

- nieprawidłowy dobór leku (złe kojarzenie w terapii wielolekowej),
- niezajomość interakcji między lekami,
- niedokładne wyjaśnienie zleceń,
- przepisanie leków niedostępnych dla chorego (brak w aptece, wysoka cena),
- brak nadzoru nad przyjmowaniem leku,
- niezajomość objawów niepożądanych wywoływanych przez przepisane leki,
- zła ordynacja leków, która może spowodować ciężkie i nieodwracalne powikłania terapeutyczne.

Do **trudności związanych z funkcjonowaniem organizmu chorego** zalicza się:

- zmniejszenie ilości wody w starzejących się komórkach,
- kumulowanie się leków rozpuszczalnych w tłuszczach w większej masie tłuszczowej, powolne ich uwalnianie i w konsekwencji – przedłużony okres działania,
- niesprawność zmienionych procesem starzenia się organizmu układów eliminujących lub katabolizujących leki – farmakokinetyką (wchłanianiem, dystrybucją, eliminacją) i farmakodynamiką (reakcja organizmu na lek),
- zmienione procesem starzenia się organizmu interakcje leków,
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej,
- stopniowe zmniejszenie się stężenia albumin,
- pogorszenie przesączania kłębkowego i wchłaniania cewkowego,
- zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę i jej czynności detoksykacyjnych,
- spadek liczby komórek i receptorów tkankowych wiążących leki na powierzchni komórki, a przez to zwiększenie niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami,
- zmniejszenie syntezy neuroprzekaźników w strukturach synaptycznych i neuroreceptorach,
- pogorszenie aktywnego transportu związków chemicznych przez błonę śluzową,
- pogorszenie utlenowania komórek.

U osób w wieku podeszłym szybkość i ilość wchłanianego leku z przewodu pokarmowego w drodze transportu biernego (czyli większości leków) nie zmieniają się w istotny sposób, z reguły jest nieznacznie osłabione, a upośledzenie wchłaniania może dotyczyć leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego, takich jak: preparaty wapnia i żelaza, witaminy B₁ i B₆. Nie zmienia to jednak faktu, że stosowanie u tych chorych np. leków przeczyszczających powoduje znaczne przyspieszenie pasażu jelitowego i w konsekwencji może upośledzać wchłanianie. Zubożona dieta tych osób może natomiast opóźnić wchłanianie leków rozpuszczonych w tłuszczach.

Wzrost ilości tkanki tłuszczowej (od kilkunastu do kilkudziesięciu procent) powoduje zwiększenie objętości dystrybucyjnej leków rozpuszczalnych w tłuszczach (np. amiodaronu, amitryptyliny, chlorpromazyny, dezypraminy, diazepam, glutetymidu, haloperydolu, kłometiazolu, oksazepam, werapamilu), a w konsekwencji wydłuża okres ich półtrwania i nasila ryzyko kumulacji.

W okresie starzenia się, jak podkreśla Borzym, dochodzi także do **zmniejszenia całkowitej objętości wody**: z 60% masy ciała do ok. 45%, co powoduje spadek objętości dystrybucyjnej leków rozpuszczalnych w wodzie (acebutololu, antybiotyków aminoglikozydowych, atenololu, cymetydyny, digoksyny, hydrochlorotiazynu, morfiny, propranololu, soli litu, sotalolu, teofiliny) oraz szybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia leków w surowicy i szybszy efekt terapeutyczny, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka ich efektu toksycznego.

Wraz z wiekiem **maleje stężenie albumin** i o ile nie ma to zasadniczego klinicznego znaczenia u osób zdrowych, to w przypadku dodatkowych czynników powodujących hipoalbuminemię (np. niedożywienie, choroby nowotworowe, choroby wątroby) może spowodować istotne zmiany stopnia wiązania leków z albuminami, zwiększenie ich wolnej (czynnej farmakologicznie frakcji) oraz pojawienie się działań niepożądanych. Powyższe nie ma większego znaczenia w przypadku leków słabo wiążących się z albuminami, ale przy wiążących się silnie (benzodiazepiny, kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, leki przeciwpsychotyczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, pochodne sulfonilomocznika, propranolol, sulfonamidy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, warfaryna) mogą być one istotne klinicznie.

