

Artykuł poglądowy

Jarosław Woron^{1,2,3}, Marcin Siwek^{4,5}, Iwona Filipczak-Bryniarska², Jan Dobrogowski⁶,
Elżbieta Dobrowolska³, Joanna Jakowicka-Wordliczek³, Jerzy Wordliczek^{2,3}¹Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie²Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie³Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie⁴Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie⁵Zakład Neurobiologii Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie⁶Zakład Badań i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

Nieprawidłowości farmakoterapii w medycynie paliatywnej — praktyczne aspekty

Pharmacotherapy irregularities in palliative medicine — practical aspects

Streszczenie

Leczenie farmakologiczne w medycynie paliatywnej opiera się w większości przypadków na stosowaniu polifarmakoterapii. Powoduje to praktyczne zagrożenie wynikające zarówno z niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami, jak i z potencjalnego ryzyka sumowania ich profilów działań niepożądanych. Na podstawie analizy farmakoterapii stosowanej u pacjentów opieki paliatywnej, u których wystąpiły powikłania, przedstawione zostały najczęściej spotykane błędy i nieprawidłowości oraz ich konsekwencje kliniczne.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4: 134–144

Słowa kluczowe: medycyna paliatywna, farmakoterapia, działania niepożądane

Abstract

Pharmacological treatment in palliative medicine is based in most cases on the use of polypharmacy. This results in a practical risk arising both from adverse interactions between concomitantly administered drugs as well as with the potential risk of adverse effects of aggregation profiles, concomitant medications. Based on the analysis of pharmacotherapy used in the palliative care patients who experienced complications, we presented the most common errors and irregularities while indicating their clinical implications.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4: 134–144

Key words: palliative medicine, pharmacotherapy, adverse reactions

Współczesna farmakoterapia w większości przypadków opiera się na stosowaniu **politerapii**, czyli kojarzenia leków, które w wyniku synergizmu swojego działania pozwalają na poszerzenie efektu terapeutycznego bez równoczesnego istotnego potęgowania ryzyka występowania działań niepożądanych. Z kolei

polipragmazja utożsamiana jest z jednoczesowym stosowaniem leków, które nie tylko nie uzupełniają i nie wzmacniają swojego efektu terapeutycznego, ale znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na fakt, że w literaturze anglojęzycznej po-

Adres do korespondencji: dr n. med. Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków

e-mail: j.woron@medi-pharm.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4, 134–144

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

przez pojęcie **polifarmakoterapii** (*polypharmacy*) opisuje się zarówno przyjmowanie zbyt dużej ilości leków (najczęściej w literaturze podaje się liczbę sześć i powyżej), jak i ich niewłaściwe stosowanie [1]. U pacjentów wraz ze zwiększeniem liczby stosowanych preparatów obserwuje się narastającą częstość występowania nieprawidłowości w leczeniu [2]. Zjawisko to obejmuje oczywiście polipragmazję, ale także **nieodpowiednie i niedostateczne stosowanie leków**, które w konsekwencji może prowadzić do powikłań oraz braku oczekiwanej skuteczności leczenia. Poprzez nieodpowiednią terapię rozumie się przepisywanie preparatów, których stosowanie niesie większe ryzyko niż potencjalne korzyści, oraz leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi [3]. Niedostateczne stosowanie leków oznacza niewłączanie terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego.

W Polsce, zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, konsumpcja leków rośnie, w 2009 roku leki regularnie stosowało 71% ludności, podczas gdy w 2004 roku w analogicznym okresie tylko 54% [4]. W grupie osób powyżej 69. rż. leki regularnie stosuje 95–97% populacji. Ponad 35% polskiego społeczeństwa w sposób przewlekły stosuje 5 leków, a powszechnie wiadomo, że im większa ilość stosowanych leków, tym większe ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji pomiędzy nimi. Dodatkowych danych dostarczyło badanie POLSENIOR, które objęło około 6000 osób powyżej 55. rż. [5]. Tylko około 25% ankietowanych w wieku 55–59 lat zażywa leki regularnie. Ilość leków, zarówno przepisywanych na receptę, jak i dostępnych bez recepty, przyjmowanych przez ankietowanych rosła wraz z wiekiem, przy czym liczba była większa w miastach niż na terenach wiejskich w analogicznych podgrupach wiekowych. W Polsce statystyczny pacjent powyżej 65. rż. przyjmuje przewlekłe 5 leków przepisanych przez lekarza i dodatkowo dokupuje bez recepty 2 leki lub suplementy diety, co w sposób bezpośredni przekłada się na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Problem politerapii jest narastający w medycynie paliatywnej, w której obserwujemy również zwiększającą się liczbę przyjmowanych przez pacjentów leków, a konsekwencją ich wzajemnych interakcji jest zwiększenie liczby powikłań polekowych, które wymagają hospitalizacji w oddziałach internistycznych, intensywnej terapii oraz także oddziałach psychiatrycznych. Warto wspomnieć, że średnia liczba leków, jaką przyjmują pacjenci, których objęto opieką paliatywną wynosi 8. Pacjenci z tej grupy są w szczególności narażeni na konsekwencje chorób polekowych, które zmuszają często lekarza do odstawienia lub ograniczenia stosowanego leczenia, a to w sposób bezpośredni

przyczynia się niejednokrotnie do pogorszenia stanu zdrowia, a nawet śmierci chorego. Ta szczególna wrażliwość pacjenta opieki paliatywnej na niepożądane działania leków wynika z szybko zachodzących zmian w farmakokinetyce przyjmowanych leków, a także z samego procesu chorobowego, który w znacznym stopniu może modyfikować działanie leków.

