikemii; - ryzyko tłumienia objawów hipoglikemii
^B Cukrzyca z niewydolnością serca	Rozyglitazon, pioglitazon	-ryzyko zaostrzenia dekompensacji krążenia
Układ mięśniowo-szkieletowy		
^B Choroba zwyrodnieniowa stawów	NLPZ powyżej 3 miesięcy, gdy wcześniej nie zastosowano paracetamolu	-paracetamol bardziej preferowany i w większości podobnie efektywny
^B Choroba zwyrodnieniowa stawów	NLPZ domięśniowo okresowo (nie dotyczy iniekcji dostawowych przy bólu pojedynczych stawów)	-paracetamol bardziej preferowany i w większości podobnie efektywny; - ryzyko posteroïdowych działań niepożądanych
^B Reumatoidalne zapalenie stawów	Kortykosteroidy > miesiący w monoterapii	-ryzyko posteroïdowych działań niepożądanych

^h Według kryteriów Beers'a pomimo objawów niepożądanych można stosować leki przeciwmuskarynowe w przypadkach nietrzymania moczu u kobiet. Według opinii autorek, w przypadku typowych pacjentów geriatrycznych, zwłaszcza z zaburzeniami poznawczymi można te leki zamienić na mirabegron o innym mechanizmie działania (może podwyższyć ciśnienie tętnicze) lub odstawić proponując pomocnicze materiały chłonne.

^B Dna moczanowa	Kortykosteroidy lub kolchicina podawane przewlekłe w przypadku braku p-wskazań do allopurinolu, febuksostatu (ten ostatni bardziej preferowany)	-ryzyko działań niepożądanych
Inne		
^B gdy K ⁺ <3.0 mmol/l; Na ⁺ <130 mmol/l; Ca ⁺⁺ skorygowany >2,65 mmol/l; wywiad dny	Diuretyki tiazydowe	Pogorszenie parametrów i ↑ryzyko napadu dny
^B gdy hiperkaliemia	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitory angiotensyny lub receptora angiotensyny; ○ Antagoniści aldosteronu 	↑ryzyko hiperkaliemii >6.0 mmol/l
^B gdy objawy skazy krwotocznej, przebyte ostatnio samoistne krwawienie, ciężkie nadciśnienie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aspiryna; ○ Klopidogrel ○ Warfaryna, acenokumarol ○ NOAK 	↑ryzyko krwawienia
^B Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub wywiad raka piersi	Estrogeny	↑ryzyko nawrotu
^B Hipogonadyzm pierwotny lub wtórny współistniejący z rakiem prostaty, ↑lepkości krwi i poliglobulii	Androgeny	-brak dowodów na korzyści

Skróty: NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAK – nowe doustne antykoagulanty; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; iACE- inhibitory konwertazy angiotensyny; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny;

Wśród wymienionych zasad unikania PNL w związku z interakcją 'choroba/zespół a lek' celowo nie uwzględniono specjalistycznych leków przeciwnowotworowych.

STOPPFALL JAKO NARZĘDZIE DO WYKRYWANIA PNL U OSÓB STARSZYCH Z RYZYKIEM UPADKÓW

Upadki osób starszych skutkują stosunkowo częstymi pourazowymi uszkodzeniami ciała, w tym powikłanymi śmiercią⁹³. Do potencjalnie modyfikowalnych i niezależnych czynników ryzyka upadków należy wielolekowość sama przez się (już od 4-ch leków wzwyż niezależnie od rodzaju)⁹⁴, jak również określone leki⁹⁵. W oparciu o meta-analizy, systematyczne przeglądy literatury, wytyczne europejskie, jak również wiedzę ekspercką Europejskie Towarzystwo Medycyny Geriatrycznej (*European Geriatric Medicine Society, EUGMS*)

przygotowało narzędzie¹² służące do identyfikacji leków potencjalnie przyczyniających się do upadków. Pełen konsensus osiągnięto wobec 14 klas leków, a mianowicie: benzodiazepin i leków benzodiazepinopodobnych, leków przeciwpsychotycznych, opioidów, antydepresantów, cholinolityków, leków przeciwpadaczkowych, diuretyków, α 1-blokerów w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przerostu prostaty, leków hipotensyjnych o działaniu ośrodkowym, przeciwhistaminowych, wazodilatacyjnych stosowanych w chorobach krążenia oraz w leczeniu nietrzymania moczu w nadreaktywności pęcherza moczowego.

