

## Metody unikania jatropatogenii na przykładzie leków stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego

### *How to avoid iatrogenic syndromes in subjects treated with cardiovascular drugs?*

Katarzyna Wieczorowska-Tobis<sup>1</sup>, Agnieszka Rajska-Neumann<sup>1</sup>,  
Edmund Grześkowiak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Geriatrii i Gerontologii Katedry Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Streszczenie

Jatrogenne zespoły geriatryczne stanowią wyzwanie dla lekarzy. Wysoka częstość ich występowania u starszych chorych wynika co najmniej z kilku przyczyn: zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki leków, wielolekowości i wieloprzyczynowości, występowania kaskad lekowych oraz interakcji międzylekowych na poziomie cytochromu P450, a także niepodatności chorych na zalecenia dotyczące stosowania leków.

W pracy przedstawiono wybrane przykłady problemów jatrogennych, które mogą wystąpić przy leczeniu lekami stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Geriatrics 2009; 3: 92-96.*

*Słowa kluczowe: jatrogeny zespół geriatryczny, CYP450, kaskady lekowe*

### Summary

Iatrogenic geriatric syndromes are a big challenge for physicians. The high prevalence of these syndromes comes from at least three causes: the altered pharmacokinetic and pharmacodynamic of drugs, polypharmacy, prescribing cascades, drug interactions based on CYP 450 and patients non-compliance.

In this article we present the examples of iatrogenic syndromes which can occur during the therapy of cardiovascular diseases. *Geriatrics 2009; 3: 92-96.*

*Keywords: iatrogenic geriatric syndrome, CYP450, prescribing cascade*

Wśród zasad farmakoterapii geriatrycznej niezwykle ważne jest, aby przed wprowadzeniem do leczenia nowego leku dokonać zawsze rewizji już pobieranych leków. Niestety ta oczywista zasada nie zawsze jest przestrzegana przez lekarzy leczących osoby starsze i stąd na liście problemów farmakoterapii geriatrycznej znajduje się dublowanie efektu leczniczego czyli stosowanie 2 (lub więcej) leków o identycznym mechanizmie działania nie mające żadnego uzasadnienia terapeutycznego. Takie leczenie znacznie jednak zwiększa możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Wśród najczęstszych problemów wymienia się przede wszystkim jednoczesne stosowanie dwóch benzodiazepin

i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ale i dwóch antagonistów konwertazy angiotensyny [1]. Jeśli chodzi o to ostatnie zjawisko, to jak pokazano w oparciu o badania prowadzone w Polsce, co 10. chory otrzymujący lek z tej grupy otrzymywał jednocześnie drugi lek z tej grupy. Najczęściej jeden z tych leków zlecał lekarz rodzinny, a drugi – kardiolog lub jeden zlecał lekarz rodzinny, a drugi – nefrolog. Wśród możliwych przyczyn, poza wspomnianym brakiem rewizji pobieranych leków podczas zlecania nowych leków, należy brać pod uwagę nieodpowiedni przepływ informacji na poziomie lekarz-lekarz i pacjent-lekarz.

Wszystko to powoduje, że jatrogenne zespoły

geriatryczne, czyli problemy związane ze stosowaną u starszych chorych farmakoterapią, stanowią – według niektórych – nawet 30% problemów klinicznych w geriatricii. Choć *iatros* znaczy po grecku lekarz, to nie wszystkie jatrogenne zespoły są związane z zaleceniami lekarzy. Często wynikają one ze stosowanego przez chorych samoleczenia. Mogą być również efektem ingerencji chorych w schematy leczenia, w tym również błędów w pobieraniu leków (zapomnienie o wzięciu leków lub omyłkowe pobranie podwójne).

Celem pracy jest analiza możliwości unikania jatropatogenii w geriatricii na przykładzie leków kardiologicznych. Wśród przyczyn jatropatogenii w geriatricii wyróżnić można 4 podstawowe. Są to:

- zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w procesie starzenia,
- wielochorobowość i wielolekowość,
- kaskady zapisywania,
- niska podatność chorych na zalecenia.

### Zmiany farmakokinetyki i farmadynamiki leków

Wynikające z procesu starzenia zmiany metabolizmu leków, zarówno na poziomie organizmu (farmakokinetyka), jak i komórek docelowych (farmakodynamika), znacznie utrudniają leczenie chorych starszych. Choć bowiem nie budzi wątpliwości, że wiek modyfikuje odpowiedź ustroju na stosowane leki, to jednak mechanizmy powstających zmian są bardzo złożone, a niektóre ich aspekty ciągle jeszcze nie są do końca zbadane [2]. Przede wszystkim modyfikacje losów preparatów farmaceutycznych w ustroju większości osób starszych wynikają nie tylko z samego procesu starzenia, ale i z obecnych procesów chorobowych, takich jak odwodnienie, hipalbuminemia czy niewydolność serca (zmniejszone ukrwienie narządów). Wzrost ich znaczenia u starszych chorych jest efektem narastającej z wiekiem częstości występowania tych problemów.

