

FARMAKOTERAPIA GERIATRYCZNA

prof. dr hab. Katarzyna WIECZOROWSKA-TOBIS

prof. dr hab. Edmund GRZEŚKOWIAK

Geriatric pharmacotherapy

Summary. There are two main problems of geriatric pharmacotherapy: 1) changed pharmacokinetic and pharmacodynamics and 2) polytherapy.

However, the altered drug metabolism may be difficult to define as it is often hard to separate the changes caused solely by aging from the sequelae of disease e.g. it is not clear if decreased colonic motility is related to aging per se or factors rather associated with aging (immobilization, comorbidity, drugs).

As far as polytherapy is concerned, the risk of adverse drug reactions increases with the increased number of simultaneously taken drugs by elderly subjects. Such reactions may be non-specific, difficult to diagnose and treated as new clinical problems. The risk of drug-drug and drug-disease interactions is also related to the number of drugs used by elderly subjects. Moreover, compliance to therapy is a function of the number of drug prescribed. Thus, iatrogenic geriatric syndrome is very common in elderly population due to polypharmacy.

In conclusion, geriatric pharmacotherapy must be individualized. The program of pharmaceutical care in geriatric medicine might help to decrease the frequency of iatrogenic geriatric syndrome and thus to decrease the risk of functional impairment.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, geriatria, wielolekowość.

Keywords: pharmacotherapy, geriatric medicine, polytherapy.

Starzenie się organizmu oznacza stopniowe pogorszenie czynności wszystkich narządów, co wraz z upływem czasu utrudnia utrzymanie homeostazy. W konsekwencji ryzyko wystąpienia wielu chorób jest zwiększone, a dodatkowo występujące patologie mają wielonarządowy charakter.

Do typowych cech medycyny wieku podeszłego należy więc wielochorobowość. Wielochorobowość wraz z drugą typową cechą geriatry, jaką jest wielolekowość, tworzą rodzaj błędnego koła, gdyż z jednej strony wielochorobowość nasila wielolekowość, ale jednocześnie wielolekowość sprzyja wielochorobowości. Dodatkowo zjawisko wielolekowości jest potęgowane przez same osoby starsze w związku z podejmowanym przez nich samoleczeniem. Oczywiście wydaje się więc, że włączenie jakiegokolwiek dodatko-

wego leku u starszych pacjentów może być trudne i wymaga nie tylko uwzględnienia zmian wywołanych samym procesem starzenia, ale również licznych interakcji lek-choroba i lek-lek (1).

Pomimo jednak tak znacznej złożoności farmakoterapii geriatrycznej jej problemy można sprowadzić do dwóch: zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki leków oraz wielolekowości. Daje się bowiem w nich zamknąć wszystkie ograniczenia w leczeniu starszych chorych.

Pierwsze zjawisko odnosi się do różnic w efektach terapeutycznych wywieranych przez leki u osób starszych w porównaniu z młodymi. Kłopot jednak polega na tym, że wraz z wiekiem coraz trudniej jest wyraźnie odróżnić fizjologię od patologii, a co za

Problemy farmakoterapii geriatrycznej można sprowadzić do zmienionej farmakokinetyki i wielolekowości.

tym idzie, dokładnie określić, które zmiany wynikają ze starzenia, a które z obecności chorób.

Przykładem może być starzenie nerek. Powszechnie uważa się, że wraz z wiekiem pogarsza się ich funkcja w tempie ok. 0,8-1,0% rocznie, począwszy od 30-40. roku życia. Miernikiem tego jest zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, czyli obniżenie zdolności nerek do oczyszczania osocza z zawartych w nim substancji, w tym również leków. Jednak Lindeman i wsp. (2), którzy analizowali wyniki *Baltimore Longitudinal Study* pod kątem wpływu wieku na funkcję nerek, nie obserwowali pogarszania ich czynności przez ponad 20 lat u 1/3 osób w wieku podeszłym objętych badaniem. Według tych badań założenie, że pogorszenie funkcji nerek dotyczy wszystkich osób starszych i wynika jedynie z upływu czasu, prowadzi u co trzeciej z nich do uzyskania poniższych wartości filtracji kłębuszkowej.

