



**Interdyscyplinarne Spotkania Geriatryczne**

# **Bezpieczeństwo farmakoterapii w starszym wieku**

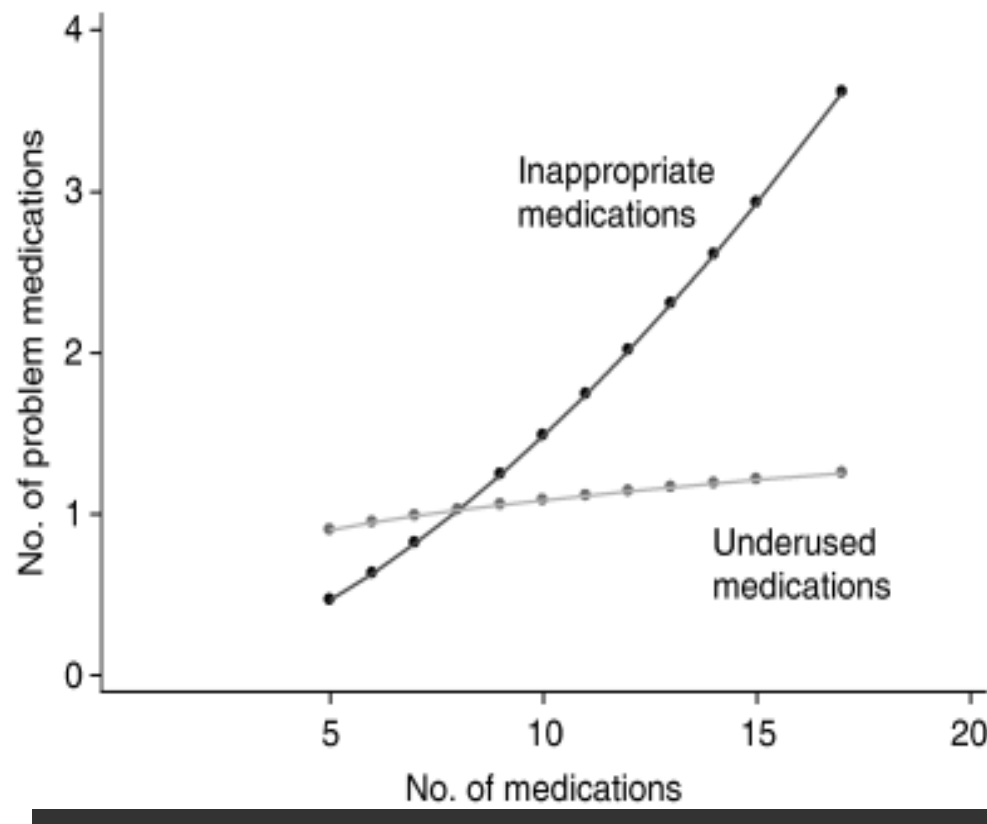
**Barbara Gryglewska**

**Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii**

**Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków**



# Nieprawidłowości leczenia w starszym wieku



<http://dangersofpolypharmacy.wordpress.com>

*Steinman MA et al. JAGS. 2006;54:15-16.*

# Nieprawidłowości leczenia w starszym wieku

## Nadużywanie leków (polipragmazja)

- jednoczesne stosowanie od 3 do 5 i więcej preparatów
- zalecanie większej liczby środków leczniczych niż jest to klinicznie wskazane.

## Nieodpowiednie stosowanie leków

- przepisywanie leków, których stosowanie niesie większe ryzyko niż potencjalne korzyści
- leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi.