Warto także wspomnieć, że zagrożenie związane ze stosowaniem większej liczby leków u pacjentów onkohematologicznych wynika niejednokrotnie z narastającej liczby dolegliwości somatycznych. Im gorszy stan zdrowia i niższa jego samoocena, tym większe zagrożenie politerapią. W fińskich badaniach wykazano, że niska samoocena stanu zdrowia ponad 2-krotnie zwiększała ryzyko stosowania 6–9 preparatów, a ponad 6-krotnie ryzyko przyjmowania powyżej 10 leków [6]. Grupami najbardziej zagrożonymi były kobiety (prawie 2,5-krotnie większe ryzyko nadmiernej politerapii) oraz osoby w okresie zaawansowanej starości (po 80. rż. prawie 3-krotny wzrost ryzyka). Również wybrane jednostki chorobowe, takie jak depresja, nadciśnienie tętnicze, anemia, astma, dławica piersiowa, uchyłkowatość jelit, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroby związane z występowaniem dolegliwości bólowych oraz cukrzyca, nasilały zjawisko polifarmakoterapii [6, 7]. W cytowanych już fińskich badaniach wykazano, że ryzyko politerapii wzrasta 2-krotnie przy rozpoznaniu cukrzycy, 3-krotnie w przypadku depresji, ponad 4,5-krotnie w chorobach serca, prawie 7-krotnie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, a 3-krotnie w przypadku obecności dolegliwości bólowych, które także występują u pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych [6]. W innych badaniach wykazano, że zagrożenie politerapią było także szczególnie duże podczas leczenia chorób układu krążenia, w leczeniu przeciwbólowym oraz w dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego, w tym także zawiązanych z opieką paliatywną [8].

Na zwiększenie zagrożenia politerapią znacząco wpływa model wielospecjalistycznego leczenia, sprawiający, że im więcej lekarzy bierze udział w leczeniu, tym więcej preparatów zostaje zaleconych. Występowaniu patologii w farmakoterapii sprzyja również fakt braku koordynacji i kontroli leczenia w ramach opieki lekarza rodzinnego lub opieki farmaceutycznej [9]. Zjawisko polipragmazji nasila także „kaskada przepisywania leków” opisywana w piśmiennictwie już od końca lat 90. ubiegłego wieku [10]. Odnosi się ona do sytuacji, gdy objaw niepożądany stosowanego leczenia jest traktowany jako objaw nowego schorzenia, co wiąże się z wprowadzeniem kolejnego leku. W wielu przypadkach obserwuje się u fachowych pracowników służby zdrowia brak wiedzy na temat interakcji leków, co więcej nierzadko też jesteśmy świadkami negowania

praktycznego znaczenia interakcji pomiędzy równocześnie podawanymi lekami. Autorzy pracy spotykają się z takimi sytuacjami w swojej codziennej praktyce.

Do powstawania zjawiska politerapii przyczyniają się też sami pacjenci poprzez stosowanie samoleczenia, często przy współistniejącym braku świadomości zagrożenia interakcjami pomiędzy lekami. Najczęściej zażywane samodzielnie leki to: analgetyki, witaminy i produkty odżywcze, leki zobojętniające kwas solny, w tym leki z grupy antacida, antagoniści receptora H₂ oraz inhibitory pompy protonowej. Wszystkie te leki mogą znacząco modyfikować warunki wchłaniania innych równocześnie stosowanych leków z przewodu pokarmowego. Oprócz wymienionych wcześniej stosowanych w samoleczeniu leków pacjenci przyjmują również leki przeczyszczające oraz leki ziołowe, co ma szczególne znaczenie w onkologii i medycynie paliatywnej, gdzie chęć do przyjmowania różnych „cudownych” leków i suplementów jest szczególnie wysoka [11, 12]. Zjawisko samoleczenia dodatkowo potęgowane jest przez kierowane do pacjentów reklamy. Niestety przemawiają one jedynie językiem korzyści, bez informowania o potencjalnych zagrożeniach. Ponadto chorzy często nie mają nawyku czytania ulotek lekowych, które zawierają informacje na temat działań niepożądanych i potencjalnych interakcji o znaczeniu klinicznym, a pytani przez lekarza o przyjmowane leki często niektóre z nich pomijają, co utrudnia prowadzenie aktywnej prewencji negatywnych skutków interakcji leków.

Obserwowane w praktyce klinicznej konsekwencje stosowania polipragmazji zebrano w tabeli 1.

Najpoważniejszym skutkiem stosowania polipragmazji jest zwiększenie ryzyka hospitalizacji i zgonu, który w medycynie paliatywnej wcale nie musi być związany z ekspansywnym charakterem nieuleczalnej choroby. Metaanaliza 68 badań dotyczących hospitalizacji z powodu niepożądanych reakcji polekowych (ADRs, *adverse drug reactions*) wykazała 4-krotny wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu ADRs u chorych powyżej 65. rż. w porównaniu do młodszej grupy wiekowej. Co szczególnie istotne, aż 88% przypadków

niepożądanych reakcji polekowych obserwowanych u starszych chorych można było zapobiec, dla porównania w grupie młodszych chorych — tylko 24% [13]. W fińskim badaniu obejmującym prawie tysiąc starszych chorych politerapia (10 leków i więcej) przyczyniła się do skrócenia przeżycia osób powyżej 75. rż. [14]. Dla chorych po 80. rż. przeżycie pogarszało się znacząco, w stosunku do chorych leczonych maksymalnie 5 lekami, już przy stosowaniu 6–9 leków i mało dalej przy większej liczbie preparatów.

Jak już wspomniano, grupą szczególnie narażoną na ryzyko interakcji oraz innych niepożądanych objawów polekowych są pacjenci będący pod opieką paliatywną oraz pacjenci w podeszłym wieku.