Tabela 5. uszczegóławia ryzyka wynikające ze stosowania klas leków w ramach określonej grupy leków formułując stanowisko jako konsensus **STOPPFall**.

Tabela 5. Konsensus **STOPPFall** w zakresie możliwych różnic ryzyka w obrębie klas leków

Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki)	✓ Różnice ryzyka w zależności od siły działania (i) sedatywnego, (ii) przeciwocholinergicznego, (iii) na α -receptor
Opioidy	✓ Silne opioidy bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli słabe
Antydepresanty	✓ Trójcykliczne antydepresanty bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli inne; ✓ Różnice ryzyka zależą od siły działania (i) sedatywnego, (ii) prowadzącego do hipotonii ortostatycznej, (iii) przeciwocholinergicznego
Leki antycholinergiczne	✓ Leki o silnym działaniu antycholinergicznym bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli o słabym
Leki przeciwpadaczkowe	✓ Leki starej generacji (np. karbamazepina) bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli nowej (pregabalina, lamotrygina); ✓ Różnica ryzyka zależy od siły działania sedatywnego;
Diuretyki	✓ Diuretyki pętłowe bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli inne
α 1-blokery w przeroście prostaty	✓ Nieselektywne (np. doksazosyna) bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli uroselektywne (np. tamsulozyna)
Leki przeciwhistaminowe	✓ Leki pierwszej generacji bardziej zwiększają ryzyko upadku aniżeli nowej ✓ Różnice ryzyka w zależności od siły działania (i) sedatywnego, (ii) przeciwocholinergicznego
Leki stosowane w pęcherzu nadreaktywnym i nagłym nietrzymaniu moczu	✓ Różnice ryzyka w zależności od siły działania przeciwocholinergicznego
Doustne leki hipoglikemizujące	✓ Ryzyko niedocukrzenia większe po stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika aniżeli innych leków

Zestawienie leków wysokiego ryzyka upadków osób starszych stanowi uzupełnienie i podsumowanie wcześniej zaprezentowanych kryteriów Beers'a i STOPP. **STOPPFall** jest rekomendowane do stosowania w Europie, zwłaszcza w zakresie bezpiecznej depreskrypcji leków szczególnego ryzyka w tej grupie wiekowej.

Tabela 6. dostarcza wskazówek dotyczących odstawiania leków zwiększających ryzyko upadku u osób starszych.

Tabela 6. Wskazówki depreskrypcji leków potencjalnie zwiększających ryzyko upadków

	Kiedy rozważyć odstawienie leku?	Czy stopniowo?	Co monitorować po odstawieniu leku
ZAWSZE	-gdy brak wskazań do leku; -gdy jest dostępna bezpieczniejsza alternatywa		Upadki i objawy, np. niewyraźne widzenie, zawroty głowy
Benzodiazepiny	-gdy senność w ciągu dnia, upośledzenie pamięci lub funkcji psychomotorycznych	TAK	Lęk, bezsenność, niepokój, agitacja
Leki przeciwpsychotyczne	-gdy zauważalne objawy pozapiramidowe; sercowe, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia widzenia - zaburzenia zachowania w otępieniu/ zaburzenia snu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych	TAK	Nawrót objawów (psychoza, agresja, zwiększony napęd, urojenia, halucynacje); Monitoruj bezsenność
Opioidy	-gdy spowolnienie reakcji, zaburzenia równowagi, objawy sedatywne; -gdy stosowane w bólu przewlekłym lub ostrym	TAK	Nawrót bólu, objawy mięśniowo-szkieletowe, niepokój, objawy żołądkowo-jelitowe, lęk bezsenność, złość, dysforia
Antydepresanty	-gdy hiponatremia, hipotonia ortostatyczna, zawroty głowy, sedacja, zaburzenia rytmu, tachykardia; -gdy podawane z powodu depresji, ale zależnie od nasilenia jej stopnia, wywiadu lub zlecane z powodu bezsenności, bólu neuropatycznego lub zaburzeń lękowych	TAK	Nawrót depresji, lęku, drażliwości, bezsenności; Rozważ monitorowanie bólów głowy, uczucia zmęczenia/ wyczerpania, objawów żołądkowo-jelitowych
Leki przeciwpadaczkowe	-gdy ataksja, wzmożona senność, zaburzenia równowagi, nagłe zawroty głowy; -gdy lek podawany z powodu zaburzeń lękowych lub neuropatii obwodowej	Rozważ	Nawrót drgawek Monitoruj lęk, niepokój, bezsenność, ból głowy
Diuretyki	-gdy pojawia się hipotonia ortostatyczna, zaburzenia elektrolitowe, nietrzymanie moczu -gdy podawany z powodu nadciśnienia tętniczego	Rozważ	Wydolność serca, nadciśnienie, objawy retencji płynów
α1-blokery jako leki hipotensyjne	-gdy hipotonia systemowa lub ortostatyczna, zawroty głowy	Rozważ	Ciśnienie tętnicze, kołatanie serca
α1-blokery w przerście prostaty	-gdy hipotonia systemowa lub ortostatyczna, zawroty głowy	NIE	Nawrót objawów
Ośrodkowo działające leki p-nadciśnieniowe	-gdy hipotonia systemowa lub ortostatyczna, lub objawy sedacji	Rozważ	Ciśnienie tętnicze

