

Εκτίμηση της ποιότητας και της ασφάλειας της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς

Βασιλική Καραδήμα¹,
Θεόδωρος Κοινωνάς²

- ¹ Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα “Διαχείριση Γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων”, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο
- ² Vitroretinal fellow, Birmingham and Midland Eye Center, UK.

Περίληψη: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω φαρμάκων είναι συχνό φαινόμενο στους ηλικιωμένους. Σήμερα, η πολυφαρμακία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάζει αυξητική τάση. Ο κίνδυνος για πτώσεις, έκπτωση νοητικών λειτουργιών και καταστολή του αναπνευστικού είναι σημαντικά αυξημένος. Η συμμόρφωση στη θεραπεία εξαρτάται κυρίως από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και δρα καθοριστικά στην αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνταγογράφηση αντιβιοτικών είναι διαδεδομένη για λοιμώξεις της κοινότητας. Η κολίτιδα από *Clostridium difficile* έπεται της λήψης αντιβιοτικών και έχει αναδειχθεί σε μείζον πρόβλημα για τους ηλικιωμένους ασθενείς παγκοσμίως. Οι δράσεις των τοπικά χορηγούμενων φαρμάκων, όπως οι οφθαλμικές σταγόνες πρέπει πάντα να περιλαμβάνονται στη διαγνωστική σκέψη. Σε πολλές περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή οδηγούν σε νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η ασφάλεια χορήγησης φαρμάκων επιδρά άμεσα στην ποιότητα ζωής και πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για τους θεράποντες ιατρούς.

Λέξεις-κλειδιά: ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, ηλικιωμένοι, ασφάλεια, νοσηλεία

Εισαγωγή

Η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής στους ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί τη χρυσή τομή μεταξύ εναρμόνισης με τις ενδείξεις και πολυφαρμακίας. Είναι ζήτημα κεφαλαιώδους σημασίας στην κλινική πρακτική, καθώς έχει άμεσο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής¹.

Όλες οι κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες δράσεις. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω μειωμένης λειτουργικότητας, συννοσηρότητας, πολυφαρμακίας και φυσιολογικών μεταβολών στο μεταβολισμό των φαρμάκων εξαιτίας της γήρανσης².

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Βασιλική Καραδήμα,
Λαρίσης 75, ΤΚ 11524, Αθήνα
e-mail: vas.karad1@gmail.com

Κατηγορίες φαρμάκων

Φάρμακα που δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Σύμφωνα με τα κριτήρια Beers 2015, πολυφαρμακία του ΚΝΣ ορίζεται ως η παράλληλη χορήγηση τουλάχιστον 3 ψυχοτρόπων φαρμάκων³. Τα φάρμακα που περιλαμβάνονται είναι κατασταλτικά, οποιοσδήποτε, αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά με τον κατάλογο να αυξάνεται διαρκώς^{1,3}. Τα οποιοσδήποτε προστέθηκαν πρόσφατα στον κατάλογο και κατέχουν την πρώτη θέση όσον αφορά τη συμβολή τους στην πολυφαρμακία, με τις βενζοδιαζεπίνες να έρχονται δεύτερες³.

Παρατηρείται αυξητική τάση στη συνταγογράφηση τόσο μεμονωμένων ουσιών, όσο και των συνδυασμών μεταξύ τους^{1,3}. Η μεγαλύτερη αύξηση συνταγογραφούμενων φαρμάκων παρατηρείται σε κατοίκους αγροτικών περιοχών και σε πάσχοντες από χρόνιο πόνο¹. Πιθανές ερμηνείες του φαινομένου είναι η δύσκολη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και η διαδεδομένη πλέον χρήση των οποιοσδών¹.

Η πολυφαρμακία του ΚΝΣ συνδέεται γενικά με πτώσεις και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών³. Ο συνδυασμός οποιοσδών με βενζοδιαζεπίνες θέτει αποδεδειγμένα τους ηλικιωμένους ασθενείς σε κίνδυνο καταστολής του αναπνευστικού που ενδέχεται να αποβεί μοιραία¹, λόγω συνεργικής δράσης³.

