Dr Jarosław Woroń

FARMAKOLOG KLINICZNY

Aspekty farmakologiczne opieki nad osobami starszymi

Innowacje w Geriatrii – Warszawa 17 listopad 2014

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ Kraków, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 Szpital Uniwersytecki w Krakowie , Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie

„ Ludzie umierają na lekarstwa nie na choroby „

Molier (1622-1673)

„ Lekarze przepisują leki o których wiedzą niewiele, ludziom o ciałach których wiedzą jeszcze mniej , żeby wyleczyć choroby, o których nie wiedzą zupełnie nic”

Voltaire (1694-1778)

Maria i Andrzej

Żyjemy jak dziady

Polskim emerytom wcale nie do śmiechu. Dwoje schorowanych ludzi razem ma zaledwie 2200 zł. Nie mogą związać końca z końcem

MARIA ADAMCZAK (73 l.)

Rencistka z Dąbrowy Górniczej, I grupa inwalidztwa

945 złotych renty

ANDRZEJ ADAMCZAK (63 l.)

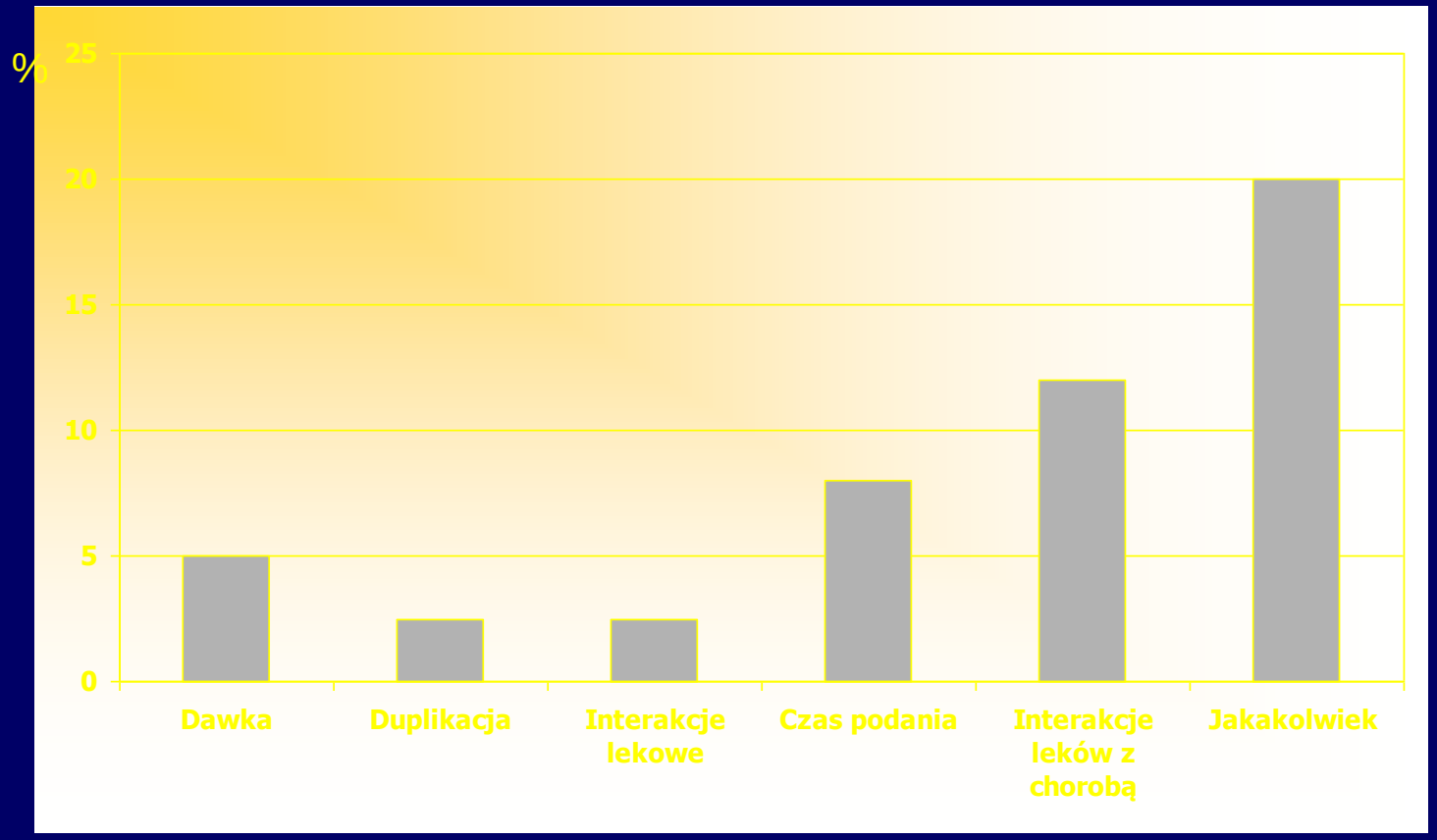
Emerytowany ślusarz po 36 latach pracy

1264 zł emerytury

TYPOWE CECHY MEDYCYNY GERIATRYCZNEJ

- wielochorobowość i wielolekowość
- brak typowej symptomatologii – wynika ze współistnienia wielu jednostek chorobowych
- kaskady i cykle objawowe
- zjawisko efektu domina

Typy nieprawidłowości w leczeniu

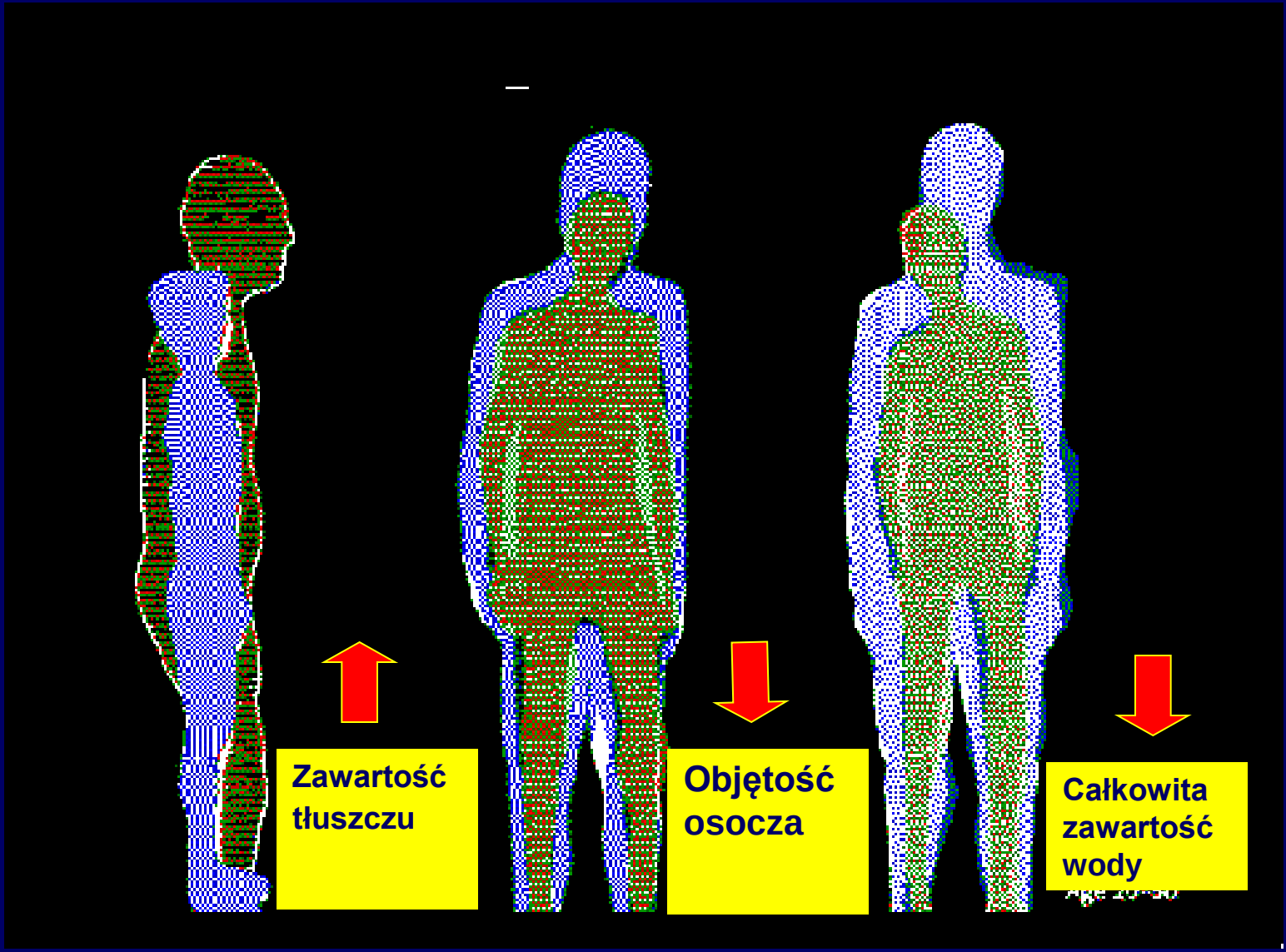


Nieprawidłowości

Hanlon JT i wsp. JAGS 2002; 50: 26-34

Niepożądane działania
Niepożądane interakcje
Zatrucia lekami

Proces starzenia a dystrybucja leków



JAKIE MOGĄ BYĆ PRZYCZYNY WYSTĄPIENIA DNL

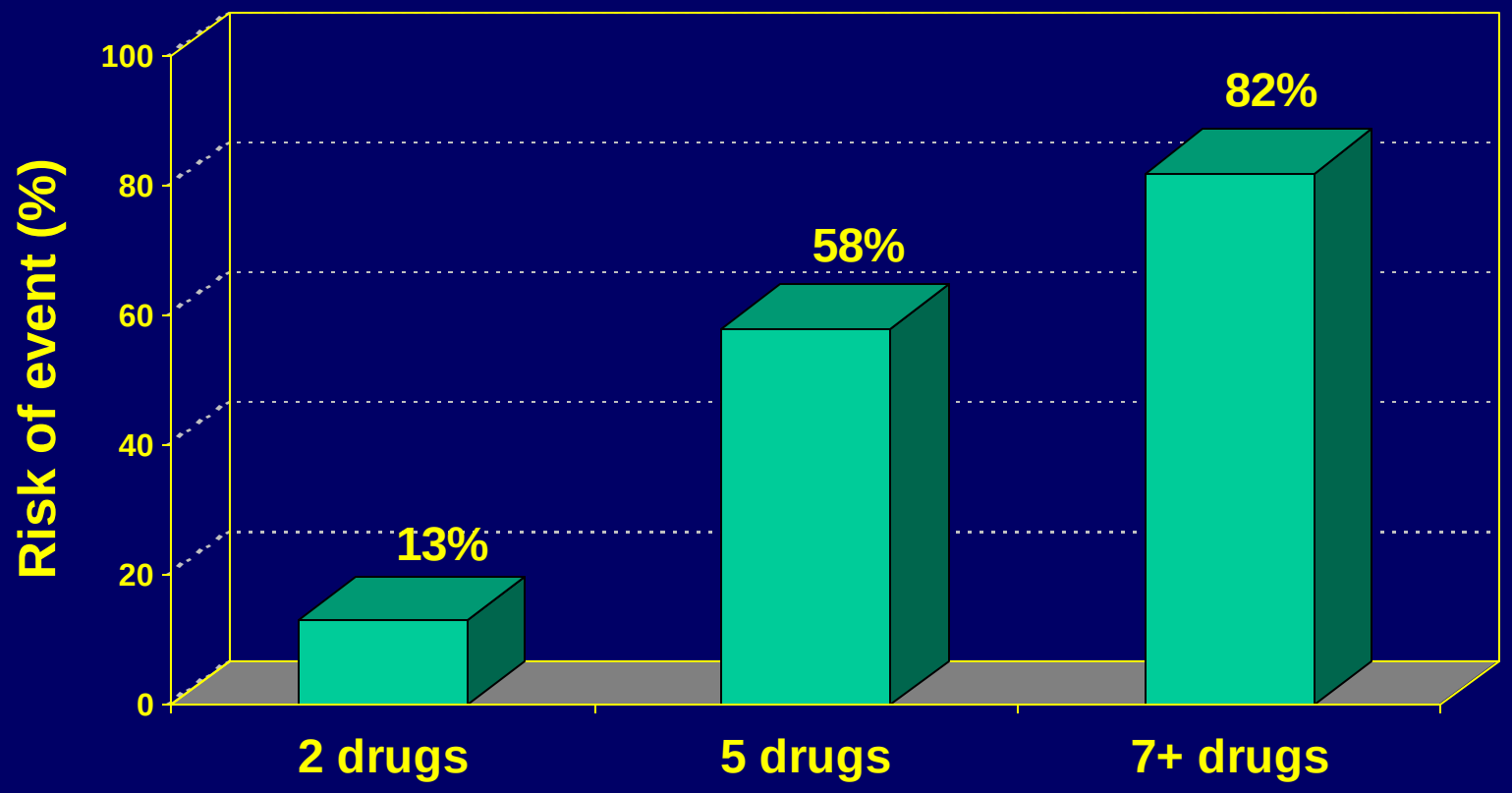
- **Ordynacja i wydawanie leków 58,4%**
- **Błąd pacjenta, brak stosowania się do zaleceń 21,1%**

Które leki najczęściej mogą być przyczyną wystąpienia DNL:

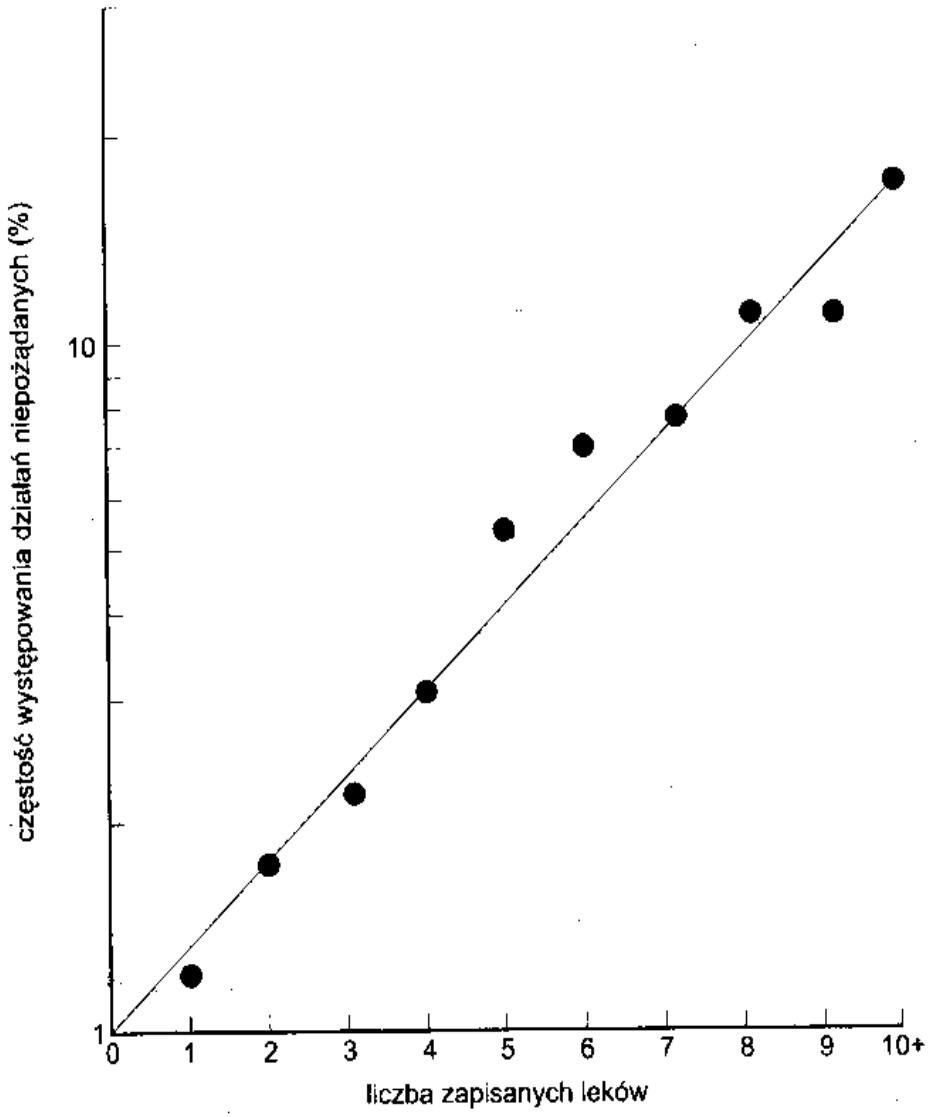
– leki krążeniowe 24,5%
– diuretyki 22,1%
– NLPZ 15,4%
– leki hipoglikemizujące 10,9%
– leki przeciwzakrzepowe 10,2%

Gurwitz, Jama, 2003, 289, 1107

Ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji w zależności od ilości stosowanych leków



Fulton & Allen,2005



Ryc. 21-2. Zależność między liczbą zapisywanych leków a występowaniem działań niepożądanych u pacjentów hospitalizowanych. (wg Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A: „Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients?" *Journal of American Geriatrics Society* 39:1093–1099, 1991; za zgodą autorów.)

Kiedy ryzyko wystąpienia interakcji jest najwyższe?

Zarówno, gdy włączamy **jak i** wyłączamy **z leczenia lek powodujący interakcje.**

Leki najczęściej powodujące interakcje wg VigiBase

- **Kwas acetylosalicylowy**
- **Klopidogrel**
- **Warfaryna**
- **Heparyna**
- **Enoksaparyna**
- **Amiodaron**
- **Furosemid**
- **Spironolakton**
- **Digoksyna**
- **Karbamazepina**
- **Kwas walproinowy**
- **Fenytoina**
- **Simwastatyna**
- **Gemfibrozil**
- **Klarytromycyna**

Eur J Clin Pharmacol, 2011; 67: 633-641

Kontrola interakcji lekowych

- **Dokładne zebranie wywiadu (AVOID Mistakes)**
- **A – alergie**
- **V – vitaminy**
- **O – OTC lub leki przyjmowane w przeszłości (old)**
- **I – interakcje**
- **D – dependence (uzależnienie)**
- **M – „Mendel” – wywiad rodzinny**

PACJENT W PODESZŁYM WIEKU A WZROST RYZYKA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

1. polifarmakoterapia
2. zmiany w farmakokinetyce
3. większa wrażliwość na polekowe działania niepożądane
4. upośledzenie percepcji zaleceń lekarskich
5. niezdyscyplinowanie w farmakoterapii (non compliance)
6. wzrost ryzyka toksyczności farmakoterapii
7. wzrost ryzyka wystąpienia zespołu z odstawienia
8. kaskada przepisywania leków

OBJAWY WYSTĘPUJĄCE U PACJENTA W PODESZŁYM WIEKU

ZALEŻNE OD SCHORZEŃ

ZALEŻNE OD STOSOWANEJ FARMAKOTERAPII – POLEKOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

KRYTERIA BEERSA – LEKI KTÓRE NIE POWINNY BĄDŹ POWINNY BYĆ OSTROŻNIE STOSOWANE U PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU *(Arch of Int Med 2003, 163, 2716)*

KATEGORIA 1 *NIGDY*	KATEGORIA 2 *RZADKO*	KATEGORIA 3 *leki stosowane niezgodnie ze wskazaniami*
leki o silnym efekcie cholinolitycznym • Barbiturany • Belladonna • Pentazocyna • Petydyna • Butylobromek hioscyny	• Benzodiazepiny • Metokarbamol	• Amitryptylina • Doksepina • Indometacyna • Acemetacyna • Tiklopidyna • Metyldopa • Rezepina (Normatens) • Oxybutynina • Hydroksyzyna • Leki p. histaminowe I generacji

Table 2 Potentially inappropriate medications identified by the new protocol and the 2012 Beers criteria

New protocol		2012 Beers criteria	
Type of medication	Number of drugs, *N*=274 (percentage of all PIMs)	Type of medication	Number of drugs, *N*=409 (percentage of all PIMs)
Drugs with unfavourable benefit/risk ratio		Drugs to be avoided independent of diagnoses or conditions	
Analgesics		Pain	
Indomethacin	5 (1.8)	Indomethacin	5 (1.2)
Concomitant use of two or more NSAIDs	4 (1.5)	Non-COX-selective NSAIDs, oral	103 (25.2)
Long-term use of full-dosage, longer half-life NSAIDs: piroxicam[a]	12 (4.3)		
Drugs with anticholinergic properties		Central nervous system	
Amitriptyline	4 (1.5)	Tertiary TCAs - amitriptyline	4 (1.0)
Maprotiline	1 (0.4)	Antipsychotics – first and second generation	17 (4.2)
Fluphenazine	2 (0.7)		
Promazine	10 (3.6)		
Biperiden	3 (1.1)		
Sedative or hypnotic drugs			
Long-acting benzodiazepines		Benzodiazepines	
Diazepam	44 (16.1)	Long-acting (diazepam, flurazepam)	45 (11.0)
Nitrazepam	12 (4.4)		
Flurazepam	1 (0.4)		
Bromazepam	6 (2.2)	Short- and intermediate-acting	99 (24.2)
Meprobamat	4 (1.5)	Meprobamat	4 (1.0)
		Nonbenzodiazepine hypnotics	26 (6.4)
Antihypertensives			
Centrally-acting: moxonidine	16 (5.8)		
Nifedipine, short-acting	2 (0.7)	Cardiovascular	
Doxazosine	1 (0.4)	Alpha$_1$ blockers – doxazosin	1 (0.2)
Antiarrhythmics		Antiarrhythmic drugs	
Amiodarone	47 (17.2)	amiodarone	47 (11.5)
		propafenone	7 (1.7)
Drugs used to treat gastrointestinal disorders		Anticholinergics (excludes TCAs)	
Scopolamine	2 (0.7)	Antispasmodics - scopolamine	2 (0.5)
Long-term use of stimulant laxatives: bisacodyl[b]	2 (0.7)	Gastrointestinal	
		Metoclopramide	8 (2.0)
Long-acting sulfonylureas		Endocrine	
Glibenclamide	7 (2.6)	Sulphonylureas, long duration - glibenclamide	7 (1.7)
Other		Anti-infective	
Nitrofurantoin	2 (0.7)	Nitrofurantoin	2 (0.5)
Drugs to be avoided with certain diseases/conditions		Drugs to be avoided considering disease or syndrome	
Heart failure – long-term prescription of NSAIDs[a]	7 (2.6)	Heart failure – NSAIDs	7 (1.7)
Hypertension – long-term prescription of NSAIDs[a]	16 (5.8)		
Chronic renal failure – long-term prescription of NSAIDs[a]	5 (1.8)	Chronic kidney disease (stage IV,V) - NSAIDs	5 (1.2)
Gastric or duodenal ulcers – NSAIDs	6 (2.2)	History of gastric or duodenal ulcers – NSAIDs	6 (1.5)
Gastric or duodenal ulcers – aspirin	2 (0.7)	History of gastric or duodenal ulcers – aspirin	2 (0.5)
Patients receiving anticoagulant therapy - NSAIDs	1 (0.4)		
Patients receiving anticoagulant therapy – aspirin	1 (0.4)		
COPD - long-acting benzodiazepines	5 (1.8)		
Osteoarthritis - long-term prescription of NSAIDs[a]	7 (2.6)		
Dementia - benzodiazepines	7 (2.6)	Dementia or cognitive impairment -benzodiazepines	7 (1.7)

Table 3 Hospital admissions caused by adverse drug reactions (ADRs) and the role of PIMs

Type of ADRs causing admission	No. of patients with ADRs causing admission, *N*=50 (percentage of patients with ADRs causing admission)	PIMs causing ADRs, identified by the new protocol (*N*=22)			No. of patients with PIMs causing ADRs, identified by 2012 Beers list *N*=27 (percentage of patients with ADRs causing admission)
		Type of potentially inappropriate medication		No. of patients (percentage of patients with ADRs causing admission)	
Upper gastrointestinal bleeding	25 (50)	indomethacin		1 (2)	22 (44)
		piroxicam		2 (4)	
		NSAIDs with PUD	meloxicam	2 (4)	
			ketoprofen	1 (2)	
		aspirin with PUD	aspirin	1 (2)	
		long-term NSAIDs in osteoarthritis	diclofenac	1 (2)	
		long-term NSAIDs in hypertension	diclofenac	2 (4)	
		long-term NSAIDs in heart failure	ibuprofen	1 (2)	
			diclofenac	1 (2)	
		long-term NSAIDs in renal failure	diclofenac	1 (2)	
		NSAIDs in patients taking warfarin	diclofenac	1 (2)	
		aspirin in patients taking warfarin	aspirin	1 (2)	
		concomitant 2 NSAIDs	piroxicam + meloxicam	1 (2)	
Warfarine overdose	10 (20)	/		0	0
Hypoglycemia	6 (12)	glibenclamide		3 (6)	3 (6)
Bradycardia	3 (6)	/		0	0
Anaphylactic shock	2 (4)	amiodarone		1 (2)	1 (2)
Hypotension	2 (4)	/		0	0
Bowel dysfunction	1 (2)	bisacodyl		1 (2)	0
Hyperthyreosis	1 (2)	amiodarone		1 (2)	1 (2)

NAJCZĘSTSZE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE BĘDĄCE PRZYCZYNĄ HOSPITALIZACJI PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU

CIĘŻKIE	NIECIĘŻKIE
• ostra niewydolność nerek • hiperkaliemia • zatrucie glikozydami nasercowymi • migotanie przedsionków • krwawienie z przewodu pokarmowego • hipoglikemia • zapalenie żołądka • biegunka • odwodnienie • częstoskurcz nadkomorowy	• hipokaliemia • wysypki skórne • wymioty • kaszel • hiperglikemia • blok A-V I stopnia • bóle głowy

Table II. Medications associated with the development of atrial fibrillation

Drug group and quality of evidence	Drugs
Cardiovascular	
High	Acetylcholine, adenosine,[a] dobutamine[a]
Moderate	Flecainide,[b] milrinone, propafenone[b]
Low	Amiodarone, atenolol, digoxin, diltiazem, dopamine, dopexamine, isosorbide mononitrate, levosimendan, losartan, nesiritide, thiazide diuretics, verapamil
Respiratory	
High	Aminophylline/theophylline
Moderate	NA
Low	Albuterol, arformoterol, corticosteroids, fluticasone, ipratropium, methylprednisolone,[a] pseudoephedrine, salmeterol
Antineoplastic	
High	NA
Moderate	Amifostine, cisplatin,[a] interleukin-2, melphalan[a]
Low	Cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine,[a] interferon-α, lenalidomide, mitoxantrone, paclitaxel
CNS agents	
High	NA
Moderate	NA
Low	Atropine, apomorphine,[a] clozapine, fluoxetine, lacosamide, olanzapine, physostigmine,[a] sumatriptan,[a] tranylcypromine, trazodone
Genitourinary	
High	NA
Moderate	NA
Low	Sildenafil, vardenafil
Miscellaneous	
High	Alcohol[c]
Moderate	NA
Low	Azathioprine,[b] anabolic steroids,[a] bisphosphonates, caffeine, etanercept, nicotine, pentagastrin

a Medications reported in van der Hooft et al.,[5] with further evidence documented after 2004.

b Atrial flutter.

c Predominantly alcohol binging.

CNS = central nervous system; **NA** = not applicable.

NAJISTOTNIEJSZE INTERAKCJE WARFARYNY

Nasilenie efektu przeciwpłytkowego

Paracetamol
Amiodaron
Ciprofloksacyna
Kotrimoksazol
Fenofibrat
Mango
Metronidazol
Mikonazol dopochwowy
Omeprazol
Propafenon
Sertralina

Osłabienie efektu przeciwzakrzepowego

Karbamazepina
Chlordiazepoksyd
Trazodon
Sukralfat
Awokado

INTERAKCJE DABIGATRANU

Inhibitory P-glikoproteiny – amiodaron, klarytromycyna. werapamil – nasilają działanie dabigatranu

Leki przeciwzakrzepowe, heparyny, doustne antykoagulanty, fonadaparynux, leki przeciwpłytkowe – wzrost ryzyka krwawień

Wyciągi z dziurawca – zmniejszenie skuteczności dabigatranu

INTERAKCJE RIVAROXABANU (Xarelto)

Ostrożnie kojarzyć z lekami będącymi induktorami CYP 3A4

fenytoina
karbamazepina
fenobarbital
wyciągi z dziurawca

flukonazol
inhibitor CYP 3A4 oraz P-glikoproteiny

BEZOBJAWOWE PODWYŻSZENIE POZIOMU AMINOTRANSFERAZ- suplementy diety

- - jarmułka
- - senes
- - chrząstka rekina
- - sok z owoców noni

HAMOWANIE AKTYWNOŚCI IZOENZYMÓW CYTOCHROMU P450 PRZEZ SSRI, SNRI A RYZYKO WYSTĄPIENIA NIEKORZYSTNYCH INTERAKACJI

LEK	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4
escitalopram citalopram	0	0	0	+	0
fluoksetyna	+	++	++	+++	++
fluwoksamina	+++	++	+++	+	++
paroksetyna	+	+	+	+++	+
sertralina	+	+	+	++	+
wenlafaksyna	0	0	0	++	0

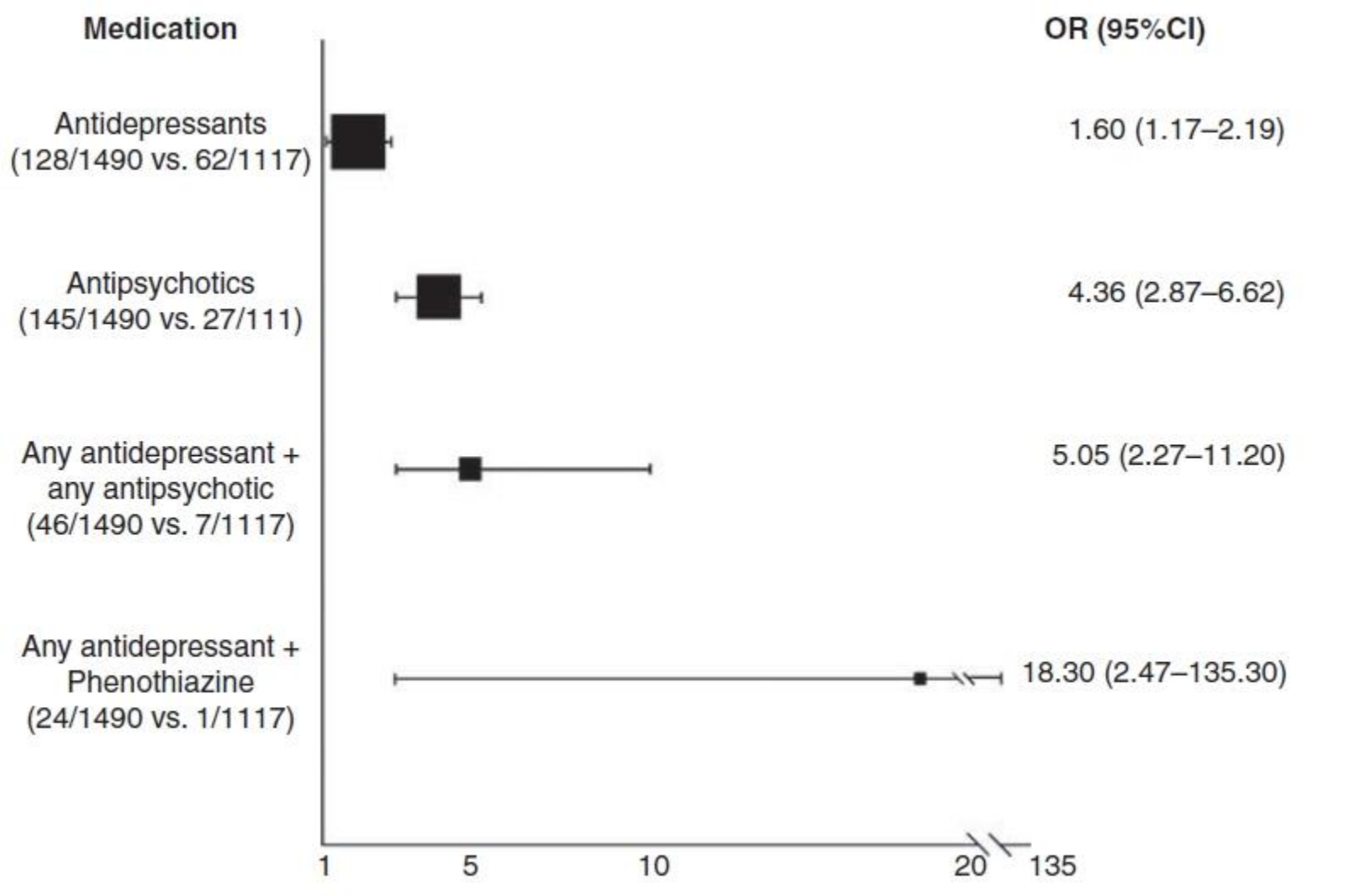


Figure 1 Odds ratios of experiencing sudden cardiac death at the time of an acute coronary event in relation to use of psychotropic medications. The 95% confidence intervals are in parentheses and absolute numbers of patients are presented below the medication classes.

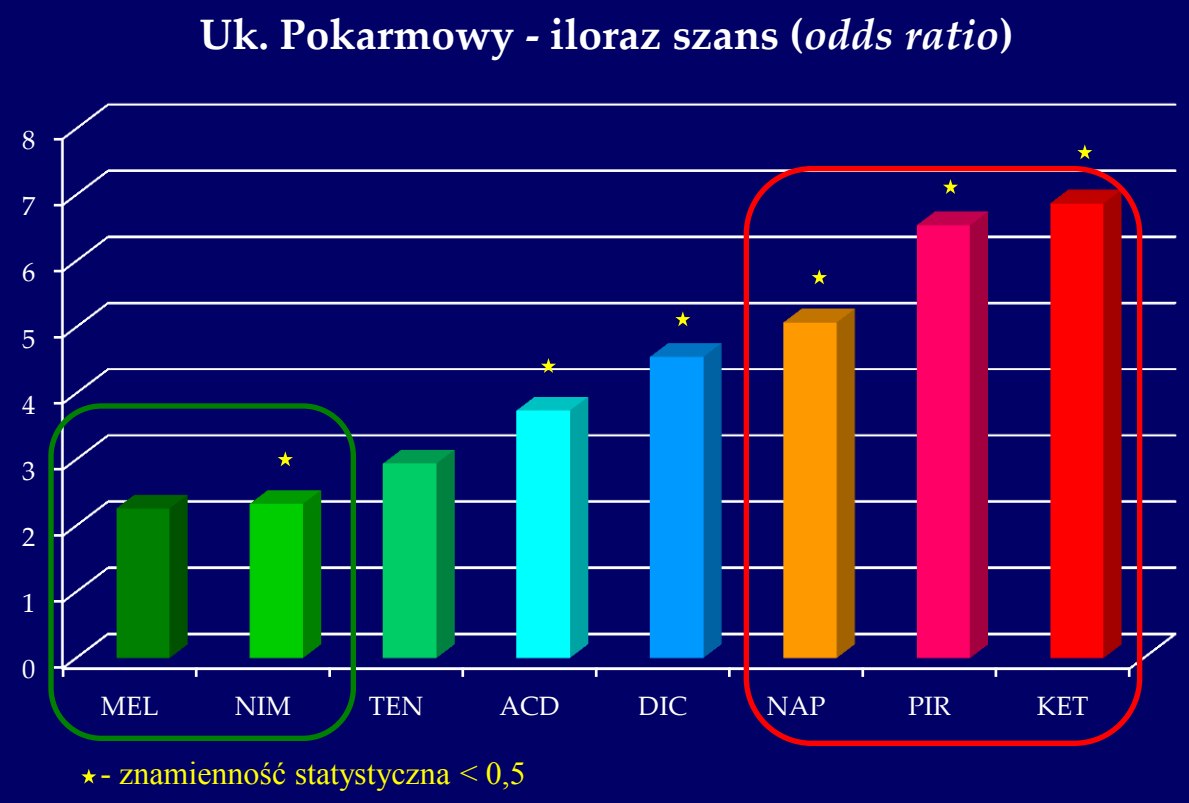
European Heart Journal Advance Access published September 14, 2011

Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem NLPZ

NLPZ	L. badań	RR (względne ryzyko)	[95% CI]	p
Naproxen	**41**	**1,09**	**[1,02-1,16]**	**<0.0001**
Ibuprofen	**38**	**1,18**	**[1,12-1,25]**	**<0.0001**
Celekoksyb	**35**	**1,17**	**[1,08-1,27]**	**<0.0001**
Diclofenac	**29**	**1,40**	**[1,22-1,59]**	**<0.0001**
Indometacyna	**14**	**1,30**	**[1,19-1,41]**	**n.z.**
Piroxicam	**8**	**1,08**	**[0,91-1,3]**	**n.z.**
Meloxicam	**7**	**1,2**	**[1,07-1,33]**	**n.z.**

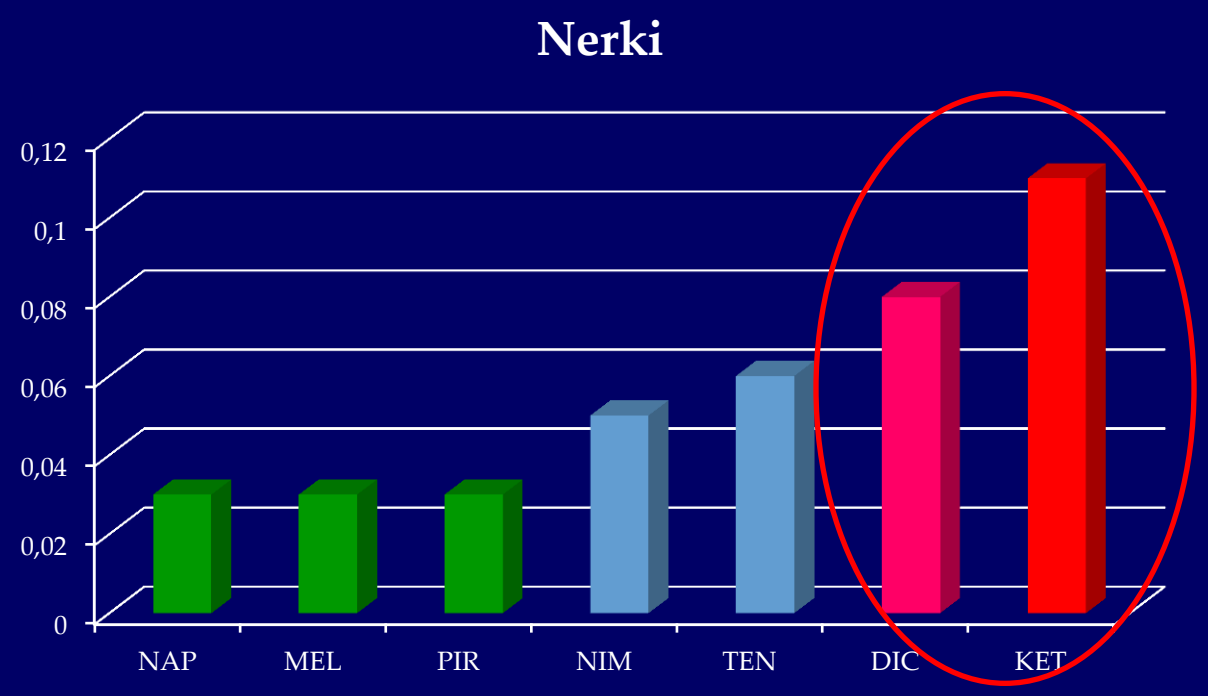
Zmodyfikowano na podstawie: McGettigan P. & Henry D., Plos Medicine, 2013, 3 (9), doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.g001

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego



Na podstawie: Lapeyre-Mestre M. i wsp. 2011, Fundam Clin Pharmacol. 27(2):223-30.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH
FRANCJA 2002-2006



Na podstawie: Lapeyre-Mestre M. i wsp. 2011, Fundam Clin Pharmacol. 27(2):223-30.