Zmiany, jakie zachodzą w trakcie terminalnych faz chorób, w szczególności chorób nowotworowych, w istotny sposób modyfikują farmakokinetykę stosowanych leków. Dodatkowo starzenie się organizmu zaburza farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, co owocuje zwiększeniem wrażliwości na stosowaną farmakoterapię i wzrostem ryzyka wystąpienia ADRs [15]. Absorpcja zazwyczaj nie zmienia się znacząco wraz z wiekiem, ponieważ zachodzi ona głównie poprzez mechanizm biernej dyfuzji. Może jednak ulec modyfikacji wskutek wzrostu pH soku żołądkowego (w tym także indukowanego przez leki), zwolnienia opróżniania żołądka, zmniejszenia powierzchni absorpcji oraz zwolnienia perystaltyki, zmiany te mogą potęgować zarówno leki antycholinergiczne, jak i analgetyki opioidowe. Istotne zmiany dotyczą także dystrybucji leków w ustroju, gdyż z wiekiem obserwuje się znaczne zmniejszenie zawartości wody oraz beztłuszczowej masy ciała, w tym masy mięśniowej, a wzrost procentowy tkanki tłuszczowej. Spada objętość dystrybucji dla leków rozpuszczalnych w wodzie, a rośnie dla leków rozpuszczalnych w lipidach, dodatkowo zjawiska te mogą być potęgowane intensywną diuretykoterapią. Ponadto zmienić się może stężenie albumin (wiązących leki o charakterze kwaśnym) oraz poziom alfa1-kwaśnej glikoproteiny (wiążącej leki o charakterze zasadowym) — jest to szczególnie widoczny i istotny element zmian w farmakokinetyce leków u pacjentów w terminalnym okresie choroby nowotworowej. Metabolizm leków ulega zmniejszeniu, gdyż spada aktywność enzymów wątrobowych, masa narządu i przepływ krwi przez wątrobę. Wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej, przepływów nerkowych i funkcji cewek nerkowych pogorszeniu ulega też wydalanie leków drogą nerkową. Zmiany powyższe powodują, że lek stosowany w standardowych dawkach osiąga u chorych wyraźnie wyższe stężenia, ma tendencję do kumulacji i tym samym częściej może wywołać ADRs.

Obecnie często mówi się nie o objawach niepożądanych leczenia, ale o problemach związanych z le-

Tabela 1. Konsekwencje polipragmazji

Zwiększone całkowite wydatki na leki
Wzrost incydentów niepożądanych reakcji oraz interakcji lekowych
Wzrost ryzyka chorobowości i śmiertelności
Pogorszenie współpracy z pacjentem
Zwiększone ryzyko wystąpienia schorzeń indukowanych przez leki
Zwiększone ryzyko błędnego przepisywania leków

zeniem (DRPs, *drug related problems*). W zakres tego zagadnienia wchodzi, poza niepożądanymi reakcjami lekowymi, konieczność włączania dodatkowego leczenia, stosowanie nieodpowiednich leków i ich dawek, leczenie niekonieczne, indukowanie interakcji lekowych, konieczność monitorowania terapii, edukacja chorego, pogorszenie współpracy, pojawienie się błędów w kartach zleceń oraz kontynuacja terapii bez uzasadnienia [16]. Jednoznacznie wykazano, że liczba DRPs wzrasta liniowo wraz z liczbą przyjmowanych leków.

Jak wynika z monitorowania niepożądanych działań leków, powikłania farmakoterapii zdarzają się najczęściej w grupach pacjentów, u których przed jej zastosowaniem istniały przeciwwskazania lub ograniczenia do jej podawania [17]. Dodatkowo efekt potęgowany jest przez niekorzystne interakcje lekowe. Niepokojącym zjawiskiem jest także bagatelizowanie niebezpieczeństw, jakie mogą wynikać z niewłaściwego kojarzenia leków, którego efektem może być choroba polekowa, groźniejsza dla pacjenta w skutkach niż schorzenie, z powodu którego została zastosowana farmakoterapia. Zjawisko niekorzystnych interakcji nabiera coraz większego znaczenia w onkologii oraz onkohematologii, gdyż coraz więcej stosowanych w tych specjalnościach leków jest metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450, a także wykazuje zdolność do modyfikacji funkcji tych izoenzymów.

Obecnie zidentyfikowano ponad 40 izoenzymów cytochromu P450, jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 z nich, które uczestniczą w metabolizmie ponad 90% stosowanych w praktyce leków. Są to izoenzymy 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1.

Aktywność niektórych z nich może być uwarunkowana genetycznie, co powoduje zmienność szybkości metabolizmu leków w populacji [18].

Często obserwowaną w praktyce klinicznej sytuacją jest jednoczesowe łączenie leków, które mogą sumować swoje działanie serotonergiczne, czego konsekwencją może być wystąpienie zespołu serotoninowego.

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy (ZS) nie należy do powikłań związanych z leczeniem pacjentów w medycynie paliatywnej. Jest on związany z nadmierną aktywacją ośrodkowych (pień mózgu i rdzeń kręgowy) oraz obwodowych receptorów 5HT1A i 5HT2. Pewną rolę odgrywać mogą również: aktywacja noradrenergiczna, a także przekazywania glutaminianergiczne i GABA-ergiczne. Zespół serotoninowy jest **kombinacją trzech grup objawów: psychopatologicznych, neurologicznych i wegetatywnych**, pojawiających się i narastających w krótkim czasie (najczęściej w ciągu: od kilkudziesięciu minut do doby) od momentu, kiedy zaistniał jeden z trzech podstawowych mechanizmów przyczynowo-skutkowych. Pierwszy z nich to interakcje farmakodynamiczne — wtedy kiedy pacjent jednocześnie przyjmuje dwa lub więcej leków, które synergistycznie nasilają przekazywanie serotonergiczne (patrz tab. 2). Należy przy tym podkreślić, że również leki ziołowe i wiele preparatów dostępnych bez recepty wykazuje właściwości serotonergiczne. Mechanizm drugi związany jest z interakcjami farmakokinetycznymi, wynikającymi z hamującego wpływu wielu leków na aktywność izoenzymów 2D6 i 3A4

