

COMORBIDITIES AND DRUG REACTIONS IN THE ELDERLY PATIENT

Comorbiditățile și reacțiile medicamentoase la pacientul vârstnic

Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Laura Maria Condur^{2,3}, Dr. Oana Nicolescu⁴,
Șef Lucr. Dr. Ana Maria Alexandra Stănescu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Adriana Ticărașu^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Cristina Mihaela Olariu^{1,5}, Conf. Dr. Camelia Cristina Diaconu^{1,6},
Prof. Dr. Dumitru Matei^{1,7}

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

² Cabinet medical individual, București, România

³ Universitatea „Ovidius“, Constanța, România

⁴ Direcția de Sănătate Publică București

⁵ Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. „Matei Balș“, București, România

⁶ Spitalul Clinic de Urgență, București, România

⁷ Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu“, București, România

ABSTRACT

Aging is characterized by progressive and broadly predictable changes that are associated with increased susceptibility to many diseases. The process of prescribing medication is complex and includes: deciding whether a drug is indicated, choosing the best drug, determining a dose and an appropriate schedule for the patient's physiologic status, monitoring the effectiveness and toxicity, educating the patient about expected side effects, and indications for seeking consultation. More than half of adults over the age of 65 consulted in primary care use at least 5 medications. The risk of drug interactions and side effects is increased by augmenting the number of drugs used, as well as pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. Applying the Beers criteria to elderly patients decreases the risk of drug interactions and side effects.

Keywords: elderly, ageing, polipharmacy

REZUMAT

Procesul de îmbătrânire se caracterizează prin modificări progresive și previzibile, care sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la multe patologii. Procesul de prescriere a medicamentelor este complex și include: prezența indicației, alegerea celui mai bun medicament, aprecierea dozei și ritmului de administrare adecvat pentru starea fiziologică a pacientului, monitorizarea eficacității și toxicității, educarea pacientului despre efectele secundare preconizate și indicații pentru a solicita consultul medical la apariția efectelor secundare. Peste jumătate dintre adulții peste 65 ani consultați în ambulator folosesc cel puțin 5 medicamente. Creșterea numărului de medicamente utilizate și modificările farmacocinetice și farmacodinamice sporesc riscul interacțiunilor medicamentoase și al reacțiilor secundare. Aplicarea criteriilor Beers pacienților vârstnici scade riscul interacțiunilor medicamentoase și al reacțiilor secundare.

Cuvinte cheie: vârstnic, îmbătrânire, polifarmacie

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Patologia complexă a pacientului vârstnic, ce prezintă comorbidități multiple, este o situație frecvent întâlnită în practica medicului de familie și crește determinismul plurivalent al managementului pacientului vârstnic [1]. În țările dezvoltate,

aproximativ 1 din 4 adulți are cel puțin două afecțiuni cronice [2], iar mai mult de jumătate dintre adulții în vârstă au trei sau mai multe afecțiuni cronice [3]. Îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic precoce și tratament a determinat scăderea mortalității la nivel global, determinând creșterea speranței de viață.

Autor de corespondență:
Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela Iancu
E-mail: adelaiancu@yahoo.com

Conform ultimei definiții OMS și a Societății Americane de Geriatrie, se definesc următoarele perioade ale dezvoltării organismului uman în relație cu vârsta:

- Adultul tânăr 18(20)-40 ani
- Adultul matur 40-65 ani
- Adultul vârstnic > 65 ani

În cadrul ultimei etape de dezvoltare, se descriu următoarele subetape:

- Vârstnicul - young-old 65-75 ani
- Bătrânul - middle-old 76-85 ani
- Longevivul - old-old > 85 ani [4].

IATROGENIA LA VÂRSTNIC

Riscul apariției iatrogeniei la vârstnic este strâns legat de anumiți factori de risc precum polimedicația pacientului vârstnic, modificările farmacocinetice și farmacodinamice ce au loc în această etapă de dezvoltare, numeroasele consulturi multidisciplinare ce determină prescrierea tratamentului farmacologic fără a avea în vedere necesitatea sintezei de diagnostic și tratament individualizat pentru pacientul respectiv [3]. La toate aceste aspecte, se adaugă și particularități individuale legate de nivelul educațional și socio-economic [3].