Pomimo zastrzeżeń metodologicznych do przedstawianych badań Lindemana i wsp. (2) (ocena filtracji kłębuszkowej za pomocą klirensu kreatyniny – niedokładność metody narasta z wiekiem) otworzyły one dyskusję nad tym, czy obserwowane zmiany wynikają z samego procesu starzenia czy też – przynajmniej u części osób – są efektem przebiegających subklinicznie procesów chorobowych i pobieranych przez lata leków. Wracając więc do punktu wyjścia, czyli zmian farmakokinetyki leków w starości, wydaje się, że nie jest oczywiste, czy wolniejsza eliminacja nerkowa leków jest nieodłącznym elementem starzenia; faktem jednak jest jej znaczna częstość.

Mimo wszystko właśnie założenie, że czynność nerek pogarsza się w procesie starzenia u wszystkich, jest podstawą stosowania w farmakoterapii geriatrycznej równania Cockcrofta-Gaulta do szacowania czynności nerek (4). Równanie to przedstawiono poniżej.

$$CG = \frac{(140 - \text{wiek w latach}) \times \text{masa ciała w kg}}{72 \times \text{stęż. kreatyniny w surowicy w mg/dl}} \text{ ml/min}$$

(dla kobiet wartość otrzymaną należy pomnożyć × 0,85)

Stanowi to jednak w przypadku osób starszych z wolniejszym niż przewidywane pogorszeniem funkcji nerek zagrożenie wynikające z możliwości podawania im zbyt małych dawek leków eliminowanych drogą nerkową (*ang. undertreatment*).

Omawiany problem ze zdefiniowaniem zmian w farmakokinetyce leków można również prześledzić w oparciu o trudności z jednoznacznym określeniem zmian wynikających z procesu starzenia w przewodzie pokarmowym. Zdarza się bowiem, że nawet w obrębie jednego podręcznika prezentowane są różne koncepcje.

Przykładem może być ostatnie wydanie jednego z uznanych na świecie anglojęzycznych podręczników geriatry – *Geriatric medicine and gerontology* pod redakcją R.C. Tallis i H.M. Fillit. W rozdziale poświęconym gastroenterologii (5) znajdujemy informację, że według ostatnich badań ruchomość jelita grubego nie zmienia się wraz z wiekiem, a zatem wydłużenie pasażu jelitowego i wynikająca z tego tendencja do zaparcí obserwowane często u osób starszych wynikają nie z wieku, ale z chorób, unieruchomienia czy pobieranych przez osoby starsze leków. Natomiast w rozdziale poświęconym farmakoterapii geriatrycznej (6) autorzy przekonują, że zmniejszenie ruchomości jelit jest jedną z typowych zmian pojawiających się jako efekt fizjologicznego starzenia w przewodzie pokarmowym. Autorzy niniejszego artykułu przychylają się do tej drugiej koncepcji.

Problem ze zdefiniowaniem zmian losów leków w starzejącym się ustroju wynika dodatkowo z tego, że zachodzące w poszczególnych narządach zmiany mogą mieć charakter przeciwstawny i stąd ich końcowy efekt jest często trudny do przewidzenia. W praktyce, niestety, stosunkowo rzadko mamy do czynienia z tak klarowną sytuacją jak w przypadku preparatu digoxin, gdzie kierunek wszystkich obserwowanych zmian jest jednakowy i stąd konieczność zmniejszenia dawek leku (zmniejszenie objętości dystrybucji, niższe stężenie albuminy, a więc mniejsze wiązanie z białkami, wolniejsza eliminacja nerkowa).

Zachodzące w poszczególnych narządach zmiany mogą mieć charakter przeciwstawny i stąd ich końcowy efekt jest często trudny do przewidzenia.