Leki przeciw-histaminowe	-gdy splątanie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, wzmożona senność, przewlekły świąd lub objawy alergii	Rozważ	Nawrót objawów, bezsenności, lęku
Leki wazodilatacyjne	-gdy hipotonia systemowa lub ortostatyczna, zawroty głowy	Rozważ	Objawy dławicy sercowej
Leki stosowane w pęcherzu nadreaktywnym i nagłym nietrzymaniu moczu	-gdy zawroty głowy, splątanie, zaburzenia widzenia, senność, wydłużenie odcinka QT w EKG	Rozważ	Nawrót objawów

Odstawianie leków u osób starszych jest trudnym i odpowiedzialnym zadaniem, które zazwyczaj spotyka się z niechęcią praktykujących lekarzy¹². **Kryteria STOPPFall** stanowią uzasadnienie do podejmowania depreskrypcji. Tym niemniej, aby poprawić satysfakcję, współpracę, jakość życia pacjenta oraz skutki zdrowotne takiego działania, starszy pacjent powinien być zaangażowany w cały proces odstawiania leków i być przekonany, że jego indywidualne potrzeby zdrowotne są nadal uwzględniane.

MOŻLIWE ZANIEDBANIA W FARMAKOTERAPII OSÓB STARSZYCH – KRYTERIA START

Niewłaściwa preskrypcja to nie tylko leki zbyt liczne, niewłaściwie dobrane, skojarzone lub dawkowane, ale również **pomijane**. Świadome bądź częściej nieświadome pomijanie leków i leczenia określonych problemów wieku podeszłego może prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia pacjentów geriatrycznych. Wobec wielu złożonych i nakładających się chorób i zespołów czasem trudno jest zauważyć, że brakuje tych najważniejszych, co do których istnieją silne dowody naukowe o ich skuteczności. Aby zwrócić uwagę na ten aspekt farmakoterapii geriatrycznej opracowano **kryteria START**¹⁰, które sygnalizują potrzebę stosowania określonych leków, o ile są wskazane. Ma to szczególne znaczenie w przypadku terminalnej lub schyłkowej fazy życia i bardziej paliatywnego ukierunkowania terapii, aby uwzględnić bądź rozważyć te leki, które zostały pominięte bez ważnego powodu. Zakłada się, że lekarz przepisujący leki przestrzega wszystkich przeciwwskazań do ich stosowania zanim je zaleci pacjentom.

TABELA 7. START (SCREENING TOOL TO ALERT TO RIGHT TREATMENT): NARZĘDZIE SŁUŻĄCE DO WYKRYWANIA POTENCJALNYCH POMINIĘĆ W PRESKRYPCJI (PPP) LEKÓW U OSÓB STARSZYCH:

Sekcja A. Układ sercowo-naczyniowy

1. W przewlekłym migotaniu przedsionków zastosuj antagonistę witaminy K lub bezpośredni inhibitor trombiny lub czynnika Xa!