Το πρόβλημα μη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή ηλικιωμένων ασθενών με επιληψία μελετήθηκε πρόσφατα στις ΗΠΑ. Το δείγμα περιελάμβανε ασθενείς διαφόρων εθνικοτήτων, με έμφαση στους ασθενείς που ανήκαν σε μειονότητες και συγκεκριμένα έγχρωμους και ισπανόφωνους. Συνολικά βρέθηκε ότι 1 στους 3 ασθενείς δεν ακολουθούσε κατά γράμμα την αγωγή του. Το ποσοστό μη συμμόρφωσης ήταν θεαματικά υψηλότερο σε όσους ανήκαν σε κάποια μειονότητα ή ήταν μεγαλύτεροι των 85 ετών. Η συννοσηρότητα και το είδος της αγωγής έπαιζαν επίσης ρόλο στη συμμόρφωση¹.

Η συμμόρφωση στη θεραπεία εξαρτάται από κοινωνικούς παράγοντες, αλλά και το κόστος της θεραπείας. Η περιπλοκότητα της συνταγογράφησης αναγνωρίστηκε ως ανασταλτικός παράγοντας στη συγκεκριμένη μελέτη¹. Καλό είναι οι θεράποντες ιατροί να είναι σε εγρήγορση για τον εντοπισμό των ατόμων που ενδέχεται να παραμελήσουν τη θεραπεία τους και να καταβάλουν κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να αποφευχθεί τέτοια εξέλιξη¹.

Αντιβιοτικά

Σε μελέτη διάρκειας 7 ετών που πραγματοποιήθηκε σε κέντρο μακροχρόνιας φροντίδας στον Καναδά διαπιστώθηκε ότι οι κυριότερες αιτίες χορήγησης αντιβιοτικών ήταν κατά σειρά συχνότητας οι ουρολοιμώξεις, οι λοιμώξεις αναπνευστικού και οι λοιμώξεις μαλακών μορίων. Η πλειοψηφία των φιλοξενούμενων έλαβε αγωγή

με κάποιον αντιμικροβιακό παράγοντα κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης¹.

Παρά το γεγονός ότι η ενδεδειγμένη χρήση αντιβιοτικών έχει ευεργετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς, οι αρνητικές επιπτώσεις δεν μπορούν να παραβλεφθούν. Η εμφάνιση πολυανθεκτικών μικροβίων είναι ένα φλέγον ζήτημα για την ιατρική κοινότητα στις μέρες μας. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έπονται της λήψης αντιβιοτικών ανησυχούν τους επαγγελματίες υγείας¹.

Εδώ, αξίζει να αναφερθεί η κολίτιδα από *Clostridium difficile*. Είναι συχνή κατάσταση¹ που οφείλεται στη διαταραχή της χλωρίδας του εντέρου μετά από συστηματική λήψη αντιβιοτικών⁴. Παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση συμπτωμάτων μέχρι και 1 μήνα μετά το τέλος της αγωγής⁴. Αν και θεωρητικά πολλά αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσουν κολίτιδα, συχνότερα ευθύνονται η κλινδαμυκίνη, οι κεφαλοσπορίνες και οι φθοριοκινολόνες⁴. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν από ήπια διάρροια μέχρι καταστροφή του εντερικού επιθηλίου και τοξικό megacolon⁴.

Η χρήση αντιβιοτικών είναι συνήθως πρακτική στα άτομα της τρίτης ηλικίας¹. Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* αποτελεί πρωταρχικό αίτιο κολίτιδας παγκοσμίως με το 70-80% των περιπτώσεων να αφορά ηλικιωμένους ασθενείς⁴. Τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα της νόσου έχουν σημειώσει θεαματική άνοδο τα τελευταία χρόνια⁴. Η μεγάλη ηλικία, η συννοσηρότητα και γενικά η κακή κατάσταση της υγείας αυξάνουν την πιθανότητα νόσησης και επιβαρύνουν την πρόγνωση⁴.

Η ορθολογική συνταγογράφηση αντιβιοτικών είναι αναγκαία ώστε να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες¹. Αυτό μπορεί να γίνει με την αρμονική συνεργασία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, αποφυγή των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος¹ και ελαχιστοποίηση της διάρκειας θεραπείας^{1,4}. Η συνεχής παρακολούθηση του ασθενή είναι επιβεβλημένη με στόχο την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τον εντοπισμό ανεπιθύμητων ενεργειών¹. Ο θεράπων ιατρός δεν πρέπει να διστάζει να διακόψει τη θεραπεία εφόσον η σχέση κόστους-ωφέλους είναι αρνητική¹.

Οφθαλμικές σταγόνες

Το γλαύκωμα αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης, ενώ η επίπτωσή του αυξάνεται κατακόρυφα με την ηλικία⁵. Οι οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν β-αναστολείς ελαττώνουν σημαντικά την ενδοφθάλμια πίεση^{5,6}. Η τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός β-αναστολέας^{5,6} που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1978⁶. Η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου είναι θεαματική, γι' αυτό συνεχίζει να αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του γλαυκώματος σε συνδυασμό και με άλλες ουσίες, όπως τα ανάλογα προσταγλανδίνης^{5,6}.

Μετά την εφαρμογή των οφθαλμικών σταγόνων, το

80% της ποσότητας του φαρμάκου εισέρχεται στο ρινο-δακρυϊκό πόρο και ένα μέρος απορροφάται συστηματικά μέσω του ρινικού βλεννογόνου⁴. Αν και τελικά η συγκέντρωση τιμολόλης στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλή (λιγότερο από 0,1 ng/ml), η θεραπεία με οφθαλμικές σταγόνες δύναται να παρουσιάσει και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες⁴.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία είναι μια από τις κυριότερες και συχνά οδηγεί σε συγκοπτικά επεισόδια και απώλεια συνείδησης⁶. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν ο ασθενής λαμβάνει συγχρόνως και άλλα φάρμακα που προκαλούν βραδυκαρδία⁵. Εκτός από τα παραπάνω, μπορεί να παρατηρηθούν ορθοστατική υπόταση, αποκλεισμοί σκελών, σύνδρομο νοσούντος-φλεβοκόμβου, ενώ δύναται να επηρεαστεί και η καρδιακή παροχή⁶.

Η τοπική χορήγηση τιμολόλης ευθύνεται επίσης για συμπτώματα από το αναπνευστικό (βρογχόσπασμο) και ενδοκρινικές διαταραχές (υπογλυκαιμία)⁶.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη των Nanda και συν, που συνέδεσε τη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν τιμολόλη με την εμφάνιση οπτικών ψευδαισθήσεων σε λευκές γυναίκες με ιστορικό νευρολογικής νόσου. Η συσχέτιση αποδίδεται σε αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με αποτέλεσμα μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο ΚΝΣ⁷.

Εισαγωγή στο νοσοκομείο

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από λήψη φαρμάκων ποικίλλουν και όπως είναι αναμενόμενο η αντιμετώπιση προσαρμόζεται ανάλογα². Πολλές φορές η βαρύτητα εί-

ναι τέτοια που απαιτείται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των εισαγωγών ηλικιωμένων που οφείλεται σε αυτή την αιτία κυμαίνεται στο 10%¹.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποτελούν μια από τις συνηθέστερες αιτίες σοβαρών επιπλοκών¹. Άλλα φάρμακα που ενοχοποιούνται για εισαγωγή στο νοσοκομείο αναφέρονται στον Πίνακα 1. Τα συμπτώματα που αναφέρονται συχνότερα είναι γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές, σοβαρή αιμορραγία, αλλεργικές αντιδράσεις, νεφρική βλάβη, υπογλυκαιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές².

Οι οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης μπορεί να ευθύνονται για σοβαρή βραδυκαρδία που χρήζει νοσηλείας. Η πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων είναι μεγαλύτερη τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της αγωγής, καθώς μετά φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν ανοχή στη δράση του φαρμάκου. Ο κίνδυνος εξαλείφεται μετά από 6 μήνες συνεχούς χορήγησης⁵.

Παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία αποτελούν η μεγάλη ηλικία², το γυναικείο φύλο και η ύπαρξη συνοδών νοσημάτων¹. Η πολυφαρμακία αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας, αφού ο κίνδυνος αυξάνεται όσο περισσότερα είναι τα χορηγούμενα φάρμακα².

Στο παρελθόν κυριαρχούσε η άποψη ότι η αδικαιολόγητη λήψη φαρμάκων δεν επηρεάζει σημαντικά το ενδεχόμενο νοσηλείας. Μετά από εκτενείς μελέτες επί του θέματος, ο ισχυρισμός αυτός έχει καταρριφθεί¹. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η λήψη φαρμάκων εκτός ενδείξεων συνδέεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μη προγραμματισμένες νοσηλείες².

Η πλειονότητα των εισαγωγών στο νοσοκομείο θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί με ορθό υπολογισμό των χορηγούμενων δόσεων, αναζήτηση αντενδείξεων και αλληλεπιδράσεων και στενή παρακολούθηση της θερα-

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
Καρδιαγγειακά φάρμακα: β-αναστολείς, διγοξίνη, διουρητικά, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αντιαρρυθμικά
Αντιδιαβητικά: υπογλυκαιμικά δισκία, ινσουλίνη
Αντιβιοτικά
Κορτικοστεροειδή
Αντινεοπλασματικά φάρμακα
Φάρμακα ΚΝΣ: αντιεπιληπτικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιψυχωσικά, οποιοειδή
Οφθαλμικές σταγόνες: τιμολόλη

Πίνακας 1.

Κατάλογος των φαρμάκων που ευθύνονται συχνότερα για εισαγωγή ηλικιωμένων ασθενών στο νοσοκομείο.

πείας². Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σύγκριση δεδομένων μεταξύ διαφορετικών χωρών. Παρατηρήθηκε ότι η πιθανότητα για εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία είναι 3 έως 5 φορές χαμηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες¹.

Η εισαγωγή στο νοσοκομείο έχει δυσάρεστες επιπτώσεις τόσο στο σύστημα υγείας, όσο και στον ασθενή². Το κόστος υγείας εκτοξεύεται, ενώ οι νοσηλευόμενοι εκτίθενται αναίτια σε κινδύνους, όπως ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και συγχυτικά επεισόδια².

Συμπεράσματα

Όπως συμπεραίνουμε από τα ανωτέρω, η ασφάλεια της θεραπευτικής αγωγής στην ευαίσθητη ομάδα των ηλικιωμένων πρέπει να αποτελεί κύριο μέλημα των επαγγελματιών υγείας.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ και να λαμβάνονται υπόψη οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται αύξηση της συνταγογράφησης οπιοειδών, γεγονός που συντελεί στο πρόβλημα της πολυφαρμακίας. Η συμμόρφωση στα αντιεπιληπτικά φάρμακα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από κοινωνικούς παράγοντες.

Η χορήγηση αντιβιοτικών είναι αναπόφευκτη στους ηλικιωμένους. Συστήνεται, όμως, να τηρούνται πιστά τα επίσημα πρωτόκολλα θεραπείας και η κλινική εικόνα του ασθενούς να αξιολογείται διαρκώς. Η κολίτιδα από *Clostridium difficile* πρέπει πάντα να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση. Η δράση των τοπικά χορηγούμενων φαρμάκων, όπως οι οφθαλμικές σταγόνες δεν πρέπει να παραβλέπεται.

Η πιθανότητα νοσηλείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα δεν είναι αμελητέα. Για αυτό το λόγο, η ανάγκη εξορθολογισμού της θεραπείας είναι επιτακτική. Οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Τέλος, επιβάλλεται επανεκτίμηση και τροποποίηση της αγωγής ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Summary

Quality and safety of medication in the elderly

V. Karadima, T. Koinonas

Abstract

Adverse drug effects are common in the elderly. Polypharmacy of the Central Nervous System (CNS) follows an upward trend nowadays. The risk of falls, cognitive decline and respiratory suppression is then dramatically increased. Adherence to antiepileptic treatment depends mainly on socio-economic factors and is crucial in order to avoid adverse drug effects. Prescription of antibiotics is

a common practice in the community. *Clostridium difficile* colitis following antibiotic therapy is not rare and it has become a major concern for old patients worldwide. Clinicians should always consider the effects of topical drugs, such as ophthalmic drops. In many cases, adverse drug reactions lead to hospital admission. To summarize, drug safety contributes to a better quality of life and therefore it should be a priority for physicians.

Key words: adverse drug effects, elderly, safety, hospital admission

Βιβλιογραφία

1. Quality and Safety in Older Adults, 2017. *J Am Geriatr Soc*.2018;66:2254-2258
2. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Berznicki BJ, Castelino RL, Berznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions-the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging* 2016; 11:497-505
3. Gerlach LB, Olfson M, Kales HC, Maust DT. Opioids and other CNS-active polypharmacy among older adults in the United States. *J Am Geriatr Soc*2017; 65:2052-2056
4. Asempa TE, Nicolau DP. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clin Interv Aging*2017; 12:1799-1809
5. Pratt NL, Ramsay EN, Kalisch Ellett LM, Nguyen TA, Roughead EE. Association between Ophthalmic Timolol and Hospitalisation for Bradycardia. *J Ophthalmol* 2015; 2015:567387
6. Bin Waqar SH, Rehan A, Zammam M. Postprandial Head-drops: Insight into Systemic Effects of Ocular Timolol Preparation in Elderly. *Cureus* 2019;11:e4780
7. Nanda T, Rasool N, Callahan AB, Stamper RL, Odel JG. Ophthalmic Timolol Hallucinations: A Case Series and Review of the Literature. *J Glaucoma* 2017; 26:e214-e216