- Jeśli bowiem podany lek należy do farmaceutyków rozpuszczalnych w wodzie, to wobec zmniejszenia zawartości wody w ustroju w konsekwencji starzenia (mniejsza objętość dystrybucji) należałoby podawać mniejsze jego dawki. Z drugiej strony, jeśli w wyniku zmian na poziomie receptorów dochodzi do zmniejszenia ich wrażliwości na rozpatrywany lek, to pociąga to za sobą konieczność zwiększenia dawek. Tak więc z teoretycznego punktu widzenia jest możliwe, że w wyniku sumowania się opisanych przeciwstawnych efektów zalecane u osób starszych dawki będą takie same jak u młodszych pacjentów. W praktyce powyższy przykład może odnosić się np. do propranololu.

Działania niepożądane są szczególnie częste u osób starszych. Jednak determinantą nie jest tu wiek, ale liczba pobieranych leków.

Drugim podstawowym problemem farmakoterapii geriatrycznej jest wielolekowość (jednoczesowe stosowanie znacznej liczby preparatów farmaceutycznych). Badania epidemiologiczne wskazują jednoznacznie na związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych a liczbą pobieranych leków. Ryzyko to narasta wykładniczo i u pacjentów biorących 8 lub więcej leków wynosi 100%, co oznacza, że u każdego chorego leczonego co najmniej 8 preparatami na pewno, poza efektami pożądanymi, pojawią się działania niepożądane (7).

Uwzględnienie zarówno specyfiki wieku jak i wiedzy na temat interakcji lek-lek czy lek-choroba, a przez to zwiększenie efektywności farmakoterapii, wymaga wdrożenia programu opieki farmaceutycznej w geriatryi.

Można mieć wrażenie, że działania niepożądane są szczególnie częste u osób starszych. Jednak determinantą nie jest tu wiek, ale właśnie liczba pobieranych leków. Innymi słowy – częstość występowania działań niepożądanych w starości jest tak znaczna nie ze względu na samą starość, ale ze względu na znaczną liczbę leków pobieraną przez osoby starsze (8). Warto przy tym zdać sobie sprawę, że według badań ankietowych wykonanych w Poznaniu i Głogowie na grupie 1000 pacjentów aptek ogólnodostępnych i wśród uczestników klubów seniora czy Uniwersytetu Trzeciego Wieku średnia liczba pobieranych przez nich leków wynosiła 7,6 (9). Oznacza to, że u standardowej osoby badanej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosi nieomalże 100%!

Przyczyną opisanego związku ryzyka występowania działań ubocznych z liczbą pobieranych leków jest niewątpliwie wiele. Wraz z liczbą stosowanych preparatów farmaceutycznych zmniejsza się podatność pacjentów na zalecenia dotyczące stosowania leków (ang. *noncompliance*). Uważa się, że problem z podatnością ma co drugi pacjent bez względu na wiek. Zjawisko to – podobnie jak w przypadku działań niepożądanych – jest częste u osób starszych nie dlatego, że jego determinantą jest wiek, ale ze względu na znaczną liczbę leków pobieraną przez większość pacjentów w wieku podeszłym (10).

Dodatkowo wraz z liczbą pobieranych leków wzrasta ryzyko powstania interakcji międzylekowych. Co więcej, interakcje lek-lek wynikające z jednoczesnego stosowania kilku leków są zjawiskiem słabo poznanym; większość badań z przyczyn oczywistych dotyczy jednoczesnego stosowania dwóch leków. Najpowszechniejsze są interakcje leków stosowanych w chorobach układu krążenia oraz leków psychotropowych. Niestety, często występujące w ich wyniku objawy są mało charakterystyczne i nie są rozpoznawane. Mogą to być upadki, hipotonia czy pogorszenie funkcji nerek wynikające z ujemnego bilansu płynów, a także np. pogorszenie funkcji poznawczych czy zaburzenia świadomości (11).

Dla określenia problemów klinicznych wynikających z pobieranych przez osoby starsze leków używa się określenia **jatrogeny zespół geriatryczny**. Aby go rozpoznać, należy przede wszystkim mieć świadomość jego istnienia i wiedzieć, że praktycznie każda patologia w geriatryi może mieć związek z pobieranymi przez chorych lekami.

