

Nowa klasyfikacja leków w zależności od ich przydatności dla chorych starszych. Czy rzeczywiście realna alternatywa wobec kryteriów Beers'a?

New drug classification: fit for the aged. Is it really an alternative for Beers criteria?

Katarzyna Wieczorowska-Tobis¹, Andrzej Józwiak¹, Edmund Grześkowiak²

¹ Zakład Geriatrii i Gerontologii, Katedra Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Ponieważ coraz częściej zwraca się uwagę, że potencjalna niepoprawność leczenia i występowanie działań niepożądanych nie idą w parze, intensyfikowane są poszukiwania optymalnego systemu oceny farmakoterapii geriatrycznej. Jedną z propozycji mających ułatwić leczenie pacjentów w wieku podeszłym jest sugerowane przez Wehlinga wprowadzenie oznaczenia leków zależnie od ich przydatności dla chorych starszych podobnego do dostępnego dla kobiet w ciąży. Według tej sugestii leki byłyby oznaczane literami od A do D.

W pracy przedstawiono trudności z wprowadzeniem proponowanej klasyfikacji w życie, w oparciu o badania HYVET, ogłoszone w maju 2009 badaniem roku 2008 przez *ImpACT/Society for Clinical Trials* i *American Heart Association*. *Geriatrics* 2010; 4: 10-14.

Słowa kluczowe: farmakoterapia geriatryczna, kryteria Beers'a, klasyfikacja leków, HYVET

Summary

Due to increasing evidence demonstrating the gap between the potential inappropriateness of geriatric pharmacotherapy based on Beers criteria and adverse effects of drugs in elderly population, a discussion about the need for different criteria started. Wehling proposes that drugs should be labeled from A through D based on their usefulness for the elderly. There is a similar classification available, for the safety of drugs in pregnancy.

The paper presents the cautions related to the introduction of new classification based on HYVET study (which is a landmark trial, voted 2008 Trial of the Year by the *ImpACT/Society for Clinical Trials* and *American Heart Association* in May 2008). *Geriatrics* 2010; 4: 10-14.

Keywords: geriatric pharmacotherapy, Beers' criteria, drug classification, HYVET

Nie budzi wątpliwości, że najczęstszą interwencją zalecaną przez lekarzy chorym starszym jest farmakoterapia, pomimo że według Nowej Encyklopedii Powszechnej PWN [1] w geriatрії ważne znacznie mają takie działania jak dietoterapia, kinezyterapia czy ergoterapia. Zasadnicza różnica pomiędzy stosowaniem leków, a wszystkimi wymienionymi terapiami to obecność działań ubocznych. Dlatego też farmakoterapia geriatryczna – a właściwie jej poprawność - jest

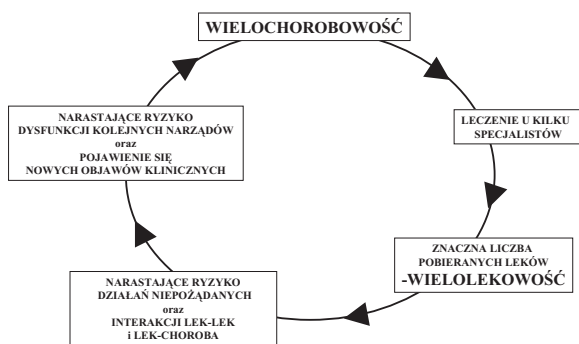
jednym z największych wyzwań współczesnej geriatрії.

Wielolekowość w geriatрії

Jedną z typowych cech geriatрії jest wielolekowość, rozumiana jako jednoczesne stosowanie przez chorego znacznej liczby leków. Należy ją odróżnić od polipragmazji, czyli niewłaściwego leczenia, definiowanego jako pobieranie przez chorego co najmniej jednego

leku, dla którego nie ma wskazań (jest to więc inaczej - nadmierne, niepotrzebne pobieranie leków). Zamienne używanie obydwu pojęć wydaje się mieć związek z częstym współistnieniem omawianych zjawisk, gdyż wraz ze wzrostem liczby pobieranych przez chorych leków narasta ryzyko polipragmazji.

Wielolekowość ma związek z wielochorobowością. W rzeczywistości tworzą one tzw. spiralę chorób i terapii, w której zwiększająca się liczba schorzeń wymusza leczenie się u coraz większej liczby specjalistów, a więc stosowanie coraz większej liczby leków (Rycina 1).



