

Zasady farmakoterapii geriatrycznej



Barbara Gryglewska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum UJ, Kraków

Ocena celowości stosowania leków

Leki dostępne bez recepty: przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, przeciw przeziębieniu, witaminy, alkalia, środki przeczyszczające

Eliminacja nieprawidłowości w leczeniu

- Zbyt duże dawki
- Z wielokrotnienie terapii
- Niewłaściwy czas terapii
- Leczenie bez odpowiedniego monitorowania
- Leczenie bez wskazań lub przy przeciwwskazaniach

Optymalne zalecenia terapeutyczne

- **Ograniczenie farmakoterapii** do rzeczywiście niezbędnej:
 - wybór leków o wielu punktach uchwytu
 - rezygnacja z leczenia niektórych dolegliwości
 - stosowanie form o przedłużonym działaniu
- Rozpoczynanie terapii od **mniejszych dawek** i stopniowe ich zwiększanie
- Rozsądna **realizacja wytycznych i celów terapii** z uwzględnieniem indywidualnej tolerancji

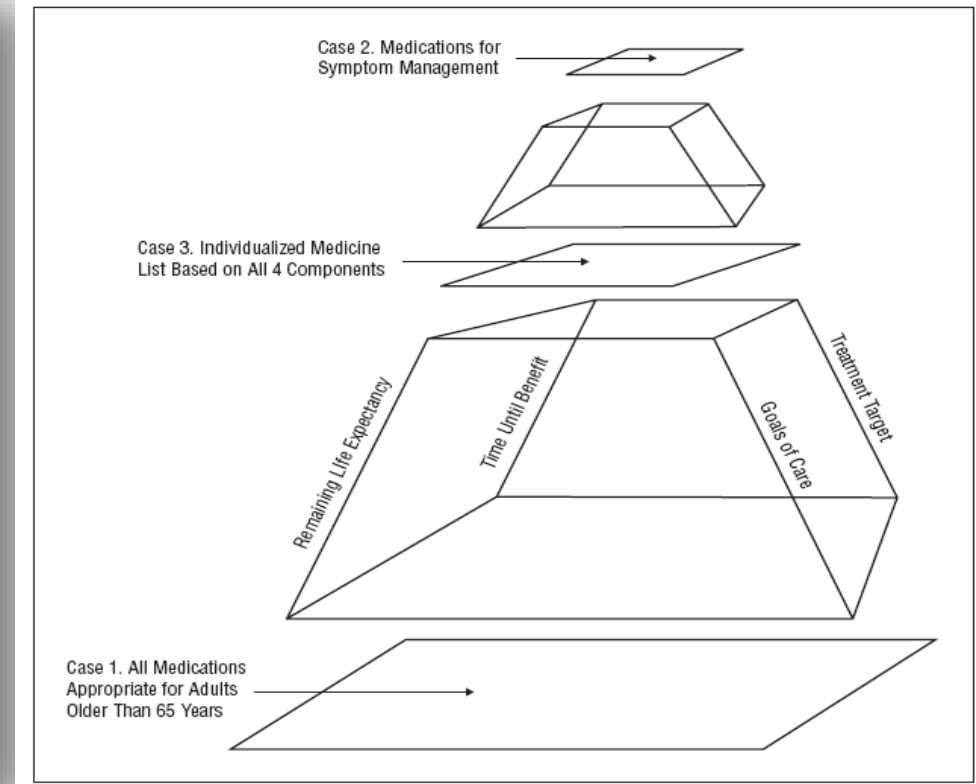
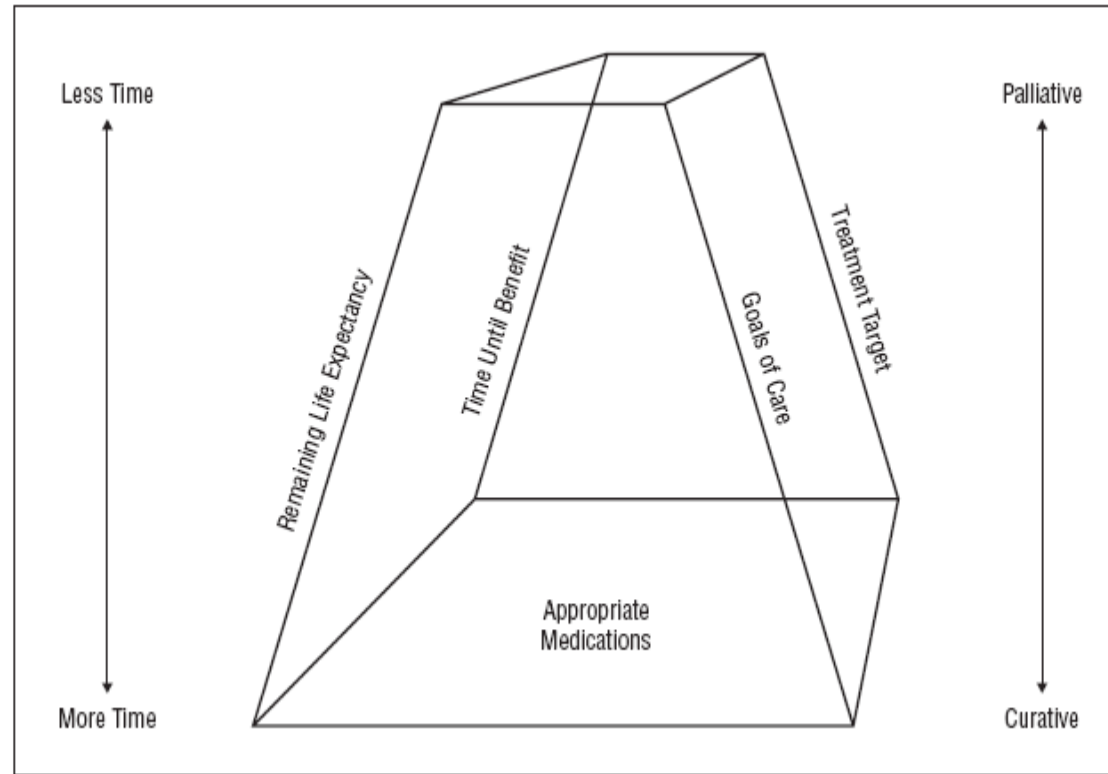
Zasady farmakoterapii u chorych w starszym wieku

- **od 65 do 75 lat** – zmniejszać dawki leków o **10-15%**,
- **od 76 do 85 lat** – zmniejszać dawki leków o **20-25%**,
- **powyżej 85 lat** – zmniejszać dawki leków o **30-50%**

Optymalne zalecenia terapeutyczne

- Stosowanie łatwych i jasnych schematów dawkowania oraz pisemnych zaleceń
- Realne określenie długości terapii
- Stałe monitorowanie działań ubocznych
- Ocena sprawności fizycznej, umysłowej i socjalnej przed leczeniem, a funkcji nerek i wątroby przed i w trakcie terapii

Medication Decision Pyramid



Przyjmowanie leków przez chorego

- Upewnić się że pacjent może samodzielnie przyjmować leki
- Czy nie rozgryza tabletek przeznaczonych do połknięcia w całości
- Czy radzi sobie z podzieleniem tabletki
- Czym i jak popija leki
- Kontrola stosowania leków wziewnych
- Preparaty insuliny

Czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń lekarskich

Czynniki pozytywne

Zagrożenie niepełnosprawnością
Stosowanie kontroli zaleceń
Prosty schemat leczenia
Wiedza
Zadowolenie z leczenia
Dobra relacja lekarz-pacjent

Czynniki negatywne

Choroba psychiczna
Choroby przewlekłe
Przewlekłość terapii
Złożoność terapii
Objawy niepożądane
Wysoki koszt kuracji
Trudne opakowania

Podstawowe zasady i środki ostrożności podczas farmakoterapii w podeszłym wieku

- Stosować jak najmniejszą liczbę leków, unikać polipragmazji zwiększającej ryzyko powikłań i niepożądanych interakcji leków.
- **Rozpoczynać leczenie od najmniejszych skutecznych dawek i stopniowo je zwiększać, wg zasady „start low, go slow”, ważna indywidualizacja dawek leków.**
- Unikać leków o wąskim współczynniku terapeutycznym, który zwiększa ryzyko toksyczności.
- **Eliminować nieprawidłowości w leczeniu (zbyt duże dawki, zwielokrotnienie terapii, niewłaściwy czas terapii, leczenie bez odpowiedniego monitorowania, leczenie bez wskazań lub przy przeciwwskazaniach)**

Podstawowe zasady i środki ostrożności podczas farmakoterapii w podeszłym wieku

- Unikać leków o nieudowodnionym działaniu.
- **Nie przedłużać leczenia bez uzasadnienia.**
- Wybrać postać leku łatwą do dawkowania, (np. płyn lub zawiesinę, czopek lub plastry przy trudnościach z połykaniem)
- Wybrać najprostszy schemat stosowania leków, najlepiej 1 do 2 razy w ciągu doby (przewaga leków o przedłużonym działaniu), objaśnić schemat choremu lub opiekunom, z instrukcją pisemną.

Podstawowe zasady i środki ostrożności podczas farmakoterapii w podeszłym wieku

- Kontrolować leczenie, sprawdzać przestrzeganie zaleceń, modyfikować sposób stosowania leków.
- Kontrolować stan pacjenta (parametry sprawności fizycznej i umysłowej), czynność wątroby, serca, nerek oraz innych narządów.

Polekowe jatrogenne zespoły geriatryczne

Kaskada przepisywania w geriatrii

Barbara Gryglewska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum UJ, Kraków

Zespoły jatrogenne – definicje

Jatrogeny (z greckiego) – oznacza każdą patologiczną zmianę, która wystąpi u chorego w wyniku nieodpowiednich działań personelu medycznego i której konsekwencje mogą być niebezpieczne dla zdrowia i życia pacjenta

Wg WHO – choroby jatrogenne są definiowane jako niepożądane reakcje polekowe (*ADR*) lub powikłania będące wynikiem niefarmakologicznych interwencji medycznych

Zespoły jatrogenne

Powikłania jatrogenne mają charakter przypadkowy.

Szkodliwy efekt procedur diagnostycznych i terapeutycznych występuje niezależnie od przyczyny z powodu której były one zastosowane

Powikłania jatrogenne mogą wystąpić przy :

- Procedury diagnostyczne: mechaniczne, radiologiczne
- Procedury terapeutyczne: leki, operacje i inne procedury inwazyjne
- Hospitalizacje

Zespoły jatrogenne – epidemiologia

Meta-analiza - częstość incydentów 3.4 - 33.9%.

