

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Hradec Králové 2011

Alžběta Hubená

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Alžběta Hubená

Školitel: Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Název diplomové práce: Farmakoterapie ve stáří

Farmakoterapie ve stáří vyžaduje ucelený a zároveň individualizovaný přístup vzhledem k řadě specifických a komplikujících faktorů, které mohou měnit terapeutickou hodnotu léčiv podávaných ve vyšším věku. Při zvažování preskripce je nutné brát ohled na fyziologické, farmakokinetické a farmakodynamické změny provázející stárnutí stejně jako na častější výskyt nežádoucích účinků léčiv a možných interakcí při ne zřídka se vyskytující polymorbiditě a polyfarmakoterapii u seniorů. Rovněž snížená compliance z různých příčin, která je u geriatrických pacientů častější než u mladších generací, může stát za neúčinností farmakoterapie a/nebo za množstvím nežádoucích účinků léčiv. Farmakoterapie ve stáří by měla být moderní, jednoduchá, účelná a bezpečná, jedním slovem racionální. Klíčem k řešení se mohou stát i kritéria potenciálně vhodných a nevhodných léčiv ve stáří, která (průběžně aktualizovaná) proniknou do směrnic lékařů a farmaceutů a tím postupně do jejich každodenní praxe.

ABSTRACT

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove
Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Alzbeta Hubena

Supervisor: Prof. MUDr. Radomir Hrdina, CSc.

Title of diploma thesis: Pharmacotherapy in the elderly

Pharmacotherapy in the elderly requires a comprehensive and individualized approach also due to a number of specific and complicating factors that may alter the therapeutic value of drugs administered to the elderly. When considering the prescription it is necessary to take into account the physiological, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes accompanying aging, as well as the frequent occurrence of adverse drug effects and possible interactions with no rare polymorbidity and polypharmacy in the elderly. Also the reduced compliance from various causes, which is more common in geriatric patients than in younger people, may be a reason for the inefficiency of the pharmacotherapy and/or for a number of adverse drug effects. Pharmacotherapy in old age should be modern, simple, effective and safe, rational in a word. Use of a criteria of potentially appropriate and inappropriate medication in elderly (continually updated of course) can be a solution when entering the guidelines of physicians and pharmacists, who will gradually use this in their everyday practice.

*„Řešení problémů je o mnoho jednodušší, pokud o problémech smýšlíte jako o výzvách.
A vlastně byste se na ně takto měli dívat, protože jsou součástí života.“*

Donald J. Trump

OBSAH

| | |
|--|----|
| 1. Úvod..... | 8 |
| 2. Změny organismu ve stáří..... | 11 |
| 2.1 Změny jednotlivých tělesných systémů..... | 11 |
| 2.1.1 Nervový systém..... | 11 |
| 2.1.2 Kardiovaskulární systém..... | 12 |
| 2.1.3 Respirační systém..... | 13 |
| 2.1.4 Trávicí systém..... | 13 |
| 2.1.5 Vylučovací systém..... | 14 |
| 2.1.6 Pohybový systém..... | 15 |
| 2.1.7 Krvetvorný systém..... | 15 |
| 2.1.8 Imunitní systém..... | 16 |
| 2.1.9 Hormonální změny..... | 17 |
| 2.2 Farmakokinetické změny..... | 18 |
| 2.2.1 Absorpce..... | 18 |
| 2.2.2 Distribuce..... | 19 |
| 2.2.3 Metabolismus..... | 20 |
| 2.2.4 Exkrece..... | 24 |
| 2.3 Farmakodynamické změny..... | 25 |
| 3. Zvláštní aspekty gerontofarmakoterapie..... | 34 |
| 3.1 Polyfarmakoterapie a polypragmatie..... | 35 |
| 3.2 Nežádoucí účinky léčiv..... | 39 |
| 3.3 Interakce léčiv..... | 42 |
| 3.4 Potenciálně nevhodná léčiva ve stáří..... | 46 |
| 3.5 Chybná preskripce u seniorů..... | 54 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 3.6 Compliance..... | 55 |
| 4. Závěr..... | 58 |
| 5. Seznam použitých zkratk..... | 60 |
| 6. Seznam použité literatury..... | 61 |
| 7. Přílohy..... | 69 |

