

# Literature review of the polypharmacy problem in older patients with cardiovascular diseases

Šarūnė Stankevičienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania*

## Abstract

**Introduction.** with increasing quality of life, better disease prevention and treatment, people aged > 75 years represent the fastest growing population group in Western countries. These changes mean that increasing numbers of older people with  $\geq 2$  chronic conditions require polypharmacy. Aging leads to changes in the structure and function of the organs of the cardiovascular system, increasing the risk for cardiovascular disease (CAD) with age.

**Aim.** to review age-related changes in the cardiovascular system, pharmacodynamics and pharmacokinetics, and their implications for medical treatment in elderly patients with cardiovascular disease.

**Methodology.** A search in the "PubMed" database of articles published from 2016 to 2021 was accomplished. A review was performed using the following search keywords: polypharmacy, elderly patients, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and cardiovascular disease. A review and analysis of 21 publications were performed.

**Results.** Age-related changes in the body, alterations in pharmacodynamics and pharmacokinetics may alter drug exposure and response in elderly patients compared with younger patients. In addition, polypharmacy increases the risk of adverse drug reactions and drug-drug interactions, which in turn may lead to higher mortality and healthcare costs. Unfortunately, there is limited evidence on the efficacy and safety of medications in older people with multimorbidity and polypharmacy.

**Conclusion.** The question of appropriate, safe, and effective pharmacotherapy in the elderly remains one of the greatest challenges in geriatric medicine. As the elderly population increases, more detailed and informed clinical studies and guidelines are needed.

**Keywords:** polypharmacy, elderly patients, cardiovascular disease.

# Literatūros apžvalga: vyresnio amžiaus pacientų, sergančių širdies ir kraujagyslių ligomis, polifarmacijos problema

Šarūnė Stankevičienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Gerėjant gyvenimo kokybei, ligų prevencijai bei gydymui, vyresni nei 75-erių metų amžiaus gyventojai sudaro sparčiausiai augančią gyventojų dalį Vakarų šalyse. Tokie pokyčiai lemia didėjančią vyresnių žmonių skaičių, turinčių  $\geq 2$  lėtines ligas bei polifarmacijos poreikį. Senėjimas sukelia kardiovaskulinės sistemos organų struktūros bei funkcijos pokyčius, dėl ko senstant didėja rizika sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL).

**Darbo tikslas:** apžvelgti amžinius kardiovaskulinės sistemos pokyčius, farmakodinamiką, farmakokinetiką bei jų poveikį skiriant medikamentinį gydymą vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis.

**Metodika.** Atlikta literatūros, pateiktos 2016 – 2021 metais, apžvalga duomenų bazėje Pub-Med. Naudoti paieškos žodžiai: polifarmacija, vyresnio amžiaus pacientai, farmakokinetika, farmakodinamika, kardiovaskulinės ligos. Atlikta 21 mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė.

**Rezultatai.** Su amžiumi susiję kūno pokyčiai, kintanti farmakodinamika, farmakokinetika gali keisti vaistų poveikį bei reakciją į juos vyresnio amžiaus pacientams, lyginant su jaunesniais pacientais. Polifarmacija padidina nepageidaujamo šalutinio poveikio bei vaistų sąveikos riziką, o tai gali lemti didesnę mirtingumą ir sveikatos priežiūros kaštus. Iki šiol nėra pakankamai duomenų apie vaistų saugumą bei veiksmingumą vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems  $\geq 2$  lėtinėmis ligomis ir polifarmacija.

**Išvados.** Tinkamos, saugios bei veiksmingos farmakoterapijos klausimas vyresnio amžiaus žmonių tarpsnyje išlieka vienu didžiausiu iššūkiu geriatrijos medicinoje. Didėjant vyresnio amžiaus pacientų populiacijai reikalingi detalesni, pagrįsti klinikiniai tyrimai bei rekomendacinės gairės.