Podsumowując: przedstawione powyżej dane dotyczące farmakoterapii geriatrycznej wskazują przede wszystkim na konieczność jej indywidualizacji. Uwzględnienie zarówno specyfiki wieku jak i wiedzy na temat interakcji lek-lek czy lek-choroba, a przez to zwiększenie efektywności farmakoterapii, wymaga wdrożenia programu opieki farmaceutycznej w geriatryi.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Wieczorowska-Tobis jest kierownikiem Zakładu Geriatrii i Gerontologii Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, prezesem Kolegium Lekarzy Specjalistów Geriatrii w Polsce, ekspertem The European Older People's Organization (AGE Platform – Health and Social Services Field), członkiem Rady ds. Geriatrii przy ministrze zdrowia, konsultantem na województwo lubuskie w dziedzinie geriatrii.

Prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak jest kierownikiem Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu. Dziekanem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i krajowym konsultantem ds. farmacji szpitalnej przy ministrze zdrowia. Redaktor naczelny kwartalnika „Farmacja Szpitalna w Polsce i na Świecie”, zasiada w Radzie Naukowej „Czasopisma Aptekarskiego”.

Piśmiennictwo:

1. Grześkowiak E., Wieczorowska-Tobis K., Rajska-Neumann A.: *Opieka farmaceutyczna w geriatrii. Założenia i cele.* Czas. Aptek. 2005; 12(5): 39-41.
2. Lindeman R.D.: *Changes in renal function with age.* W: Oreopoulos D.G., Michelis M.F., Herschorn S. (red.): *Nephrology and urology in the aged patient.* Kluwer Academic Publishers 1993, 11-22.
3. Wieczorowska-Tobis K., Guzik P., Niemir Z., Breborowicz A., Oreopoulos D.G.: *Reproducibility of the measurements of creatinine clearance in patients with a stable renal function.* Int. Urol. Nephrol. 2004; 36(1): 109-112.
4. Cockcroft D.W., Gault M.H.: *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron 1976, 16(1): 31-41.
5. Tepper R.E., Katz S.: *Geriatric gastroenterology: overview.* W: Tallis R.C., Fillit H.M. (red.): *Geriatric medicine and gerontology;* 6th edition, Elsevier Science Limited, London 2003: 943-947.
6. Guay D.R.P., Artz M.B., Hanlon J.T., Schmader K.: *The pharmacology of aging.* W: Tallis R.C., Fillit H.M. (red.): *Geriatric medicine and gerontology;* 6th edition, Elsevier Science Limited, London 2003: 943-947.
7. Abrams W.B., Bees M.H., Berkow R. (red.): *MSD podręcznik geriatrii.* (wydanie I polskie; Galus K., Kocemba J. – red. wyd. pol). Wydawnictwo Urban &Partner, Wrocław 1999.
8. Gurwitz J.H., Avorn J.: *The ambiguous relation between aging and adverse drug reaction.* Ann. Int. Med. 1991; 114(11): 956-966.
9. Rajska-Neumann A.: *Leczenie farmakologiczne osób starszych – badania ankietowe.* Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Poznaniu 2004.
10. Spagnoli A., Ostino G., Borga A.D. i wsp.: *Drug compliance and ureported drugs in elderly. An in-home survey.* J Am Geriatr Soc 1989; 37(): 619-624.
11. Abernethy D.R.: *Aging: its influence on drug disposition and effect.* W: Oreopoulos D.G., Hazzard W.R., Luke R. (red.): *Nephrology and geriatric integrated.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2000: 37-43.



Bannach
meble

nowoczesne meble do aptek

PARTNER WILLACH

zgodne z nowym prawem farmaceutycznym
własne projekty
leasing [tani]
niskie ceny

ergonomiczne trwałe komfortowe

nowoczesne

www.bannach.pl e-mail: biuro@bannach.pl

tel./fax 052 584 14 47 052 324 84 84