## Niedostateczne stosowanie leków

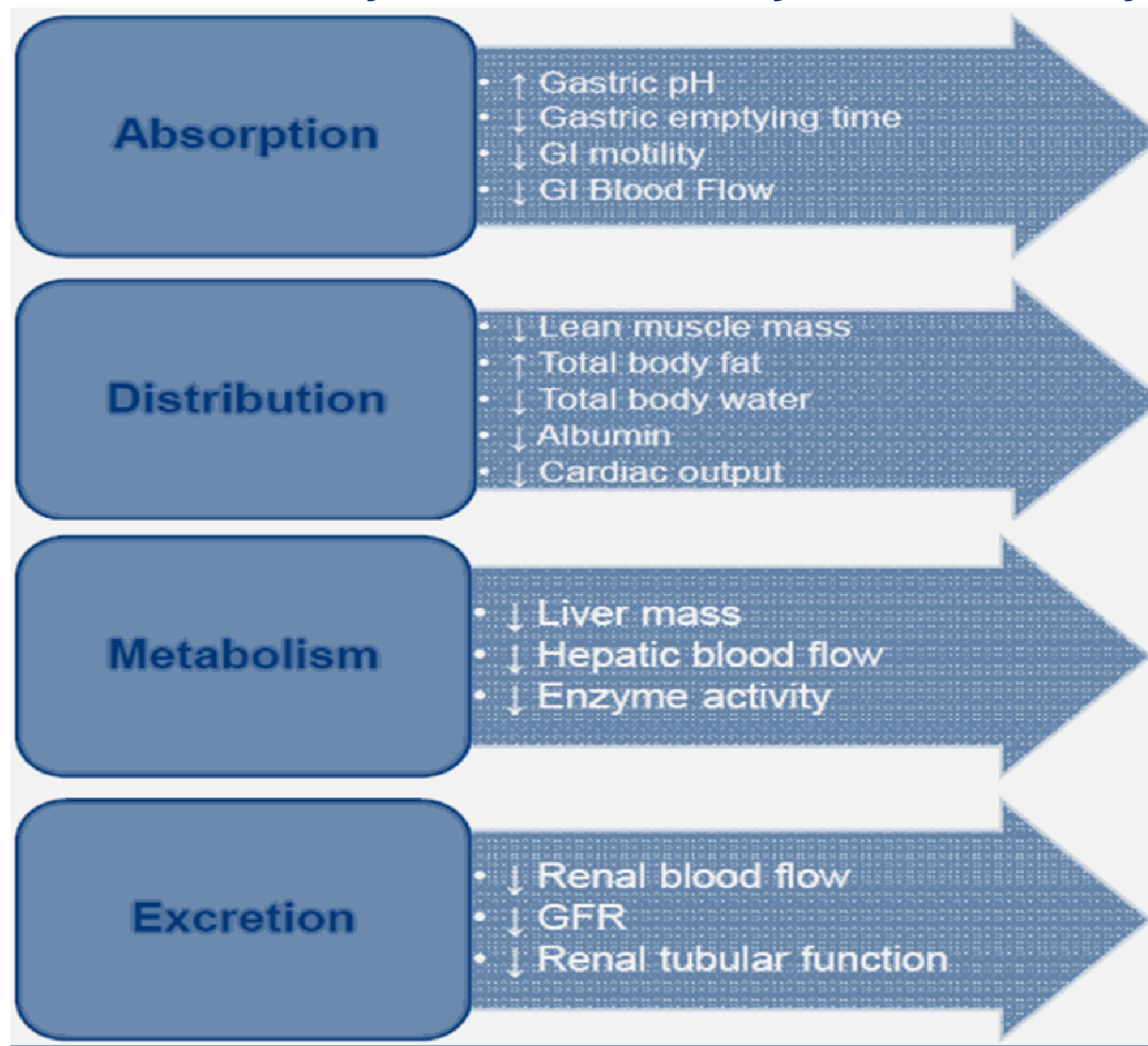
- niewłączanie terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego.

*Hanlon JT et al. JAGS. 2001;49: 200-9.*

*Fisk D et al. Arch Intern Med. 2003;163: 2716-2724.*

# Wzrost wrażliwości na leki w wieku podeszłym

Zależne od wieku zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków

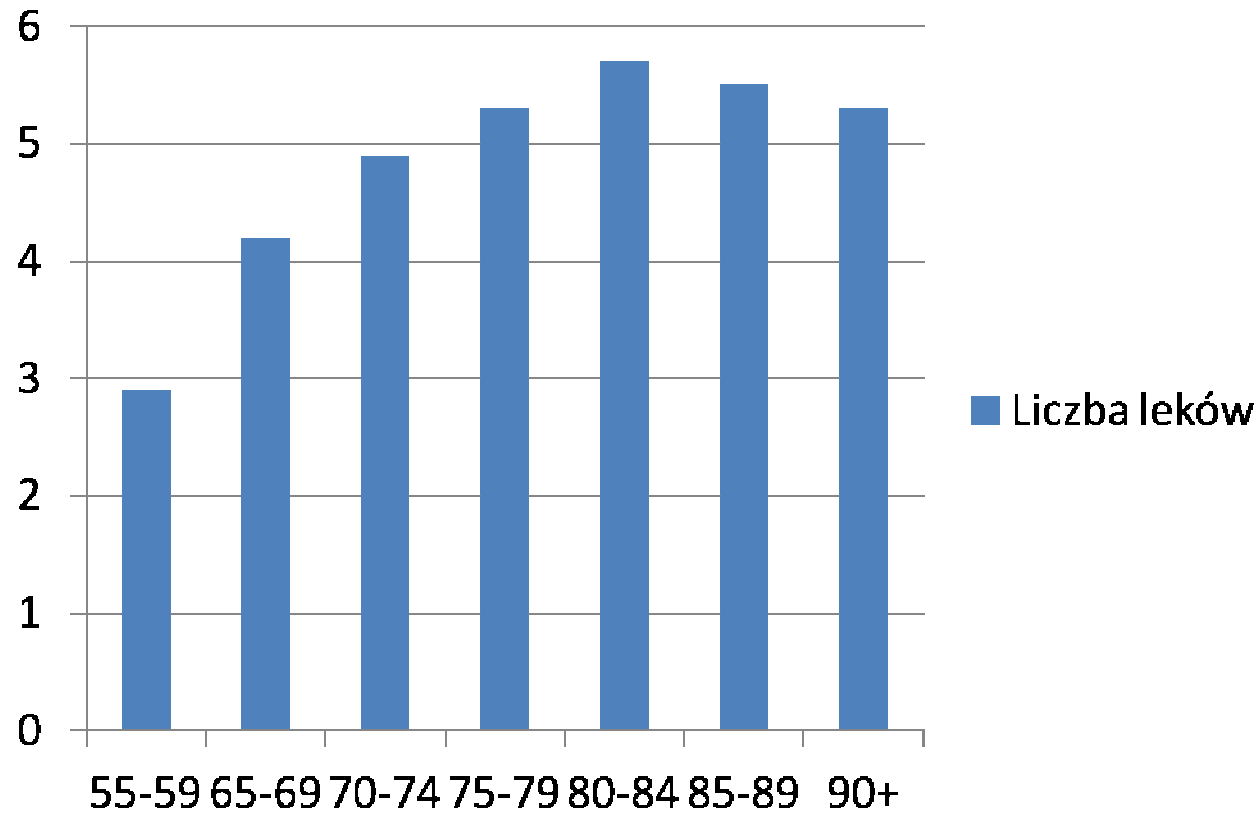


# Wzrost wrażliwości na leki w wieku podeszłym

## Utrata rezerw homeostazy

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

# Średnia liczba leków u osób starszych



# Przyczyny: wiek i choroby przewlekłe

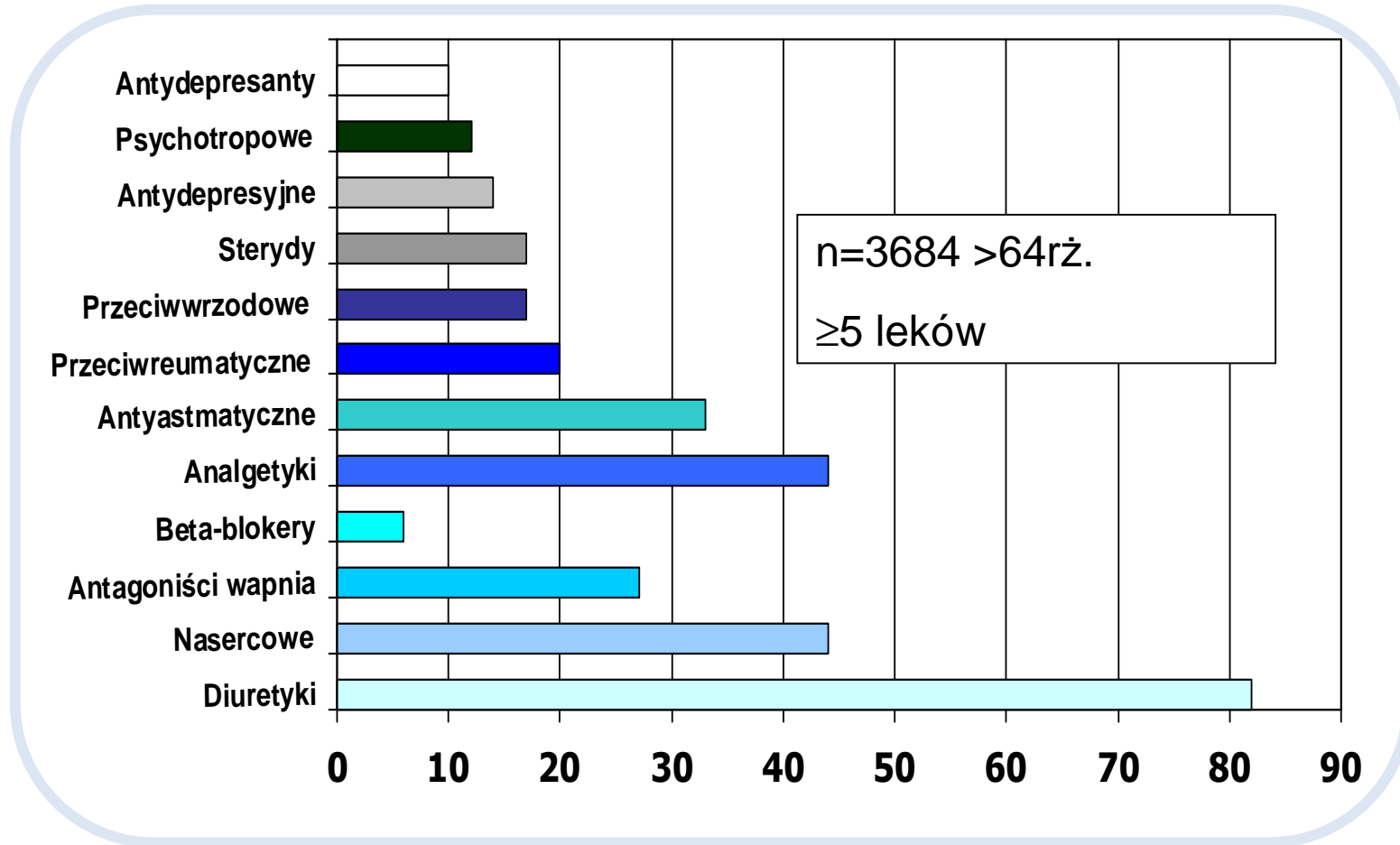
- **Zwiększona częstość dolegliwości somatycznych oraz chorób przewlekłych:** depresja, nadciśnienie, anemia, astma, dławica piersiowa, uchyłkowatość jelit, choroba zwyrodnieniowa stawów, cukrzyca
- Starsi chorzy ambulatoryjni:  
**90% > 1lek; 40% > 5leków; 12% > 10leków.**
- Najwyższą liczbę leków na osobę stwierdza się u osób > 80 rż.

# Przyczyny: stan zdrowia, choroby

Factors	Polypharmacy (6–9 drugs) OR (95% CI)	Excessive polypharmacy (≥10 drugs) OR (95% CI)
<b>Demographics</b>		
Gender		
male	1.00	1.00
female	1.57 (0.94, 2.63)	2.43 (1.27, 4.65)
Age group (y)		
75–79	1.00	1.00
80–84	0.85 (0.50, 1.43)	1.57 (0.82, 2.99)
≥85	1.34 (0.73, 2.45)	2.84 (1.41, 5.72)
<b>Self-reported health</b>		
Good	1.00	1.00
Moderate	1.17 (0.71, 1.92)	2.05 (1.08, 3.89)
Poor	2.15 (1.01, 4.59)	6.02 (2.55, 14.20)
<b>Diabetes mellitus</b>		
No	1.00	1.00
Yes	2.28 (1.26, 4.15)	2.07 (1.03, 4.18)
<b>Depression</b>		
No	1.00	1.00
Yes	2.13 (1.16, 3.90)	2.93 (1.51, 5.66)
<b>Hypertension</b>		
No	1.00	1.00
Yes/have had before	1.19 (0.73, 1.93)	0.85 (0.48, 1.50)
<b>Heart disease<sup>b</sup></b>		
No	1.00	1.00
Yes	2.51 (1.54, 4.08)	4.63 (2.45, 8.74)
<b>Obstructive pulmonary disease<sup>c</sup></b>		
No	1.00	1.00
Yes	2.79 (1.24, 6.25)	6.82 (2.87, 16.20)
<b>Pain</b>		
No	1.00	1.00
Yes	2.69 (1.68, 4.30)	2.74 (1.56, 4.82)

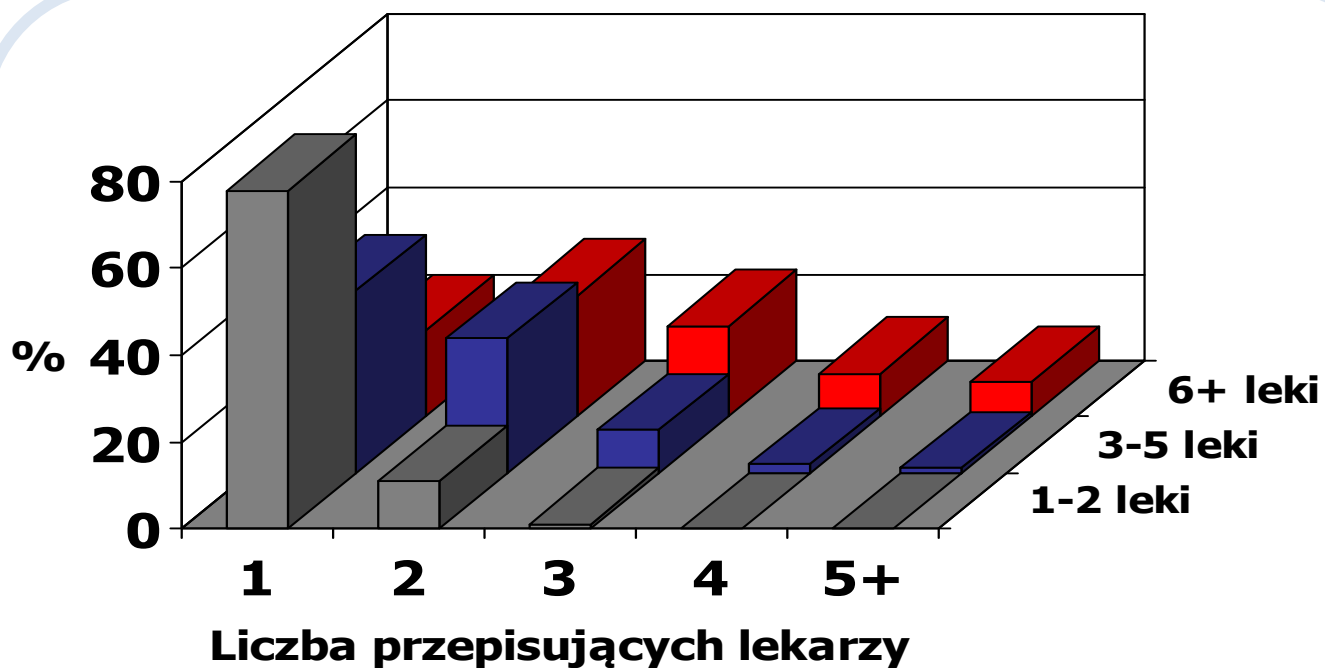


# Przyczyny: stosowane leczenie



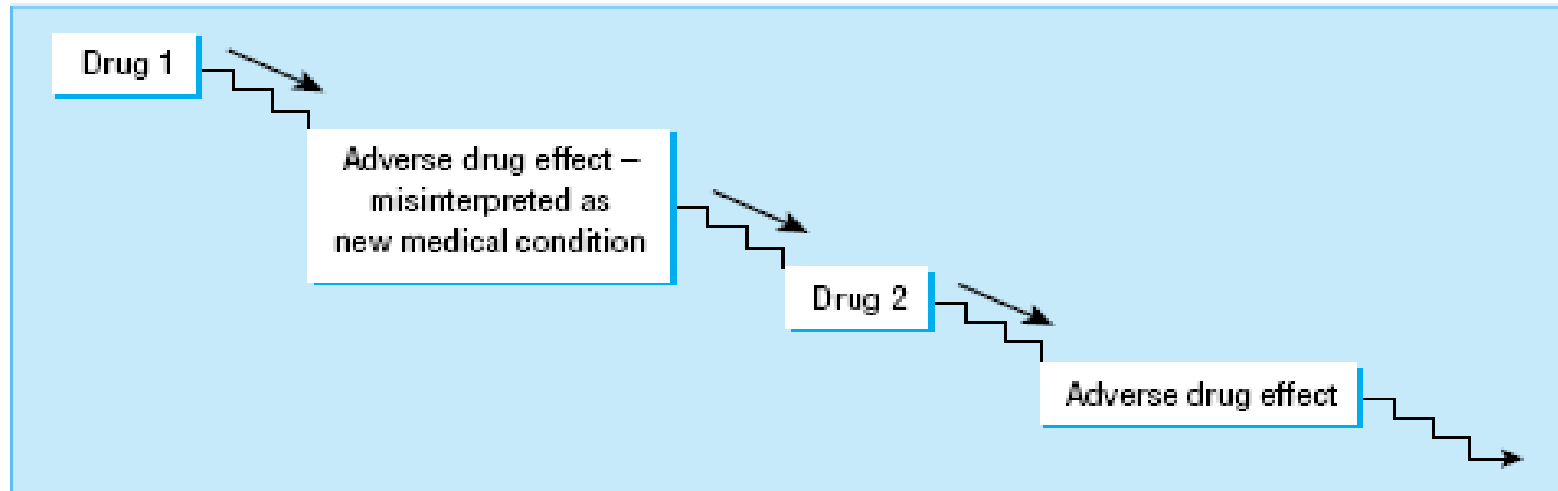
*Bjerrum L et al. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 197-202*

# Przyczyny: lekarze



*Anderson G, Kerlude K J Clin Epidemiol 1996; 49: 929-935*

# Kaskada przepisywania



Initial treatment	Adverse effect	Subsequent treatment	Subsequent adverse effect
NSAIDs	Rise in blood pressure	Antihypertensive treatment	Orthostatic hypotension
Thiazide diuretics	Hyperuricaemia	Allopurinol	Hypersensitivity reaction (Skin rashes)
Metoclopramide treatment	Parkinsonian symptoms	Treatment with levodopa	Visual and auditory hallucination

# Przyczyny: pacjenci

**Rozbieżności:** 22% leków, 71% dawek, 66% dawkowania

Klasy leków: nasenne, przeciwbólowe, anty-astmatyczne, diuretyki

## Czynniki ryzyka rozbieżności:

- |                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| ■ stosowanie $\geq 3$ leków | OR = 2,5 (CI 1,5-4,1)  |
| ■ wielu lekarzy             | OR = 2,5 (CI 1,3-4,8)  |
| ■ łagodne otępienie         | OR = 9,0 (CI 1.1-72.5) |
| ■ samotność                 | OR = 2,0 (CI 1.1-3,5)  |

*Barat I et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51: 615*

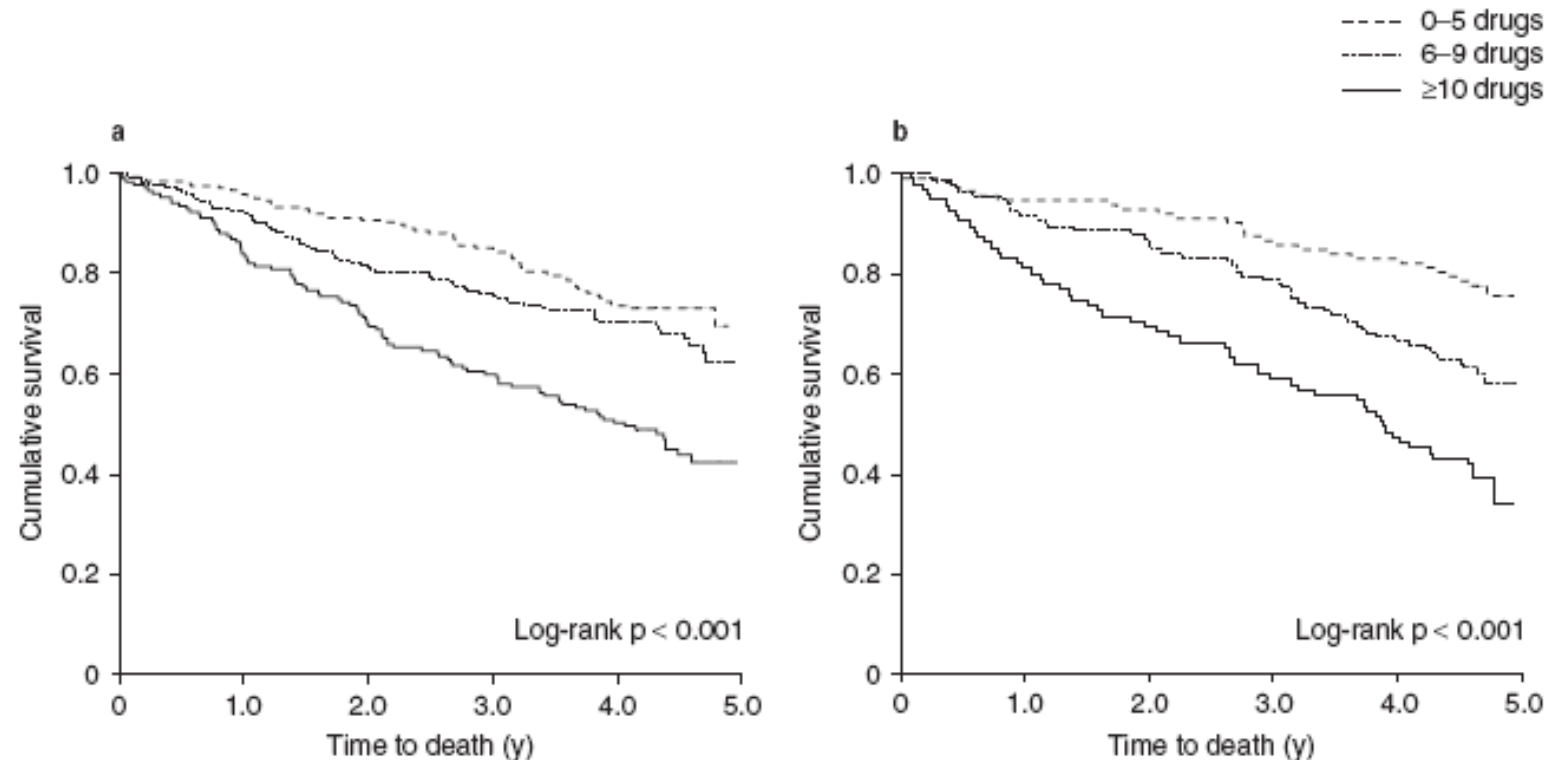
**Leki nieprzepisywane:** analgetyki, witaminy i produkty odżywcze, alkalia, leki przeczyszczające, preparaty ziołowe

*Kaufman DW et al.. JAMA 2002; 287:337.*

# Konsekwencje polipragmazji

- Zwiększone całkowite wydatki na leki
- Wzrost incydentów ADRs oraz interakcji lekowych
- Wzrost ryzyka chorobowości i śmiertelności
- Pogorszenie współpracy z pacjentem
- Spadek aktywności socjalnej
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zespołów geriatrycznych
- Zwiększenie zagrożenia koniecznością instytucjonalizacji
- Zwiększone ryzyko błędnego przepisywania leków

# Polipragmazja w wieku podeszłym a przeżycie



*Kaplan-Meier survival curves for excessive polypharmacy (ten or more drugs), polypharmacy (six to nine drugs) and non-polypharmacy (five or lower drugs) groups in (a) the first phase (n = 601, aged >75 years) between 1998 and 2002 and (b) the second phase (n = 339, aged ≥80 years) between 2003 and 2007.*

## **Wzrost wrażliwości na leki w wieku podeszłym - zespoły jatrogenne**

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

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

# Wzrost wrażliwości na leki w wieku podeszłym – niepożądane działanie leku

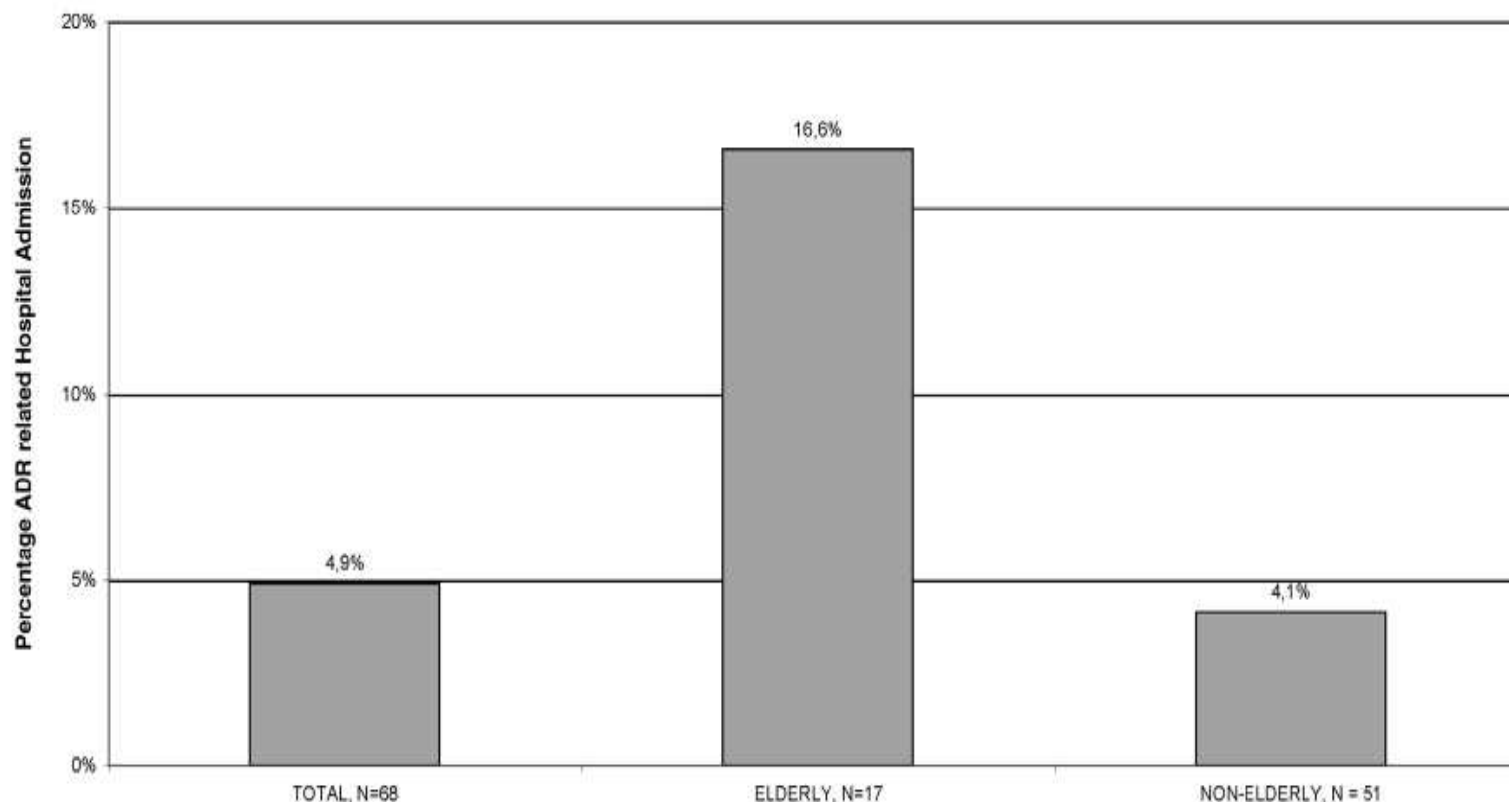
Niepożądane działanie leku (**ADR** – adverse drug reaction) – każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczenia chorób lub modyfikacji czynności fizjologicznych.

## Ciężkość ADR

- **Łagodne:** nie wymagają terapii czy hospitalizacji
- **Umiarkowane:** wymagają zmiany leku, specyficznego leczenia i hospitalizacji
- **Ciężkie:** potencjalnie zagrażające życiu, trwałe uszkodzenie, przedłużona hospitalizacja
- **Letalne:** bezpośrednio lub pośrednio prowadzi do śmierci



# ADR w starości a hospitalizacje



- Meta-analiza - 68 badań, hospitalizacje z powodu ADR u 6,071 pts (4.9%) , częstość ADR 0.2- 41.3%, 4-krotny wzrost hospitalizacji z powodu ADR >65rż w porównaniu do młodszych, 88% ADR u starszych vs 24% można było zapobiec

# Adverse Drug Reaction

## Klasyfikacja

- a. Przewidywalne (objawy uboczne, toksyczność, nadkażenia, interakcje lekowe)
- b. Nieprzewidywalne (nietolerancja, idiosynkrazja, alergia, pseudoalergia)

Stosowanie < 6 leków: prawdopodobieństwo ADR - 5%

Stosowanie > 15 leków: prawdopodobieństwo ADR – 20%

# ADR związane z przerwaniem terapii

- a. “efekt odbicia ”- załamanie choroby podstawowej
- b. “fenomen odstawienia” – nowy zespół objawów niezależny od choroby podstawowej

Przeciwnadciśnieniowe: Klonidyna, alfametyldopa – skok ciśnienia

Beta-blokery: w obecności CHD – zawał m.serc, nasilenie dolegliwości wieńcowych, zaburzenia rytmu

Kortykoidy: wycofanie przy długotrwałym stosowaniu - zaostrzenie choroby podstawowej

Barbiturany/benzodwiazepiny:

- a. U chorych z padaczką – stan padaczkowy
- b. Bezsenności – bezsenność, zaburzenia świadomości, pobudzenie, halucynacje, drgawki

# 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 antykoagulantami 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 – przyczyny

## Czynniki ryzyka

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

## Zespoły jatrogenne – indukowane lekami

- Politerapia zwiększa prawdopodobieństwo interakcji lekowych
- Interakcje lekowe odpowiadają za 12,6% zespołów jatrogennych
- Wielolekowość wiąże się z interakcjami lek-lek oraz lek-choroba
- Ryzyko interakcji jest szczególnie duże u chorych niedożywionych oraz z niewydolnością nerek

*Permpongkosol S Clin Interv Aging 2011*

## Niepożądana interakcja leków

Terapeutycznie niepożądane działanie, które może wystąpić podczas równoczesnego zastosowania u chorego dwu lub więcej leków, polegające na **osłabieniu** lub **nasileniu** działania, na pojawieniu się objawów toksycznych, lub **jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego**.



## **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**

# Ryzyko upadków

- **4 leki i więcej**
  - **Leki psychotropowe**
  - **Leki hipotensyjne**
  - **leki moczopędne**
- 
- **Obniżenie ciśnienia**  
(ryzyko hipotonii ortostatycznej)
  - **Zaburzenia elektrolitowe**  
(zaburzenia funkcji serca, mózgu, mięśni)
  - **Nietrzymanie moczu**

# 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<sub>2</sub>
- Antagoniści receptora H<sub>1</sub>
- NLPZ (Indometacyna, Ibuprofen)
- Glikokortykosteroidy
- Antybiotyki ( $\beta$ -laktamy, chinolony)
- Leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego (digoksyna, alfa-metyldopa, leki beta adrenolityczne o dużej lipofilności, nieznacznie diuretyki i ACEI)

# Leki a ryzyko nietrzymania moczu

<b>Grupa leków</b>	<b>Mechanizm nietrzymania moczu</b>
diuretyki (zwłaszcza pętlowe)	efekt moczopędny, zwiększenie objętości wydalanego moczu, parcie na mocz
alfa-sympatykolityki	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 o potencjalnym działaniu anorektycznym

## Hamowanie łaknienia żołądka

alkohol

naparstnica

hydrochlorothiazyd

triamteren

cytostatyki

## Zmiana smaku

allopurinol

klindamycyna

antyhistaminiki

D-penicylamina

gryseofulwina

## Drażnienie śluzówki

żelazo, potas

teofilina

NSAID

antybiotyki

## Działanie antycholinergiczne

atropina

poходne fenotiazyny

trójcykliczne antydepresanty

antyhistaminiki

# Leki o działaniu antycholinergicznym

## **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**

Teofilina

## **Leki gastrologiczne**

Atropina

Cymetydyna

Ranitydyna

## **Leki**

## **immunosupresyjne**

Azatiopryna

Cyklosporyna

## **Antybiotyki**

Ampicylina

Cefalotyna

Cefamandol

Klindamycyna

Cykloseryna

Gentamycyna

Piperacylina

Wankomycyna

## **Miorelaksanty**

Pankuronium

Baclofen

# Działanie antycholinergiczne

<b>Efekty obwodowe</b>	<b>Konsekwencje medyczne</b>
Zmniejszone wydzielanie śliny Zmniejszone wydzielina dróg oddechowych Obniżone pocenie się Poszerzenie źrenic  Przyspieszenie akcji serca Trudności w oddawaniu moczu Obniżenie motoryki przewodu pokarmowego	Owrzodzenia śluzówek, próchnica,  Zaczerwienie 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
<b>Efekty centralne</b>	Zaburzenia koncentracji, majaczenie, pogorszenie uwagi, zaburzenia pamięci



# Działanie antycholinergiczne

<b>Pogorszenie układu</b>	<b>Konsekwencje geriatryczne</b>
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
Układ sercowo-naczyniowy	Pogorszenie przebiegu chorób, lęk
Układ moczowy	Nietrzymanie moczu, infekcje, utrata niezależności
Układ nerwowy	Zaburzenia funkcji poznawczych, pogorszenie sprawności funkcjonalnej

# Bezpieczeństwo farmakoterapii w starszym wieku – zespoły jatrogenne

(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



# Metody ograniczenia polipragmazji u pacjentów w wieku podeszłym

STOP (Screening Tool for Older Persons's Prescription) and  
START (Screening Tool to Alert doctyors to Right Treatment)

## **STOP – Lista leków potencjalnie nieodpowiednich w leczeniu chorych > 65rż**

A. Układ krążenia, B.CSN, C. Pokarmowy, D. Płucny, E. Mięśniowo-szkieletowy F. Moczowo-płciowy, G. Endokrynny, H. Leki zwiększające niebezpieczeństwo upadków, I.Leki przeciwbólowe, J.Dublowanie klas leków

## **START – Lista leków, których stosowanie powinno być rozważone przy braku przeciwwskazań**

A. Układ krążenia, B. Płucny, C. CSN, D. Pokarmowy, E. Mięśniowo-szkieletowy F-Endokrynny

# **Podstawowe zasady i środki ostrożności podczas farmakoterapii w podeszłym wieku**

- **Stosować jak najmniejszą liczbę leków, unikać polipragmazji zwiększającej ryzyko powikłań i niepożądanych interakcji leków.**
- **Rozpocząć 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.**