**Raktiniai žodžiai:** polifarmacija, vyresnio amžiaus pacientai, kardiovaskulinės ligos.

## 1. Įvadas

Gerėjant gyvenimo kokybei, ligų prevencijai bei gydymui, vyresni nei 75-erių metų amžiaus žmonės sudaro sparčiausiai augančią gyventojų dalį vakarų šalyse. Numatoma, kad iki 2030 metų vyresnių nei 65 metų amžiaus žmonių skaičius Europos Sąjungoje padidės 23%, o Jungtinėse Amerikos valstijose – 20%. [1] Tokie pokyčiai lemia didėjantį vyresnių žmonių skaičių, turinčių  $\geq 2$  lėtines ligas, kurioms gydyti prireikia skirti didelį kiekį medikamentų. [2,5]

Polifarmacija -  $\geq 5$  medikamentų vartojimas, į kurių sąrašą patenka receptiniai, nereceptiniai vaistai, maisto papildai, vitaminai bei įvairūs vaistažolių preparatai. Apie 90% žmonių vyresnių nei 65 metų amžiaus, vartoja bent vieną medikamentą, 30 – 50% skiriama  $\geq 5$  medikamentai, o 10 – 20% žmonių vartoja  $\geq 10$  medikamentų. Polifarmacijos poreikis sparčiai plinta tarp slaugos namų gyventojų: 91%, 74% ir 65% atitinkamai vartoja daugiau nei 5, 9 ir 10 medikamentų. [2, 3] Daugumai vyresnio amžiaus pacientų polifarmacijos poreikis išliks visą likusį gyvenimą. Senėjimas sukelia kardiovaskulinės sistemos organų struktūros bei funkcijos pokyčius, dėl ko senstant didėja rizika sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL). ŠKL paplitimas 60 – 79 metų amžiaus tarpsnyje padidėja 65–70%, o  $\geq 80$  metų amžiaus pacientų tarpe – 79 – 86%. [3, 4] Dėl šios priežasties, tarp dvidešimties labiausiai vyresnio amžiaus pacientų vartojamų medikamentų patenka šie širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios medikamentai: antiagregantai (aspirinas, klopidoogrelis), statinai (atorvastatinas), beta-adrenoblokatoriai (metoprololis, atenololis), angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (lisinoprilis), angiotenzino receptorių blokatoriai (valsartanas), diuretikai (hidrochlorthiazidas), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas) ir antikoagulantai. [2,5].

## 2. Metodika

Atlikta literatūros, pateiktos 2016 – 2021 metais, apžvalga duomenų bazėje Pub-Med. Naudoti paieškos žodžiai: polifarmacija, vyresnio amžiaus pacientai, farmakokinetika, farmakodinamika, kardiovaskulinės ligos. Atlikta 21 mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Farmakokinetikos ir farmakodinamikos pokyčiai

Vyresnio amžiaus žmonių gydymą apsunkina su amžiumi susiję kūno sandaros, organų struktūros ir funkcijos, homeostatinių mechanizmų pokyčiai. Tokie amžiniai pakitimai bei gretutinės ligos gali turėti įtakos širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistų farmakokinetikai (absorbicija, pasiskirstymas, metabolizmas ir šalinimas) ir farmakodinamikai (vaisto poveikis, vaisto koncentracijos ir poveikio ryšys). [3,6] Dėl sumažėjusios skrandžio sulčių sekrecijos bei evakuacijos, sumažėjusios vidaus organų kraujotakos medikamento absorbicija gali užtrukti, tačiau dėl pasyvios difuzijos absorbuojamo medikamento kiekis dažniausiai nepakinta. [6] Bendra ir raumeninė kūno masė, ekstraląstelinis bei bendrasis vandens kiekis vyresnio amžiaus paciento organizme mažėja, kai tuo tarpu didėja riebalų masė (18 – 35% vyrams, 30 – 45 % moterims). Dėl šios priežasties vaistų, tirpstančių vandenyje (hidrofilinių) koncentracija kraujo plazmoje didėja, pavyzdžiui, vartojant digoksiną ar teofiliną yra didesnė toksiškumo rizika. Lipofilinių - tirpstančių riebaluose – medikamentų (pavyzdžiui, amjodaronas, benzodiazepinai, dronedaronas, lidokainas, opioidai, verapamilis ir vitaminas D3) pasiskirstymo tūris bei pusinės eliminacijos laikas padidėja, dėl to efektyvumas mažėsnis. Kadangi su amžiumi mažėja albumino

