

Hospitalizacja osób starszych jako efekt działań niepożądanych stosowanych leków

Hospitalization of elderly patients due to adverse drug reactions

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Zakład Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wraz ze wzrostem liczby stosowanych leków obserwowanym w ostatnim czasie narasta ryzyko działań niepożądanych wynikających ze stosowanej terapii, w tym ryzyko polekowych hospitalizacji. W pracy scharakteryzowano to zjawisko. *Geriatrics 2011; 5: 122-125.*

Słowa kluczowe: działania niepożądane po stosowanych lekach, hospitalizacje, politerapia

Abstract

The amount of drugs taken in daily regimen by elderly patients constantly increases. Due to polypharmacy the risk of adverse drug reactions is also increased. In this paper hospitalizations related to adverse drug reactions were characterized. *Geriatrics 2011; 5: 122-125.*

Keywords: adverse drug reactions, hospitalization, polypharmacy

Problemom związanym z pobieranymi przez osoby starsze lekami poświęca się coraz więcej uwagi, ponieważ ryzyko występowania w ich wyniku groźnych dla życia powikłań jest znaczne. Działania niepożądane obejmują m.in. niepotrzebne hospitalizacje.

Powszechnie przyjmuje się, iż problemy z lekami dotyczą interakcji lek-lek (zarówno pomiędzy lekami zapisywanymi na receptę, jak i obejmujące leki OTC) oraz interakcji lek-choroba, czyli sytuacji, kiedy zastosowana terapia pogarsza przebieg współistniejącego procesu chorobowego (np. przewlekłe podawanie leków o efekcie antycholinergicznym pacjentom z zaburzeniami funkcji poznawczych). Brać należy jednak pod uwagę również:

- interakcje leków z preparatami ziołowymi (jako szczególną grupą leków OTC),
- interakcje leków z pożywieniem,
- interakcje leków z alkoholem.

Wszystkie one bowiem mogą prowadzić do pogorszenia sprawności funkcjonalnej, a nawet śmierci [1],

a trzy wymienione powyżej problemy są rzadko brane pod uwagę, ze względu na brak obejmujących je pytań w rutynowo zbieranych wywiadach [2].

W mechanizmie powstawania problemów lekowych należy pamiętać m.in. o kaskadach zapisywania [3]. Odnoszą się one do podejmowania leczenia działań niepożądanych, zamiast zmiany schematu farmakoterapii. Przykładem może być rozpoznanie choroby Parkinsona i włączenia sinemetu u chorego leczonego risperidonem.

Częstość hospitalizacji wynikających z działań niepożądanych związanych z lekami

Częstość hospitalizacji wynikających z działań niepożądanych (ang. Adverse Drug Reactions - ADRs) waha się - według różnych autorów - od 3-17%. Tak znaczne rozbieżności wynikają m.in. ze zastosowania różnych definicji działań niepożądanych [4]. Niekiedy

utożsamia się je z wszystkimi problemami związanymi z lekami (ang. Drug Related Problems - DRPs); innym razem prezentowany jest pogląd, że działania niepożądane oraz brak efektów leczenia (ang. Drug Therapy Failures - DTFs) powinny być rozpatrywane niezależnie. Tak więc włączenie lub nie przypadków braku efektu terapeutycznego do analiz znacznie wpływa na częstość występowania związanych z lekami hospitalizacji.

Na różną częstość związanych z lekami hospitalizacji wpływa również to, że niekiedy analizuje się tylko przypadki, w których niewłaściwe stosowanie leków jest przyczyną dominującą, a czasem również takie, gdzie jest ono przyczyną dodatkową.

Z pewnością też mamy do czynienia z niedodiagnozowaniem zjawiska, ze względu na brak rutynowo prowadzonych analiz obejmujących możliwe związki hospitalizacji ze stosowanym leczeniem.