Czynniki ryzyka:

- Starszy wiek (27% na każde 10 lat)
- Liczba przepisanych leków
- Obecność chorób układu krążenia - 22 % , nadciśnienia - 13%, przewodu pokarmowego- 12% , leczenie antykogulantami lub NSAID – 7%

Atiqi R et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2010

57,9% przyjęć lub powikłań podczas hospitalizacji internistycznej było do uniknięcia

Zależały one od:

- nieodpowiedniego podawania leków
- interakcji lekowych
- błędów w dawkowaniu

Peyriere et al. Ann Pharmacother 2003

Zespoły jatrogenne – konsekwencje

- **Dodatkowe wizyty lekarskie**
- **Dodatkowe leki (kaskada przepisywania)**
- **Konieczność hospitalizacji w OIT**
- **Przedłużenie czasu trwania hospitalizacji**
- **Wzrost chorobowości**
- **Zwiększone ryzyko niesprawności**
- **Wzrost śmiertelności**
- **Wzrost kosztów leczenia**

Zespoły jatrogenne – przyczyny

Czynniki ryzyka

- Większa częstość zmian patologicznych i schorzeń z wiekiem
- Zwiększona liczba stosowanych przewlekłe leków
- Zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków
- Większe narażenie na konieczność interwencji medycznych

Farmakoterapia w podeszłym wieku – kaskada przepisywania

Polekowe działanie niepożądane



Dekompensacja układu



Kolejny objaw niepożądany



Wprowadzenie kolejnego leku

Kaskada przepisywania – przykłady

Farmakoterapia w podeszłym wieku – kaskada przepisywania

NSAID → HTN → leki przeciwnadciśnieniowe

Ca⁺⁺ bloker DP → obrzęki → furosemid

HCTZ → dna → NSAID → leki przeciwnadciśnieniowe

pseudoefedryna → retencja moczu → α-bloker

naparstnica → metoklopramid → parkinsonizm → madopar

NSAID → H₂ bloker → delirium → haloperidol

ACEI → nietrzymanie moczu → oksybutynina

Wrażliwość na leki w wieku podeszłym

Utrata rezerw homeostazy

- stabilność postawy (reakcja ortostatyczna)
- termoregulacja
- funkcje poznawcze
- czynność jelit i pęcherza moczowego
- niedożywienie

Czynniki ryzyka upadków

Wewnętrzne czynniki ryzyka (intrinsic)

- Wiek
- Upadki w wywiadzie
- Czynniki socjo-demograf. (płeć żeńska, samotność)
- Choroby i stany przewlekłe (udar, ch. Parkinsona, zm. zwyrodnieniowe stawów, ch.ukł.krążenia, metaboliczne)
- **Stosowanie 4 i więcej leków**
- **Stosowanie leków nasennych, przeciwdepresyjnych, uspokajających**
- Zaburzenia równowagi, mobilności, chodu
- Zawroty głowy
- Nietrzymanie moczu
- Zaburzenia funkcji poznawczych,
- Depresja
- Zaburzenia narządów zmysłów (wzrok, neuropatia obwodowa)
- Hipotonia ortostatyczna
- Słaba siła mięśniowa (hand grip)
- Niska samoocena stanu zdrowia
- Lęk przed upadkami

Zewnętrzne czynniki ryzyka (extrinsic)

- Stosowanie urządzeń wspomagających chód
- Nieprawidłowe obuwie i problemy ze stopami
- Ryzyko środowiskowe i domowe

Grupy leków, które mogą zwiększać ryzyko upadków wśród osób starszych

- **Przeciwlękowe/nasenne** (benzodiazepiny i inne)
- **Neuroleptyki**
- **Przeciwdepresyjne**
- **Przeciwnadciśnieniowe**
- **Antyarytmiczne**
- **Naparstnica**
- **Przeciwbólowe** (opiodowe, NLPZ)
- **Przeciwhistaminowe** (gł. I generacji)
- **Hypoglikemizujące**
- **Miorelaksujące**
- **Przeciwpadaczkowe**
- **Nitraty i inne wazodilatatory**
- **Krople zawierające β -bloker**
- **Leki urologiczne rozkurczowe oraz antymuskarynowe**
- **Leki przeciw zawrotom głowy**

Benzodiazepiny – działania niepożądane

- Uczucie senności, rozbicia, zaburzeń koncentracji po podaniu BDZ o długim czasie działania (lorazepam, diazepam i flurazepam) – znacznie zwiększone ryzyko działań niepożądanych oraz interakcji.
- Możliwości kumulacji leku w ustroju lub jego aktywnych metabolitów, zwłaszcza w okresie starości.
- **Niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze, działanie miorelaksujące -ryzyko upadków, wypadków komunikacyjnych.**
- Przedłużanie kuracji zwiększa ryzyko uzależnienia.
- Wpływają niekorzystnie na architekturę snu (skracają czas trwania fazy REM).
- **Benzodiazepiny mają nasilone działanie na OUN w połączeniu z etanolem oraz innymi substancjami działającymi na OUN (leki p-histaminowe, neuroleptyki, opioidy, itd.)**
- Wszystkie BDZ są metabolizowane w wątrobie przy udziale cytochromu P450 – izoenzym CYP3A4.

Wpływ leków na ryzyko upadków

Efekt	Grupa leków/lek
Niepokój	przeciwdepresyjne, antypsychotyczne, stymulujące
Zaburzenie równowagi	przeciwdrgawkowe, antypsychotyczne, prochlorperazyna
Nieostry obraz	krople do oczu, antycholinergiczne, , każdy lek o działaniu antycholinergicznym
Majaczenie	opioidy, psychotropy, , każdy lek o działaniu antycholinergicznym
Zawroty głowy (dizziness)	przeciwnadciśnieniowe, diuretyki, , każdy lek o działaniu antycholinergicznym
Senność	psychotropy, przeciwdrgawkowe, każdy lek o działaniu antycholinergicznym
Zaburzenia chodu	przeciwdepresyjne, antypsychotyczne, metoclopramid
Omdlenie	przeciwnadciśnieniowe, wasodilatatory
Nagłość działania	diuretyki

Ryzyko upadków- leki moczopędne

- **Obniżenie ciśnienia**
(ryzyko hipotonii ortostatycznej)
- **Zaburzenia elektrolitowe**
(zaburzenia funkcji serca, mózgu, mięśni)
- **Nietrzymanie moczu**

Leki a ryzyko nietrzymania moczu

Grupa leków	Mechanizm nietrzymania moczu
diuretyki (zwłaszcza pętlowe)	efekt moczopędny, zwiększenie objętości wydalanego moczu, parcie na mocz
alfa-sympatykolytyki	zmniejszenie napięcia szyi pęcherza i cewki moczowej
blokery kanałów wapniowych	osłabienie mięśnia wypieracza, zwiększenie zalegającej objętości moczu w pęcherzu, obrzęki obwodowe
niesteroidowe przeciwzapalne	zatrzymanie sodu i wody, obrzęki, pogorszenie wydolności krążenia

Leki a ryzyko nietrzymania moczu

Grupa leków	Mechanizm nietrzymania moczu
psychotropowe, uspokajające	zwiększone ryzyko splątania, osłabienie świadomości potrzeby oddania moczu
antydepresyjne, przeciwparkinsonowskie, uspokajające, neuroleptyki, przeciwhistaminowe, spasmolityczne, dizopiramid	osłabienie napięcia pęcherza moczowego, zatrzymanie moczu, nietrzymanie z przelewania, zwiększone ryzyko splątania, pogorszenie sprawności ruchowej, zaparcia

działanie antycholinergiczne

Leki a upośledzenie funkcji poznawczych

Drugs & Aging 1999,15,15-28

- Leki antycholinergiczne
- Benzodiazepiny (nitrazepam, diazepam, temazepam)
- Opioidowe leki przeciwbólowe
- Neuroleptyki
- Leki stosowane w chorobie Parkinsona (Bromokryptyna, Lewodopa, Selegilina)
- Leki przeciwdepresyjne (głównie TLPD, niskie ryzyko przy stosowaniu SSRI)
- Leki przeciwpadaczkowe
- Antagoniści receptora H_2
- Antagoniści receptora H_1
- NLPZ (Indometacyna, Ibuprofen)
- Glikokortykosteroidy
- Antybiotyki (β -laktamy, chinolony)
- Leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego (digoksyna, alfa-metyldopa, leki beta adrenolityczne o dużej lipofilności, nieznacznie diuretyki i ACEI)

Leki o potencjalnym działaniu anorektycznym

Hamowanie łaknienia

alkohol
naparstnica
hydrochlorotiazyd
triamteren
cytostatyki

Drażnienie śluzówki żołądka

żelazo, potas
teofilina
NSAID
antybiotyki

Zmiana smaku

allopurinol
klindamycyna
antyhistaminiki
D-penicylamina
gryseofulwina

Działanie antycholinergiczne

atropina
pochodne fenotiazyny
trójcykliczne antydepresanty
antyhistaminiki

Leki o działaniu antycholinergicznym

ok. 600 różnych preparatów

Antyhistaminiki

Difenhydramina

Hydroksyxyna

Leki sercowo-naczyniowe

Kaptopryl

Chlortalidon

Digoksin

Diltiazem'

Dypirydamol

Furosemid

Hydrochlorotiazyd

Hydralazyna

Izosorbid mononitrat

Metyldopa

Nifedypina

Triamteren

Warfaryna

Leki urologiczne

oksybutynina

Leki neurologiczne

Alprazolam

Amitryptylina

Chlordiazepoksyd

Kodeina

Desipramina

Diazepam

Doxepin

Flurazepam

Imipramina

Oksazepam

Oksykodon

Fenobarbital

Kortkosteroidy

Kortykosteron

Deksametazon

Hydrokortyzon

Prednizolon

Leki pulmonologiczne

Teofiilina

Leki gastrologiczne

Atropina

Cymetydyna

Ranitydyna

Leki immunosupresyjne

Azatiopryna

Cyklosporyna

Antybiotyki

Ampicylina

Cefalotyna

Cefamandol

Klindamycyna

Cykloseryna

Gentamycyna

Piperacylina

Wankomycyna

Miorelaksanty

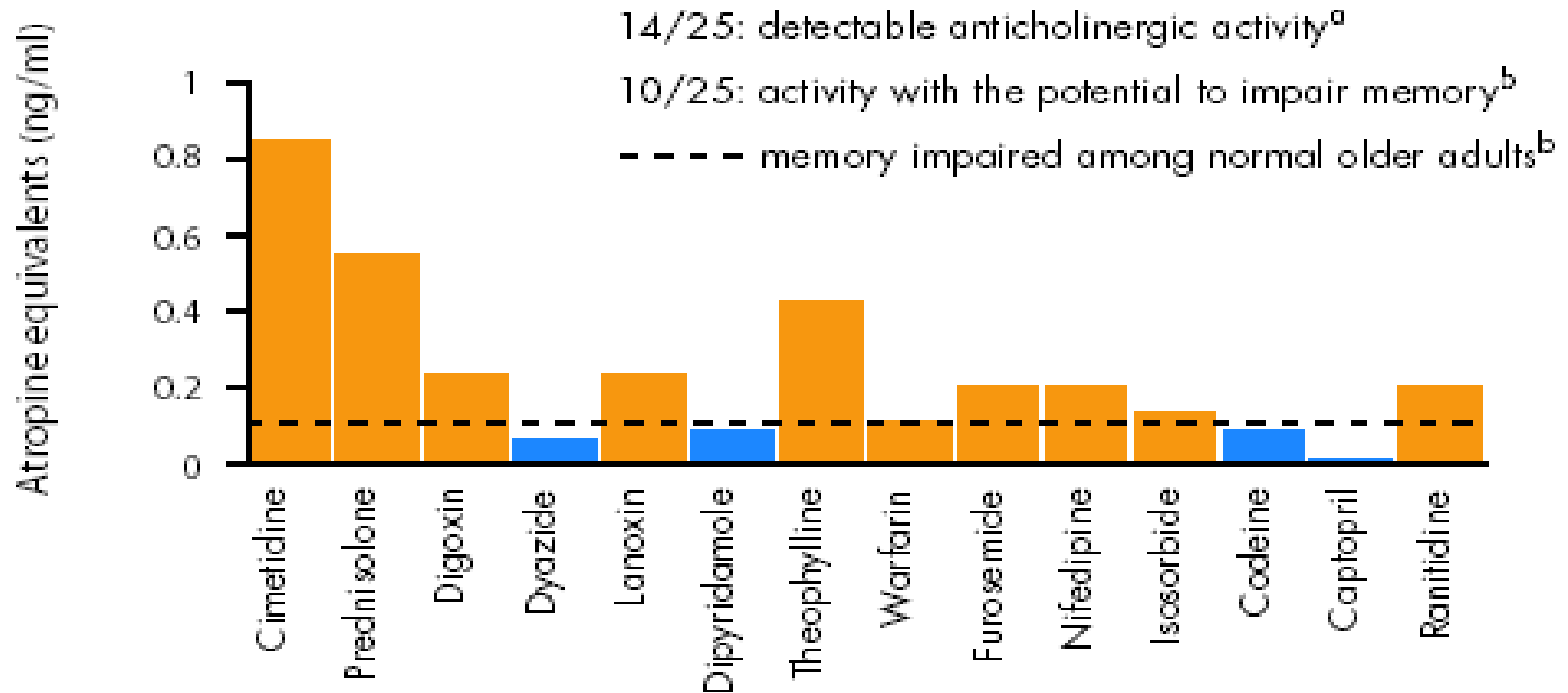
Pankuronium

Baclofen

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benztropine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride-triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thioridazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

Skala ryzyka antycholinergicznego

Funkcje poznawcze a efekt cholinolityczny leczenia



Działanie antycholinergiczne ?