Original Investigation

Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury

Sonja Gandhi, BSc; Jamie L. Fleet, BHSc; David G. Bailey, BScPhm, PhD; Eric McArthur, MSc; Ron Wald, MD; Faisal Rehman, MD; Amit X. Garg, MD, PhD

IMPORTANCE Calcium-channel blockers are metabolized by the cytochrome P450 3A4 (CYP3A4; EC 1.14.13.97) enzyme. Blood concentrations of these drugs may rise to harmful levels when CYP3A4 activity is inhibited. Clarithromycin is an inhibitor of CYP3A4 and azithromycin is not, which makes comparisons between these 2 macrolide antibiotics useful in assessing clinically important drug interactions.

OBJECTIVE To characterize the risk of acute adverse events following coprescription of clarithromycin compared with azithromycin in older adults taking a calcium-channel blocker.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Population-based retrospective cohort study in Ontario, Canada, from 2003 through 2012 of older adults (mean age, 76 years) who were newly coprescribed clarithromycin (n = 96 226) or azithromycin (n = 94 083) while taking a calcium-channel blocker (amlodipine, felodipine, nifedipine, diltiazem, or verapamil).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Hospitalization with acute kidney injury (primary outcome) and hospitalization with hypotension and all-cause mortality (secondary outcomes examined separately). Outcomes were assessed within 30 days of a new coprescription.

RESULTS There were no differences in measured baseline characteristics between the clarithromycin and azithromycin groups. Amlodipine was the most commonly prescribed calcium-channel blocker (more than 50% of patients). Coprescribing clarithromycin vs azithromycin with a calcium-channel blocker was associated with a higher risk of hospitalization with acute kidney injury (420 patients of 96 226 taking clarithromycin [0.44%] vs 208 patients of 94 083 taking azithromycin [0.22%]; absolute risk increase, 0.22% [95% CI, 0.16%-0.27%]; odds ratio [OR], 1.98 [95% CI, 1.68-2.34]). In a subgroup analysis, the risk was highest with dihydropyridines, particularly nifedipine (OR, 5.33 [95% CI, 3.39-8.38]; absolute risk increase, 0.63% [95% CI, 0.49%-0.78%]). Coprescription with clarithromycin was also associated with a higher risk of hospitalization with hypotension (111 patients of 96 226 taking clarithromycin [0.12%] vs 68 patients of 94 083 taking azithromycin [0.07%]; absolute risk increase, 0.04% [95% CI, 0.02%-0.07%]; OR, 1.60 [95% CI, 1.18-2.16]) and all-cause mortality (984 patients of 96 226 taking clarithromycin [1.02%] vs 555 patients of 94 083 taking azithromycin [0.59%]; absolute risk increase, 0.43% [95% CI, 0.35%-0.51%]; OR, 1.74 [95% CI, 1.57-1.93]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among older adults taking a calcium-channel blocker, concurrent use of clarithromycin compared with azithromycin was associated with a small but statistically significant greater 30-day risk of hospitalization with acute kidney injury. These findings support current safety warnings regarding concurrent use of CYP3A4 inhibitors and calcium-channel blockers.

JAMA. 2013;310(23):2544-2553. doi:10.1001/jama.2013.282426
Published online November 9, 2013.

Author Audio Interview at jama.com

Supplemental content at jama.com

Author Affiliations: Division of Nephrology, Department of Medicine, Western University, London, Canada (Gandhi, Fleet, McArthur, Rehman, Garg); Department of Epidemiology and Biostatistics, Western University, London, Canada (Gandhi, Garg); Lawson Health Research Institute, London Health Sciences Centre, London, Canada (Bailey, Garg); Institute for Clinical Evaluative Sciences, Ontario, Canada (McArthur, Garg); Division of Nephrology, Department of Medicine, St Michael's Hospital and University of Toronto, Toronto, Canada (Wald).

Corresponding Author: Amit X. Garg, MD, PhD, London Kidney Clinical Research Unit, Room ELL-101, Westminster, London Health Sciences Centre, 800 Commissioners Rd E, London, ON, Canada N6A 4G5 (amit.garg@lhsc.on.ca).

Copyright 2013 American Medical Association. All rights reserved.

Jak zapobiegać niepożądanym działaniom leków u pacjentów w podeszłym wieku

1. **Unikać leków o wątpliwej wartości terapeutycznej**
2. **Nie stosować suplementów diety bez wyraznej potrzeby, ograniczyć samoleczenie**
3. **Ograniczać polifarmakoterapię , unikać polipragmazji**
4. **Unikać leków , które łatwo przedawkować jak i tych , które indukują objawy z odstawienia**
5. **Zawsze starać się ocenić występującą symptomatologię – czy przypadkiem nie mamy do czynienia z jatrogenią polekową**

CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE – NAJWAŻNIEJSZY CZYNNIK RYZYKA HOSPITALIZACJI Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH U PACJENTÓW POWYŻEJ 60 ROKU ŻYCIA

- **choroby nerek RR 1,93**
- **powikłana cukrzyca RR 1,91**
- **choroby wątroby RR 1,85**
- **choroby reumatyczne RR 1,65**
- **przewlekłe choroby płuc RR 1,61**
- **niewydolność serca RR 1,56**
- **Mechanizmy indukowania ADR**
- **interakcje leków**
- **uszkodzenie ważnych życiowo narządów wpływających na farmakokinetykę leków**

(Zhang, BMJ, 2009, 338, 2752)

PROMOCJE LEKÓW
W APTEKACH- uwaga na suplementy diety !!!!!!!!!!

"Five bucks a bottle. Three for $20."

Edukacja pacjentów