2. W przewlekłym migotaniu przedsionków, gdy przeciwwskazane są antagoniści witaminy K lub bezpośrednio inhibitory trombiny lub czynnika Xa zastosuj aspirynę (75 mg – 160 mg na dobę);
3. W udokumentowanej chorobie wieńcowej, naczyń mózgu lub naczyń obwodowych zastosuj leki przeciwplatekcyjne (aspiryna lub kłopidogrel);
4. Zastosuj leki hipotensyjne, gdy ciśnienie skurczowe stale przekracza 160 mmHg i/lub rozkurczowe stale przekracza 90 mmHg (u pacjentów z cukrzycą >140/90 mmHg);
5. W przypadku pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową, naczyń mózgowych lub obwodowych zastosuj statynę, o ile pacjent nie pozostaje w terminalnym okresie życia lub nie przekroczył 85 lat;
6. U pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i/lub chorobą wieńcową zastosuj inhibitor konwertazy angiotensyny;
7. U pacjentów z chorobą wieńcową zastosuj β -bloker;
8. U pacjentów ze stabilną skurczową niewydolnością serca wybierz właściwy β -bloker (bisoprolol lub nebivolol lub metoprolol lub karwedilol);

Sekcja B. Układ oddechowy

1. W łagodnie do umiarkowanie nasilonej astmie lub POCHP zalecaj regularnie przyjmowane wziewne leki bronchodilatacyjne (β -agonistę lub preparat antymuskarynowy (np. ipratropium, tiotropium));
2. W umiarkowanie ciężkiej astmie lub POCHP zalecaj regularne inhalacje z kortykosteroidem, a doustnie podawane kortykosteroidy gdy FEV1 jest <50% wartości przewidywanej i obserwuje się nawracające zaostrzenia;
3. W udokumentowanej hipoksemii (tj. $pO_2 < 8,0$ kP lub 60 mmHg lub $SpO_2 < 89$) należy zastosować stałą tlenoterapię domową;

Sekcja C. Ośrodkowy układ nerwowy & oczy

1. W chorobie Parkinsona z zaburzeniami ruchowymi należy zastosować preparat lewodopy lub agonistę dopaminy;
2. W przypadku utrzymujących się objawów dużej depresji należy zastosować nie trójcykliczne leki przeciwdepresyjne;
3. W łagodnie umiarkowanym stadium otępienia należy zalecać inhibitor acetylocholinesterazy (donepezyl lub rywastygminę);
4. W pierwotnej jaskrze otwartego kąta zastosować β -bloker;
5. W utrwalonym zespole lękowym, który wpływa na codzienne funkcjonowanie należy zastosować inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (lub serotoniny i noradrenaliny, SNRI) lub pregabalinę, jeżeli SSRI są przeciwwskazane;
6. W zespole niespokojnych nóg należy zalecać agonistę dopaminy (ropinirol, pramipeksol) po wykluczeniu niedoboru żelaza i ciężkiej niewydolności nerek;

Sekcja D. Układ pokarmowy

1. W ciężkiej chorobie refluksowej przełyku lub zwężeniem trawiennym przełyku należy zastosować inhibitora pompy protonowej;
2. W uchyłkowatości jelita z wywiadem zaparć należy zastosować suplement błonnika;

Sekcja E. Układ mięśniowo-szkieletowy

1. W aktywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów należy włączyć lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby;
2. Osoby przewlekle zażywające kortykosteroidy powinny otrzymywać bisfosfoniany, witaminę D i preparat wapnia;
3. Osoby z osteoporozą i/lub niskoenergetycznymi złamaniami w wywiadzie i/lub (T-score $-2,5$ w badaniu densytometrycznym) winny otrzymywać witaminę D z wapniem;
4. Pacjenci z udokumentowaną osteoporozą bez farmakologicznych lub klinicznych przeciwwskazań do terapii antyresorpcyjnej, powinni taką otrzymać (bisfosfoniany, denosumab);
5. Osoby niezdolne do opuszczania mieszkania lub z upadkami w wywiadzie lub z osteopenią (T-score $>$ od -1.0 i $<$ -2.5 w kilku lokalizacjach w badaniu densytometrycznym) winny przyjmować witaminę D;
6. Osoby z nawracającymi atakami dny moczanowej powinny przyjmować inhibitory oksydazy ksantynowej (np. allopurinol lub febuksostat);
7. Pacjenci zażywające metotreksat winny uzupełniać kwas foliowy.