Analiza consumului de medicamente raportat la prescripția lor ne arată un consum de medic la adulți peste 65 de ani disproporționat de mare chiar față de prescripție [5]. Dacă populația peste 65 ani reprezintă aproximativ 13% din populația actuală a Statelor Unite ale Americii, se înregistrează un consum la acești pacienți de aproximativ 33% dintre medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală [5]. Tot această categorie de populație reprezintă și consumatorii pentru aproximativ 40% dintre medicamentele OTC comercializate [5]. Se estimează că, în SUA, pacienții peste 65 ani diagnosticați și tratați în ambulatoriu au o schemă terapeutică ce cuprinde 2 până la 4 medicamente prescrise. Pacienții instituționalizați peste 65 de ani au o schemă terapeutică ce cuprinde 7-8 medicamente prescrise [1,3,5]. În general, se consideră că pacienții peste 65 ani au o schemă terapeutică ce cuprinde peste 5 medicamente [3,5].

Creșterea consumului de medicamente înregistrată în ultimii zece ani s-a făcut pe baza creșterii prescrierii de antihiperlipemice, antidepresive, inhibitori de pompă de protoni, musculorelaxante [1,5]. Primele zece locuri ale prescripțiilor farmacologice sunt ocupate de: lisinopril, levotiroxin, metoprolol, metformin, hidroclorotiazidă, omeprazol, amlodipin, atorvastatin, albuterol [1,5].

FACTORI CE CONTRIBUIE LA POLIPRAGMAZIE

Polipragmazia este frecvent asociată cu vârsta pacientului peste 65 de ani din cauza prevalenței și/ sau severității afecțiunilor acestor pacienți, în special cele cardiovasculare, metabolice și oncologice [5].

În ultima perioadă, cercetările au îmbunătățit extrem de mult tratamentul bolilor, crescând posibilitățile terapeutice, având la dispoziție mai multe clase de medicamente din generații noi [1,2].

Există un trend de a recomanda medicamente pentru a gestiona simptomele, fie de boală, fie de îmbătrânire, având drept scop creșterea calității vieții [5].

De multe ori, în schema terapeutică găsim medicamente recomandate pentru tratarea efectelor secundare ale altor medicamente [5]. Consulturile multidisciplinare, prin mulți medici prescriptori, determină o prescriere excesivă în raport cu un pacient, fără a avea în vedere necesitatea sintezei terapeutice [1,5].

La toate aceste aspecte, se adaugă și anumite particularități ale societății moderne, precum existența unui număr crescut de farmacii sau intensificarea publicității medicamentelor, a OTC, a suplimentelor alimentare [1,3,5].

Un aspect important este reprezentat de faptul că pacienții peste 65 ani au mai multe reacții adverse la medicamente și interacțiuni medicamentoase decât pacienții mai tineri [5]. Aceste lucruri apar și ca urmare a unor deficiențe funcționale multiple consecutive declinului fiziologic și comorbidităților acestor pacienți care afectează farmacocinetica și farmacodinamia [5].

CARACTERISTICILE PROCESULUI DE ÎMBĂTRÂNIRE

Procesul de îmbătrânire se caracterizează prin modificări progresive și previzibile, care sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la multe patologii. Procesul de îmbătrânire nu este un proces omogen, nici în populația generală, dar nici la același individ. Se apreciază că organele și sistemele aceleiași persoane suferă un proces de îmbătrânire cu intensitate variabilă și la momente de timp diferite [6]. Procesul de îmbătrânire este influențat de factori multipli, inclusiv terenul genetic, stilul de viață, dar și de alți numeroși factori [5,6]. Modificările ADN epigenetice înregistrate în procesul de îmbătrânire sunt, de asemenea, specifice tipului de țesut [7]. Cele mai importante aspect ale procesului de

îmbătrânire sunt reprezentate de osteoporoză, sarcopenie, precum și scăderea capacităților funcționale cardiace, respiratorii, renale, hepatice, neurologice [6].

Scăderea capacităților adaptative la modificările ambientale în vederea menținerii homeostaziei se numește homeostenoză [8].

Homeostenoză se caracterizează prin reducerea parametrilor fiziologici de răspuns sau bazali, reducerea răspunsului la stimuli externi, limitarea răspunsului maxim la stres, precum și prin întârzierea momentului atingerii nivelului maxim de răspuns sau a revenirii ulterioare la statusul bazal [6,8].

MODIFICĂRI DE FARMACOCINETICĂ

Modificările de farmacocinetică ce apar la pacienții vârstnici interesează tulburări de absorbție, distribuție, de metabolism și de excreție [9].

Modificările care apar în procesul de absorbție la pacienții vârstnici sunt reprezentate de scăderea acidității gastrice, întârzierea în evacuarea gastrică, reducerea suprafeței de absorbție, precum și reducerea motilității intestinale, scăderea fluxului sanguin intestinal [8,9]. Intestinul subțire suferă modificări anatomice, incluzând atrofia vilozităților intestinale și îngroșarea mucoasei [10]. De remarcat faptul că absorbția pasivă nu este afectată. Ca urmare a acestor modificări, are loc o scădere a absorbției fierului, calciului și tiaminei la pacienții vârstnici, ce determină o creștere a recomandărilor de utilizare a suplimentelor [5,8]. Absorbția calciului din lumenul intestinal scade din cauza scăderii receptorilor de vitamina D din intestin și a scăderii nivelului de circulație a vitaminei D (25)OH [10]. În absența leziunilor de tract gastro-intestinal, senescența nu reprezintă un factor care să afecteze semnificativ absorbția, însă se înregistrează o creștere a biodisponibilității prin reducerea efectului primului pasaj hepatic [8,9].

La pacienții vârstnici, există modificări la nivelul distribuției medicamentelor în diferite țesuturi. Aceste modificări se datorează reducerii sectorului hidric, reducerii masei slabe a organismului (fiind caracteristică apariția obezității sarcopenice), precum și variațiilor majore ale masei grase, prin denutriție sau prin exces [8,9]. Astfel, se observă o creștere a volumului de distribuție pentru acele substanțe liposolubile (de exemplu, lidocaina, diazepamul) și o scădere a volumului de distribuție pentru medicamentele hidrosolubile (de exemplu, digoxinul) [9]. Acest lucru impune ca schema terapeutică să fie modificată, apare necesitatea ajustării

dozelor în funcție de masa corporală. Chiar dacă procesul de denutriție este frecvent după 70 ani și este însoțit și de scăderea sintezei albuminei și a proteinelor de transport, capacitatea de legare a acestora nu este modificată [9]. Acest lucru impune acordarea unei atenții deosebite la administrarea concomitentă a 2-3 medicamente ce pot concura pe același loc de fixare și se pot înlocui reciproc.

Metabolismul medicamentelor și al suplimentelor alimentare este influențat de procesul de îmbătrânire. Masa hepatocitară scade între 20% și 40% odată cu vârsta, iar perfuzia hepatică și fluxul de sânge scad până la 50% între a treia și a zecea decadă de viață [11].

Declinul funcției hepatice, consecutiv reducerii debitului cardiac și a masei hepatocitare, determină scăderea sintezei albuminei și a proteinelor de transport, dar și scăderea capacității de metabolizare pe cale hepatică a medicamentelor și a eliminării hepatice (tabel 1).

TABEL 1. Medicamente/substanțe toxice al căror metabolism este influențat de vârstă

Fără relație cu vârsta	Influențate de vârstă
Alcool etilic	Propranolol
Warfarină	Teofilină
Izoniazidă	Tolbutamidă
Lidocaină	Fenilbutazonă
Prazosin	Barbiturice
Nitrazepam	Alprazolam
	Diazepam

Modificările de farmacocinetică înregistrate la nivelul etapei de excreție sunt o consecință a procesului de îmbătrânire a țesutului renal.

Masa renală scade cu 25-30% la 80 de ani față de 30 de ani, cu declinul cel mai accentuat după vârsta de 50 de ani. De remarcat că la pacienții vârstnici țesutul adipos și fibroza înlocuiesc o parte din parenchimul funcțional rămas. Pierderea apare în principal în cortexul renal și afectează în mod preferențial funcția de concentrare a urinei [11]. Astfel, se constată o reducere a numărului de nefroni funcționali și reducerea fluxului sanguin renal cu aproximativ 53%. Se înregistrează o scădere a filtrării glomerulare cu 1 ml/min/1,73m²/an, dar și o scădere a secreției tubulare [11]. Scăderea masei musculare și a producției de creatinină endogenă impun corecția în calculul creatininemiei și al clearance-ului creatininei pentru medicamentele cu excreție renală recomandate (tabelul 2) [12,13]. De multe ori, prezența afecțiunilor asociate, precum adenomul de prostată, determină reevaluarea schemei terapeutice la acești pacienți [13].

TABEL 2. Medicamente la care se impune ajustarea dozei la vârstnici, prin scăderea eliminării determinate de vârstă

Medicamente la care se impune ajustarea dozei la vârstnici
Aminoglicozide
Atenolol
Cimetidină
Diazepam
Digoxin
AINS
Hipoglicemiante
Warfarină

Modificările farmacocinetice se asociază cu modificări farmacodinamice. La pacienții vârstnici, se modifică răspunsul la medicamente prin:

- Scăderea numărului de receptori betaadrenergici, dopaminergici
- Modificări de afinitate (conformaționale) ale receptorilor – creșterea susceptibilității la hipnotice benzodiazepine
- Modificări morfologice și functionale ale barierelor naturale – la nivelul barierei hematoencefalice determină creșterea susceptibilității la hipnotice
- Alterarea morfologică și funcțională a a organului țintă (de exemplu, la nivelul baroreceptorilor determină apariția hipotensiunii arteriale ortostatice la administrarea de vasodilatatoare sau creșterea rezistenței vasculare periferice determină scăderea răspunsului la vasodilatatoare, precum și reducerea funcției de sinteză hepatică determină scăderea sintezei factorilor de coagulare, ceea ce impune recomandarea unor doze scăzute de warfarină) [9,13,14].

La pacientul vârstnic, un aspect important al sintezei de tratament este reprezentată de diferența redusă între doza care determină eficiența terapeutică și doza la care se pot înregistra fenomene de supradozaj, din cauza procesului complex și individualizat de îmbătrânire [15]. Acest lucru impune o atenție deosebită la acești pacienți care au o complianță redusă la tratament, frecvent au recomandat scheme terapeutice complicate, prezintă tulburări de memorie de severitate diferită, dar au și o posologie inadecvată, neadaptată la modificările survenite [9,15].

Caracteristicile procesului de îmbătrânire determină o creștere a reacțiilor adverse la această categorie de pacienți. De remarcat că 2-5% dintre internări se datorează apariției reacțiilor adverse, iar mortalitatea la pacienții care au raportat reacții adverse variază de la 2% la 12% [9,16]. Probabilitatea apariției reacțiilor adverse crește cu numărul de

medicamente administrate; astfel, la 6 medicamente avem o probabilitate de apariție a reacțiilor adverse de 5%, iar la peste 15 medicamente avem o probabilitate de apariție a reacțiilor adverse de 20% [9,16].

Principalele tipuri de reacții adverse întâlnite la pacienții vârstnici sunt reprezentate de

- Valori anormale ale parametrilor paraclinici – de exemplu, citoliză hepatică după administrarea de antibiotic
- Simptomatologie sau diferite semne evidențiate la examenul clinic (afecțiuni dermatologice)
- Efecte adverse (de exemplu, administrarea antidepresivelor triciclice determină apariția uscăciunii la nivelul mucoaselor)
- Toxicitate crescută, precum hipnoticele, care pot determina și somnolență diurnă
- Interacțiuni medicamentoase – cu anumite afecțiuni (de exemplu, benzodiazepinele/anticolinergicele scad funcția cognitivă la pacienții cu boală Alzheimer)
- Interacțiuni medicamentoase – digoxin-diuretic
- Efecte secundare – haloperidolul poate determina sindrom Parkinson [9,17].

Pentru a prescrie o schemă terapeutică la pacientul vârstnic, trebuie să răspundem mai întâi la câteva întrebări:

1. Este necesară terapia farmacologică? – avem în vedere includerea medicamentelor strict necesare tratamentului comorbidităților.
2. Ce tip de preparat trebuie ales? – și trebuie să evaluăm dificultățile de înghițire, de vedere, cognitive.
3. Cum se ajustează doza? – evaluat individual fiecare pacient.

La evaluarea pacientului vârstnic în vederea recomandării schemei terapeutice, vom evalua următoarele situații:

- Nu există niciun medicament pentru a trata senescența
- Se exclud medicamentele ce scad calitatea vieții
- Se face o analiză riguroasă a raportului eficacitate/riscuri
- Stabilirea unor priorități pentru tratament, mai ales pentru produsele nefarmacologice
- Recomandați numărul minim de medicamente administrate concomitent
- Aprecierea funcției hepatice, renale
- Inițial, se recomandă doze mici, ce sunt crescute progresiv
- Anticiparea reacțiilor adverse

- Educarea pacientului și a familiei
- Reevaluarea permanentă
- Criteriile Beers – identificare medicamentelor considerate inadecvate atunci când sunt prescrise vârstnicilor [9,18].

În anul 1991, un grup de experți geriatri a elaborat criteriile Beers, actualizate în 2019. Au fost identificate medicamente cu risc crescut, aspect bazat pe riscul evenimentelor secundare și pe consecințele clinice ale acestora. De remarcat că prescrierea și monitorizarea comorbidităților ar trebui individualizate. Aceste criterii subliniază, de asemenea, importanța utilizării unei abordări multidis-

ciplinare în ceea ce privește prescrierea medicamentelor la vârstnic [18].

CONCLUZII

Peste jumătate dintre adulții peste 65 ani consultați în ambulator folosesc cel puțin 5 medicamente. Creșterea numărului de medicamente utilizate și modificările farmacocinetice și farmacodinamice sporesc riscul interacțiunilor medicamentoase și al reacțiilor secundare. Aplicarea criteriilor Beers pacienților vârstnici scade riscul interacțiunilor medicamentoase și al reacțiilor secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. Kantor E et al. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA* 2015;314(17):1818-31.
2. Mercer SW, Smith SM, Wyke S et al. Multimorbidity in primary care: Developing the research agenda. *Fam Pract*. 2009;26:79.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37.
4. <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en>.
5. Tindall WN, Sedrak MM, Boltri JM. Patient-Centered-Pharmacology – Learning System for the Conscientious Prescriber. FA Davis Company, Philadelphia, 2014.
6. Shilpa A, Kalyani S, Manish S. Ageing Process and Physiological Changes. *Gerontology*. July 2018.
7. Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet*. 2006;119:312.
8. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: An approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:E1.
9. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
10. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis*. 2007;25:112.
11. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163.
12. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:313.
13. Denic A, Mathew J, Lerman LO et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2017;376:2349.
14. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:324.
15. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R et al. Brexanolone Injection in Post-Partum Depression: Two Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trials. *Lancet*. 2018;392(10152):1058-70.
16. Wood AJJ. Adverse Reactions to Drugs. In: Fauci SAS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw Hill, 2001. pp. 430-438.
17. Alhawassi TM, Krass I, Bojouk BV, Pont LG. A Systematic Review of the Prevalence and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in the Elderly in the Acute Care Setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-86.
18. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694.