Rycina 1. Spirala chorób i terapii

Źródło: Farmakoterapia geriatryczna. Wieczorowska-Tobis K., Grzeškowiak E., Józwiak A. Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2008. p. 14

Według badań, częściej niż co 10-ty starszy chory stosuje codziennie co najmniej 10 leków. Kaufmann i wsp., którzy w 2002 zadali pytanie o pobierane w okresie ostatnich 7 dni leki ponad 3000 mieszkańcom USA [2] stwierdzili, że 12% osób w grupie wiekowej >65 r.ż. brało 10 i więcej leków w systemie dziennym. W cytowanych badaniach wielolekowość narastała z wiekiem i była częstsza u kobiet niż u mężczyzn, choć według niektórych autorów ma to bezpośredni związek nie z samym wiekiem i z płcią, ale z występowaniem chorób przewlekłych, częstszym u kobiet i w najstarszych grupach wiekowych.

Badania polskie przeprowadzone u 1000 respondentów (uczestnicy spotkań klubów Seniora i Uniwersytetów Trzeciego Wieku, pensjonariusze Dziennych Domów Opieki Społecznej, pacjenci aptek ogólnodostępnych), w Wielkopolsce (Poznań) i na Dolnym Śląsku (Głogów) pokazało, że aż 17% respondentów stosowało co najmniej 10 leków [3].

Wielolekowość budzi zrozumiałe zainteresowa-

nie nie tylko wśród personelu medycznego leczącego pacjentów starszych, ale również wśród decydentów, ze względu na oczywisty wzrost kosztów leczenia, wynikający z tego problemu. Koszty te związane są nie tylko z kupowaniem nadmiaru leków, ale także z koniecznością leczenia powikłań stosowanej terapii, w tym np. upadków i złamań. Są to też koszty niepotrzebnych tzw. polekowych hospitalizacji. Nie budzi bowiem wątpliwości, że ryzyko działań niepożądanych rośnie wraz ze wzrostem liczby stosowanych leków. W przypadku wielolekowości często też efekt końcowy wynikający z działania terapeutycznego, działań niepożądanych i wzajemnych interakcji jest trudny do przewidzenia.

Ocena poprawności leczenia chorych starszych

W związku ze znacznymi problemami, jakimi obwarowana jest farmakoterapia geriatryczna jednym z szeroko od lat dyskutowanych zagadnień jest konieczność wprowadzenia do codziennej praktyki kryteriów poprawności leczenia starszych chorych. Kryteria takie ułatwiłyby znacznie lekarzom leczenie chorych w wieku podeszłym.

Niestety, pomimo wielu podejmowanych prób żadne z zaproponowanych kryteriów nie znalazły powszechnej akceptacji. Najczęściej stosowanymi są kryteria Beers'a. Określane są one jako *kryteria potencjalnej niepoprawności leczenia starszych chorych* i zostały opublikowane po raz pierwszy w 1991 roku przez Beers'a i wsp. na podstawie analiz farmakoterapii pacjentów w wieku podeszłym prowadzonych w USA w oparciu o rekomendacje panelu ekspertów [4]. Kryteria te były później dwukrotnie modyfikowane, w związku ze zmieniającymi się wytycznymi leczenia (najnowsze pochodzą z 2002 roku, ale zostały opublikowane w 2003 [5]). Obejmują one:

- leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe bez względu na sytuację kliniczną,
- leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe w przypadku współistnienia konkretnych sytuacji klinicznych.

W pierwszej grupie znalazły się m.in. leki o efekcie antycholinergicznym, np. diphenhydramina. Ten ostatni lek wchodzi często w skład leków dostępnych bez recepty w aptekach (leki OTC). Druga grupa w rzeczywistości zwraca uwagę na niekorzystne interakcje na poziomie lek-choroba. Można tu znaleźć np. pseudoefedrynę, która nie powinna być stosowana u chorych

z nadciśnieniem, ze względu na potencjalny wzrost ciśnienia związany ze stosowaniem tego leku. Należy ponownie podkreślić, że jest to również składnik wielu preparatów OTC.