Najważniejsze jest jednak to, że zmiany zachodzące w poszczególnych narządach mają często charakter przeciwny, stąd ich końcowy efekt może być trudny do przewidzenia. Można to prześledzić na przykładzie efektu propranololu.

Jest faktem bezspornym, że wrażliwość receptorów  $\beta$ -adrenergicznych maleje z wiekiem, stąd wydawać by się mogło, że dla osiągnięcia porównywalnego efektu w starości stosować należy większe dawki. Z dru-

giej strony propranolol jest lekiem hydrofilnym. Ze względu na zmniejszenie zawartości wody w ustroju w procesie starzenia leki te osiągają wyższe stężenie i powinny być stosowane w mniejszych dawkach; są jednak jednocześnie szybciej metabolizowane, więc można się spodziewać efektu terapeutycznego, który występuje szybciej, jest intensywniejszy, ale trwa krócej. Ten zupełnie różny efekt wieku na poziomie poszczególnych elementów metabolizmu powoduje, że w przypadku stosowania tych leków u chorych obowiązuje jedna z podstawowych zasad farmakoterapii geriatricznej – aby rozpoczynać od małych dawek i stopniowo je zwiększać, aż do dawek wywołujących pożądane efekty.

Łatwiej jest w przypadku digoksyny. Digoksyna jest lekiem hydrofilnym, o frakcji wiązania z białkiem 30-40%, dla którego wydalania ważne znaczenie ma niezaburzona funkcja nerek. Dodatkowo uważa się, że wrażliwość receptorowa dla tego leku wzrasta wraz z wiekiem. Wszystkie wspomniane parametry wskazują jednoznacznie na konieczność stosowania mniejszych dawek tego leku w starości.

### Wielolekowość i wielochorobowość

Wielolekowość, czyli jednoczesne stosowanie kilku preparatów farmaceutycznych, jest częstym zjawiskiem u chorych starszych. Według danych autorów osoby starsze w Polsce stosują średnio prawie 7 leków, w tym ponad 5 tzw. preparatów na receptę (czyli takich których wydanie w aptece uwarunkowane jest przedstawieniem recepty lekarskiej) [3]. Dane te nie odbiegają od tych pochodzących z różnych krajów świata, gdzie średnia liczba pobieranych leków stosowanych przez chorych starszych waha się 3-8 [4].

Uważa się, że determinantą wielolekowości jest nie zaawansowany wiek, ale liczba współistniejących chorób przewlekłych oraz liczba lekarzy, pod opieką których jest starszy pacjent. Ponieważ starzenie toruje drogę patologiom, im starszy chory, tym większe ryzyko wielochorobowości i korzystania z porad kilku specjalistów.

Wraz ze wzrostem liczby stosowanych leków wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i przy 8 lekach wynosi ono prawie 100%. Działania niepożądane wynikają w znacznej mierze z interakcji lekowych, do których dochodzi podczas ich metabolizmu wątrobowego.

Metabolizm wątrobowy jest dwufazowy. Faza I to

faza przekształcania substancji leczniczych – znaczenie mają tu takie procesy jak oksydacja, hydroksylacja, demetylacja czy dealkilacja. Faza II to faza sprzęgania, w której substancje lecznicze ulegają sprzęganiu z kwasem siarkowym czy glukuronowym, a następnie są usuwane z organizmu poprzez przewód pokarmowy. Istotne jest, że w procesie starzenia znacznemu zwolnieniu ulega faza I, podczas gdy tempo fazy II nie ulega zmianom. Dlatego też, gdyby tylko rozpatrywać tempo metabolizmu wątrobowego, to bezpieczeństwo stosowania diazepamu znacznie maleje z wiekiem (desmetylodiazepam powstający w fazie I ma czas półtrwania ok. 210 godzin), podczas gdy dla lorazepamu (metabolizowanego z pominięciem pierwszej fazy) – pozostaje bez zmian.

Metabolizm fazy I zależny jest od aktywności cytochromu P 450 (CYP450). Zdefiniowano ponad 40 izoform tego cytochromu, przy czym dla metabolizmu leków najważniejszych jest 5:

- o CYP1A2
- o CYP3A4
- o CYP2C9
- o CYP2C19
- o CYP2D6.

Warto zaznaczyć, że izoformy CYP3A4 i CYP2D6 są odpowiedzialne za metabolizm aż 70% substancji leczniczych. Sytuację komplikuje fakt, że dla poszczególnych izoform substancje lecznicze mogą być substratami, inhibitorami (czyli spowalniać metabolizm wszystkich substratów) lub induktorami (czyli przyspieszać metabolizm wszystkich substratów).

Znajomość substratów, inhibitorów i induktorów poszczególnych izoform ułatwia leczenie. Zasadę przedstawiają poniższe przykłady:

Substratami dla CYP3A4 są m.in. simwastatyna, lowastatyna i atorwastatyna. Leki te o dobrze udokumentowanej efektywności terapeutycznej są stosunkowo bezpieczne. Jednak, jak wykazano, ryzyko wywołania działań ubocznych przez wymienione statyny znacznie wzrasta, gdy chory jest jednocześnie leczony lekiem będącym inhibitorem CYP3A4, np. ryzyko rabdomiolizy podczas stosowania statyn wynosi 1:100000/rok, ale gdy są one stosowane jednocześnie z inhibitorem CYP3A4 wzrasta ono 40 razy [5].

Warto o tym pamiętać, gdyż np. fluwastatyna i prawastatyna nie są substratami dla CYP3A4 i jeśli istnieje konieczność włączenia inhibitora to są one wtedy znacznie bezpieczniejsze. Z drugiej strony warto się przyjrzeć inhibitorom CYP3A4 – są to np. leki

przeciwgrzybicze (flukonazol, ketokonazol), werapamil i diltiazem oraz amiodaron. Inhibitorami są też niektóre makrolidy – klarytromycyna i erytromycyna, a więc u chorych pobierających statyny metabolizowane przez CYP3A4 bezpieczniej jest stosować roksytromycynę, spiramycynę czy azytromycynę, które nie są metabolizowane przez CYP3A4.

## Kaskady zapisywania

Kaskady zapisywania (ang. *prescribing cascade*) powinny właściwie nazywać się kaskadami lekowymi, gdyż często leki wchodzące w ich skład są lekami OTC i są przez chorych włączane w ramach samoleczenia. Kaskada oznacza, że jeśli wprowadzenie pierwszego leku powoduje powstanie działań niepożądanych to zamiast odstawienia leku podejmowane jest leczenie działań ubocznych. W wyniku tego chorzy z czasem pobierają coraz więcej leków.

Kaskady zostały opisane po raz pierwszy przez Rochan i Gurwitz [6] w 1997 roku m.in. na przykładzie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nadciśnienia tętniczego. Wywołane przez te leki pogorszenie regulacji ciśnienia (skurcz naczyń wynikający z zablokowania syntezy prostacykliny, retencja sodu i wody w wyniku zablokowania syntezy prostaglandyn nerkowych) prowadzi do wzrostu ciśnienia. Zamiast zmiany stosowanego leczenia przeciwbólowego zmieniane są schematy leczenia hipotensyjnego (dołączanie dodatkowych leków, zwiększanie dawek już stosowanych leków).

Typowym przykładem kaskady rozpoczynającej się od leków kardiologicznych jest kaszel u chorego stosującego inhibitory konwertazy angiotensyny. Nierozpoznanie przyczyny kaszlu (jeśli jest on suchy) powoduje włączenie leków przeciwkaszlowych np. kodeiny. Jako efekt uboczny mogą wtedy wystąpić zaparcia (lub częściej istniejące wcześniej zaparcia ulegają nasileniu), co z kolei wymaga stosowania leków przeczyszczających. Powyższą kaskadę przedstawiono na rycinie 2.

Nierozpoznanie, w przypadku stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, działania ubocznego jakim jest suchy kaszel i kontynuacja leczenia należy do tzw. działań ubocznych możliwych do uniknięcia (ang. *preventable adverse drug reactions*), czyli takich, które wynikają z błędu podczas stosowania farmakoterapii.

Jednak często u osób starszych z wielochorobo-

wością sytuacja jest znacznie bardziej skomplikowana. Jeśli u chorego z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc dochodzi do nasilenia kaszlu lub zmiany jego charakterystyki, a jednocześnie chory jest leczony inhibitorami konwertazy angiotensyny, to należy zawsze brać pod uwagę możliwy związek zgłaszanych dolegliwości ze stosowanym leczeniem. Należy też zawsze w takiej sytuacji zadać pytanie o rodzaj występującego kaszlu (czy nie uległ on zmianie?). W przeciwnym razie może to prowadzić do np. niepotrzebnego zwiększania dawek leków wyksztuśnych.

## Niska podatność chorych na zalecenia

Niepodatność nie jest problemem zastrzeżonym dla leków kardiologicznych. Uważa się, że bez względu na wiek co drugi chorych ingeruje w zalecenia dotyczące stosowanego leczenia i jest niepodatny na zalecenia dotyczące stosowanego leczenia (ang. *non-compliance*). Część autorów uważa, że wiek nie jest czynnikiem determinującym częstość występowania niepodatności, natomiast, że ryzyko to wzrasta wraz z liczbą występujących chorób i pobieranych leków. Powoduje to jednak, że i tak chorzy starsi, w związku z omówionymi wcześniej wielochorobowością i wielolekowością, są szczególną grupą jeśli chodzi o narażenie na ryzyko niepodatności.

W 2005 przedstawiono w JAMA [7] przypadek 79-letniej chorej, u której rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, cukrzycę typu II, osteoporozę, nadciśnienie tętnicze i chorobę zwyrodnieniową stawów. Jej leczenie, zgodnie ze standardami dla poszczególnych chorób, wymagało stosowania 12 różnych leków w 19 dawkach, w 5 różnych porach dnia. W praktyce, dla wielu chorych z licznymi rozpoznaniem, oznacza to konieczność koncentracji na leczeniu i zmianie dotychczasowego stylu życia, co dla wielu z nich jest nie do zaakceptowania.

Bez względu więc na to czy związane jest to z samym wiekiem, czy też wynikającymi z niego problemami klinicznymi – ryzyko niepodatności na zalecenia i ingerencji w schematy leczenia jest szczególnie duże u chorych starszych. Jako czynniki zwiększające dodatkowo to ryzyko podaje się:

- o stosowanie leków o skomplikowanych schematach pobierania,
- o stosowanie długotrwałej terapii (zwłaszcza w okresach bezobjawowych),
- o występowanie zaburzeń funkcji poznawczych, ze

względu na potencjalną możliwość błędu [8].

Pamiętać przy tym należy, że niepodatność wynikać może nie tylko z nieprawidłowego pobierania leków czy zapominania o konieczności pobrania leków, ale także z problemów finansowych chorych czy również działań intencyjnych, mających na celu likwidację niechcianego przez nich działania leku.

Jednym z leków o potencjalnie dużym ryzyku ingerencji jest furosemid. Furosemid jest lekiem potencjalnym powodującym tzw. przejściowe nietrzymanie moczu, czyli takie które jest potencjalnie odwracalne po zdefiniowaniu i usunięciu przyczyny. Włączenie furosemidu i wywołana przez ten lek nasilona diureza powoduje często, że pacjenci muszą zrezygnować z wychodzenia z domu, ze względu na konieczność częstszego korzystania z ubikacji. Wtedy zdarza się, niestety nierzadko, że odstawiają lek. Autorzy opisali przypadek [9], w którym chory odstawiwszy furosemid pobierał nadal zlecony równolegle potas, co doprowadziło do zaburzeń rytmu w przebiegu hiperpotasemii (zwiększone ryzyko tego powikłania wynika nie tylko z niepotrzebnej suplementacji, ale i zmniejszenia filtracji po odstawieniu furosemidu).

Do problemów kardiologicznych, w których niepodatność musi być brana pod uwagę, zwłaszcza u starszych chorych, jest nadciśnienie tętnicze. Chorzy często mierzą ciśnienie tętnicze i kiedy jego wartość jest np. 130/70 mmHg nie biorą leków w przekonaniu, że wzięcie leków obniży im ciśnienie. Kiedy po kilku godzinach czują się źle i mierzą ciśnienie ponownie okazuje się, że jest ono bardzo wysokie – wtedy biorą nie wzięte poprzednio leki oraz niejednokrotnie również dodatkowe, które mają zlecone w razie wyżki ciśnienia. Nietrudno się domyślić, że po krótkim czasie ponownie czują się źle i wtedy, przy kolejnym pomiarze ciśnienia jest ono bardzo niskie. Taki właśnie brak podatności na zalecenia należy brać pod uwagę w przypadku zgłaszania przez chorych „skaczącego ciśnienia”.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Zakład Geriatrii i Gerontologii

Katedry Patofizjologii

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

Tel./Fax: 061 8546573

E-mail: kwt@tobis.pl

**Piśmiennictwo**

1. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K, Schulz M, Bręborowicz A, Grześkowiak E, Oreopoulos DG. Duplicate use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in a community-dwelling elderly population in Poland. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007; 44 (Suppl.1): 295-302.
2. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67-76.
3. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007; 44(Suppl.1): 303-10.
4. 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: 155-62.
5. Leki stosowane w leczeniu hiperlipidemii i otyłości. W: Kostka-Trąbka E, Woroń J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: PZWŁ; 2007: 61- 3.
6. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimizing drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315: 1096-9.
7. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried L, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-24.
8. Hayes TL, Larimer N, Adami A, Kaye JA. Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference: *J Aging Health* 2009; 21: 567-80.
9. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Polipragmazja u starszego pacjenta jako potencjalne źródło niekorzystnych interakcji międzylekowych - opis przypadku. *Geriatrics Polska* 2006; 2: 80-2.