Tabela 2. Leki zwiększające przekazywanie serotonergiczne

Grupa leków	Nazwy leków
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	Fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram i escitalopram
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	Wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina, amitryptylina
Koanalgetyki	Kwas walproinowy
Leki przeciwbólowe	Tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
Leki przeciwmigrenowe	Pochodne ergotaminy, tryptany
Antagoniści NMDA	Dekstrometorfan
Leki przeciwwymiotne stosowane do ograniczenia nudności i wymiotów	Metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Inhibitory monoaminoooksydazy	Moklobemid, selegilina
Antybiotyki	Linezolid
Leki i preparaty kupowane bez recepty	Wyciąg z dziurawca, wyciąg z żeń-szenia, preparaty złożone stosowane w przeziębieniach i zawierające: triprolidynę, bromfeniraminę, dekstrometorfan

NMDA — N-metylo-D-asparaginian

Tabela 3. Izoenzymy biorące udział w metabolizmie leków z grupy SSRI i SNRI oraz izoenzymy hamowane przez te leki

Lek	Izoenzym biorący udział w metabolizmie leku	Izoenzym hamowany przez lek
Citalopram	3A4, 2C19	3A4
Fluoksetyna	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9, 2C19
Fluwoksamina	1A2	1A2, 2D6, 2C9, 3A4, 2C19
Paroksetyna	2D6, 2C9, 3A4	2D6, 3A4, 2C19
Sertralina	2D6, 3A4	2D6*, 3A4, 2C9
Wenlafaksyna	2D6, 3A4	

SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) — inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

cytochromu P450, które uczestniczą w metabolizmie leków nasilających przeobrażenie serotonergiczne. Trzeci mechanizm związany jest z umyślnym bądź nieumyślnym przedawkowaniem leków o działaniu serotonergicznym. Warto także pamiętać, że ZS może wystąpić jako konsekwencja podwyższenia dawek leków nasilających przeobrażenie serotonergiczne [17–20].

Istotne ryzyko rozwoju ZS poprzez każdy z wyżej wymienionych mechanizmów wiąże się ze stosowaniem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Zarówno SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram), jak i SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina) nie tylko nasilają przeobrażenia serotonergiczne, ale również są aktywnie metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 (tab. 3). Niektóre z nich mają ponadto zdolność do hamowania aktywności tych izoenzymów. Z praktycznego punktu widzenia ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych SSRI i SNRI jest związane z jednoczesnym podawaniem pacjentowi leków, które mają zdolność hamowania izoenzymów 2D6, 3A4 oraz 1A2 (patrz tab. 4) [20].

Obraz kliniczny ZS może mieć postać umiarkowaną oraz ciężką, zagrażającą życiu. Ciężkość obserwowanych objawów zależy od skali nasilenia przeobrażenia serotonergicznego. Jednymi z pierwszych objawów ZS mogą być: biegunka, gorączka, dreszcze oraz pobudzenie psychoruchowe. Na tym etapie dochodzić może do bardzo wielu pomyłek diagnostycznych oraz bagatelizowania objawów. W dalszej kolejności pojawiają się zwykle: agitacja, wygórowanie odruchów, objawy niestabilności wegetatywnej. Stwierdzić można poszerzenie źrenic, tachykardię, przyspieszenie oddechu. W zaawansowanej postaci ZS obserwuje się: mioklonie, drgawki, sztywność mięśniową, hipertermię i zlewne poty. W ciężkich postaciach może dojść do rozwoju stanu padaczkowego, kwasicy, zespołu

rozszereżonego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), zapalenia krążeniowego, ostrej niewydolności nerek na tle rhabdmiolizy, niewydolności oddechowej oraz śmierci. Pojawiają się również zaburzenia laboratoryjne podobne do złośliwego zespołu poneuroleptycznego (podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej — CPK, *creatine phosphokinase* — i transaminaz) [20–22].

W diagnozie zespołu serotoninowego warto posłużyć się kryteriami opracowanymi przez Sternbacha (tab. 5). Bardzo istotne znaczenie ma również diagnostyka różnicowa — ze względu na to, że ZS w fazie zaawansowanej bywa mylony ze: złośliwym zespołem poneuroleptycznym, ośrodkowym zespołem antycholinergicznym, *delirium tremens*, hipertermią złośliwą, udarem cieplnym, encefalopatią wywołaną wirusem *herpes*, chorobami zakaźnymi. W postaci łagodnej lub we wstępnej fazie rozwoju objawów nierzadko ZS jest błędnie diagnozowane jako: zatrucie pokarmowe, stan po nadużyciu środków psychoaktywnych czy zaostrzenie objawów zaburzenia psychicznego, na które pacjent cierpi [20–22].

Zespół serotoninowy o łagodnie nasilonych objawach zwykle mija samoistnie w ciągu 24–48 godzin od odstawienia leków odpowiedzialnych za wystąpienie objawów. W przypadkach bardziej nasilonych objawów oprócz odstawienia leków wywołujących zespół wskazane jest wdrożenie odpowiedniej terapii farmakologicznej.