W oparciu o te kryteria wykazano np., że u co trzeciej poddanej analizie osoby starszej, hospitalizowanej z przyczyn internistycznych w jednym ze szpitali w Polsce, stosowano leki z listy pierwszego kryterium Beers'a [6]. Ponieważ jednak kryteria Beers'a są kryteriami POTENCJALNEJ niepoprawności, a u zdecydowanej większości pacjentów stosowane były pojedyncze leki z tej listy, nie można wykluczyć istnienia wskazań do ich stosowania. W badanej grupie, interakcje lek-choroba z drugiego kryterium Beers'a stwierdzano sporadycznie i dotyczyło to głównie leków stosowanych doraźnie [7].

W przeciwieństwie do tego, w badaniach fińskich potencjalnie niewłaściwe leki bez względu na sytuację kliniczną otrzymywała co ósma osoba; np. prawie 40% pacjentów z chorobami naczyń obwodowych stosowało leki beta-adrenolityczne. Z drugiej jednak strony autorzy cytowanej pracy zwracają uwagę, że u 2/3 tych chorych zdiagnozowano jednocześnie chorobę niedokrwinną serca, stanowiącą wskazanie do ich stosowania [8]. Zwraca to uwagę ponownie na POTENCJALNOŚĆ niepoprawności, a więc na to, że każdą pozycję z listy należy rozpatrywać indywidualnie w przypadku każdego starszego chorego.

W badaniach amerykańskich stwierdzono potencjalną niepoprawność leczenia u ponad 19% mężczyzn i ponad 23% kobiet [9]. Fialowa i wsp. [10] wykazali, że ryzyko niepoprawności jest ponad dwukrotnie zwiększone u chorych, których status ekonomiczny jest zły, u pacjentów, którzy stosują ponad 5 leków oraz w przypadku pobierania leków anksjolitycznych.

Niestety, coraz częściej okazuje się, że potencjalna niepoprawność leczenia i występowanie działań niepożądanych nie idą w parze [11], co podkreśla jeszcze bardziej POTENCJALNOŚĆ niepoprawności. Należy zatem zadać pytanie, co zrobić, aby stworzyć i wdrożyć lepszy system oceny farmakoterapii geriatrycznej, taki który przekładałby się na rzeczywiste ryzyko powikłań polekowych [12]. Zwraca się przy tym uwagę, że kryteria Beers'a wielu problemów nie obejmują, w tym m.in. zjawiska niedoleczenia, czyli niestosowania u chorych tej grupy wiekowej leków, co do stosowania których istnieją wskazania [13]. Osobnym problemem jest brak ich aktualizacji – ostatnia pochodzi sprzed prawie 8 lat.

Klasyfikacja leków z uwzględnieniem wieku

Jedną z propozycji mających ułatwić leczenie pacjentów w wieku podeszłym jest wprowadzenie oznaczenia leków zależnie od ich przydatności dla chorych starszych podobnego do dostępnego dla kobiet w ciąży [12]. Według tej sugestii leki byłyby oznaczane literami od A do D, z dodatkowym X dla leków szczególnego ryzyka.

Wehling, twórca i orędownik nowej klasyfikacji, zwraca uwagę na pozytywną ocenę leków uwzględniającą rekomendacje do ich stosowania w oparciu o przeprowadzone standaryzowane badania kliniczne, w przeciwieństwie do negatywnej w kryteriach Beers'a (wskazanie leków, które nie powinny być stosowane). Podkreśla on jednocześnie, że ocena leków musi uwzględniać realną sytuację starszych chorych.

Według zaleceń Wehlinga, leki powinny być oceniane dwustopniowo: pierwszy stopień powinien obejmować systematyczny przegląd istniejących danych, a drugi stworzenie rekomendacji - zgodnej opinii autorytetów naukowych, organizacji naukowych, organizacji pacjentów, przedstawicieli firm farmaceutycznych i organizacji ubezpieczeniowych. W przypadku braku wystarczających danych pierwszy etap będzie pomijany.

Zasady proponowanej klasyfikacji leków przedstawiono poniżej (wybrane przykłady pochodzą z cytowanego artykułu [12]):

- **Kategoria A:** leki niezbędne w terapii, o dobrze udokumentowanej skuteczności, profil bezpieczeństwa potwierdzony nawet u pacjentów starszych w przypadku konkretnych wskazań; jednoznaczne dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności – np. ACE-inhibitory lub leki blokujące kanały wapniowe w terapii nadciśnienia tętniczego, statyny – w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, ACE-inhibitory i diuretyki w leczeniu niewydolności serca.
- **Kategoria B:** leki o dobrze udokumentowanej skuteczności u chorych w wieku podeszłym, jednak istnieją ograniczone dane dotyczące ich działania lub bezpieczeństwa; leki te mogłyby zostać pominięte w przypadku wystąpienia działań ubocznych lub w sytuacji, gdy istnieje konieczność stosowania znacznej liczby leków z grupy A – np. diuretyki i leki blokujące receptory beta-adrenergiczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego, bisfosfoniany

w leczeniu osteoporozy.

- Kategoria C: leki o niejasnej skuteczności i spornym profilu bezpieczeństwa u starszych chorych; powinno się ich unikać w terapii, gdy istnieje konieczność stosowania znacznej liczby leków z grupy A lub gdy występują działania uboczne – np. spironolacton u chorych z nadciśnieniem tętniczym, amniodarone u chorych z migotaniem przedsionków.
- Kategoria D: leki, które powinny zostać usunięte ze schematów leczenia w pierwszej kolejności i których należy unikać w starszym wieku – np. benzodiazepiny, prometazyna.

Zwrócić należy uwagę, że consensus autorytetów naukowych, organizacji naukowych, organizacji pacjentów, przedstawicieli firm farmaceutycznych i organizacji ubezpieczeniowych może być, ze względu na sprzeczność interesów, trudny do osiągnięcia. Najwięcej jednak kontrowersji budzi kwalifikacja leków dla osób starszych według wyników wystandaryzowanych badań klinicznych. Autorzy pracy jako jeden z przykładów takich badań podają badania HYVET [14].

Z punktu widzenia lekarza geriatry, konieczność odniesienia stosowanego leczenia do rzeczywistej sytuacji pacjentów – z jednej strony, oraz do opierania decyzji o wystandaryzowane badania kliniczne – z drugiej strony, stoją często w sprzeczności.

Zadać bowiem sobie należy sprawę, że badania kliniczne w odniesieniu do pacjentów geriatrycznych wymagają ZAWSZE (jak dotychczas!) ekstrapolacji wyników z grupy osób zdrowszych, a stąd również należy brać pod uwagę inne możliwe efekty terapeutyczne (rozwiązanie tego zagadnienia przekracza ramy niniejszego artykułu). Typowy pacjent geriatryczny [15], a więc chory z wielochorobowością, wielolekowością, znacznym ryzykiem niesprawności, często też np. z zaburzeniami funkcji poznawczych) jest pacjentem, który nigdy dotychczas nie został włączony do badań klinicznych, choćby dlatego, że – z definicji – wymaga indywidualnego podejścia. Jak tu więc znaleźć co najmniej kilkuset takich samych chorych?

Powyższe wątpliwości można przeanalizować na przykładzie jednego z cytowanych przez Wehlinga [12] badań HYVET [14].

Badanie HYVET [16]

Badanie HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) zostało ogłoszone w maju 2009 badaniem

roku 2008 przez *ImpACT/Society for Clinical Trials* i *American Heart Association*. Z metodologicznego punktu widzenia jego protokół badawczy jest więc bardzo dobrze skonstruowany. Pokreślić też należy, że badanie jest rzeczywiście dedykowane chorym najstarszym (80 i więcej lat) oraz, że włączono do niego osoby z współistniejącymi patologiami (choroby układu sercowo-naczyniowymi, cukrzyca, udar). Jest to badanie międzynarodowe, randomizowane, prowadzone wielośrodkowo, metodą podwójnie ślepej próby.

Badaniem objęto ponad 3800 osób w wieku 80 i więcej lat, których ciśnienie skurczowe było pomiędzy 160-199 mmHg, a ciśnienie rozkurczowe poniżej 110 mmHg.

W wyniku podawania indapamidu lub indapamidu z peridnoprilem uzyskano obniżenie ciśnienia i jednocześnie m.in. zmniejszenie śmiertelności (o 21%), obniżenie liczby udarów (o 34%) i obniżenie niewydolności serca (o 64%) w grupie leczonej. We wnioskach z badania zwraca się ponadto uwagę na szybki efekt leczenia i jego bezpieczeństwo.

Jednak wraz z wynikami badań przedstawiono również ostrzeżenia, iż:

1. populacja objęta badaniem była zdrowsza od przeciętnej - według charakterystyki grupy badanej tylko u 12% osób włączonych do analizy współistniały choroby układu sercowo-naczyniowego, u 3% - niewydolność serca, u mniej niż 7% - cukrzyca. Analizowane problemy kliniczne były więc zdecydowanie rzadsze niż w standardowej populacji osób w wieku >80; chorych z otępieniem nie włączono do badań wcale, podobnie jak chorych wymagających codziennej opieki pielęgniarskiej, co – jak można się spodziewać - oznacza znaczny stopień ich niesprawności;
2. korzyści z leczenia nadciśnienia przy wartościach ciśnienia skurczowego poniżej 160 mmHg u chorych w najstarszych grupach wiekowych wymagają dalszych badań;
3. ponieważ wartościami docelowymi ciśnienia było 150/80 mmHg – korzyści ze znaczniejszego obniżenia wartości ciśnienia wymagają dalszych badań.

Oznacza to, że pytanie o leczenie niewielkiego stopnia nadciśnienia w późnej starości pozostaje otwarte, podobnie jak np. leczenie nadciśnienia u chorych najstarszych z otępieniem.

Nawet więc te, uznane za badania roku 2008, analizy nie uwzględniają rzeczywistych pacjentów

geriatrycznych, choć są to w rzeczywistości jedne z bardzo niewielu badań dedykowane osobom najstarszym. Trudno jest zatem wyobrazić sobie rekomendacje dla tych chorych oparte o wystandaryzowane badania kliniczne.

Podsumowanie

Dyskusja o konieczności wprowadzenia możliwych do zastosowania w praktyce reguł ułatwiających farmakoterapię geriatryczną wydaje się nabierać kolorów. Bez względu jednak, w jakim podąży ona kierunku, podstawowe zasady leczenia starszych chorych nie mogą się zmienić.

Pierwsza z nich mówi, że zawsze pamiętać należy o leczeniu niefarmakologicznym, zanim przejdzie się do farmakoterapii - nie ma ono działań ubocznych, a często jego zastosowanie pozwala na zmniejszenie

dawk lub nawet liczby stosowanych leków. Druga zaś zwraca uwagę na konieczną indywidualizację leczenia, co jest naturalną konsekwencją indywidualnych celów leczenia, wynikających z różnych schematów wielocho robowości i wielolekowości, a także z różnego stopnia niesprawności czy wreszcie konieczności – o czym się często zapomina – wzięcia pod uwagę oczekiwań pacjenta (*ang. concordance*).

Adres do korespondencji:
 Prof. K. Wieczorowska-Tobis
 Zakład Geriatrii i Gerontologii
 Katedry Patofizjologii
 Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
 ul. Świącickiego 6
 60-781 Poznań
 Tel./Fax: 061 8546573
 E-mail: kwt@tobis.pl

Piśmiennictwo

1. Nowa Encyklopedia Powszechna. T. 2. Warszawa: PWN;1998. p. 513.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-44.
3. Rajska-Neumann A. Leczenie farmakologiczne osób starszych – badania ankietowe. Rozprawa doktorska, Akademia Medyczna w Poznaniu; Poznań 2004.
4. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher 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;151:1825-32.
5. 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;163:2716-24.
6. Wieczorowska-Tobis K, Józwiak A, Kropińska S. Analiza potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej w oparciu o kryteria Beers'a u chorych wypisywanych do domu po hospitalizacjach z przyczyn internistycznych. Cz. 1. Leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe u starszych chorych bez względu na sytuację kliniczną. *Geriatrics* 2008;2:312-6.
7. Wieczorowska-Tobis K, Józwiak A, Kropińska S. Analiza potencjalnych błędów farmakoterapii geriatrycznej w oparciu o kryteria Beers'a u chorych wypisywanych do domu po hospitalizacjach z przyczyn internistycznych. Cz. 2: leki, których stosowanie jest potencjalnie niewłaściwe w konkretnych sytuacjach klinicznych. *Geriatrics* 2009;3:69-72.
8. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling. *Nowa Encyklopedia Powszechna*. T. 2. Warszawa: PWN; 1998. p. 513.
9. Pugh MJ, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm* 2006;12:537-45.
10. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.
11. Page RL 2nd, Ruscini JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:297-305.
12. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged; *JAGS* 2009;57:560-1.
13. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E. Czy wielolekowość w geriatrii jest zawsze błędem? *Geriatrics* 2008;2:55-8.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
15. www.uemgeriatricmedicine.org/documents
16. www.hyvet.com