Działanie antycholinergiczne

Efekty obwodowe	Konsekwencje medyczne
Zmniejszone wydzielanie śliny Zmniejszona ilość wydzieliny w dr. oddech. Obniżone pocenie się Poszerzenie źrenic Przyspieszenie akcji serca Trudności w oddawaniu moczu Obniżenie motoryki przewodu pokarmowego	Owrzodzenia śluzówek, próchnica, Zaczopowanie małych dróg oddechowych u chorych z astmą czy POCHP Hypertermia Światłowstręt, zaostrenie jaskry, pogorszenie akomodacji, zaburzenie widzenia Zaostrzenie choroby wieńcowej, zawał serca Rozstrzeń pęcherza, zatrzymanie moczu Zaparcia
Efekty centralne	Zaburzenia koncentracji, majaczenie, pogorszenie uwagi, zaburzenia pamięci

Działanie antycholinergiczne

Pogorszenie układu	Konsekwencje geriatryczne
Wzrok	Pogorszenie sprawności funkcjonalnej, upadki
Jama ustna	Pogorszenie stanu odżywienia, zwiększenie ryzyka infekcji, pogorszenie komunikacji
Przewód pokarmowy	Pogorszenie stanu odżywienia, pogorszenie przebiegu chorób, lęk, ból Pogorszenie przebiegu chorób, lęk
Układ sercowo-naczyniowy	Nietrzymanie moczu, infekcje, utrata niezależności
Układ moczowy	Zaburzenia funkcji poznawczych, pogorszenie sprawności funkcjonalnej
Układ nerwowy	

Zespoły jatrogenne – prewencje

(w pełni nie do uniknięcia, a jedynie do zminimalizowania)

- Unikać nieodpowiednich leków w danej sytuacji klinicznej
- Stosować odpowiednie dawki, drogi podania, częstość
- Uwzględniać wywiad dotyczący stosowanego leczenia
- Uwzględniać wywiad alergii
- Stosować się do procedur podawania leków
- Wykorzystywać monitorowanie dawkowania lub skuteczności leczenia



Przypadki lekowe



Barbara Gryglewska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum UJ, Kraków

Przypadek 1

U chorego l.70 z niewydolnością serca leczonego naparstnicą, diuretykiem i inhibitorem konwertazy włączono doksycyklinę z powodu ostrego zapalenia oskrzeli. Po 3 dniach leczenia mimo zmniejszenia duszności, pojawiły się nudności, brak apetytu, bradykardia 54/min, z pojedynczymi skurczami dodatkowymi pochodzenia komorowego.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest:

- A. wystąpienie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- B. zła tolerancja antybiotyku
- C. przenaparstnicowanie
- D. niewydolność nerek
- E. nieżyt żołądkowo-jelitowy

Glikozydy nasercowe – interakcje

Lek / skutki działania leku	Rodzaj i następstwo interakcji
hiperkalcemia: preparaty wapnia hipokaliemia: leki moczopędne (furosemid, etakrynowy), indapamid, glikokortykosteroidy, leki przeczyszczające, amfoterycyna B, polimiksyny	nasilenie działania glikozydów nasercowych oraz ich działania arytmogenne
hiperkaliemia: preparaty potasu hipokalcemia: wersenian sodu, cytrynian sodu	osłabienie działania glikozydów nasercowych
epinefryna, norepinefryna, rezerpina, inhibitory MAO	możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca

Glikozydy nasercowe

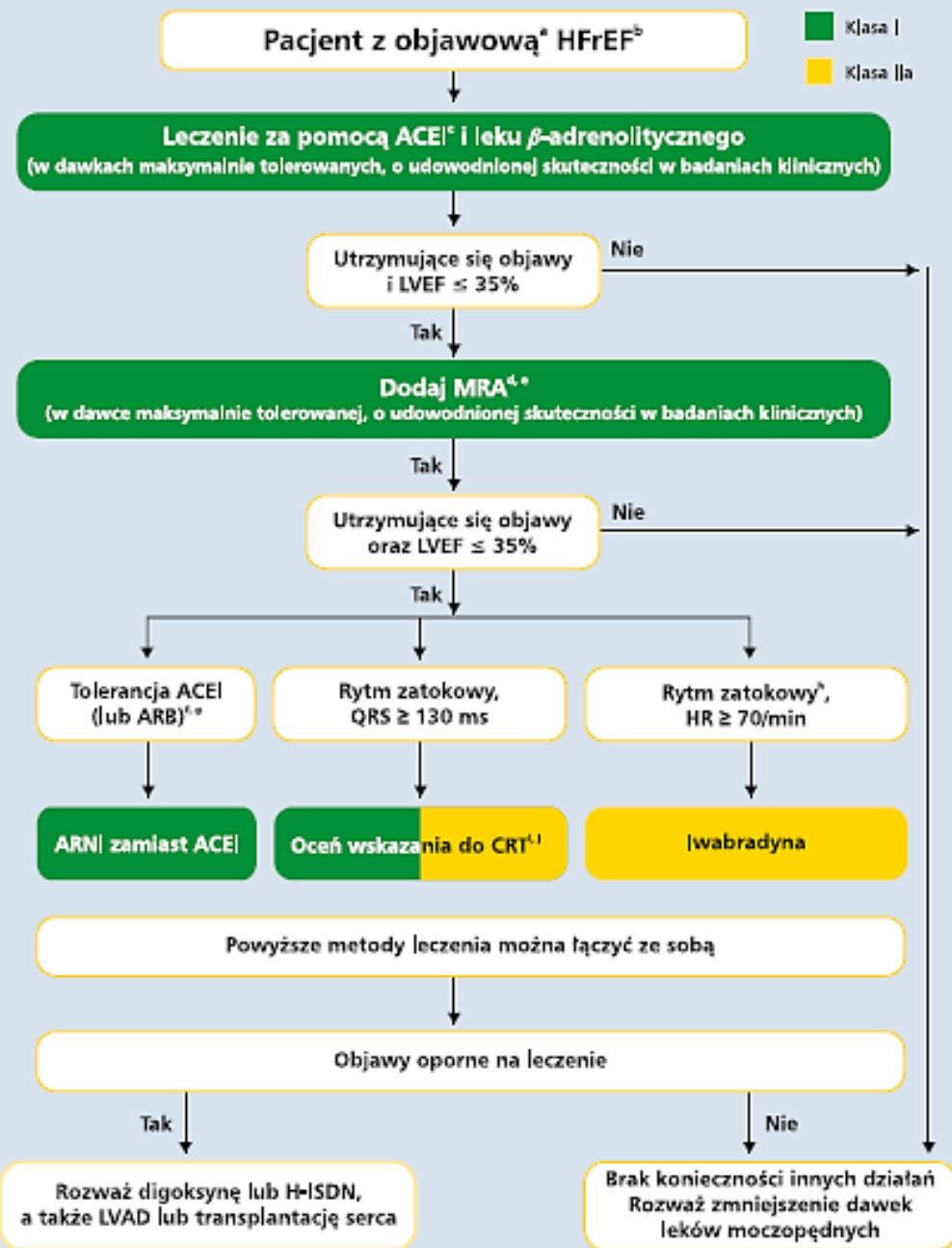
Lek / skutki działania leku	Rodzaj i następstwo interakcji
leki upośledzające wchłanianie digoksyny z przewodu pokarmowego: węgiel leczniczy, metoklopramid, cholestyramina, kolestypol, neomycyna, sulfasalazyna, kwas paraaminosalicylowy	osłabienie działania digoksyny
leki pobudzające biotransformację glikozydów nasercowych: fenobarbital, fenylbutazon, ryfampicyna, fenytoina, preparaty dziurawca	osłabienie działania glikozydów nasercowych
leki zwiększające stężenie digoksyny w osoczu: werapamil, diltiazem, nifedypina, chinidyna, amiodaron, indometacyna, spironolakton, trimetoprim, gentamycyna, cefradyna, tetracykliny, erytromycyna, klarytromycyna, propafenon, cyklosporyna, itrakonazol	zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny, hamowanie aktywności P-glikoproteiny odpowiedzialnej za jelitowy i nerkowy transport digoksyny, nasilenie działania digoksyny

Efekt makrolidów, tetracyklin (interakcja farmakokinetyczna) na wchłanianie naparstnicy

- eradykacja bakterii jelitowych *Eubacterium lentum*, szczepu odpowiedzialnego za metabolizm glikozydów nasercowych jeszcze w jelitach - eradykacja bakterii - spadek stężenia digoksyny (jednak kolonizacja jelit tymi bakteriami obserwowana jest tylko u niektórych pacjentów)
- zahamowanie jelitowej glikoproteiny P (makrolidy) – mechanizm ważniejszy – wzrost stężenia digoksyny

Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptoru dla angiotensyny; ARNI — antagonist receptoru dla angiotensyny i inhibitor neprilizyny; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CRT — terapia resynchronizująca serca; HF — niewydolność serca; HFrEF — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory; H-ISDN — połączenia hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu; HR — częstość rytmu serca; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LBBB — blok lewej odnogi pęczka Hisa; LVAD — urządzenie wspomagające pracę lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonist receptoru mineralokortykoidowego/aldosteronowego; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA — New York Heart Association; OMT — optymalna farmakoterapia; VF — migotanie komór; VT — częstoskurcz komorowy