Może również występować **wydłużenie tzw. okresu zwiększonych stężeń leku** w tkankach (na skutek spowolnienia eliminacji), prowadzące do częstszego występowania objawów niepożądanych.

Pojawia się **gorsze ukrwienie tkanek i mięśni**, co utrudnia proces wchłaniania leków podanych drogą domięśniową. Obserwuje się również zwiększoną tendencję do powstawania zaników mięśniowych. Naczynia krwionośne są bardziej kruche i może to być powodem powstawania głębokich krwiaków poiniekcyjnych. W większości przypadków żyły pacjentów, wskutek zwapnienia ścian, są „bardzo ruchome” oraz twarde, co skutkuje dużym utrudnieniem w wykonywaniu iniekcji dożylnych.

Bazire zwraca uwagę na **spadek metabolizmu w wątrobie** u starszych pacjentów, co jest prawdopodobnie następstwem zmniejszenia jej masy i przepływu krwi przez nią, a nie zmniejszonej aktywności enzymów (izoenzymu cytochromu P450), na co jednak mogą mieć wpływ niektóre jednocześnie przyjmowane leki (np.

bupropion, diltiazem, flukonazol, fluoksetyna, fuwoksamina, haloperydol, ketokonazol, lansoprazol, omeprazol, paroksetyna, tyklopidyna, werapamil), a także substancje zawarte w soku grejpfrutowym.

U osób starszych następuje także **spowolnienie eliminacji metabolitów leków z organizmu**. Związane jest to z osłabieniem czynności wątroby, wydłużeniem procesów metabolicznych, zmniejszeniem się przesączania kłębuszkowego oraz wydzielania cewkowego i w konsekwencji – spowolnieniem wydalania kłębuszkowego.

Uważa się, że **funkcja nerek** u zdrowych osób po 50. r.ż. **ulega pogorszeniu** o ok. 10% na dekadę, a zmiany w fizjologii nerek tego organu, które prowadzą do upośledzenia ich czynności (obniżenie przesączania kłębuszkowego oraz klirensu kreatyniny i w konsekwencji wydłużenie okresu półtrwania leków eliminowanych przez nerki), mają u seniorów najbardziej znaczący wpływ na wydalanie leków. Stężenie kreatyniny ma tendencję do obniżania się z wiekiem u osób bez niewydolności nerek ze względu na obniżenie się masy mięśniowej. W związku z tymi zjawiskami leki wydalane w głównej mierze przez nerki wymagają dostosowania dawki nie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, lecz na podstawie klirensu kreatyniny. Do najczęściej przyjmowanych leków, których wydalanie zmniejsza się w związku z upośledzoną funkcją nerek, należą: amantadyna, amilorid, aminoglikozydy, cymetydyna, digoksyna, furosemid, hydrochlorotiazyd, inhibitory konwertazy angiotensyny, oksazepam, prokainamid, ranitydyna, sole litu.

W miarę starzenia się dochodzi także do **zmniejszenia niektórych populacji komórek**, np. minimalnego (jak np. pień mózgu) lub znacznego (jak np. hipokamp) zaniku komórek w niektórych okolicach mózgowia. **Zmniejszeniu ulega również ilość receptorów i neuroprzekazników** w narządach oraz pojawiają się zmiany ich wrażliwości. Powyższe powoduje, że często podobne stężenia leków w surowicy mogą pociągać za sobą różne działania u osób w różnym wieku.

Turnheim podkreśla, że u ludzi w wieku podeszłym dochodzi do:

- obniżenia przekąźnictwa cholinergicznego, co powoduje zwiększenie wrażliwości na leki o działaniu antycholinergicznym,
- obniżenia neuroprzekąźnictwa w układzie nigrostriatalnym i podwyższenia wrażliwości receptorów dopaminowych, co powoduje częstsze występowanie objawów pozapiramidowych podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych.