

## **Analiza potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej w oparciu o kryteria Beers'a u chorych wypisywanych do domu po hospitalizacjach z przyczyn internistycznych**

### **Część I: Leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych chorych bez względu na sytuację kliniczną**

#### ***Potential inappropriateness of geriatric pharmacotherapy based on Beers criteria in patients hospitalized due to somatic problems***

#### ***Part I: Potentially inappropriate medications independent of diagnoses or conditions***

**Katarzyna Wieczorowska-Tobis<sup>1,2</sup>, Andrzej Józwiak<sup>1,2</sup>, Sylwia Kropińska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Oddział Geriatryczny, Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie

<sup>2</sup> Zakład Geriatrii i Gerontologii, Katedra Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

## **Streszczenie**

**Wstęp.** Według opublikowanych danych do 30% problemów geriatryki klinicznej ma związek z jatrogennymi zespołami geriatrycznymi czyli wynika ze stosowanych u starszych chorych leków. Duża częstość powikłań polekowych wynika z jednej strony ze zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w starości, a z drugiej z typowej dla geriatryki wielolekowości. Celem badań była ocena częstości potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej w oparciu o kryteria Beers'a dotyczące leków, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych chorych bez względu na sytuację kliniczną. **Material i metody.** Analizie poddano wypisy wszystkich pacjentów starszych hospitalizowanych w wybranym szpitalu województwa wielkopolskiego z przyczyn internistycznych w okresie 1.01.-31.03.2004 r. Było to 174 chorych (102 kobiet i 72 mężczyzn). **Wyniki.** Stwierdzono, że 63 osoby (36,2%) pobierały co najmniej jeden lek znajdujący się na liście kryteriów Beers'a, w tym w przypadku jednego chorego były to 3 leki, a w przypadku 9 – 2. Najczęściej stosowanymi lekami z listy Beers'a były doxepina (zalecona 26 osobom - 14,9% wszystkich analizowanych chorych) i hydroxyzyna (13 osób – 7,5%). Obydwa leki stosowane były najczęściej w stosunkowo niskich dawkach (odpowiednio: 33±19 mg, i 32±20 mg). **Wnioski.** Potencjalną niepoprawność leczenia w oparciu o kryteria Beers'a stwierdzono u co trzeciej analizowanej osoby. Ponieważ jednak u zdecydowanej większości chorych dotyczyło to pojedynczych leków nie można wykluczyć – przynajmniej u części z nich istnienia wskazań do ich stosowania. *Geriatrics 2008; 2: 312-316.*

*Słowa kluczowe: farmakoterapia geriatryczna, potencjalne błędy, kryteria Beers'a*

## **Summary**

**Introduction.** Based on published data, up to 30% of clinical problems in geriatric medicine are related to iatrogenic geriatric syndromes. They are caused by drugs taken by elderly subjects. Drug-related complications commonly occur in these individuals due to altered drugs' metabolism and polypharmacy. The aim of the study was to analyze the frequency of the usage of potentially inappropriate medication in older adults independent of diagnoses or conditions. **Material and methods.** We analyzed files of all elderly patients discharged between 1.01-31.03.2004 from one of the hospitals in Wielkopolska region. All 174 studied subjects (102 females and 72

males) were hospitalized due to somatic problems. **Results.** In analyzed group, 63 patients were treated with at least one potentially inappropriate medication based on Beer's criteria (36.2%). However, 3 potentially inappropriate drugs were used only by 1 subject and 2 – by 9 of them. Among the drugs from Beers list, doxepina (26 patients; 14.9% of all studied patients) and hydroxyzine (13; 7.5%) were the most commonly used. Both medications were used in relatively small doses ( $33\pm 19$  mg and  $32\pm 20$  mg, respectively). **Conclusions.** According to Beers criteria, 1/3 of analyzed patients were treated with drugs that are potentially inappropriate in elderly subjects. However, as in majority of them only 1 medication from Beers list was used, the inappropriateness of the treatments may be questioned in individual patients. *Geriatrics 2008; 2: 312-316.*

*Keywords: geriatric pharmacotherapy, potential inappropriateness, Beers criteria*

## Wstęp

Ze względu na udokumentowanie licznych problemów klinicznych wynikających ze stosowanych przez chorych starszych leków, farmakoterapia geriatryczna stanowi jedno z podstawowych wyzwań współczesnej geriatry. Znaczna częstość problemów lekowych u najstarszych chorych wynika z jednej strony ze zmienionego metabolizmu leków, a z drugiej z typowej dla geriatry wielolekowości.

Jeśli chodzi o zmieniony metabolizm to obejmuje on zarówno inną farmakodynamikę (zmiany na poziomie receptorów i odpowiedzi komórkowej), jak i inną farmakokinetykę (zmieniona absorpcja, dystrybucja, inne tempo przemian wątrobowych i eliminacji nerkowej) [1]. Często, niestety, trudno jest jednoznacznie scharakteryzować zachodzące zmiany ze względu na kilka jednoczesnych modyfikacji (zwiększona objętość dystrybucji, zwolniony metabolizm wątrobowy, zwiększenie wrażliwości receptorów) [2].

Jeśli chodzi o wielolekowość, to wynika ona z jednej strony z wielochorobowości i leczenia chorych przez kilku lekarzy, a z drugiej z narastającego zjawiska samoleczenia i stosowania przez starszych chorych dodatkowych preparatów, np. reklamowanych w środkach masowego przekazu. Wraz z liczbą stosowanych leków narasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynoszące przy 8 stosowanych lekach 100% [3].

Według opublikowanych danych, do 30% problemów geriatry klinicznej ma związek z jatrogennymi zespołami geriatrycznymi, czyli wynika ze stosowanych u starszych chorych leków. W związku z tym od wielu lat w geriatry postulowana jest konieczność monitorowania starszych chorych, zwłaszcza tych leczonych schematami wielolekowymi, pod kątem potencjalnej niepoprawności farmakoterapii [4]. W tym celu konieczne jest wprowadzenie zasad takiego

monitoringu tj. dokładne zdefiniowanie niepoprawności/błędów leczenia.

Obecnie w różnych krajach stosowane są różne zasady oceny niepoprawności leczenia i pytanie, które z nich są najbardziej czułe, a więc najlepsze do codziennego stosowania pozostaje bez odpowiedzi. Zasady takiego monitoringu tworzone są najczęściej przez panel ekspertów w oparciu o dostępną wiedzę. Jednymi z nich są kryteria Beers'a, określane jako kryteria potencjalnej niepoprawności leczenia starszych chorych, opublikowane po raz pierwszy w 1991 roku przez Beers'a i wsp. na podstawie analiz farmakoterapii pacjentów w wieku podeszłym prowadzonych w USA [5].

Celem przeprowadzonych badań była ocena częstości potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej w oparciu o kryteria Beers'a dotyczące leków, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych chorych bez względu na sytuację kliniczną.

## Materiał i metody

Praca stanowi retrospektywną analizę potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej wykonaną w oparciu o karty wypisu chorych ze szpitala. Analizie poddano wypisy wszystkich chorych starszych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych w jednym ze szpitali w powiatowym mieście województwa wielkopolskiego wypisanych do domu w okresie od 1.01-31.03.2004. W przypadku chorych hospitalizowanych w tym okresie więcej niż raz wzięto pod uwagę tylko pierwszy pobyt w szpitalu.

Badaniu poddano karty wypisu 174 pacjentów, w tym 102 kobiet i 72 mężczyzn. Średnia wieku analizowanych chorych wynosiła  $75,8\pm 6,9$  lat (w przypadku kobiet było to  $76,5\pm 7,1$  lat, a w przypadku mężczyzn –  $74,8\pm 6,5$  lat).

Analizę przeprowadzono w oparciu o kryteria Beers'a, wersję uaktualnioną pochodzącą z 2002 roku opublikowaną przez Ficka i wsp. w 2003 roku [6]. Wzięto pod uwagę tylko pierwszy z dwóch warunków zawartych we wspomnianych kryteriach tj. leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych chorych bez względu na sytuację kliniczną. Najważniejsze z tych leków (najczęściej stosowane u starszych chorych w naszym kraju) zostały zaprezentowane w wersji polskojęzycznej przez Wieczorowską-Tobis i wsp. [7].

## Analiza statystyczna

Częstość występowania analizowanych warunków w wyróżnionych grupach niepoprawności porównano przy pomocy testu Fischera. Wartości średnich w analizowanych grupach porównano przy pomocy testu Manna-Whitneya.

## Wyniki

Stwierdzono, że wśród 174 analizowanych osób 63 (36,2%) pobierały co najmniej jeden lek znajdujący się na liście kryteriów Beers'a, w tym w przypadku jednego chorego były to 3 leki (tiklopidyna, amiodaron, doxepina), a w przypadku 9 – 2. Potencjalny problem był obecny u 45 kobiet (44,1% wszystkich analizowanych kobiet) i u 18 mężczyzn (25,0% wszystkich analizowanych mężczyzn); statystycznie częściej u kobiet ( $p < 0,02$ ).

Najczęściej stosowanym lekiem z listy Beers'a był doxepina zalecony 26 osobom (14,9% wszystkich analizowanych chorych). Dwukrotnie rzadziej stosowano hydroksyzynę (13 osób – 7,5%). Zauważyć należy, że obydwa leki stosowane były głównie w niskich dawkach (doxepina – średnia dawka  $33 \pm 19$  mg, mediana 25 mg, zakres 10–75 mg; hydroksyzyna – średnia dawka  $32 \pm 20$  mg, mediana 25 mg, zakres 10 – 75 mg).

Pozostałe leki zawarte w kryteriach Beers'a, które były stosowane u analizowanych chorych, wraz z charakterystyką ich dziennych dawek, przedstawiono poniżej:

- amiodaron – 10 osób (5,7%); dawka – 200 mg
- tiklopidyna – 8 osób (4,6%); dawka – 500 mg
- oksybutynina – 7 osób (4,0%); średnia dawka  $4 \pm 1$  mg, mediana 5 mg, zakres od 2,5- 5 mg
- fluoksetyna – 4 osoby (2,3%); średnia dawka  $18 \pm 5$  mg, mediana 20 mg, zakres od 10-20 mg

- doksazosyna – 2 osoby (1,1%); 4 mg co II dzień i 2 mg
- prometazyna – 2 osoby (1,1%); 25 mg i 50 mg.  
Dodatkowo, u dwóch chorych stwierdzono podawanie siarczanu żelaza w dawce powyżej 325 mg.

Wśród osób, u których stwierdzono potencjalną niepoprawność leczenia doxepina była stosowana częściej u kobiet w stosunku do mężczyzn (23 kobiet i 3 mężczyzn;  $p < 0,05$ ). Zależności takiej nie stwierdzono dla hydroksyzyny (9 kobiet i 4 mężczyzn), amiodaronu (6 kobiet i 4 mężczyzn) i oksybutyniny (5 kobiet i 2 mężczyzn). W przypadku pozostałych leków analizy nie przeprowadzono ze względu na małą liczbę chorych pobierających leki.

Liczba pobieranych leków przez wszystkich analizowanych chorych wynosiła  $6,7 \pm 2,2$  (mediana 6; zakres 1-13) i była porównywalna u kobiet i mężczyzn; odpowiednio:  $6,5 \pm 2,0$  i  $6,9 \pm 2,4$  (kobiety: mediana 6, zakres 1-12; mężczyźni: mediana 6, zakres 3-13). Liczba pobieranych leków nie różniła się również, kiedy porównano chorych, w leczeniu których stwierdzono występowanie potencjalnych niepoprawności leczenia według Beers'a z pozostałymi ( $6,9 \pm 2,1$  oraz  $6,6 \pm 2,3$ ); grupy te również nie różniły się wiekowo ( $76,1 \pm 6,7$  lat i  $75,6 \pm 7,0$  lat).

## Dyskusja

Wielolekowość jest jedną z typowych cech geriatry [8]. Według danych z różnych krajów średnia liczba pobieranych przez osoby starsze leków waha się od 3 do 8. W Polsce na grupie reprezentatywnej osób mieszkających we własnych domach stwierdzono pobieranie prawie 7 leków przez standardową osobę starszą [9]. Wyniki te są podobne do uzyskanych przez nas.

Zwrócić należy uwagę na to, że oceniani chorzy w środowisku pobierają dodatkowo leki OTC np. reklamowane w środkach masowego przekazu i stąd charakteryzujące ich liczby stosowanych leków mogą być wyższe w stosunku do tych zalecanych chorym wypisywanym ze szpitali. Z drugiej jednak strony w przypadku stosowanych analiz wśród osób mieszkających we własnych domach zawsze wyróżnić można grupę osób niepobierających leków (według niektórych autorów nawet ponad 10% całej analizowanej starszej populacji), tak więc można by się spodziewać niższej średniej liczby pobieranych leków w tej grupie [2].

W naszych badaniach liczba pobieranych leków nie różniła się u analizowanych kobiet i mężczyzn, ale

częstość pobierania potencjalnie niewłaściwych leków według kryteriów Beers'a była prawie dwukrotnie wyższa u kobiet ( $p < 0,02$ ), głównie za sprawą częstszego stosowania doksepinu. Można by się spodziewać częstszego stosowania oksybutyniny u kobiet ze względu na bezsprzeczną większą częstość występowania nietrzymania moczu u kobiet. Takiej zależności nie stwierdzono, co może wynikać przynajmniej częściowo z niskiej częstości pobierania tego leku przez chorych.

W analizowanej przez nas grupie co najmniej 1 lek z listy Beers'a pobierał co trzeci chory. Jest to większa częstość potencjalnej niepoprawności w stosunku do danych pochodzących z innych krajów.

W oparciu o kryteria Beers'a stwierdzono, że 23% osób starszych mieszkających we własnych domach w USA otrzymuje co najmniej 1 lek, z listy tych, których użycie jest potencjalnie dla nich szkodliwe bez względu na sytuację kliniczną. Były to najczęściej amitryptylina i diazepam. W tych badaniach stwierdzono, że chorzy leczeni znaczną liczbą leków mieli większe ryzyko wystąpienia niepoprawności terapeutycznej [10]. W analizowanej przez nas grupie chorych takiej zależności nie stwierdzono.

W podobnych badaniach fińskich prowadzonych w instytucjach opieki długoterminowej potencjalnie niewłaściwe leki bez względu na sytuację kliniczną otrzymywała co ósma osoba (12,5%). Najczęściej były to dipirydamol, długo działające benzodiazepiny, amitryptylina oraz leki rozluźniające mięśnie i działające spazmolitycznie [11].

Niższa w cytowanych badaniach, w stosunku do analizowanych przez nas chorych, częstość potencjalnej niepoprawności leczenia może mieć związek z gorszą sytuacją zdrowotną chorych hospitalizowanych (czyli analizowanych w naszych badaniach). Rzeczywiście Curtis i wsp. stwierdzili, że zły stan zdrowia jest jednym z czynników ryzyka potencjalnej niepoprawności [10], co wskazuje na możliwe istnienie uzasadnienia do stosowania leków z listy Beers'a przynajmniej u części chorych. Należy bowiem podkreślić, że kryteria Beers'a zawierają wyłącznie listę potencjalnych niepoprawności farmakoterapii geriatrycznej, a więc każdą pozycję

z listy należy rozpatrywać indywidualnie w przypadku każdego starszego chorego. Tak więc, w każdym przypadku należy niezależnie przeprowadzić „rachunek zysków i strat”, aby odpowiedzieć na pytanie czy potencjalna niepoprawność stanowi rzeczywiste zagrożenie dla chorego.

Na możliwość, przynajmniej w części przypadków, istnienia wskazań do stosowania wybranych leków z listy Beers'a wskazuje również przedstawiony wcześniej brak związku wielolekowości ze stosowaniem leków z listy Beers'a, a także stwierdzenie przez nas w większości przypadków stosowanie tylko 1 leku z listy.

W badaniach Curtisa i wsp. [10] aż 15% chorych pobierało co najmniej 2 leki z listy Beers'a, a 4% - co najmniej 3. U analizowanych przez nas chorych 2 i więcej leków pobierało tylko 5,7% osób, a 3 leki tylko 1 osoba (0,6%).

Zwrócić należy ponadto uwagę na brak stosowania u analizowanych przez nas chorych długodziałających benzodiazepin i amitryptyliny stwierdzanych w cytowanych badaniach [10,11] często. Z leków o wysokim ryzyku potencjalnej niepoprawności w analizowanej przez nas grupie chorych zaobserwowano głównie stosowanie doxepiny, jednak w stosunkowo niewielkich dawkach.

Podsumowując, w pracy przedstawiono potencjalne niepoprawności leczenia według kryteriów Beers'a u stosunkowo małej grupy chorych hospitalizowanych z przyczyn internistycznych przed czterema laty. W przyszłości istotne by było z jednej strony powiększenie analizowanej grupy i porównanie danych z ostatniego roku, a z drugiej porównanie potencjalnej niepoprawności farmakoterapii z użyciem różnych kryteriów.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Wieczorowska-Tobis  
Zakład Geriatrii i Gerontologii  
Katedra Patofizjologii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Tel./Fax: 061 8546573  
E-mail: kwt@tobis.pl

**Piśmiennictwo**

1. Korzeniowska K, Jabłecka A. Zmiany farmakokinetyki leków u osób w wieku podeszłym. *Farm Współcz* 2008; 2: 88.
2. Guay DRP, Artz MB, Hanlon JT, Schmader K. The pharmacology of aging. [W]: Tallis RC, Fillit HM (red). *Geriatric medicine and gerontology*. Elsevier Science Ltd. 2003: 155.
3. Abrams WB, Bees MH, Berkow R (red.). *MSD podręcznik geriatrii*. (wydanie I polskie; Galus K, Kocemba J – red. wyd. pol). Wrocław: Wydawnictwo Urban &Partner; 1999.
4. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E. Bezpieczeństwo pacjenta. Maksymalizowanie bezpieczeństwa pacjenta w Europie przez bezpieczne stosowanie leków. *Czas Aptek* 2008, 15: 10.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med* 1991; 151(9): 1825.
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716.
7. *Zasady farmakoterapii geriatrycznej*. W: *Farmakoterapia geriatryczna*. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A (red). Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2008: 38.
8. Wieczorowska-Tobis K. Specyfika medycyny geriatrycznej. *Pol Med Rodz* 2004; 6: 560.
9. Rajska-Neumann A. *Leczenie farmakologiczne osób starszych - badania ankietowe*. Rozprawa doktorska. Poznań: Akademia Medyczna w Poznaniu; 2004.
10. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V i wsp. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1621.
11. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1670.