koncentracija kraujo plazmoje, gali didėti su baltymu nesusijungusi, laisvoji, medikamento koncentracija kraujyje (pvz. vartojant amjodaroną, diltiazemą, propafenoną, propranololį, verapamilį, varfariną). Mažėjant kepenų masei (20 – 30%) ir jos kraujotakai, esant įvairioms kepenų ligoms (alkoholio pažeidimas, cirozė, karcinoma) blogėja metabolizmo funkcija, todėl prailgėja vaistų pusinės eliminacijos laikas bei didėja maksimali vaisto koncentracija. Dėl šios priežasties dažniau pasireškia šalutinės medikamentų reakcijos.[6,7] Vyresniame amžiuje mažėja inkstų masė, jų kraujotaka (30 – 35%), glomerulų filtracijos greitis ir glomerulo kanalėlių sekrecija bei reabsorbcija. Dėl sutrikusio šalinimo galima medikamentų akumuliacija, ilgėja pusinės eliminacijos laikas, dėl ko būtina koreguoti vaistų dozes pagal kreatinino klirensą [6,7,8]. Farmakodinamikos pokyčiai pateikti 1 lentelėje. [3 - 8].

### 3.2. Pagrindiniai polifarmacijos aspektai

Poliligitumas, fizinės ar psichinės sveikatos problemos, geriatriniai sindromai, skirtingi sveikatos priežiūros specialistai, skiriantys vaistus neatsižvelgiant į kitas patologijas -dažniausios polifarmacijos priežastys. Netinkama polifarmacija bei amžiniai farmakodinamikos bei farmakokinetikos pokyčiai lemia didesnę šalutinių vaistų reakcijų bei jų sąveikos riziką. Dėl šių priežasčių dažnai stebimas polifarmaciją vartojančių pacientų ligų progresavimas, simptomų kontrolė tampa nepakankama, blogėja gyvenimo kokybė, didėja sveikatos priežiūros poreiki, sergamumas ir mirtingumas. [9,10,11] Šalutinių reakcijų pasireiškimas tiesiogiai susijęs su vartojamų medikamentų kiekiu: naudojant 2 medikamentus rizika padidėja 13%, 5 medikamentus – 58%, o vartojant 8 ir daugiau – 100%. [6,11]. 42 klinikinių tyrimų meta analizėje nustatyta, kad vyresnių nei 60 metų pacientų

hospitalizacijos dažnis, susijęs su pašaliniais vaistų reiškiniais buvo apie 8,7%. Šalutiniai reiškiniai buvo susiję su beta-adrenoblokatorių, KKB, AKFI, antikoagulantų ir geriamųjų gliukozę mažinančių medikamentų vartojimu. [12] Svarbiausia – daugiau kaip 80% sunkių šalutinių reakcijų priskiriamos A tipui. Tai reiškia, kad pašaliniai reiškiniai yra nuo dozės priklausomi, numatomi ir potencialiai išvengiami. [13]