Sekcja F. Układ endokryny

1. W cukrzycy z objawami choroby nerek, tj. białkomoczem lub mikroalbuminurią (>30 mg/24 godziny) z biochemicznym zaburzeniem czynności nerek w surowicy lub bez należy zastosować I-ACE lub sartan (w przypadku nietolerancji I-ACE);

Sekcja G. Układ moczopłciowy

1. W objawowym przeroście prostaty należy stosować inhibitory receptora α -1 adrenergicznego (np. tamsulozyna), gdy prostatektomia nie jest konieczna;
2. W objawowym przeroście prostaty należy stosować inhibitory receptora 5- α -reduktazy (np. finasteryd), gdy prostatektomia nie jest konieczna;
3. W objawowym zanikowym zapaleniu pochwy stosować miejscowo estrogeny w formie kremu lub czopków dopochwowo;

Sekcja H. Leki przeciwbólowe

1. Gdy paracetamol, NLPZ lub słabe opioidy są nieskuteczne w kontrolowaniu bólu lub nie mogą być stosowane można przepisać silne opioidy;
2. Osoby otrzymujące opioidy w sposób przewlekły winny otrzymywać środki przeczyszczające;

Sekcja I. Szczepionki

1. Sezonowa trójwalentna szczepionka przeciw grypie co roku;
2. Szczepionka przeciw pneumokokom przynajmniej jeden raz po 65 roku życia.

W drugiej edycji START usunięto część rekomendacji ujętych w pierwszej wersji w związku z nieprzekonywującymi wynikami kolejnych badań lub brakiem akceptacji panelu ekspertów. Z potencjalnie właściwej preskrypcji wyłączono metforminę w cukrzycy t.2, aspirynę i statyny w pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą lub w terminalnym okresie życia, memantynę w umiarkowanie ciężkim otępieniu oraz inhibitory receptora 5- α -reduktazy w dysfunkcji erekcji.

PODSUMOWANIE

- Zarówno potencjalnie niewłaściwe leki jak i braki we właściwej preskrypcji są powszechnie odnajdywane w farmakoterapii starszych pacjentów. Pozostają w ścisłym związku z niepożądanymi skutkami leczenia, a przecież można temu zapobiegać.
- Kryteria Beers'a, STOPP/ START oraz STOPPFall są narzędziami opartymi na dowodach naukowych. Inspirują i zachęcają do lepszego zrozumienia odrębności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych starzejącego się człowieka wobec wielości często ukrytych zaburzeń i chorób. Są przeznaczone do stosowania przez praktykujących klinicystów.
- Kryteria poprawności terapii, inaczej wytyczne, nie mają zastępować oceny klinicznej ani preferencji, wartości, celów i potrzeb poszczególnych pacjentów. Nie powinny być również stosowane w sposób represyjny ani nadmiernie ograniczać dostęp do leków. Nie powinny być stosowane zbyt rygorystycznie, ponieważ przesłanki kliniczne i podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem lub jego opiekunem mają najważniejsze znaczenie.
- Integracja kryteriów amerykańskich z europejskimi niesie przesłanie inaczej werbalizowanych zaleceń, które w praktyce klinicznej sprowadzają się do podobnych rekomendacji: „*unikaj*” lub „*unikaj u określonych pacjentów zaś u pozostałych stosuj z ostrożnością*”.
- Warunkiem przestrzegania pozytywnych i negatywnych rekomendacji dotyczących preskrypcji jest dokonywanie regularnych przeglądów **WSZYSTKICH leków i suplementów** przyjmowanych przez starszego pacjenta w celu optymalizacji farmakoterapii geriatrycznej.

Piśmiennictwo:

¹ Błądowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T. (red.) Polsenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2021. www.gumed.pl

² NFZ o zdrowiu. Polipragmazja. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, 2020; ISBN: 978-83-944034-7-8 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-polipragmazja> (dostęp w dniu 3.04.2022).

³ Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(3):425–430. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00783.x

⁴ Wehling M. Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for these patients. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(2):376-377. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03252.x

⁵ Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One.* 2012;7(3):e33559. doi:10.1371/journal.pone.0033559

⁶ Bień B, Błądowski P., Broczek K., Derejczyk J., Grodzicki T., Kędziora-Kornatowska K., Kokoszka-Paszkot J., Przygucka-Gawlik M., Klich-Rączka A., Kostka T., Machaj Z., Szczubińska K., Wieczorowska-Tobis K., Żak M. Standardy postępowania w opiece geriatrycznej. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego opracowane przez ekspertów Zespołu ds. Gerontologii przy Ministrze Zdrowia, „Gerontologia Polska” 2013, 21(2), 33–47.