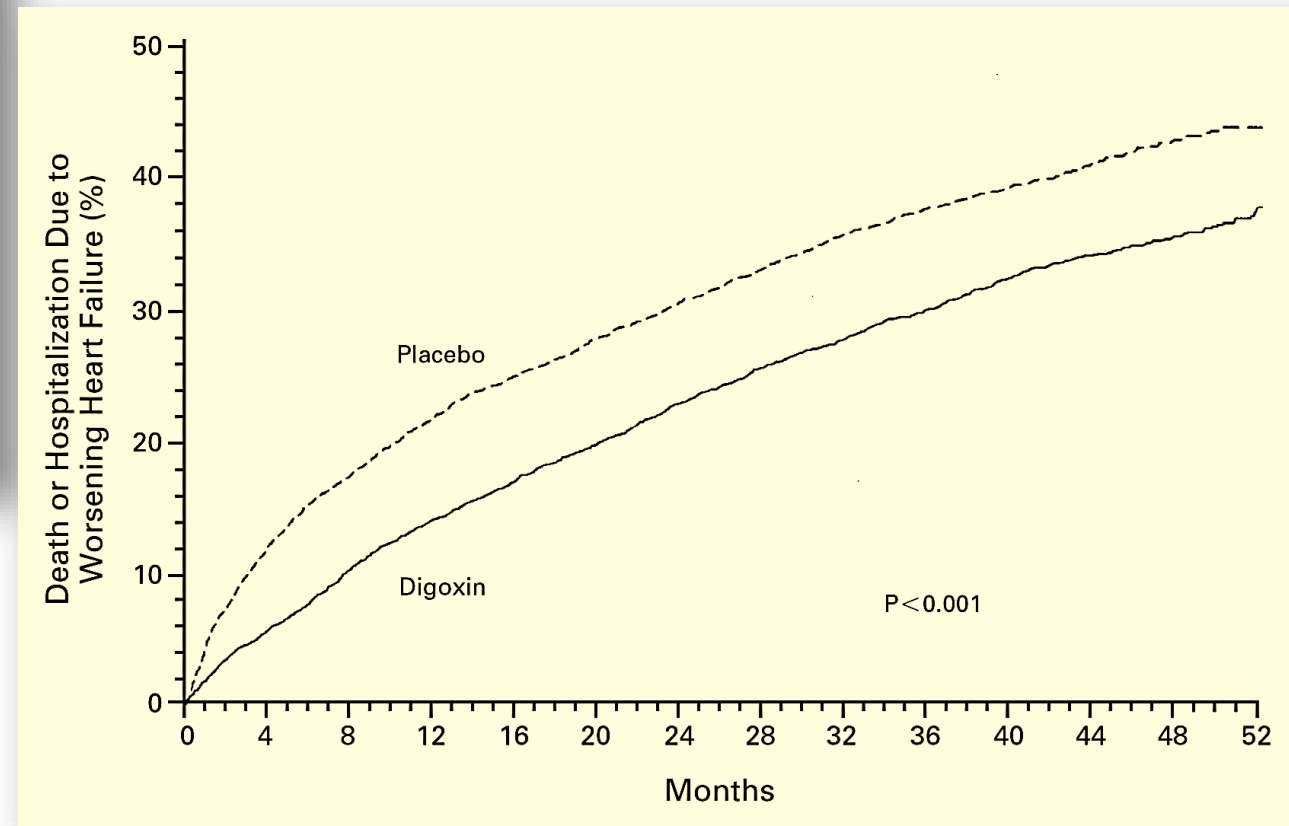
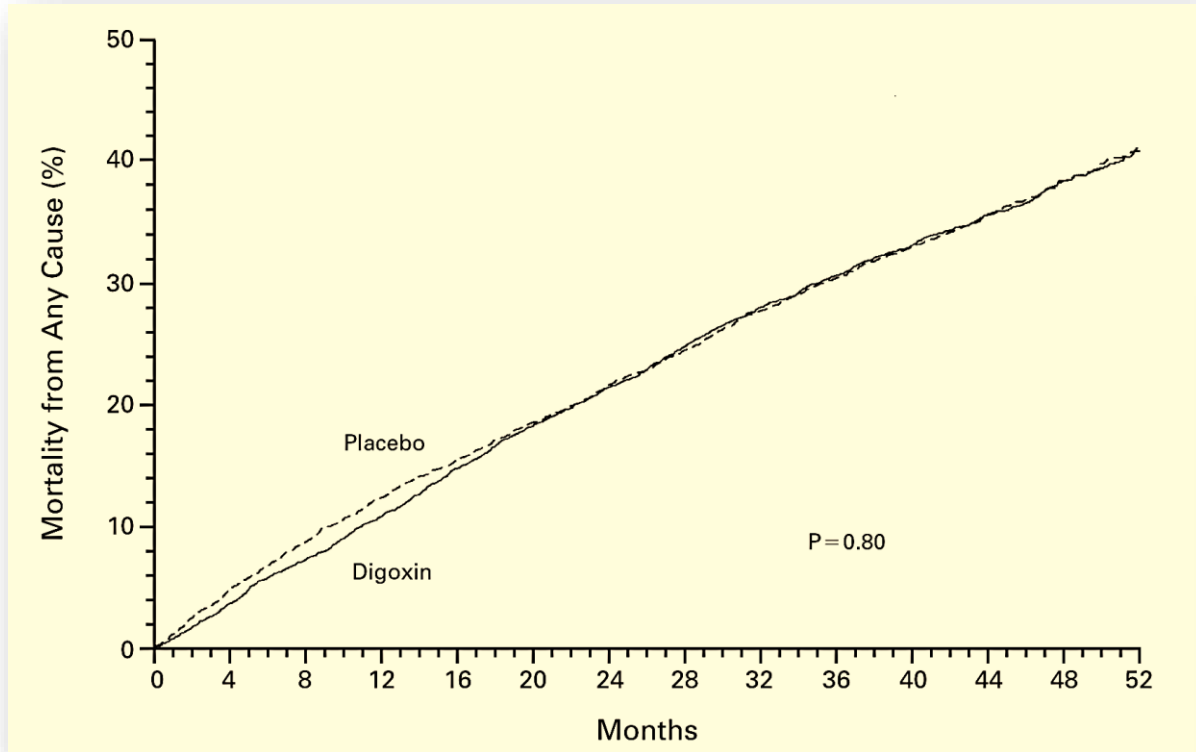


Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku

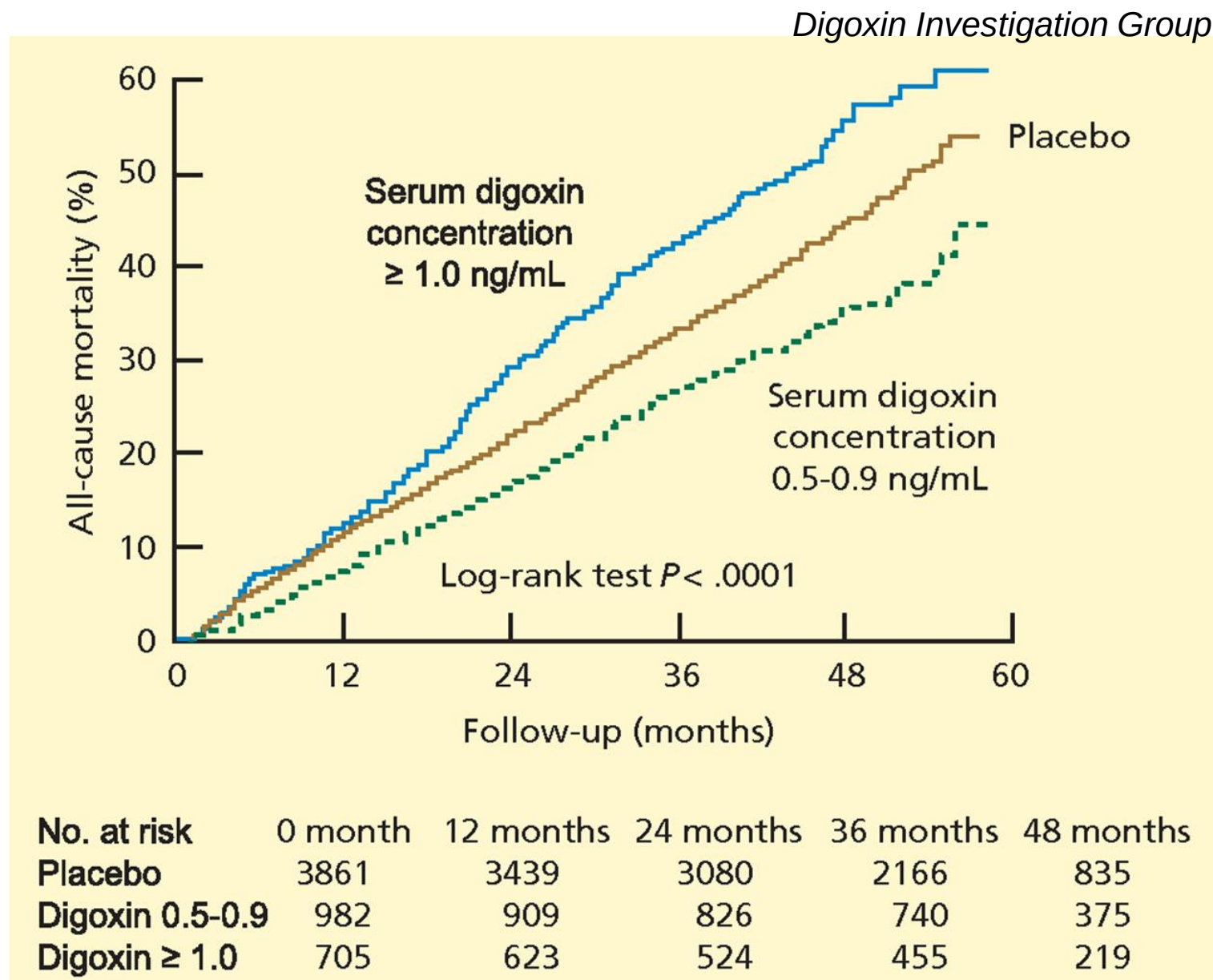
Leki moczopędne w celu zmniejszenia objawów zastoju

W przypadku LVEF $\leq 35\%$ mimo OMT lub u pacjentów z wywiadem VT/VF wszczępienie ICD

Digoxin Investigation Group (DIG) Trial – rokowanie



Naparstnica bezpieczeństwo stosowania w HF



Przypadek 2

U chorego I.67 z chorobą refluksową przełyku leczonego przewlekłe omeprazolem oraz diuretykiem tiazydowym z powodu nadciśnienia stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Dołączono do terapii amlodypinę. Po kilku dniach chorych zgłosił się ponownie do lekarza z powodu kołatania serca z dyskomfortem w klatce piersiowej, wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 136/82 mmHg.

Wśród przyczyn zaistniałej sytuacji powinniśmy rozważyć:

- A. pierwszą manifestację choroby wieńcowej
- B. niskie stężenia potasu z powodu leczenia diuretykiem
- C. wyższe stężenia amlodypiny z tachykardią przy leczeniu omeprazolem
- D. napady migotania przedsionków w przebiegu nadciśnienia tętniczego
- E. wszystkie prawidłowe.

Typowe dolegliwości dławicowe

1. Ból lub dyskomfort zamostkowy
2. Prowokowany wysiłkiem lub stresem emocjonalnym
3. Ustępujący w trakcie odpoczynku lub po podaniu nitrogliceryny

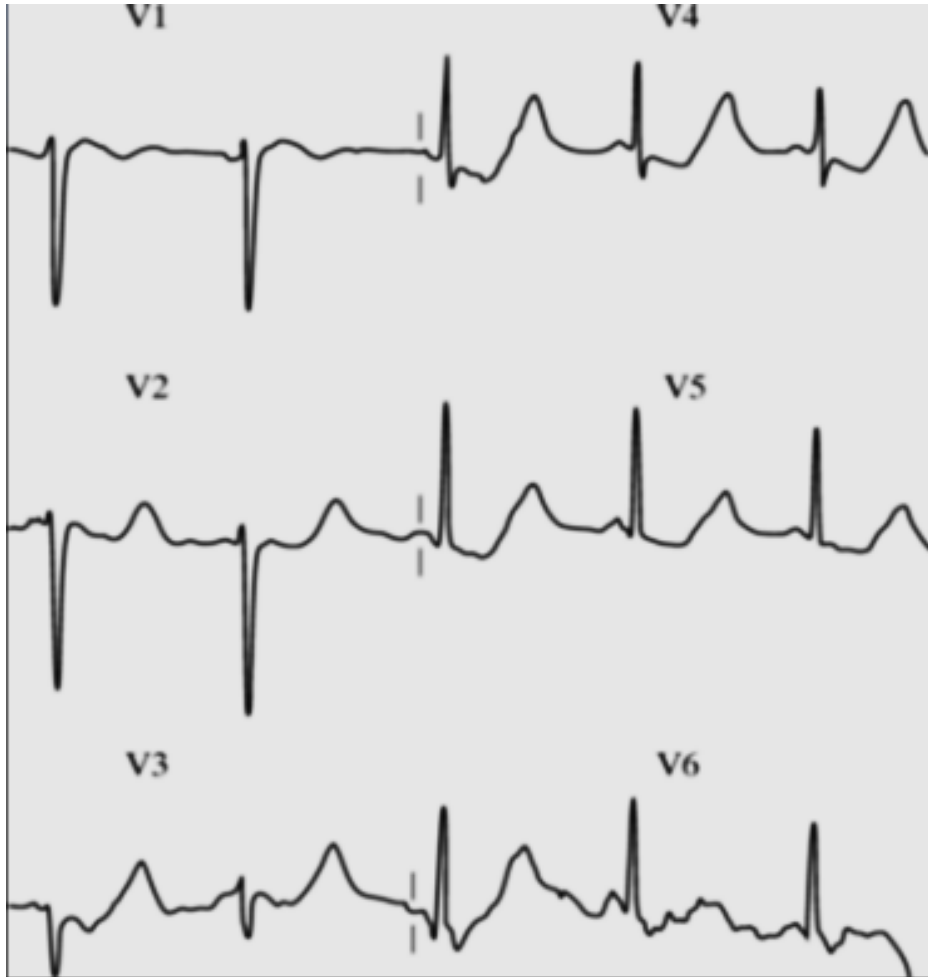
Bóle nietypowe spełniają tylko 1 lub 2 kryteria

Prawdopodobieństwo choroby wieńcowej

Wiek	Płeć	Typowy ból dławicowy	Nietypowe bóle w klatce piersiowej	Charakter dolegliwości- niewieńcowy	Chorzy bezobjawowi
30-39	M	średnie	średnie	małe	bardzo małe
	K	średnie	bardzo małe	bardzo małe	bardzo małe
40-49	M	wysokie	średnie	średnie	małe
	K	średnie	małe	bardzo małe	bardzo małe
50-59	M	wysokie	średnie	średnie	małe
	K	średnie	średnie	małe	bardzo małe
60-69	M	wysokie	średnie	średnie	małe
	K	wysokie	średnie	średnie	małe

Hypokaliemia

Zmiany w ekg



Objawy

- zaburzenia rytmu serca, niewydolności serca.
- znacznego osłabienie mięśni i odruchów ścięgniastych
- nudności, wymioty, brak łaknienia, niedrożność porażenna jelit,
- osłabienie mięśni oddechowych, prowadzące do utrudnienia oddychania
- zaburzenia psychiczne
- upośledzenie zagęszczania moczu prowadzące do wielomoczu

Najczęstsze przyczyny hypokaliemii

Leki

- diuretyki: tiazydowe/tiazydopodobne (10-40% pts), pętlowe
- betamimetyki (standard. dawka wziewna – spadek stężenia K^+ o 0,2-0,4 mmol/l w 1-4 godz.)
- insulina
- leki przeczyszczające
- mineralo- i glukokortykoidy
- teofilina

Mała podaż w diecie (rzadko)

Przemieszczenie do wnętrza komórek – zasadowica metaboliczna

Leki moczopędne - bilans elektrolitowy

Jon	Pętlowe	Tiazydy/ tiazydopodobne	Oszczędzające potas
Na ⁺	↓↓↓↓↓	↓↓	↓
K ⁺	↓	↓↓	↑ / ↔
Mg ⁺⁺	↓	↓	↔ / ↑
Ca ⁺⁺	↓↓	↑	↑ / ↔

Leki wpływające na działanie enzymów cytochromu P450

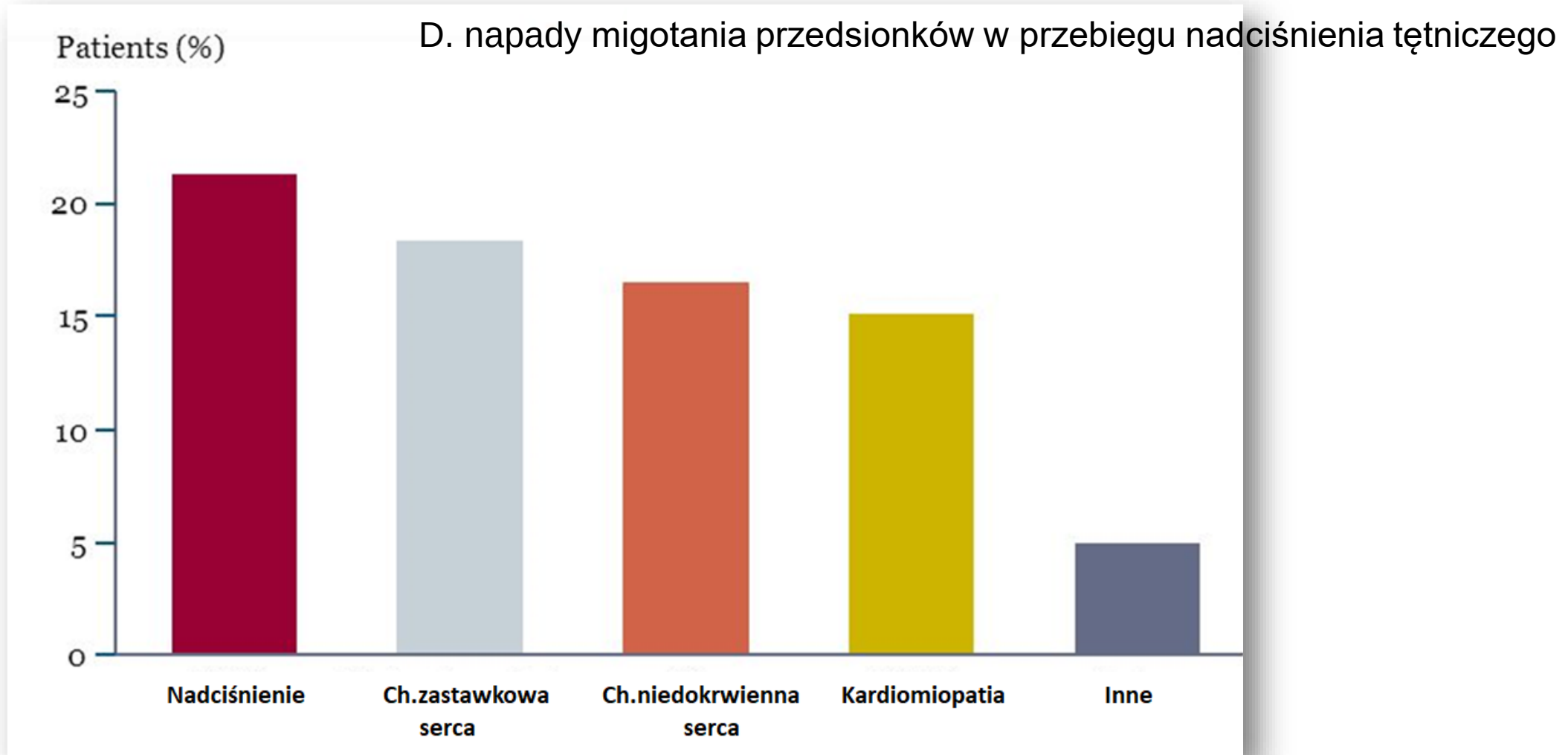
Hamowanie metabolizmu jednego leku przez drugi lek (inhibitory enzymatyczne)

• Allopurynol • Amiodaron • Chinidyna • Chloropromazyna
• Chloramfenikol • Cymetydyna • Cyprofloksacyna •
Diltiazem • Disulfiram • Erytromycyna • Klarytromycyna •
Werapamil • Fenylbutazon • Flukonazol • Fluoksetyna •
Imipramina • Indynawir • Isoniazyd • Ketokonazol •
Metronidazol • Omeprazol • Sulfonamidy • Etanol (ostro) •
Sok grejpfrutowy • Doustne środki antykoncepcyjne

C. wyższe stężenia amlodypiny z tachykardią przy leczeniu omeprazolem

Migotanie przedsionków a choroby współistniejące

> 70% pacjentów z AF ma choroby współistniejące



Starzenie w układzie sercowo-naczyniowym a efekty chorobowe

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym	Efekty chorobowe
Dysfunkcja śródbłónka	Sztywnienie naczyń, nadciśnienie Wczesne stadia miażdżycy
↑↑ grubości infima-media ściany naczyniowej	Wczesne stadia miażdżycy
↑↑ sztywność naczyń	↑↑ częstości ISH ↑↑ częstości LVH ↑↑ zapadalności na udary ↑↑ miażdżycy
↑↑ grubość ściany lewej komory serca	Opóźniona faza wczesnego napełniania ↑↑ ciśnienia napełniania ↓ próg dla występowania duszności ↑↑ częstości rozkurczowej niewydolności serca

Starzenie w układzie sercowo-naczyniowym a efekty chorobowe

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym	Efekty chorobowe
↑↑ wymiarów lewego przedsionka serca	↑↑ częstości migotania przedsionków
↓↓ progu dla przeciążenia komórek jonami wapnia	↓↓ progu dla przedsionkowych i komorowych arytmii ↑↑ skłonności do obumierania miocytów ↑↑ włóknienia ↓↓ funkcji rozkurczowej i skurczowej
↓↓ rezerwy sercowo-naczyniowej	↑↑ zapadalności na niewydolność serca
Zmiany degeneracyjne zastawek serca	Wzrost częstości wad zastawkowych

Przypadek 3

Chorego I. 75 z nadciśnieniem leczonego przewlekłe diuretykiem tiazydowym i amlodypiną wartości ciśnienia wynosiły 138/86mmHg. W kontrolnym elektrokardiogramie lekarz stwierdził obecność obniżek odcinka ST, mimo że chory nie skarżył się na bóle serca. Włączył nitraty 3x dziennie w porze posiłku oraz aspirynę na noc. W 7 dni po zmianie leczenia chory upadł i złamał rękę.

Jakie czynniki lekarz powinien przeanalizować:

- A. przyczyny środowiskowe, potknięcie
- B. ortostatyczne spadki ciśnienia
- C. poposiłkowe spadki ciśnienia nasilone nitratem
- D. krwawienie z przewodu pokarmowego
- E. wszystkie powyższe

PRZYCZYNY UPADKÓW

- **ZEWNĘTRZNE** (33-55%) - nieodpowiednie sprzęty, oświetlenie, przeszkody, obuwie itd.
- **WEWNĘTRZNE** - ZWIĄZANE ZE ZMIANAMI STARCZYMI- pogorszenie sprawności układu nerwowego, mięśniowego, pogorszenie narządu wzroku i słuchu
- **WEWNĘTRZNE** - ZALEŻNE OD STANÓW CHOROBOWYCH - schorzenia układu nerwowego i sercowo-naczyniowego, schorzenia układu ruchu, napady atoniczne (drop attacks), powikłania farmakoterapii, polipragmazja, leki psychotropowe

Zmiany z wiekiem a ryzyko hipotonii ortostatycznej

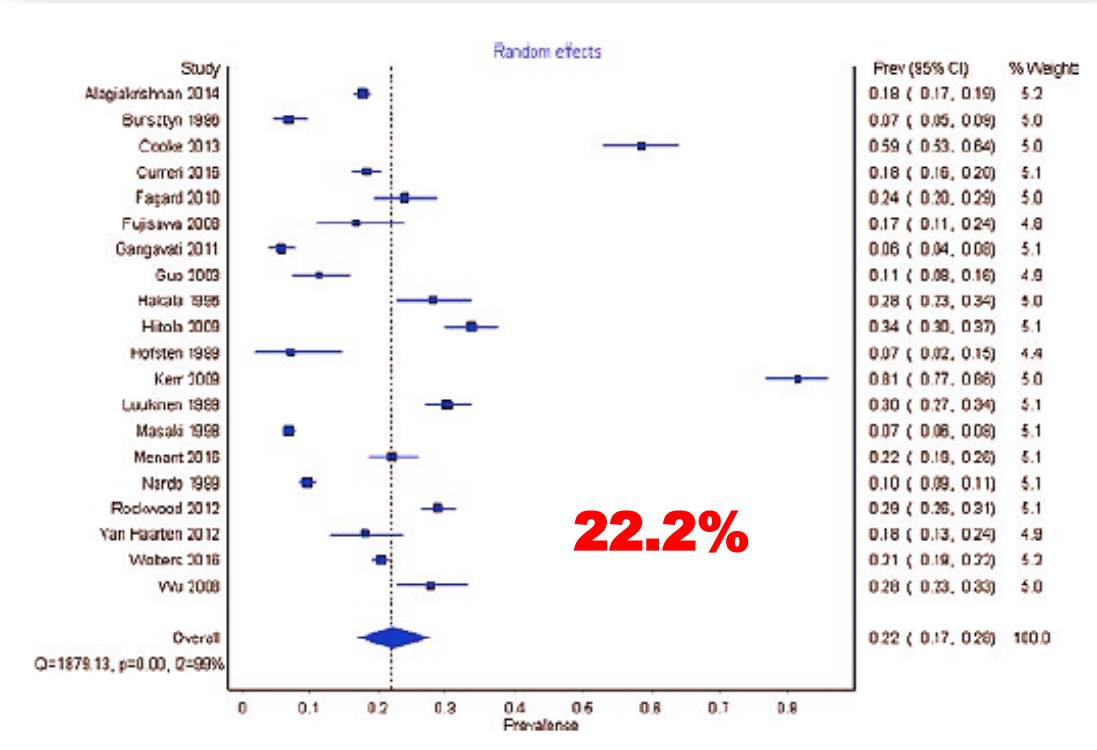
Wzrost ryzyka

- zmniejszona wrażliwość odruchu z baroreceptorów
- zmniejszona α 1- adrenergiczna odpowiedź naczynioskurczowa na bodźce współczulne
- zmniejszona aktywność układu przywspółczulnego
- obniżona zdolność zatrzymywania sodu i wody przez nerki
- zwiększona sztywność naczyń
- zmniejszone napełnianie lewej komory w czasie rozkurczu
- niski podstawowy poziom reniny, angiotensyny i aldosteronu oraz słabszy wzrost po pionizacji
- wzrost stężenia peptydów natriuretycznych
- słabszy wzrost stężenia wazopresyny po pionizacji
- zmniejszona reaktywność receptorów β -adrenergicznych serca
- zmniejszone przepływy mózgowe