Priklausomai nuo paciento funkcinės būklės gyvenimo prailginimas dažniausiai nėra pagrindinis medikamentinio gydymo tikslas. Pagrindiniai vyresnio žmogaus priežiūros bei gydymo tikslai yra pagerinti gyvenimo kokybę, palaikyti kasdieninį funkcinį pajėgumą (įskaitant pažintinę ir fizinę funkcijas), užtikrinti savarankiškumą bei simptomų kontrolę. [5,6,14] Apie 30-75% vyresnio amžiaus žmonių populiacijos apskritai nevartoja jiems paskirtų medikamentų, o 50% visų išrašytų vaistų yra vartojami netinkamai. [14,15,16] Tad prieš skiriant medikamentinį gydymą tikslinga identifikuoti visus paciento vartojamus vaistus, todėl į šią grupę patenka ne tik receptiniai, bet ir nereceptiniai vaistai, maisto papildai, vitaminai bei vaistažolės. Taip pat svarbu įvertinti gretutines paciento patologijas, funkcinę bei mitybos būklę, norint numatyti galimas vaistų sąveikas ar šalutinius reiškinis. [17,18] Prieš skiriant tam medikamentinį visada svarbu apsvarstyti rizikos ir naudos santykį, indikacijas bei numatomą efektą. Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad apie 25% naujai patvirtintų ŠKL medikamentų trūksta dozės rekomendacijų vyresnio amžiaus pacientams. [21] Labai svarbu su skiriamo medikamento indikacijomis, vartojimu, galimomis šalutinėmis reakcijomis supažindinti pacientą ar jo artimuosius/globėjus, siekiant išvengti netinkamo vaisto vartojimo. [18,19,22] Rekomenduojamas reguliarus vaisto veiksmingumo bei saugumo monitoravimas, tam, kad būtų išvengiama šalutinių

reiškinių ir gerėtų gyvenimo kokybę. Pastebima, kad apie du trečdaliai pacientų, kurie vartoja kardiovaskulinę sistemą veikiančius medikamentus (renino-angiotenzino-aldosterono sistemos inhibitorius, digoksiną, orfariną) rutiniškai nesitiria inkstų, kepenų ar kraujo krešumo rodiklių. [20]

#### 4. Išvados

Tinkamos, saugios bei veiksmingos farmakoterapijos klausimas vyresnio amžiaus žmonių tarpsnyje išlieka vienu didžiausiu iššūkiu geriatrijos medicinoje. Su amžiumi susiję kūno pokyčiai, kintanti farmakodinamika bei farmakokinetika gali keisti vaistų poveikį bei reakciją į juos vyresnio amžiaus pacientams,

lyginant su jaunesniais pacientais. Polifarmacija padidina nepageidaujamų šalutinio poveikio bei vaistų sąveikos riziką, o tai gali lemti didesnę mirtinumą ir sveikatos priežiūros kaštus. Iki šiol nėra pakankamai duomenų apie vaistų saugumą ir veiksmingumą vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems  $\geq 2$  lėtinėmis ligomis ir polifarmacija. Didėjant vyresnio amžiaus pacientų populiacijai reikalingi detalesni bei pagrįsti klinikiniai tyrimai ir rekomendacinės gairės. Svarbiausi vyresnių pacientų polifarmacijos tikslai yra galimybė pasiekti geresnę fizinę ir psichologinę būseną, pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, užtikrinti simptomų kontrolę, sumažinti galimą šalutinių poveikių bei vaistų sąveikos riziką.

Fiziologiniai pokyčiai	Farmakodinamikos pokyčiai
Sumažėjęs širdies rezervas	Dažnesni ŠN paūmėjimo epizodai pacientams, naudojantiems IV klasės antiaritminius medikamentus
Sumažėjęs KS prisipildymas	Sumažėjęs širdies tūrio išstūmis naudojant b-blokatorius
Padidėjęs arterinis pasipriešinimas	↑ hemodinamikos labilumo rizika, naudojant vazodilatatorius ir diuretikus
Degeneraciniai sinusinio ir AV mazgo pakitimai	↑ bradikardijos ir AV blokados rizika, naudojant II ar IV klasės antiaritminius vaistus, digoksiną
Padidėjusi miokardo fibrozė	↑ intraskilvelinių laidumo sutrikimų rizika
Sumažėjęs atsakas į diuretikus	↓ aktyvus diuretiko transportavimas į jo veikimo vietą
Sumažėjęs baroreceptorių jautrumas	↑ ortostatinės hipotenzijos, nestabilumo, kritimo rizika, naudojant AH medikamentus, nitratus vazodilatatorius
Sumažėjusi b-adrenoreceptorių reguliacija	↓ atsakas į beta-agonistus (bronchodilatatorius) ir beta-antagonistus (antihipertenzinis efektas)
Padidėjęs jautrumas antikoagulantams	↑ kraujavimo rizika;
Padidėjęs jautrumas centrinio veikimo medikamentams	↓ P-gp aktyvumas hematoencefaliniame barjere, dėl ko jų substratai kaupiasi smegenyse ↓ chemoreceptorių refleksai: ↑ kvėpavimo slopinimas dėl opioidų; amjodarono, digoksinas, lidokainas ir metoprololis gali pabloginti pagyvenusių žmonių neurokognityvinis sutrikimus