⁷ Bień B, Bień-Barkowska K. Prescribing or deprescribing in older persons: what are the real-life concerns in geriatric practice?. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(4):200-208. doi:10.20452/pamw.4206

⁸ Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-1832.

⁹ By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767

¹⁰ 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 [published correction appears in *Age Ageing.* 2018 May 1;47(3):489]. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu1453

¹¹ Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G; Investigators of the CRIME Study. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing.* 2014 Nov;43(6):767-73. doi: 10.1093/ageing/afu029. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24637848.

- ¹² Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing*. 2021;50(4):1189-1199. doi:10.1093/ageing/afaa249
- ¹³ Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M. et al. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 35, 61–71 (2018). <https://doi.org.rizwbqrm0b25.han.umb.edu.pl/10.1007/s40266-017-0514-2>
- ¹⁴ Schäfer C, Liekweg A, Eisert A. *Farmakoterapia w geriatrici*. Wyd. I polskie pod redakcją naukową B. Bień, ZB Wojszel, D. Pawlaka i K. Wieczorowskiej-Tobis. MedPharm Polska, Wrocław 2017.
- ¹⁵ Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, Landsman PB, Schmader KE, Pulliam CC, Williams ME. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):543-8. doi: 10.1177/106002809703100503. PMID: 9161645.
- ¹⁶ Neumann-Podczaska A. *Optymalizacja leczenia farmakologicznego osób starszych. Wyniki pierwszego w Polsce programu opieki farmaceutycznej w geriatrici (Of-Senior)*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2019 (ISBN: 978-83-7597-378-5)
- ¹⁷ Neumann-Podczaska A, Grześkowiak N, Wieczorowska-Tobis K. *Geriatrici*. Wydanie specjalne. 2019, 3-19; dostępne on-line. <https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2020/06/Geriatrici-Wydanie-specjalne.pdf>
- ¹⁸ Lee JK, Alshehri S, Kutbi HI, Martin JR. Optimizing pharmacotherapy in elderly patients: the role of pharmacists. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;4:101-111. Published 2015 Aug 11. doi:10.2147/IPRP.S70404
- ¹⁹ Wehling M. Older People, a Plethora of Drugs, and Drug List Approaches: Useful, Efficacious, or a Waste of Time?. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1073-1075. doi:10.1016/j.jamda.2016.08.023
- ²⁰ Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
- ²¹ Jansen R, Han LK, Verhoeven JE, et al. An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *Elife*. 2021;10:e59479. Published 2021 Feb 9. doi:10.7554/eLife.59479
- ²² Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging*. 2015;32(12):999-1008. doi:10.1007/s40266-015-0318-1
- ²³ Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi:10.1080/03602530902722679
- ²⁴ Lavan AH, O'Grady J, Gallagher PF. Appropriate prescribing in the elderly: Current perspectives. *World J Pharmacol*. 2015; 4 (2): 193-209. doi:10.5497/wjpv.v4.i2.193
- ²⁵ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- ²⁶ Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-1009. doi:10.2215/CJN.06870909

-
- ²⁷ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
- ²⁸ Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263-303. doi:10.1016/j.amjopharm.2007.10.001
- ²⁹ World Health Organization. Medication without harm. WHO global patient safety challenge (2017) <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6> dostęp 24 marca 2022.
- ³⁰ Stevenson JM, Davies JG, Martin FC. Medication-related harm: a geriatric syndrome. *Age Ageing*. 2019;49(1):7-11. doi:10.1093/ageing/afz121
- ³¹ Bień B. Prevalent medication-related harm identified in patients admitted to a geriatric ward: cross-sectional and survival based contributors. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Jan 29;131(1):9-16. doi: 10.20452/pamw.15713. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306292.
- ³² Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. 2001; 31:199-205.
- ³³ Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012 Jun 1;29(6):477-94. doi: 10.2165/11632400-000000000-00000. PMID: 22642782.
- ³⁴ Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One*. 2016;11(2):e0146811. Published 2016 Feb 3. doi:10.1371/journal.pone.0146811
- ³⁵ Romskaug R, Skovlund E, Straand J, et al. Effect of Clinical Geriatric Assessments and Collaborative Medication Reviews by Geriatrician and Family Physician for Improving Health-Related Quality of Life in Home-Dwelling Older Patients Receiving Polypharmacy: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):181-189. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5096
- ³⁶ Rosekind MR, Pelayo R, Babcock DA. Good Sleep, Better Life—Enhancing Health and Safety With Optimal Sleep. *JAMA Intern Med*. 2022;182(4):374–375. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8063
- ³⁷ Law, S., Au, D. C., Leung, A. W., & Xu, C. (2022). Music therapy for elderly sleeping quality. *Geriatric Care*, 8(1). <https://doi.org/10.4081/gc.2022.10435>
- ³⁸ Oh JY, Walsh CM, Ranasinghe K, et al. Subcortical Neuronal Correlates of Sleep in Neurodegenerative Diseases. *JAMA Neurol*. Published online April 04, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0429
- ³⁹ Parashar R, Amir M, Pakhare A, Rathi P, Chaudhary L. Age Related Changes in Autonomic Functions. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):CC11-CC15. doi:10.7860/JCDR/2016/16889.7497
- ⁴⁰ Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. *Brain*. 2016;139(Pt 3):662-673. doi:10.1093/brain/awv407
- ⁴¹ Collamati A, Martone AM, Poscia A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):25–35. doi:10.1007/s40520-015-0359-7