1. Úvod

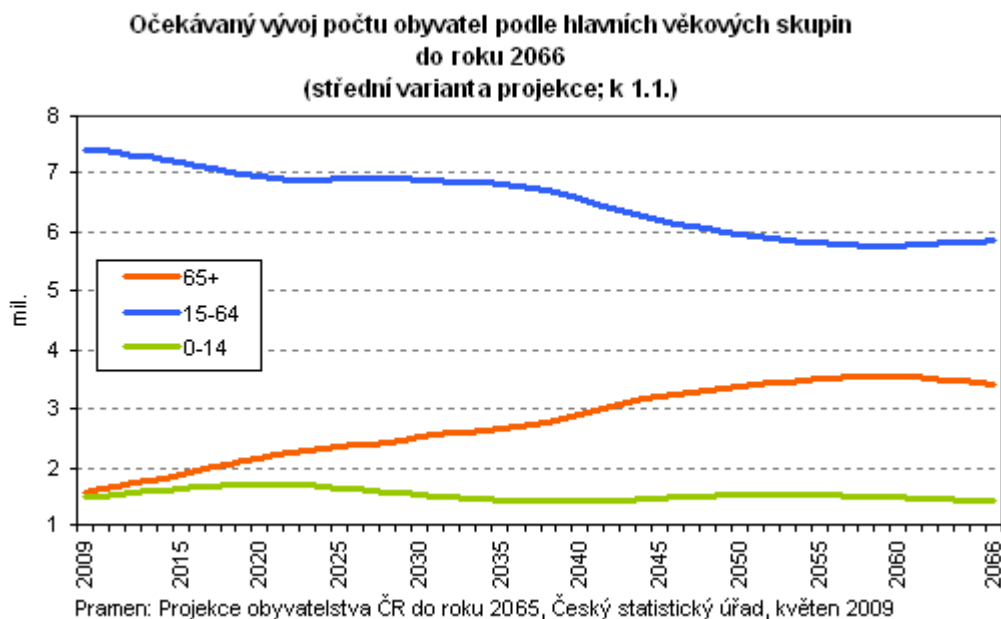
Stáří je přirozenou fází lidského života. Je to naprosto normální proces, který můžeme v přírodě pozorovat u všech živých organismů. Někdy bývá rychlejší, jindy zase pomalejší. Stárne ale všechno a stárneme všichni. Každá živá buňka je naprogramována tak, že jednoho dne zestárne a zpomalí své procesy. Dlouhověkost je dnes ukazatelem civilizovanosti země. Zvyšující se životní úroveň, současné možnosti medicíny a péče o vlastní zdraví jsou kreditem naší doby. S vyšším věkem se však objevují specifické zdravotní a sociální problémy (*Česká gerontologická a geriatrická společnost 2011-03-16*).

Z lékařského i demografického pohledu považujeme za stáří obvykle věk od 65 let. Vzhledem k tomu, že délka života se neustále prodlužuje, mj. i díky pokrokům v medicíně a zlepšujícímu se uvědomování si hodnoty vlastního zdraví a zvyšující se péči o něj, můžeme se v budoucnosti dočkat posunu této věkové hranice. Tzv. chronologický a biologický věk se však nemusí vždy plně shodovat. Stárnutí je proces, který probíhá individuálně, i když určité změny ve stáří lze zobecnit (viz kapitola Změny organismu ve stáří).

Podle statistik víme, že populace seniorů v České republice (ale i celosvětově) neustále roste. Dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR dochází již dlouhodobě k populačnímu stárnutí, které se však v roce 2009 ještě prohloubilo. Podíl dětí ve věku 0–14 let se sice mírně zvýšil na 14,2 % (nárůst o 0,1 %), avšak výrazněji vzrostl podíl seniorů 65letých a starších (o 0,3 %) na 15,2 % v roce 2009 oproti roku 2008. Index stáří, tj. počet osob ve věku 65 a více let na 100 dětí do 15 let dosáhl v roce 2009 hodnoty 107,0 (105,1 v roce 2008). Ke konci roku 2009 bylo v ČR 1 599 000 osob ve věku 65 a více let, tedy zhruba o 43 tisíc více než v roce 2008. Jejich věková struktura se však rovněž mění a roste zastoupení osob ve věku 85 let a více. V roce 2009 se tato skupina rozrostla o 9,3 tisíce osob, tedy o 7 %, na 146 tisíc seniorů. V důsledku poklesu intenzity úmrtnosti se u mužů prodloužila střední délka života na 74,2 let (74,0 v roce 2008), u žen se její hodnota nezměnila a dosahovala 80,1 let (Zdravotnická ročenka České republiky 2009, 2010). Při zachovaném vývoji by mělo zastoupení seniorů v České republice i nadále stoupat. Za necelých 20 let by dle prognóz Českého statistického úřadu měla seniorská populace čítat cca čtvrtinu celkové

populace u nás. Na obrázku 1 je znázorněna projekce počtu obyvatel v ČR dle věkových skupin až do roku 2066.