1 lentelė. Fiziologiniai ir farmakodinamikos pokyčiai, susiję su vyresniu pacientų amžiumi

↑ - didėja; ↓ - mažėja, KS – kairysis skilvelis; P-gp – P-glikoproteinas – transporto baltymas ; ŠN – širdies nepakankamumas; IV klasės antiaritminiai medikamentai: verapamilis, diltiazemas; AV – atrioventrikulinis; II klasės antiaritminiai medikamentai – propranololis, metoprololis, bisoprololis; AH – arterinė hipertenzija;

### Literatūros šaltiniai

1. United Nations. Department of economic and social affairs. 2019. World populations prospects 2019.  
[https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf)
2. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, 2nd, Hummel SL, Menon V, Katz JN, Albert NM, Afilalo J, Cohen MG, American Heart Association; Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older adults in the cardiac intensive care unit: factoring geriatric syndromes in the management, prognosis, and process of care: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e6–e32.
3. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1952–1967.
4. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2016;10:3.
5. Schwartz JB, Schmader KE, Hanlon JT, Abernethy DR, Gray S, Dunbar-Jacob J, Holmes HM, Murray MD, Roberts R, Joyner M, Peterson J, Lindeman D, Tai-Seale M, Downey L, Rich MW. Pharmacotherapy in older adults with cardiovascular disease: report from an American College of Cardiology, American Geriatrics Society, and National Institute on Aging workshop. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:371–380.
6. Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:41–52.
7. Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people—how to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1921–1930.
8. Werner K, Pihlsgård M, Elmståhl S, Legrand H, Nyman U, Christensson A. Combining cystatin C and creatinine yields a reliable glomerular filtration rate estimation in older adults in contrast to  $\beta$ -trace protein and  $\beta$ 2-microglobulin. *Nephron* 2017;137:29–37
9. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating risks and represcribing. *Am Fam Physician* 2019;100:32–38.
10. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:1185–1196.
11. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2016;16:535.e1–535.e12
12. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73: 759–770.
13. Agbabiaka TB, Wider B, Watson LK, Goodman C. Concurrent use of prescription drugs and herbal medicinal products in older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2017;34:891–905
14. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, Goodlin SJ, Maurer MS, Alexander KP, Rich MW, Tjia J; Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Deprescribing in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2584–2595.
15. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, Kos M. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1199–1208

16. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163–184.
17. 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: 674–694.
18. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf* 2019;10:2042098619829431.
19. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-drug interactions in elderly patients with potentially inappropriate medications in primary care, nursing home and hospital settings: a systematic review and a preliminary study. *Pharmaceutics* 2021;13:266.
20. Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, Thevelin S, Marien S, Dalleur O. Medication review and reconciliation in older adults. *Eur Geriatr Med* 2021;12:499–507.
21. Jadhav PR, Cook J, Sinha V, Zhao P, Rostami-Hodjegan A, Sahasrabudhe V, Stockbridge N, Powell JR. A proposal for scientific framework enabling specific population drug dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2016;55:1073–1078
22. Denholm R, Morris R, Payne R. Polypharmacy patterns in the last year of life in patients with dementia. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1583–1591.