-
- ⁴² Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209–220. doi:10.1111/bcp.12617
- ⁴³ Lopez-Alvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Anticholinergic A-OL. Drugs in geriatric psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019;13:1309. doi:10.3389/fnins.2019.01309
- ⁴⁴ O'Mahony D, Curtin D. Deprescribing in older people: why it matters in routine clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(4):197-199. doi:10.20452/pamw.4255
- ⁴⁵ Bowles SK, Andrew MK. More or Less Medication: Is One Better than the Other? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Apr;12(4):e005530. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005530. PMID: 31002000.
- ⁴⁶ Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(7):850-853. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb03843.x
- ⁴⁷ Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(3):233-235. doi:10.1176/appi.ps.55.3.233
- ⁴⁸ Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(20):355-361. doi:10.3238/arztebl.2019.0355
- ⁴⁹ Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA*. 1985;254(19):2792-2795.
- ⁵⁰ Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
- ⁵¹ Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Age Ageing*. 2020;49(5):807-813. doi:10.1093/ageing/afaa028
- ⁵² Spence JD. Risk from low blood pressure in frail older adults: diastolic pressure and pulse pressure are important. *Age Ageing*. 2021;50(6):e5-e6. doi:10.1093/ageing/afaa084
- ⁵³ Kim LD, Koncilja K, Nielsen C. Medication management in older adults. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(2):129-135. doi:10.3949/ccjm.85a.16109
- ⁵⁴ Ding D, Zhou F, Cao Y, et al. Cholesterol profiles and incident cognitive decline among older adults: the Shanghai Aging Study. *Age Ageing*. 2021;50(2):472-479. doi:10.1093/ageing/afaa140
- ⁵⁵ Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 21;162(8):533-41. doi: 10.7326/M14-1430. PMID: 25894023; PMCID: PMC4476404.
- ⁵⁶ Curfman G. Risks of Statin Therapy in Older Adults. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):966. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1457
- ⁵⁷ Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):10. doi:10.1007/s11892-017-0837-8