W farmakoterapii ZS stosujemy [20–22]:

- węgiel leczniczy — w sytuacji gdy od pożyczenia leków serotoninergicznym upłynął krótki czas;
- cyproheptadynę (Peritol), która jest antagonistą receptorów 5HT_{2A} — podajemy początkowo 12 mg doustnie, a następnie 2 mg co 2 godziny, jeżeli objawy nie ustępują. Dawka podtrzymująca to 8 mg co 6 godzin;
- olanzapinę, która ma działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT_{2A} oraz wykazuje działanie sedatywne — w praktyce podaje się 10 mg podjęzykowo, w ciężkich przypadkach lek można podać domięśniowo;

Tabela 4. Leki wykazujące zdolność do hamowania aktywności izoenzymów 2D6, 3A4 i 1A2

Inhibitory 2D6	Inhibitory 3A4	Inhibitory 1A2
Amiodaron	Acetazolamid	Ciprofloksacyna
Bupropion	Amiodaron	Cymetydyna
Celecoxib	Atazanawir	Disulfiram
Cymetydyna	Ciprofloksacyna	Doustne hormonalne
Cymetydyna	Cyklosporyna	środki antykoncepcyjne
Dekstrometorfan	Cymetydyna	Enoksacyna
Dekstropropoksyfen	Cyzapryd	Erytromycyna
Difenhydramina	Danazol	Flutamid
Duloksetyna	Delawirdyna	Izoniazyd
Fenotiazyny	Diltiazem	Ketokonazol
Flekainid	Doustne hormonalne	Klarytromycyna
Haloperidol	środki antykoncepcyjne	Meksyletyna
Indinawir	Efawirenz	Moklobemid
Klomipramina	Erytromycyna	Ofloksacyna
Kwas walproinowy	Flukonazol	Norfloksacyna
Kwetiapina	Indinawir	Omeprazol
Lansoprazol	Itrakonazol	Propafenon
Meksyletyna	Izoniazyd	Tiklopidyna
Metadon	Ketokonazol	Werapamil
Metoklopramid	Klarytromycyna	
Metoprolol	Klotrimazol	
Moklobemid	Kwas walproinowy	
Nilotinib	Lopinawir	
Pindolol	Metadon	
Propafenon	Metronidazol	
Propranolol	Mifepriston	
Risperidon	Mikonazol	
Ritonawir	Miłorząb japoński	
Terbinafina	Nelfinawir	
Tiklopidyna	Nilotinib	
Timolol	Norfloksacyna	
TLPD	Omeprazol	
	Ritonawir	
	Sakwinawir	
	Statyny (atorwastatyna, fluwastatyna)	
	Terbinafina	
	TLPD	
	Trazodon	
	Troleandomycyna	
	Werapamil	
	Zafirlukast	

TLPD — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

- esmolol, krótkodziałający lek beta-adrenolityczny — wskazany w przypadku tachykardii i podwyższonego ciśnienia krwi;
- nitroprusydek sodu — w przypadku znacznego wzrostu ciśnienia krwi.

W ZS nie należy stosować leków przeciwgorączkowych, propranololu, bromokryptyny oraz dan-trolenu. W hipertermii, która wynika ze wzmożonego

napięcia mięśni, stosuje się benzodwuzepiny oraz fizyczne ochładzanie ciała. Podstawą prewencji ZS jest unikanie niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. W medycynie paliatywnej pacjenci niejednokrotnie przyjmują jednocześnie leki, które wykazują aktywność serotonergiczną. Dotyczy to w szczególności takich leków jak metoklopramid, tramadol, fentanyl, leki przeciwwymiotne z grupy

Tabela 5. Kryteria Sternbacha zespołu serotoninowego

Dodanie lub zwiększenie dawki leku serotoninergicznego w ostatnim czasie
Wykluczenie innych czynników mogących wywoływać objawy podobne do zespołu serotoninowego (zatrucia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, nadużycie lub odstawienie substancji)
Wykluczenie wprowadzenia w ostatnim czasie neuroleptyku lub zwiększenia jego dawki
Co najmniej 3 z poniższej listy objawów: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia świadomości i orientacji • niepokój, agitacja • mioklonie • wygórowanie odruchów • zlewne poty, dreszcze • drżenia mięśniowe • biegunka • wzrost temperatury ciała > 38° • zaburzenia koordynacji ruchowej

setronów czy leków przeciwdepresyjnych o mechanizmach serotoninergicznym, które wykorzystywane są jako koanalgetyki. Warto również przypomnieć, że aktywność serotoninergiczną wykazuje wykorzystywany w leczeniu adiuwancyjnym kwas walproinowy.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Innym powikłaniem, jakie może wystąpić u pacjenta paliatywnego leczonego przy użyciu polifarmakoterapii, jest złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN). Jest to potencjalnie śmiertelna komplikacja, która pojawia się podczas terapii lekami wykazującymi działanie antagonistyczne w stosunku do receptora dopaminergicznego D2. Oprócz blokady układu dopaminergicznego w ZZN dochodzi równocześnie do dysfunkcji układu sympatycznego. Częstotliwość występowania ZZN w przypadku stosowania klasycznych neuroleptyków szacuje się na około 3%, natomiast w przypadku neuroleptyków atypowych ryzyko to jest 10-krotnie mniejsze, co między innymi związane jest z różnicami w powinowactwie tych grup leków do receptorów dopaminergicznym. Do rozpoznania ZZN konieczne jest stwierdzenie **obecności hipertermii (lub gorączki) i sztywności mięśniowej** oraz co najmniej 2 z poniższych objawów:

- drżenie,
- podwyższenie ciśnienia tętniczego,
- tachykardia,
- nadpotliwość,
- zaburzenia połykania,
- nietrzymanie moczu,
- podwyższona aktywność CPK (z reguły > 400 j.),

- leukocytoza (zwykle rzędu: 15–30 × 10³/l),
- zaburzenia świadomości.

Dodatkowo występować mogą: akinezja, lęk, niepokój, pobudzenie. W badaniach dodatkowych stwierdza się często podwyższenie aktywności aminotransferaz, hipoksję, mioglobiniurię, a w elektroencefalografii (EEG) — spłaszczenie zapisu. Oczywiście, aby można było rozpoznać ZZN, pacjent musi przed wystąpieniem jego objawów przyjmować leki będące antagonistami receptora D2 [20–22].