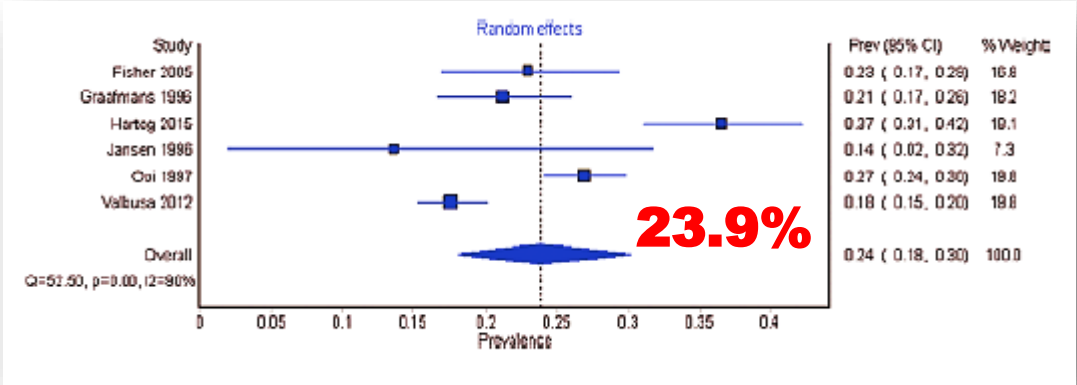
Spadek ryzyka

- zwiększone stężenie norepinefryny w osoczu
- zwiększone uwalnianie wazopresyny w odpowiedzi na odwodnienie
- słabsze rozszerzenie naczyń poprzez receptory β -adrenergiczne

Częstość hipotonii ortostatycznej w starszym wieku



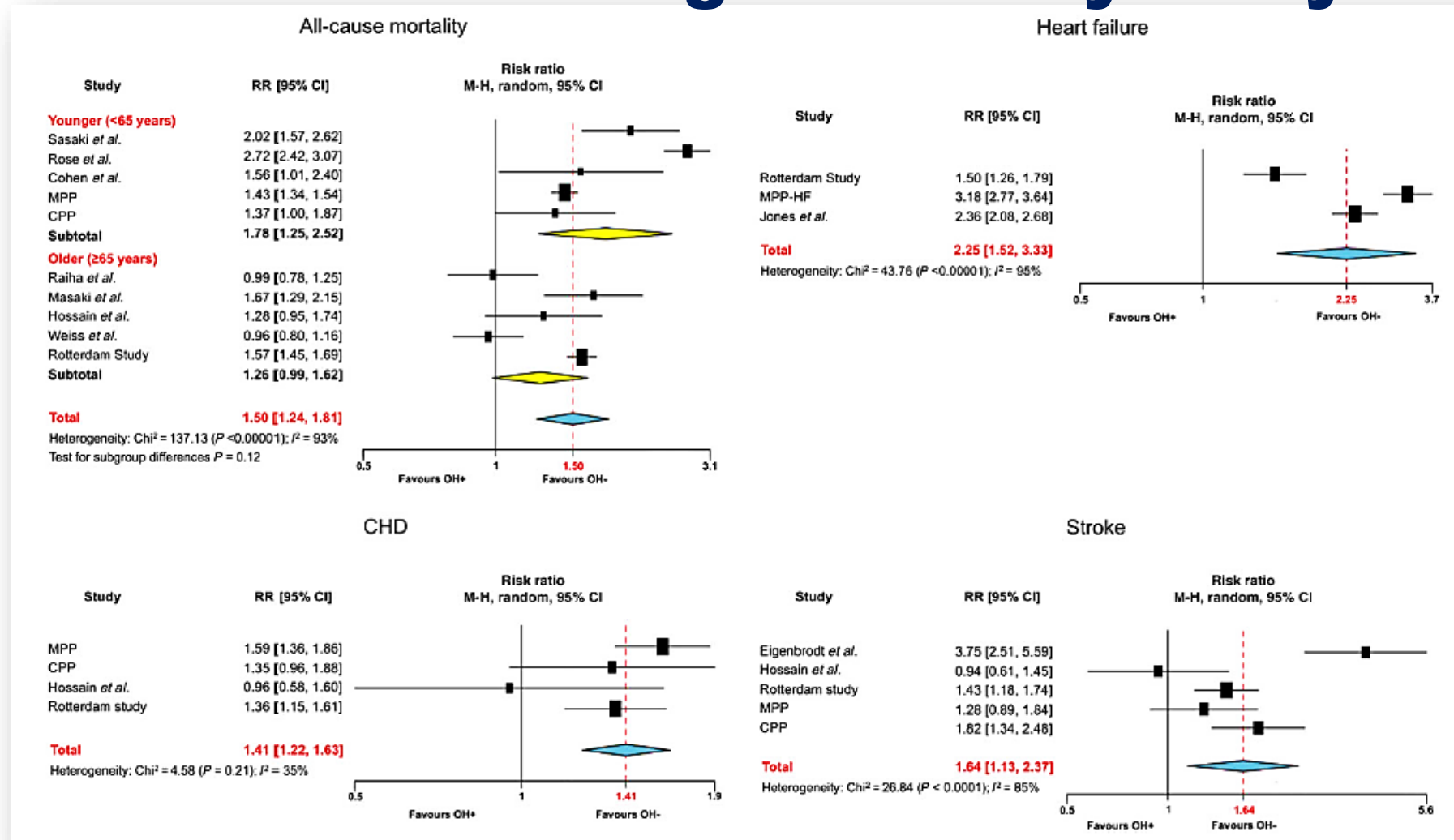
community-dwelling older people



long-term settings

Meta-analysis of 20 studies were included for community-dwelling older people ($n = 24,967$) and six were included for older people in long-term settings ($n = 2,694$)

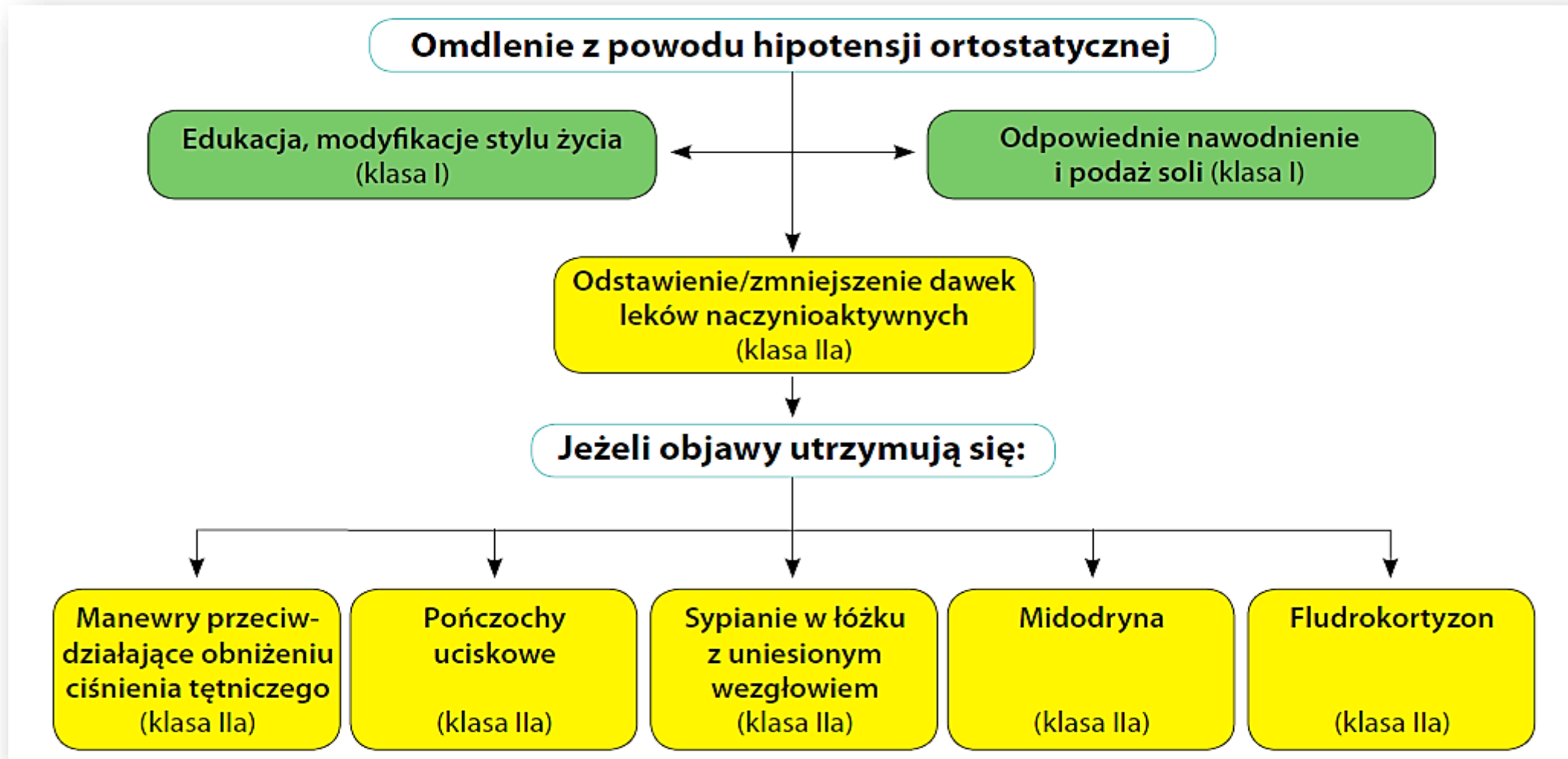
Hipotonia ortostatyczna a ryzyko zgonu i zdarzeń sercowo- i mózgowo naczyniowych



Meta-analysis of 13 prospective observational studies reporting on the association between prevalent OH, mortality, and incidents of major adverse cardiac and cerebrovascular events, including an overall population of 121 913 patients, with a median follow-up of 6 years.

Ricci F, *et al.* *Eur Heart J* 2015;36:1609–1617.

Schemat postępowanie w hipotensji ortostatycznej



Kucnięcie
Skrzyżowanie nóg
Marsz w miejscu

Poposiłkowa hipotonia

Definicja – spadek ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub większy w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia posiłku.

U osoby starszej poposiłkowy spadek ciśnienia już o około 11 mm Hg może wywołać uczucie osłabienia, mroczyki.

Częstość

24-36% rezydentów w domach opieki

23% starszych pacjentów szpitalnych z upadkami lub omdleniami

50% pacjentów starszych z nieznaną przyczyną omdleń

Cechy posiłków sprzyjające hipotonii

Czas: śniadanie i obiad

Skład: wysoko-węglowodanowe, nisko-białkowe

Temperatura: gorące posiłki

Rozmiary: rzadkie, duże objętościowo posiłki

Poposiłkowa hipotonia

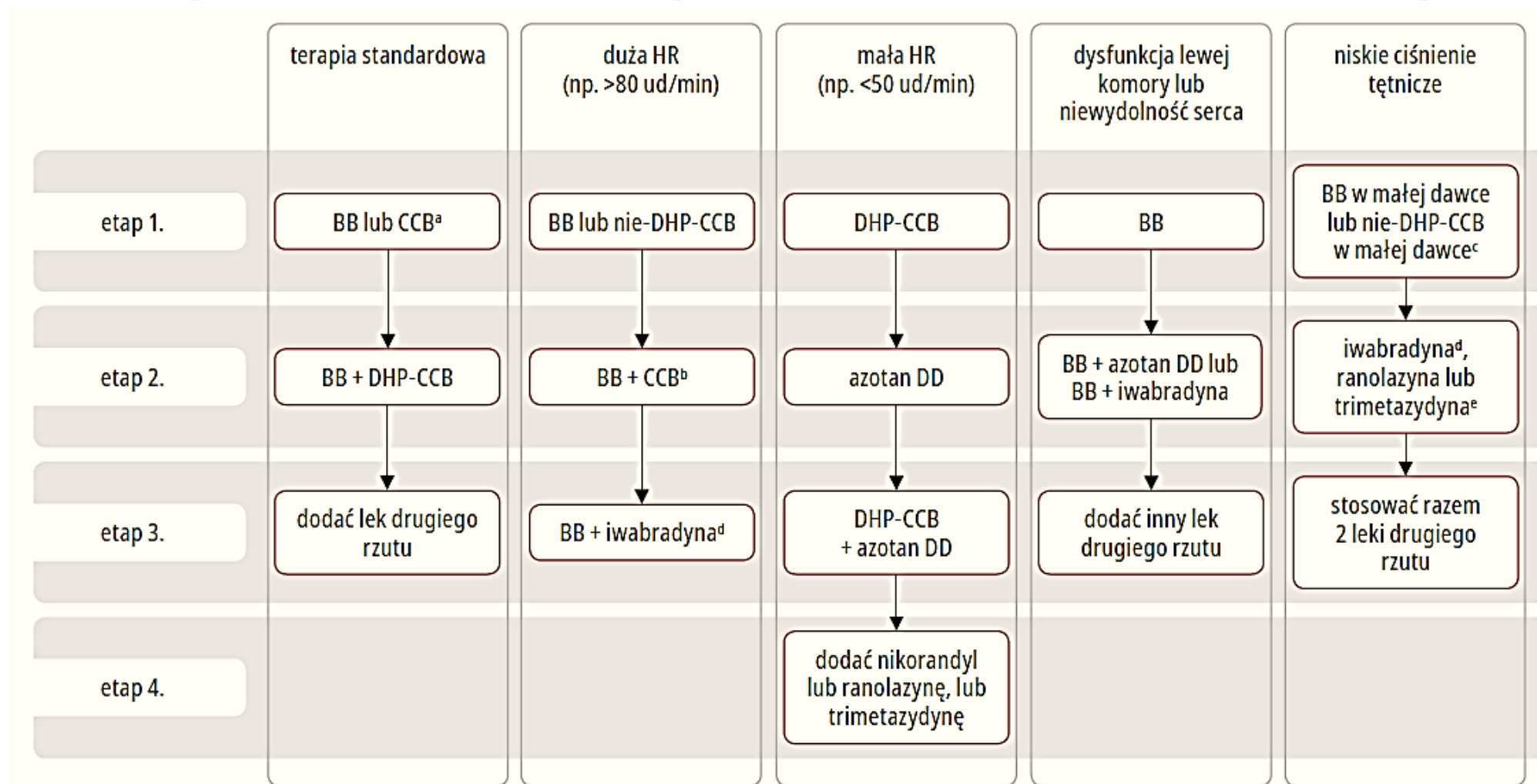
Przyczyny

Dysfunkcja autonomiczna
Cukrzyca
Nadciśnienie
Choroba Parkinsona
Przewlekła niewydolność nerek/dializa

Postępowanie nefarmakologiczne

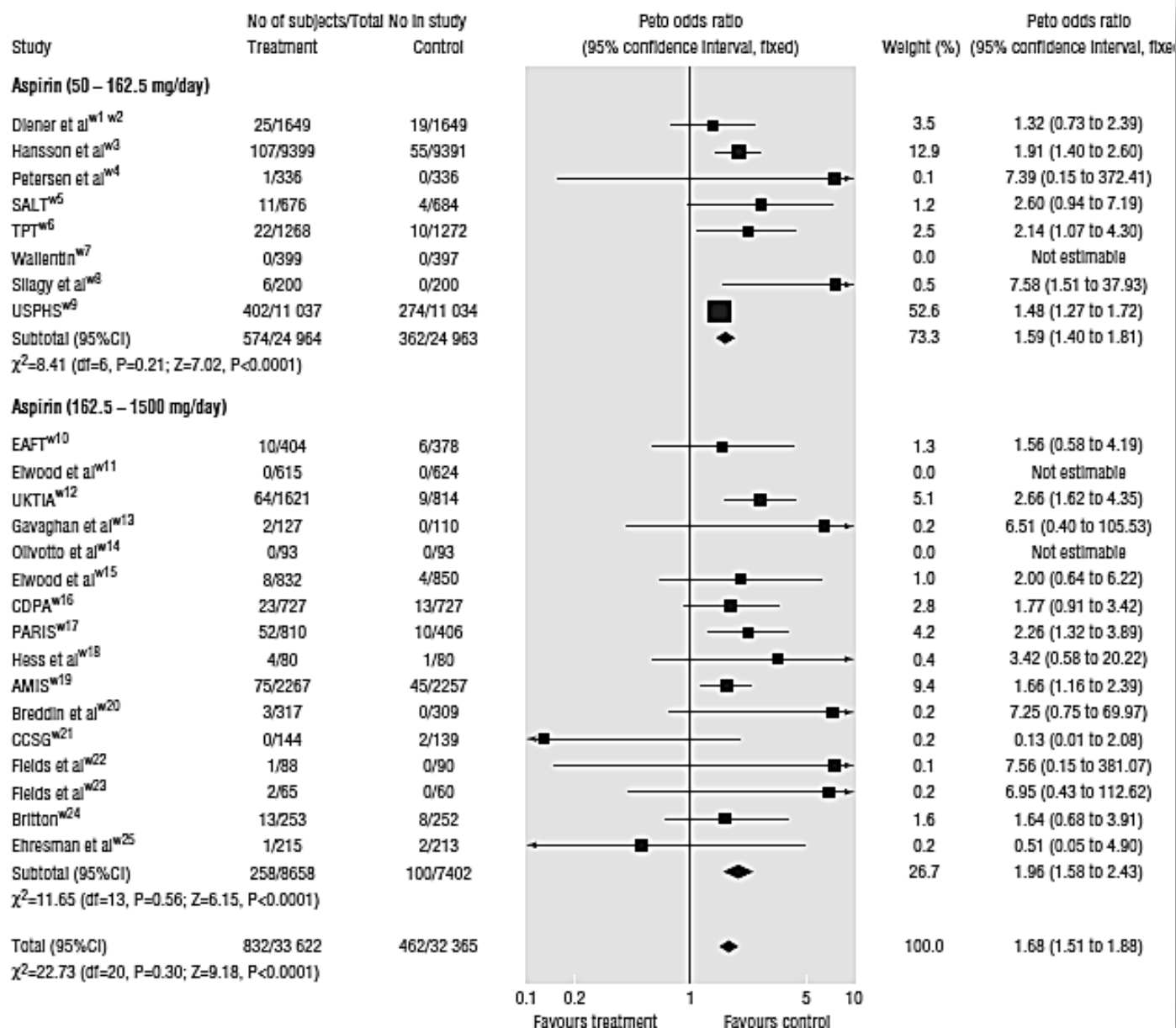
Przerwać podawanie leków w porze posiłku
Utrzymać adekwatną podaż płynów
Częstsze i mniejsze posiłki, raczej chłodniejsze
Spacer po posiłku

Stopniowana farmakoterapia przeciwniedokrwienne u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi



Skróty: BB – β -bloker, CCB – bloker kanału wapniowego (z jakiegokolwiek grupy), DD – długo działający, DHP-CCB – dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego, HF – niewydolność serca, HR – częstotliwość rytmu serca, nie-DHP-CCB – niedihydropirydynowy bloker kanału wapniowego, ud/min – uderzeń na minutę

ASA w prewencji CVD - ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego



Meta-analiza 24 badań, n= 65 987 osób, czas obserwacji - 28 miesięcy, ASA ≥ 12 miesięcy w dawce 50–1500mg, wskazanie pierwotna (2 badania) i wtórna (21 badań) prewencja chorób sercowo–naczyniowych oraz rak sutka (1 badanie)

Przypadek 4

U chorej l. 80 z cukrzycą leczonej pochodnymi sulfonilomocznika i akarbozą stwierdzono infekcję w drogach moczowych. Włączono Biseptol. Po tygodniu u chorej w godzinach nocnych wystąpiły cechy niedowładu połowiczego prawostronnego.

Jakie badanie laboratoryjne lekarz powinien wykonać w pierwszym rzędzie:

- A. leukocytozę
- B. stężenie elektrolitów
- C. stężenie cukru
- D. badanie moczu
- E. parametry krzepnięcia

Leki przeciwcukrzycowe

(insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)

nasilenie działania

<i>leki i inne substancje zastosowane jednocześnie z lekami przeciwcukrzycowymi</i>	<i>Rodzaj i następstwo interakcji</i>
wodorotlenek magnezu i dwuwęglan sodu	ułatwienie wchłaniania doustnych leków przeciwcukrzycowych, nasilenie ich działania
NLPZ (fenylbutazon, oksyfenbutazon, salicylany – własne działanie hipoglikemiczne w dużych dawkach), sulfonamidy przeciwbakteryjne	wypieranie leków przeciwcukrzycowych z połączeń z białkami krwi, nasilenie ich działania
chloramfenikol, dikumarol, fenylbutazon, sulfafenazol, steroidy anaboliczne, leki blokujące receptory H ₂ , ketokonazol, flukonazol	hamowanie metabolizmu leków przeciwcukrzycowych, nasilenie ich działania
leki beta-adrenolityczne (propranolol)	działanie synergiczne z lekami przeciwcukrzycowymi, nasilenie ich działania
salicylany	wypieranie leków p-cukrzycowych z systemów transportowych w kanalikach nerek

Trudności w rozpoznawaniu hypoglikemii u osób starszych

- Niespecyficzne objawy
- Błędna diagnoza (np. udar, zawroty głowy, zaburzenia widzenia)
- Błędne podejrzenie zaburzeń funkcji poznawczych (np. pobudzenie lub zaburzenia zachowania)
- Prezentacja atypowa (splątanie, hypoaktywne majaczenie)
- Niewielkie objawy lub nieuświadomiona obecność objawów ze strony układu autonomicznego
- Pacjenci z otępieniem nie podają dolegliwości i nie prezentują objawów

Klasyfikacja hypoglikemii

Grupa robocza ADA

- **Hypoglikemia objawowa** wymagająca pomocy osoby trzeciej
- **Udokumentowana hypoglikemia** (objawy + stężenie glukozy ≤ 3.9 mmol/l)
- **Prawdopodobna hypoglikemia** (objawy hypoglikemii nie udokumentowane stężeniem glukozy)
- **Asymptomatyczna hypoglikemia** (brak objawów przy poziomie glukozy ≤ 3.9 mmol/l)
- **Względna hypoglikemia** (objawy hypoglikemii przy poziomie glukozy > 3.9 mmol/l – przy stosunkowo szybkim glikemii u osób z przewlekłe źle wyrównaną cukrzycą)

Konsekwencje hypoglikemii w starszym wieku

Pogorszenie sprawności fizycznej
Ograniczenia w wykonywaniu czynności dnia codziennego
Zależność o otoczenia
Częste upadki
Wzrost ryzyka złamań
Częste hospitalizacje
Zwiększone ryzyko chorób CV
Pogorszenie funkcji poznawczych
Zwiększone ryzyko rozwoju otępienia
Nasilony strach i lęk, ryzyko ataków paniki
Izolacja socjalna
Zaburzenia zachowania
Zwiększone ryzyko frailty
Zwiększone ryzyko niesprawności
Zwiększone ryzyko zgonu

Przypadek 5

U chorej l. 69 z nawracającymi migotaniami przedsionków, nadciśnieniem i chorobą wieńcową leczoną przewlekłe amiodaronem, inhibitorem konwertazy, diuretykiem, statyną, aspiryną, włączono profilaktycznie acenokumarol w dawce początkowej 4 mg/dz przez 2 pierwsze dni, następnie 2 mg/dz. Wskaźnik INR po 5 dniach wynosił 6,5.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną tych wartości było:

- A. niestwierdzone wcześniej uszkodzenie wątroby
- B. stosowanie dawki były zbyt wysokie
- C. błędne stosowanie przez chorą wyższych dawek acenokumarolu
- D. leczenie amiodaronem, statyną, aspiryną
- E. Błędy żywieniowe

Leki hamujące krzepnięcie krwi - nasilenie działania

wodorotlenek magnezu, trójkrzemian magnezu	ułatwienie wchłaniania kumaryn z przewodu pokarmowego, nasilenie ich działania
neomycyna, kanamycyna, paromomycyna	w wyniku zmiany składu bakteryjnego flory jelitowej hamowanie tworzenia witaminy , nasilenie działania kumaryn
fenylbutazon, azapropazon, sulfinpyrazon, indometacyna, kwas mafenamowy, celekoksyb, salicylany, fenytoina, wodzian chloralu, sulfonamidy	wypieranie kumaryn z połączeń z białkami, nasilenie działania, zwiększenie toksyczności, wzrost ryzyka krwawień
sterydy anaboliczne, tyroksyna, inne preparaty tarczycy, chinina, chinidyna, heparyna, glukagon, klofibrat, niektóre cefalosporyny (cefazolina, cefamandol, cefonicyd, cefoperazon, ceforanid, ceftriakson, cefemanoksym, cefpyramid), flutamid, doustnie podane antybiotyki wywołujące niedobór witaminy K (tetracykliny, chloramfenikol), tyklopidyna	działanie synergiczne z kumarynami, nasilenie działania, zwiększenie ryzyka powikłań krwotocznych
cymetydyna, amiodaron, chloramfenikol, fenylbutazon, metronidazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, tamoksyfen, cyprofloksacyna, norfloksacyna, erytromycyna, klarytromycyna	hamowanie metabolizmu kumaryn, nasilenie ich działania, zwiększenie toksyczności, wzrost ryzyka krwawień

Leki hamujące krzepnięcie krwi - osłabianie działania

<i>Leki i inne substancje zastosowane jednocześnie z pochodnymi kumaryny</i>	<i>Rodzaj i następstwo interakcji</i>
Wodorotlenek glinu, neomycyna, cholestyramina, metoklopramid	utrudnienie wchłaniania kumaryn z przewodu pokarmowego, osłabienie ich działania
witamina K, estrogeny, glikokortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne	działanie antagonistyczne z kumarynami, osłabienie ich działania
fenobarbital, sekobarbital, aminoglutetimid, karbamazepina, gryzeofulwina, ryfampicyna, nafcylina, dikloksacylina, fenytoina, etanol (długotrwale nadużywany)	pobudzenie metabolizmu kumaryn, osłabienie ich działania

Przypadek 6

Chora I.79 z przewlekłym migotaniem przedsionków i niewydolnością serca leczona od roku inhibitorem konwertazy, naparstnicą, diuretykiem, beta-blokerem oraz acenokumarolem. W ostatnich 3 miesiącach wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale 2 – 3. Chora przy wizycie kontrolnej czuła się dobrze, wskaźnik INR wynosił 2,4, skarżyła się niewielkie kłopoty z pamięcią. Lekarz przepisał preparat Gingko Biloba (miłorząb japoński). Za 2 tygodnie zaniepokojona chora zadzwoniła, że pojawił krwimocz. Kontrolny INR wyniósł 3,5.

Co najprawdopodobniej spowodowało zachwianie wartości wskaźnika?

- A. w związku z zaburzeniami pamięci chora zażyła większą dawkę leku
- B. stosowanie preparatu Gingko Biloba
- C. doszło do pogorszenia funkcji wątroby
- D. zmiany w diecie
- E. wahnięcie miało charakter przypadkowy.

Miłorząb dwuklapkowy (Gingko Biloba)

Preparaty z wyciągu suchych liści 50:1

Substancje czynne: glikozydy flawonowe, terpenoidy

Właściwości:

- ✓ działanie na układ sercowo-naczyniowy
- ✓ działanie metaboliczne
- ✓ działanie na ośrodkowy układ nerwowy
- ✓ łagodzenie obturacji oskrzeli,
pamięć operacyjna, zaburzenia erekcji,
szum w uszach, utrata słuchu,
degeneracja plamki żółtej oka ???

Działanie na OUN:

- ✓ zwiększanie liczby receptorów muskarynowych, α_2 , 5-HT_{1a}
- ✓ zmniejszanie liczby receptorów adrenergicznych beta
- ✓ zwiększanie stężenia acetylocholiny i norepinefryny w osoczu
- ✓ zwiększa swoisty wychwyt serotoniny
- ✓ zmniejszenie syntezy kortykosteronu
- ✓ zahamowanie tworzenia włókien β -amyloidowych

Miłorząb dwuklapkowy (Gingko Biloba)

Działania niepożądane

- ✓ nudności, bóle głowy, niestrawność, biegunka, alergia, niepokój, bezsenność

Interakcje

- ✓ **z warfaryną i acenokumrolem** - hamowanie płytkowego czynnika krzepnięcia, spontaniczne krwawienia
- ✓ **kwas acetylosalicylowy** - samoistne krwawienia
- ✓ **diuretyki** - podwyższone ciśnienie krwi
- ✓ **fenelzyna, trancylcypronina, trazodon** - wzmożone działanie tych leków aż do śpiączki
- ✓ **ibuprofen, diklofenak, ketoprofen** - ryzyko wrzodów
- ✓ **omeprazol** - osłabia działanie tego leku

Przypadek 7

Chory I. 70 leczony z powodu COPD preparatami wziewnymi beta-sympatykomimetyków, sterydów, oraz teofiliną zgłosił się do lekarza z powodu gorączki i nasilenia duszności. W wykonanym rtg kl.piersiowej nie stwierdzono zapalenia płuc, ani cech niewydolności. Leukocytoza wynosiła 10 tys. Lekarz zdecydował o włączeniu chemioterapeutyków i przepisał pefloksacynę. Po tygodniu chory zgłosił się ponownie, nie gorączkował i zmniejszyły się cechy spastyki nad płucami, ale skarżył się na nudności, brak apetytu, kołatania serca. W badaniu lekarz stwierdził tachykardię 110ud/min, ciśnienie 130/80mmHg, brzuch miękki, bez objawów otrzewnowych.

Z czego najprawdopodobniej wynikają dolegliwości?

- A. zapalenia płuc
- B. niewydolności serca
- C. nietolerancji teofiliny
- D. nietolerancji pefloksacyny
- E. nietolerancji sympatykomimetyków

Teofilina - metabolizm przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450

Leki hamujące metabolizm teofiliny	Leki pobudzające metabolizm teofiliny
Antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, josamycyna), fluorochinolony (kwas pipemidowy, cyprofloksacyna, pefloksacyna, norfloksacyna), cymetydyna, doustne środki antykoncepcyjne	Induktory enzymatyczne – barbiturany, ryfampicyna, fenytoina, preparaty dziurawca,

Przypadek 8

Choremu I. 78 zmarła nagle żona. Po miesiącu od śmierci żony, stan chorego zaniepokoił rodzinę. Chory stracił na wadze 8kg, zmniejszyła się tolerancja wysiłku, stracił zainteresowanie otoczeniem, a ponadto pojawiły się niewielkie kłopoty z koncentracją, skarżył się na kłopoty z pamięcią i snem. Dotychczas poważnie nie chorował. Przewlekłe zażywał jedynie inhibitor konwertazy 2x dziennie z powodu nadciśnienia tętniczego, a okresowo z powodu dolegliwości stawowych zażywał niesterydowe leki przeciwzapalne. W badaniu fizykalnym bez odchyień od normy, akcja serca miarowa 76/min, tony czyste, ciśnienie 156/84mmHg. W wykonanych badaniach podstawowych lekarz stwierdził niewielkiego stopnia anemię (Hb 10,3g%, Ht-35%), cholesterol –5,8 mmol/l, pozostałe badania bez zmian, ekg – bez zmian, rtg kl.piers. - niewielka rozedma, sylwetka serca w normie, usg j.brzusznej – bez zmian, poza niewielkim przerostem prostaty.

W wykonanym badaniu MMSE – 27 punktów, w skali GDS – 8 punktów.

Lekarz rozpoznał depresję i do stosowanego leczenia dołączył imipraminę 3x 25mg, na noc estazolam 2mg. Po 2 tygodniach zalecił ocenę kontrolną. Chory zgłosił się po tygodniu bardzo zaniepokojony, ponieważ pojawiły się problemy z oddawaniem moczu oraz okresowo kołatania serca, z dusznością. W badaniu lekarz stwierdził: tętno 88/min, pojedyncze skurcze dodatkowe, ciśnienie 128/60mmHg, pojedyncze trzeszczenia dołem płuc.

Jaka mogła być przyczyna stanu chorego?

- A. niewydolność serca**
- B. choroba wieńcowa pod postacią zaburzeń rytmu**
- C. pogorszenie funkcji wypieracza pęcherza z zaleganiem moczu**
- D. przedłużone działanie leków nasennych**
- E. wszystkie możliwe**

Działanie antycholinergiczne

Efekty obwodowe	Konsekwencje medyczne
Zmniejszone wydzielanie śliny Zmniejszona ilość wydzieliny w dr. oddech. Obniżone pocenie się Poszerzenie źrenic Przyspieszenie akcji serca Trudności w oddawaniu moczu Obniżenie motoryki przewodu pokarmowego	Owrzodzenia śluzówek, próchnica, Zaczopowanie małych dróg oddechowych u chorych z astmą czy POCHP Hypertermia Światłowstręt, zaostrenie jaskry, pogorszenie akomodacji, zaburzenie widzenia Zaostrzenie choroby wieńcowej, zawał serca Rozstrzeń pęcherza, zatrzymanie moczu Zaparcia
Efekty centralne	Zaburzenia koncentracji, majaczenie, pogorszenie uwagi, zaburzenia pamięci

Benzodiazepiny – działania niepożądane

- Uczucie senności, rozbicia, zaburzeń koncentracji po podaniu BDZ o długim czasie działania (lorazepam, diazepam i flurazepam) – znacznie zwiększone ryzyko działań niepożądanych oraz interakcji.
- Możliwości kumulacji leku w ustroju lub jego aktywnych metabolitów, zwłaszcza w okresie starości.
- **Niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze, działanie miorelaksujące -ryzyko upadków, wypadków komunikacyjnych**, nietrzymania moczu
- Przedłużanie kuracji zwiększa ryzyko uzależnienia.
- Wpływają niekorzystnie na architekturę snu (skracają czas trwania fazy REM).
- **Benzodiazepiny mają nasilone działanie na OUN w połączeniu z etanolem oraz innymi substancjami działającymi na OUN** (leki p-histaminowe, neuroleptyki, opioidy, itd.)
- Wszystkie BDZ są metabolizowane w wątrobie przy udziale cytochromu P450 – izoenzym CYP3A4.