-
- ⁵⁸ Jeong SM, Jang W, Shin DW. Association of statin use with Parkinson's disease: Dose-response relationship. *Mov Disord.* 2019;34(7):1014-1021. doi:10.1002/mds.27681
- ⁵⁹ Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084-1093. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677
- ⁶⁰ Sobów T. Niebezpieczeństwa polipragmazji w neurologii. *Postępy Nauk Medycznych* 2010, t. 23 (6);483-491.
- ⁶¹ Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015;15:31. Published 2015 Mar 25. doi:10.1186/s12877-015-0029-9
- ⁶² Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Cognitive Effects of Anticholinergic Load in Women with Overactive Bladder. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1493-1503. Published 2020 Aug 25. doi:10.2147/CIA.S252852
- ⁶³ Łoza B. Leki Z w leczeniu bezsenności. *Neuropsychiatria. Przegląd kliniczny.* 2018;10 (1): 7-11.
- ⁶⁴ Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Jan 1;75(1):e6-e12. doi: 10.2146/ajhp160381. PMID: 29273607.
- ⁶⁵ McDonald EM, Caslangen J. Benzodiazepine Use and Falls in Older Adults: Is It Worth the Risk? *Res Gerontol Nurs.* 2019 Sep 1;12(5):214-216. doi: 10.3928/19404921-20190813-01. PMID: 31545383.
- ⁶⁶ Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Oct;18(10):89. doi: 10.1007/s11920-016-0727-9. PMID: 27549604.
- ⁶⁷ Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13;173(9):754-61. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3795. PMID: 23460413; PMCID: PMC3676706.
- ⁶⁸ Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. . Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Rockville, MD, 2011. /books/n/hscompeffcollect/AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
- ⁶⁹ Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5;146(11):775-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006. PMID: 17548409.
- ⁷⁰ Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care.* 2012;18:e109-e117
- ⁷¹ Kheirbek RE, Fokar A, Little JT, et al. Association Between Antipsychotics and All-Cause Mortality Among Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(12):1916-1921. doi:10.1093/gerona/glz045
- ⁷² Boivin Z, Perez MF, Atuegwu NC, et al. Association of atypical antipsychotics and mortality for patients hospitalised with pneumonia. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00223-2018. Published 2019 Nov 4. doi:10.1183/23120541.00223-2018
- ⁷³ Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA.* 2012;308(19):2020-2029. doi:10.1001/jama.2012.36918

-
- ⁷⁴ Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1525-1538. doi:10.1056/NEJMoa061240
- ⁷⁵ Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):718-722. doi:10.1345/aph.1Q697
- ⁷⁶ Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(5):394-402. doi:10.2146/ajhp130221
- ⁷⁷ Kanno T, Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(12):65. Published 2019 Dec 5. doi:10.1007/s11894-019-0732-3
- ⁷⁸ Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet.* 2019;393(10186):2155-2167. doi:10.1016/S0140-6736(19)30541-0
- ⁷⁹ Lloyd-Jones DM. USPSTF Report on Aspirin for Primary Prevention. *JAMA Cardiol.* Published online April 26, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.0935
- ⁸⁰ Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;327(16):1585–1597. doi:10.1001/jama.2022.3337
- ⁸¹ Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-1146. doi:10.2165/11633470-000000000-00000
- ⁸² Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124-130. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
- ⁸³ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
- ⁸⁴ Marcinkowska M, Mickiewicz A, Fijałkowski M. Plejotropowe działanie witaminy D. *Choroby Serca i Naczyn* 2019; 16 (1), 45-52 doi: 10.5603/ChSiN. 2019.0007.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiAzeS92Lb3AhXspYsKHTFZC7IQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fjournals.viamedica.pl%2Fchoroby_serca_i_naczyn%2Farticle%2Fdownload%2FChSiN.2019.0007%2F48325&usq=AOvVaw10D244U-GF-6vrpslmRHDR (dostęp 28.04.2022)
- ⁸⁵ Gominak SC. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a "pro-inflammatory" state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Med Hypotheses.* 2016;94:103-107. doi:10.1016/j.mehy.2016.07.007
- ⁸⁶ Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17918. doi:10.1097/MD.0000000000017918
- ⁸⁷ Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr.* 2019;6:48. Published 2019 Apr 17. doi:10.3389/fnut.2019.00048

-
- ⁸⁸ Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(11):3380. Published 2020 Nov 4. doi:10.3390/nu12113380
- ⁸⁹ Wang Q, Dong X, Zhang R, Zhao C. Flavonoids with Potential Anti-Amyloidogenic Effects as Therapeutic Drugs for Treating Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(2):505-533. doi:10.3233/JAD-210735
- ⁹⁰ Cassidy A, Miniñane AM. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):10-22. doi:10.3945/ajcn.116.136051
- ⁹¹ Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Dec 21;:]. *Lancet*. 2018;391(10117):205-218. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3
- ⁹² Kruger PC, Guzik TJ, Eikelboom JW. How can the results of the COMPASS trial benefit patients with coronary or peripheral artery disease in Poland?. *Kardiol Pol*. 2019;77(7-8):661-669. doi:10.33963/KP.14855
- ⁹³ Centers for Disease Control and Prevention. Injury Prevention & Control. Keep on your feet – Preventing Older Adults Fall. <https://www.cdc.gov/injury/features/older-adult-falls/index.html> (dostęp:19 kwiecień 2022)
- ⁹⁴ Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing*. 2015;44(1):90-96. doi:10.1093/ageing/afu141
- ⁹⁵ Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, et al. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(2):275-283. doi:10.1007/s41999-019-00162-8.