Objawy ZZN pojawiają się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia stosowania leków będących inhibitorami receptora D2. Mogą one pojawić się także w przypadku zwiększenia dawki antagonisty receptora D2, a także w przypadku zastosowania politerapii, kiedy interakcje mogą nasilać blokadę układu dopaminergicznego. W przypadku przerwania podawania leku, który jest podejrzany o indukowanie ZZN, zespół ma charakter samoo ograniczający, natomiast czas ustąpienia objawów wynosi 7–10 dni (w przypadku przyjmowania leków w formie *depot* objawy utrzymują się jednak znacznie dłużej). Śmiertelność w ZZN waha się w granicach 5–20%. W każdym przypadku podejrzenia ZZN należy przeprowadzić diagnostykę różnicową z innymi chorobami i powikłaniami, które mogą mieć podobny obraz kliniczny (patrz tab. 6 oraz 7) [20–22].

Najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia ZZN zebrano w tabeli 8.

Tabela 6. Diagnostyka różnicowa złośliwego zespołu neuroleptycznego

Infekcje OUN
Uszkodzenie OUN, udar mózgu
Idiopatyczna złośliwa katatonia
Nasilone objawy pozapiramidowe
Zaburzenia psychiatryczne przebiegające z zaburzeniami świadomości i kontaktu oraz pobudzeniem
Bezdrgawkowy stan padaczkowy
Objawy katatoniczne w przebiegu schizofrenii lub zaburzeń afektywnych
Ośrodkowy zespół cholinergiczny
Zatrucie salicylanami
Hipertermia złośliwa
Zespół serotoninowy
Stan po użyciu środków psychoaktywnych
Zespoły po odstawieniu substancji psychoaktywnych lub niektórych leków (np. baklofen, leki uspokajające, metoklopramid)
Tyreotoksykoza

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 7. Różnicowanie zespołu poneuroleptycznego z innymi poważnymi powikłaniami o podobnym obrazie klinicznym

	Zespół serotoninowy	Ośrodkowy zespół antycholinergiczny	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Hipertermia złośliwa
Zastosowany lek	Serotonergiczny	Antycholinergiczny	Antagonista dopaminy	Wziewna anestezja
Początek objawów	< 12–24 godz.	< 12 godz.	1–3 (7) dni	30 min–24 godz.
Hipertermia (°C)	> 41	≤ 38	> 41	Do 46
Żrenice	Poszerzone	Poszerzone	Normalne	Normalne
Śluzówki	Wzmożone wydzielanie	Suche	Wzmożone wydzielanie	Normalne
Skóra	Normalnego koloru, spocona	Czerwona, ciepła, sucha	Błada, spocona	Marmurkowa: sine plamy + obszary zaczerwienienia
Odgłosy jelitowe	Wzmożone	Oslabione lub brak	Normalne lub oslabione	Oslabione
Napięcie mięśniowe	Wzmożone, zwłaszcza w kończynach górnych	Norma	Sztwywność typu „ołowianej rury”	Sztwywność podobna do <i>rigor mortis</i>
Odruchy	Hiper-refleksja, konusy	Norma	Brady-refleksja	Hipo-refleksja
Zaburzenia świadomości zachowania	Agitacja, śpiączka	Agitacja, <i>delirium</i>	Stupor, mutyzm, śpiączka	Agitacja

Warto pamiętać, że jeżeli ZZN wystąpi podczas leczenia klozapiną to rzadziej występuje sztywność i drżenia, co należy uwzględnić w kryteriach diagnostycznych.

W terapii ZZN najistotniejsze jest wczesne odstawienie leków mogących powodować to powikłanie. W leczeniu stosuje się:

- leki antycholinergiczne,
- benzodwuzepiny (np. diazepam, lorazepam, klonazepam), leki dopaminergiczne (amantadyna, bromokryptyna, lewodopa),
- dantrolen,
- inne leki obniżające napięcie mięśniowe (np. pankuronium).

Konieczne jest również monitorowanie funkcji życiowych oraz wyrównanie wodno-elektrolitowe.

Po wystąpieniu ZZN powtórne włączenie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z możliwością ponownego wystąpienia powikłania u 1/3 chorych. Należy zachować co najmniej 2-tygodniowy okres bez neuroleptyków, a następnie zaleca się dokładną analizę przyczyn, które doprowadziły do wystąpienia ZZN i stopniowe włączanie neuroleptyku z naciskiem na monitorowanie prodromalnych objawów zespołu.

W medycynie paliatywnej zarówno u pacjentów, u których występują objawy psychotyczne, jak i w innych wskazaniach, takich jak nudności, wymioty, świąd czy czkawka, stosowane są leki wykazujące wysokie powinowactwo do receptorów układu dopa-

minergicznego. Konsekwencją ich stosowania w politerapii, jak również konsekwencją niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych może być zwiększenie ryzyka wystąpienia ZNS. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania takich leków jak haloperidol, lewomepromazyna, pernazyna czy perazyna. Nie bez znaczenia jest fakt, że zwiększa się także zużycie w medycynie paliatywnej olanzapiny, zarówno ze względu na to, że jest ona lekiem przeciwpsychotycznym o działaniu sedatywnym, jak również z uwagi na jej korzystny wpływ u pacjentów z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami.

Nie wolno także pomijać roli coraz szerzej stosowanej kwetiapiny, szczególnie w stanach z towarzyszącym pobudzeniem psychoruchowym, jak i w przypadku współwystępujących zaburzeń snu. Co więcej, w niektórych zaleceniach spotykamy gotowe recepty na mieszanki o działaniu przeciwbólowym i przeciwwymiotnym, które w swoim składzie zawierają analgetyk opioidowy, metoklopramid i haloperidol. Autorzy tych zaleceń nie zwracają uwagi na potencjalne zagrożenia, które wynikają wprost z profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego tak komponowanych leków [23]. Należy przestrzegać przed bezrefleksyjnym tworzeniem mieszanek leków również ze względu na fakt ich trwałości. Łączenie leków z ampułek, które zawierają różne substancje pomocnicze zapewniające im stabilność może doprowadzić do utraty tej stabilności, a konsekwencją