Iniciativa Spojených národů z roku 1999 (tento rok byl OSN prohlášen jako Mezinárodní rok seniorů) nabádá k přípravě zdravotních, sociálních a ekonomických systémů na demografické stárnutí populace. Skutečnost, že počet seniorů exponenciálně narůstá, se stává celosvětovým problémem (Fialová 2008).



Obr. 1. Projekce počtu obyvatel podle hlavních věkových skupin do roku 2066

Stáří neznamená automaticky sníženou kvalitu života, bezstarostné stáří by si jistě přál každý z nás. Ne vždy s sebou ale stáří nese jen pozitivní věci. Naopak, osoby se v tomto období života mohou častěji než v mladším věku setkat s výskytem chorob, často se sdružováním několika najednou probíhajících onemocnění, z nichž je velká většina chronického charakteru. Jednotlivé choroby si potom žádají patřičnou terapii, přičemž farmakoterapie zaujímá vedoucí postavení mezi nabízejícími se možnostmi léčby. Dokládá to i fakt, že v roce 2002 užívalo v ČR alespoň jeden lék více než 80 % seniorů (81,7 % mužů a 89,3 % žen ve věku 65–74 let, 83,9 % mužů a 95,5 % žen ve věku nad 75 let) (Fialová a Topinková 2004).

Věk je významným faktorem ovlivňujícím spotřebu léků. V ČR s věkem stoupá počet užívaných léků i náklady na ně. Seniori v současnosti spotřebují 35 % všech

užívaných léků. Český senior užívá průměrně 4-6 léků, hospitalizovaní senioři a nemocní v dlouhodobé péči 5-8 léků denně (Topinková a Červený 2010).

Z nástinu uvedených skutečností je patrné, že farmakoterapie ve stáří je již nyní výzvou. Nejen pro lékaře a lékárníky, ale například i pro výrobce léčiv, kteří budou s neustále se zvyšujícím počtem geriatrických pacientů nuceni stále více klinických hodnocení zaměřovat právě na tyto jedince. Již nyní jsou vytvořeny základní doporučené postupy pro lékaře, které se zabývají problematikou farmakoterapie ve stáří a na základě hodnocení expertů byly sestaveny koncepty léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Česká lékárnická komora v minulém roce vydala mj. doporučený postup pro poradenství u seniorů.

Ted' je na všech, kteří chtějí přispět ke zlepšení úrovně, racionalizaci farmakoterapie u starších nemocných, aby se se zvláštnostmi a specifiky geriatrických pacientů seznámili a začali tyto poznatky využívat v každodenní praxi.

2. Změny organismu ve stáří

V podstatě všechny orgánové systémy jsou ve stáří funkčně nebo fyzicky změněny. Změny se vyskytují fyziologicky, v nepřítomnosti nemoci (King SA 2011-03-20).

Změny probíhající v lidském těle, vedoucí ke stárnutí organismu, dělají farmakoterapii složitější. Jsou to změny na úrovni jednotlivých orgánových soustav, změny farmakokinetických a farmakodynamických parametrů a v neposlední řadě psychické změny provázející stáří a stárnutí, které mohou rovněž stát za ovlivněním odpovědi na příslušnou medikaci. Farmakokinetické a farmakodynamické parametry se mění již od rané dospělosti, avšak klinicky se neprojevují do věku 60 let a výše (Christensen 2010). Je nezbytné tyto změny (stejně jako změny související s chorobou, kterou pacient aktuálně trpí) respektovat, uvažujeme-li o farmakoterapii, abychom předešli poškození pacienta.

2.1 Změny jednotlivých tělesných systémů

2.1.1 Nervový systém

V mozkové tkáni jako celku dochází ke strukturálním a neurochemickým změnám v průběhu celého života jedince a autoři si dokonce kladou otázku, kdy je ukončen proces zrání mozku a kdy nastává etapa jeho stárnutí. Současné technické možnosti poskytují mnoho obrazů, jejichž přesná interpretace bude patrně možná teprve s odstupem času. Stárnutí vede ke změnám v distribuci šedé hmoty, dále k regionálním změnám, jejichž postupná analýza napomáhá objasnit vztah mezi kognitivními změnami a jejich morfolo gickým korelátem.

Změny v bílé hmotě mozkové jsou detekovány jako léze a dlouhou dobu byly považovány za změny pouze doprovázející vyšší věk bez většího klinického významu. Postupně však byla odhalena koincidence s hypertenzí, depresí, zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, močovou inkontinencí a kognitivními poruchami.