Bez względu jednak na przyjęte kryteria podkreśla się, że w związku ze wzrostem częstości działań niepożądanych po stosowanych lekach wzrasta również częstość wynikających z nich hospitalizacji. Według Patel i wsp. [5] oceniających hospitalizacje wynikające z problemów lekowych w Wielkiej Brytanii latach 1998-2005 ich częstość wzrosła w tym okresie aż o 45%. Największy wzrost, bo sięgający ok. 100%, odnotowano w przypadku leków wpływających na autonomiczny układ nerwowy (107%), stymulujących centralny układ nerwowy (102%) oraz pierwotnie oddziałujących na układ sercowo-naczyniowy (92%). Według wiedzy autora niniejszego artykułu brak jest danych obrazujących częstość polekowych hospitalizacji, a dostępne dane literaturowe sprowadzają się do prezentacji przypadków klinicznych chorych przebywających w oddziałach szpitalnych z powodu stosowanych leków.

Wśród hospitalizacji wynikających ze stosowanych leków, te spowodowane działaniami niepożądanymi możliwymi do usunięcia (ang. Preventable Adverse Drug Reactions) zajmują szczególne miejsce. Definiuje się je jako działania niepożądane wynikające z popełnionego błędu na którymkolwiek etapie farmakoterapii, a więc zarówno niewłaściwe zapisanie leku, jak i niewłaściwe dawkowanie, błąd popełniony przez pacjenta z powodu niestosowania się do zaleceń dotyczących stosowania leków czy też błąd wynikający z braku lub nieodpowiedniego monitoringu (szczegółowa charakterystyka – [6]). Hospitalizacje wynikające z takich właśnie działań niepożądanych są częste, a główną ich przyczyną są krwawienia z przewodu pokarmowego. Inne, często będące przyczyną hospi-

talizacji, działania niepożądane to zaburzenia rytmu serca, zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne, zaburzenia elektrolitowe oraz zmiany skórne/alergie.

Narzędzia służące do analizy działań niepożądanych po stosowanych lekach

Powszechny system skryningujący działania niepożądane nie istnieje w żadnym kraju. Jak wykazano, nawet programy komputerowe zaprojektowane do tego celu nie spełniają wszystkich pokładanych w nich nadziei [7]. Dzieje się tak z pewnością po części dlatego, że wiele działań niepożądanych to działania potencjalne i konieczne jest ich indywidualne rozpatrywanie w odniesieniu do każdego starszego pacjenta, w aspekcie istniejących u niego chorób, jego stanu kognitywnego, sprawności fizycznej, ale także spodziewanej długości życia oraz występowania zespołów geriatrycznych. Niezwykle ważne jest w tym momencie odpowiednie przygotowanie personelu pracującego ze starszymi chorymi z zakresu specyfiki chorobowości w geriatryi oraz farmakoterapii geriatrycznej.

Kryteriów stosowanych do oceny możliwych błędów farmakoterapii jest kilka. Stosuje się je po, aby wyselekcjonować chorych, u których ryzyko działań niepożądanych, w tym związanej z tym hospitalizacji, jest duże. Niestety jednak nie zawsze jest tak, że potencjalne błędy przekładają się na działania niepożądane.

Jednym z uznanych kryteriów są kryteria Beersa określane jako kryteria potencjalnej niepoprawności leczenia chorych starszych [8]. Obejmują one dwa problemy: leki, które nie powinny być stosowane u starszych chorych bez względu na istniejącą sytuację kliniczną (np. diazepam, indometacyna) oraz leki, które nie powinny być stosowane w konkretnych sytuacjach klinicznych (np. pseudoefedryna u chorych z nadciśnieniem). Kryteria te stworzone zostały przez panel ekspertów z dziedziny geriatryi z USA i Kanady i farmakologii klinicznej. Niestety, ostatnia modyfikacja tych kryteriów pochodzi z 2003 roku, co w związku z wprowadzaniem na rynek nowymi preparatami farmaceutycznymi czyni z nich narzędzie nienajaktualniejsze. Pomimo to przyznać trzeba, że jest ono nadal bardzo popularne i stosowane powszechnie, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie.

W Europie lansowane są w tej chwili kryteria STOP [9]. Stworzone one zostały przez panel europejskich ekspertów i obejmują leki pogrupowane według narządów/układów, w obrębie których wykazują

główne działania. W wybranych przypadkach podano dodatkowo warunki, w których zastosowanie danej grupy leków może być niebezpieczne, np. leki blokujące receptor beta-adrenergiczny, u chorych z cukrzycą, u których występują częste epizody hipoglikemii (co najmniej jeden w miesiącu).

Wykazano, że rzeczywiste ryzyko problemów lekowych w grupie chorych poddanych ocenie przy pomocy kryteriów STOP jest znacznie większe niż u chorych z potencjalnymi problemami wyselekcjonowanych przy pomocy kryteriów Bersa [10].

Omawiając kryteria niepoprawności leczenia chorych starszych w aspekcie polekowych hospitalizacji, należy zwrócić uwagę na skalę oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ang. GerontoNET ARDs risk score) stworzoną na podstawie wieloletnich obserwacji prowadzonych we Włoszech [11]. Autorzy skali zaprezentowali zupełnie inne podejście od powszechnie prezentowanego, czyli skoncentrowali się nie na grupach leków związanych z ryzykiem działań niepożądanych, ale indywidualnej specyfice choroby pacjenta stosującego leki, mogących mieć znaczenie dla wystąpienia działań niepożądanych. Skala ta punktuje następujące parametry:

- występowanie co najmniej 4 chorób przewlekłych - 1 punkt;
- stosowanie wielolekowych schematów leczenia:
 - 5-7 leków - 1 punkt,
 - stosowanie 8 i więcej leków - 4 punkty;
- niewydolność nerek (GFR poniżej 60 ml/min) - 1 punkt;
- niewydolność serca - 1 punkt;
- choroba wątroby - 1 punkt;
- występowanie działań niepożądanych w przeszłości - 2 punkty.

Punkty przyporządkowano poszczególnym elementom skali według obserwowanego wzrostu ryzyka występowania działań niepożądanych w pojawienia się danej cechy u pacjenta. I tak: 1 punkt, oznacza ryzyko zwiększone nie więcej niż 2 razy, 2 punkty - 2-3 razy, a 4 punkty - ponad 4 razy.

Podczas wykonanych badań wykazano, że o ile ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych, ocenianych w przedstawionej skali na 1 punkt wynosi 2,0%, a przy 8 punktach - aż 21,7%.

W polskich warunkach skala nie była walidowana, choć na pewno jest to warte zachodu, gdyż - zgodnie z deklaracją autorów - jej użycie powinno pozwolić na wyselekcjonowanie chorych wymagających specjalnej

atencji lekarza/farmaceuty i to powinno pozwolić na zmniejszenie zagrożeń wynikających ze stosowanych leków, w tym polekowych hospitalizacji.

Najważniejsze grupy leków o znacznym ryzyku działań niepożądanych zakończonych hospitalizacją

Według Beijer i wsp. [12] działania niepożądane po stosowanych lekach są 4 razy częstsze u starszych chorych w stosunku do młodszych. Jednak zaawansowany wiek nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka, ani częstości występowania działań niepożądanych, ani polekowych hospitalizacji. W przypadku starszych chorych ryzyko to jest związane przynajmniej częściowo ze stosowaniem wielolekowych schematów leczenia [13], tak więc przy omawianiu działań niepożądanych i związanych z nimi hospitalizacji zwraca się przede wszystkim uwagę na nadmierne, nieuzasadnione używanie leków i stosowanie wielolekowych schematów leczenia u chorych starszych. Jednak wiadomo, że ryzyko działań niepożądanych jest też szczególnie wysokie w przypadku stosowania:

- leków o przedłużonym działaniu,
- leków o wąskim indeksie terapeutycznym,
- leków metabolizowanych przez cytochrom P450 (najczęstsze są problemy w przypadku metabolizmu leków przez CYP3A4; głównej izoformy metabolizującej leki),
- leków o komponentach antycholinergicznym,
- leków wywołujących hipotonię ortostatyczną,
- leków zwiększających ryzyko upadków.

Według Kongkaew i wsp. [14] najczęstszym problemem są działania niepożądane po stosowanych lekach w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Jeśli wziąć pod uwagę zjawisko niedoleczenia, czyli takie sytuacje kliniczne, w których leczenie nie jest stosowane pomimo wskazań lub jest stosowane w zbyt małych dawkach, to problemy dotyczą przede wszystkim:

- leków przeciwbólowych,
- leków hipotensyjnych,
- antykoagulantów,
- leków przeciwdepresyjnych,
- leków stosowanych w niewydolności serca,
- leków stosowanych w ośpieniu,
- leków stosowanych w prewencji osteoporozy.

Istnieją również połączenia leków zagrożonych znacznym ryzykiem interakcji, mogących stanowić

zagrożenie dla sprawności i samodzielności chorych. Według Juurlink i wsp. [15] np. u pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego, hiperkaliemia jest 20 razy częstsza w przypadku stosowania diuretyków oszczędzających potas w tygodniu poprzedzającym postawienie diagnozy. Inne takie połączenia to:

- inhibitory enzymu konwertującego i suplementacja potasu,
- inhibitory enzymu konwertującego i diuretyki oszczędzające potas,
- digoxin i amiodaron,
- digoxin i werapamil,
- teofilina i fluoksetyna.

Podsumowanie

W związku ze znacznym ryzykiem działań niepożądanych u chorych starszych, w tym hospitalizacji, postuluje się, że dla zmniejszenia skali problemu konieczne jest:

1. Efektywniejsze wykrywanie działań niepożądanych - stworzenie systemu jednolitych kryteriów,

według których wszyscy chorzy będą skryningowani pod kątem niepoprawności leczenia.

2. Zrozumienie mechanizmów powstawania działań niepożądanych - konieczne celem prewencji.
3. Monitorowanie leczenia i regularna ocena poprawności stosowanego leczenia - bierze się tu pod uwagę możliwość komputeryzacji systemu opieki geriatrycznej pod kątem stosowanej farmakoterapii, choć - jak już wspomniano, ze względu na konieczną indywidualizację podejmowanych działań jest to zagadnienie trudne.

Adres do korespondencji:

Prof. Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Katedra Geriatrii i Gerontologii

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+ 48) 61 8546573

✉ kwt@tobis.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. www.leki-informacje.pl
2. Shelley BM, Sussman AL, Williams RL i wsp. "They Don't Ask Me So I Don't Tell Them": Patient-Clinician Communication About Traditional, Complementary, and Alternative Medicine. *An Fam Med* 2009;7:139.
3. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997;25:1096.
4. Guay DRP, Artz MB, Hanlon JT, Schmader K. The pharmacology of aging. W: Tallis RC, Fillit HM (red.). *Geriatric medicine and gerontology*; 6th edition. London: Elsevier Science Limited; 2003. p. 943.
5. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:9.
6. Zasady farmakoterapii geriatrycznej. W: Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A. *Farmakoterapia geriatryczna*. Warszawa: Akademia Medycyny 2008. p. 69.
7. Gurwitz JH, Field TS, Rochon P i wsp. Effect of computerized provider order entry with clinical decision support on adverse drug events in the long-term care setting. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2225-33.
8. 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.
9. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673.
10. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936.
11. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B i wsp. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010;170:1142.
12. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.
13. Onder G, Pedone C, Landi F i wsp. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962.
14. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017.
15. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.