Tabela 8. Czynniki ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego w przeszłości
Politerapia LPP oraz politerapia LPP i innymi lekami o wysokim powinowactwie do receptora D2, np. metoklopramid
Terapia LPP o wysokim powinowactwie do receptora D2
Wysokie dawki LPP i szybkie zwiększanie dawki
Terapia LPP <i>i.m.</i>
Częste i szybkie zmiany LPP
Równoczesne stosowanie z LPP karbamazepiny i/lub litu
Odwodnienie
Niedobór żelaza
Wysoka temperatura otoczenia
Ograniczenie swobodnej aktywności — stosowanie przymusu w związku z pobudzeniem, agresją, dezorganizacją zachowania
Objawy katatoniczne
Zaburzenia afektywne
Podeszły lub młody wiek pacjenta
Płeć męska
Wyjściowo podwyższona aktywność CPK
Okres poporodowy
Organiczne uszkodzenie OUN
Wcześniejsza terapia elektrowstrząsowa w danym epizodzie choroby

LPP — leki przeciwpsychotyczne; *i.m.* (*intramusculare*) — domięśniowo; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza kreatynowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

tego może być powstawanie produktów rozkładu, najczęściej w mechanizmach hydrolizy. Produkty te mogą powodować u pacjentów nie tylko działania niepożądane, wywołując nadwrażliwości, ale mogą również być toksyczne [24].

W farmakoterapii bólu u pacjentów opieki paliatywnej nadal spotykamy się z jednoczesnym stosowaniem u pacjentów leczonych tramadolem metoklopramidu i/lub setronów. Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale CYP2D6 do O-desmetylotramadolu, metabolitu o znacznie większym powinowactwie do receptorów opioidowych w stosunku do leku macierzystego. Podanie jako leku przeciwwymiotnego i prokinetycznego metoklopramidu u pacjentów leczonych tramadolem spowalnia metabolizm leku, powodując nagromadzenie leku macierzystego, który nasila przekąźnictwo serotoniner-giczne i może wręcz indukować nudności i wymioty. Zahamowanie metabolizmu tramadolu wynika z silnego działania hamującego metoklopramidu na aktywność CYP2D6, który jak już wspomniano metabolizuje ten lek. Podobnie skojarzenie tramadolu z setronami (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron) może antagonizować efekt analgetyczny tramadolu z uwagi na fakt wpływu tramadolu na zstępujące szlaki antynocyceptywne, w których lek nasila aktywność serotoniner-giczną. Setrony z uwagi na lokalizację receptorów serotoniner-gicznych w zstępujących szlakach kontroli bólu mogą poprzez ten mechanizm zredukować działanie analgetyczne tramadolu [25–27]. Nie bez praktycznego znaczenia jest fakt, że skojarzenie tramadolu z metoklopramidem i/lub setronami zwiększa również ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, o czym ciągle należy przypominać.

Warto również pamiętać, że skuteczność przeciwbólowa tramadolu może zostać zredukowana przez równoczesne stosowanie karbamazepiny. Karbamazepina poprzez indukcję izoenzymów cytochromu P450 może powodować metabolizm tramadolu do farmakologicznie nieczynnego N-desmetylotramadolu [26, 27].

W praktyce klinicznej nadal spotykamy się z łączeniem leków propulsywnych (metoklopramid, itopryd, cizapryd) z lekami o działaniu cholinolitycznym oraz z innymi lekami działającymi rozkurczowo poprzez mechanizm innym niż antagonizm w stosunku do

Tabela 9. Najczęściej stosowane benzodwiazepiny wraz ze szlakami ich metabolizmu wątrobowego

Nazwa leku	Metabolizm wątrobowy
Alprazolam	CYP3A4, glukuronidacja
Klonazepam	CYP3A4, acetylacja
Klorazepat	CYP2C19, CYP3A4
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4, glukuronidacja
Lorazepam	UGT2B7
Midazolam	CYP3A4, glukuronidacja
Oksazepam	UGT2B
Temazepam	UGT2B7

obwodowych receptorów muskarynowych. W mechanizmach działania wszystkich wymienionych leków propulsywnych uczestniczy bezpośrednio lub pośrednio acetylocholina, stąd też jednoczesne podawanie butylobromku hioscyny jest przykładem antagonizmu farmakodynamicznego. Działanie propulsywne innych leków może zostać zmniejszone w trakcie podawania innych spazmolityków, takich jak spazmolityki muskulotropowe (papaweryna, drotaweryna, alweryna, mebeweryna). W najmniejszym stopniu interakcja ta zachodzi między lekami prokinetycznymi i metamazolem, który działa spazmolitycznie poprzez mechanizm ośrodkowy [17, 27].

Kolejnym często występującym błędem jest jednoczesne stosowanie więcej niż jednej benzodwuzepiny u pacjentów w medycynie paliatywnej [28]. Związany jest on z profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym tej grupy leków. Większość z benzodwuzepin jest metabolizowana w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P450, w wyniku czego powstają aktywne metabolity, często wspólne, które mogą ulegać kumulacji i powodować synergiczne działania niepożądane z innymi lekami stosowanymi w medycynie paliatywnej, a w szczególności z analgetykami opioidowymi, neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwdrgawkowymi czy niektórymi lekami prokinetycznymi. W tabeli 9 zebrano najczęściej stosowane benzodwuzepiny wraz ze szlakami ich metabolizmu wątrobowego [17, 27–29].

Nie bez znaczenia są również zmiany, jakie mogą zachodzić w profilu farmakokinetycznym tej grupy leków u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek. Upośledzenie funkcji nerek może skutkować nasileniem sedacji u pacjentów przyjmujących benzodwuzepiny, co z klinicznego punktu widzenia może mieć szczególne znaczenie u pacjentów leczonych midazolamem [29].

U pacjentów z niewydolnością nerek warto pamiętać o konieczności dostosowania do aktualnej funkcji filtracyjnej nerek dawkowania opioidów wydalanych drogą nerkową. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych morfiną, która wydalana przez nerki wymaga dostosowywania dawek leku do funkcji filtracyjnej, u pacjentów paliatywnych ulegającej nierzadko dynamicznym zmianom. Warto pamiętać, że w praktyce klinicznej najczęściej posługujemy się klirensem szacowanym, wyliczonym ze wzoru, który może różnić się od klirensu rzeczywistego, a to z kolei wpływa na dawkowanie morfiny i potencjalne ryzyko występowania działań niepożądanych. W praktyce często spotykamy się ze zbyt późną reakcją na zmianę dawkowania morfiny w stosunku do pogarszającej się funkcji wydalniczej nerek. Dodatkowo korelowanie dawkowania z klirensem wyliczonym ze wzoru może być obciążone ryzykiem błędu. Co więcej, nierzadko

u pacjentów nie modyfikuje się dawkowania innych leków, które są stosowane jednocześnie z morfiną, a mogą modyfikować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności ze strony ośrodkowego układu nerwowego, na przykład benzodwuzepiny, gabapentyny [30, 31].

W leczeniu bólu u pacjentów opieki paliatywnej spotykamy się również z łączeniem leków z grupy silnych opioidów z tramadolem. Połączenie takie nie powinno być rekomendowane z powodu braku synergizmu działania opioidowego takiego skojarzenia. Wynika to z istnienia efektu pułapowego charakterystycznego dla tramadolu, co może zmieniać profil farmakodynamiczny silnych opioidów. Synergizm połączenia tramadolu z silnymi opioidami wykazano na modelach zwierzęcych, jednak nie potwierdzono go bezsprzecznie u ludzi. Oczywiście często można usłyszeć o sprawdzonej w praktyce skuteczności takiego połączenia, jednak nie można zapominać, że tramadol oprócz wpływu na receptory opioidowe wykazuje działanie serotonergiczne w układzie antynocyceptywnym zstępującym i trudno określić, na ile ten właśnie efekt przyczynia się do poprawy, której występowanie na dzień dzisiejszy nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [32, 33].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w każdym przypadku wskazana jest indywidualizacja prowadzonej farmakoterapii, uwzględnianie zmian farmakokinetycznych, które zachodzą u leczonych pacjentów oraz przewidywanie skutków prowadzonej polifarmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Bushardt R.L., Massey E.B., Simpson T.W., Ariail J.C., Simpson K.N. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin. Interv. Aging* 2008; 3 (2): 383–389.
2. Steinman M.A., Landefeld C.S., Rosenthal G.E., Berthenthal D., Sen S., Kaboli P.J. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54 (10): 1516–1523.
3. Hanlon J.T., Schmader K.E., Ruby C.M., Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49 (2): 200–209.
4. Zdrowie i ochrona zdrowia 2010–2012: Główny Urząd Statystyczny.
5. Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. Polsenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce 2012–2012, Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne.
6. Jyrkka J., Enlund H., Korhonen M.J., Sulkava R., Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging* 2009; 26 (6): 493–503.
7. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R. i wsp. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289 (9): 1107–1116.
8. Bjerrum L., Søgaard J., Hallas J., Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54 (3): 197–202.

9. Anderson G., Kerluke K. Distribution of prescription drug exposures in the elderly: description and implications. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49 (8): 929–935.
10. Rochon, P.A., Gurwitz J.H. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315 (7115): 1096–1099.
11. Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L., Anderson T.E., Mitchell A.A. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 337–344.
12. Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T. Polypharmacy in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007; 5 (4): 345–351.
13. Beijer H.J., de Blaeij C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm. World Sci.* 2002; 24 (2): 46–54.
14. Jyrkkä J., Enlund H., Korhonen M.J., Sulkava R., Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009; 26 (12): 1039–1048.
15. Gallagher P., Barry P., O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007; 32 (2): 113–121.
16. Viktil K.K., Blix H.S., Moger T.A., Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63 (2): 187–195.
17. Kostka-Trąbka E., Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej 2011, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
18. Hansten P.D. Horn J. The Top 100 Drug Interactions, a Guide to Patients Management 2013, Freeland: H&H Publications.
19. Hansten P.D. Horn J. Drug Interactions Analysis and Management 2012, St. Louis: Wolters Kluwer.
20. Choroba afektywna dwubiegunowa — wyzwania terapeutyczne. Dudek D., Siwek M., Rybakowski J. (red.). Poznań: Termedia 2013.
21. Stahl S.M. Essential Psychopharmacology, Prescriber Guide. Cambridge University Press. Cambridge 2014.
22. Schatzberg A.F. Nemeroff C.B. Essential of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing. Washington 2013.
23. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Medycyna Paliatywna* 2014; 6 (1): 1–6.
24. Szanitowska M., Kaliszan R. Biofarmacja. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2014.
25. Gupta R. Pain Management. Essential Topics for Examinations, Springer, Berlin 2014.
26. Baxter K., Preston C.L. Stockley's Drug Interactions 2013. Pharmaceutical Press, London 2013.
27. Tatro D.S. Drug Interaction Facts 2015. Facts& Comparisons, St. Louis 2014.
28. Marin H., Escobar J.I. Clinical Psychopharmacology. World Scientific. New Jersey 2013.
29. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. HealthComm, Aberdeen 2010.
30. Woroń J. Interakcje leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii u pacjentów z niewydolnością nerek. w Postępy w Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Fundacja na Rzecz Bezpiecznego Znieczulenia, Warszawa 2014.
31. Lizakowski S., Rutkowski B. Kompendium Leków w Nefrologii. Via Medica, Gdańsk 2013.
32. Oneschuk D., Hagen N., MacDonald N. Palliative Medicine. Oxford University Press, Oxford 2012.
33. Gupta R. Pain Management. Springer. Berlin 2014.