Z hlediska lokalizace jsou léze bílé hmoty nejčastěji nacházeny v okcipitální a temporální oblasti (Kubešová et al. 2005).

S rostoucím věkem klesá aktivita acetylcholintransferázy v některých oblastech mozkové kůry a limbického systému (Shetty a Woodhouse 2007).

Pravidelně přicházejí ve stáří rovněž sensorické poruchy (zhoršení zraku, sluchu i chuti), omezena je také tzv. propiocepce, ta část vnímání, která umožňuje identifikovat průběh a stav hybnosti. To vše způsobuje i u zdravých seniorů některá omezení, která je třeba pokud možno kompenzovat – brýle, sluchadla, lupá, opora při chůzi atd. Myšlení starších lidí může být pomalejší a může být přítomna tzv. benigní stařecká zapomnětlivost. To vše mohou být důsledky přirozené involuce centrálního nervového systému (Jurašková a Holmerová 2010).

2.1.2 Kardiovaskulární systém

Myokardiální buňka má limitované možnosti neutralizovat oxidační stres. Postupem času se kumuluje poškození mitochondriální DNA, a tím i enzymů dýchacího řetězce, důsledkem je narůstající porucha diastolické i systolické funkce komor. Z toho plyne celkové snížení minutového srdečního výdeje.

Ejekční frakce během cvičení stoupá stejně jako v mladším věku, rezerva ejekční frakce však s věkem klesá (Kubešová et al. 2005).

Dochází ke snížení průtoku krve prakticky všemi systémy a orgány. V srdci dochází k ubývání kardiomyocytů převodního aparátu. Důsledkem je pokles vnitřní srdeční frekvence, pokles tepové frekvence při zátěži (respektive zhoršení schopnosti adekvátně a potřebně reagovat na zátěž). U necvičících jedinců klesá maximální spotřeba kyslíku za každou dekádu o 8–10 %. Dochází k zániku buněk a jejich náhradě za vazivové intersticiium. Snižuje se tím poddajnost myokardu. Dochází ke změnám v arteriálním řečišti – ubývá elastinu a přibývá kolagenu ve stěně artérie, což způsobuje snížení pružnosti cévní stěny. V České republice je onemocnění kardiovaskulárního aparátu stejně jako v mnoha dalších vyspělých zemích Evropy jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu stoupají od 7. a 8. dekády spolu s poklesem HDL cholesterolu od vyššího věku (Jurašková a Holmerová 2010).

2.1.3 Respirační systém

Určité změny jsou podmíněny již prostým rozvojem tzv. stařeckého hrudníku vlivem osteoporózy skeletu, ochablosti mezižeberních svalů, bránice. To vše vede k poklesu inspiračního a expiračního tlaku a k poklesu vitální kapacity. Reakce na hypoxii i hyperkapnii jsou sníženy. Vlivem zmenšení množství a redukci pohyblivosti ciliárních buněk dochází ke zhoršení samočisticí schopnosti dýchacího systému (Jurašková a Holmerová 2010).

Stárnutí se dále projevuje změnami mechanických vlastností stěny hrudníku i vlastní plicní tkáně ve smyslu poklesu elasticity, nebylo však prokázáno zvýšení statické práce dýchacích svalů při nádechu, a to v klidu ani při zátěži. Naproti tomu k výdechu bylo potřeba vykonat víc práce než v mladším věku. Tento jev je vysvětlován redistribucí daného množství vykonané práce na více okolních tkáňových struktur (Chaunhaiyakul et al. 2004).

Infekce dýchacích cest jsou nejčastější příčinou úmrtí na infekční onemocnění u starších pacientů. Zvýšený výskyt respiračních infekcí u starších nemocných je podmíněn multifaktoriálně – v popředí stojí slábnoucí imunitní reakce a přítomnost dalších chorob podmiňujících mnohočetné orgánové dysfunkce. Podstatné jsou i sociální vlivy – nemocní v léčebnách dlouhodobě nemocných jsou podstatně častěji ohroženi závažnými recidivujícími respiračními infekcemi (Meyer 2004).

2.1.4 Trávicí systém

Fyziologické změny gastrointestinálního traktu začínají vlastně již ztrátou chrupu, tento fakt není stále dostatečně doceněn v praxi. Defektní chrup nebo nepadnoucí protéza vedou k poruše rozměňování potravy se všemi dalšími důsledky včetně malnutrice a neadekvátního zatížení ostatních částí traktu.

Se zvyšujícím se věkem dochází ke snížení množství slin, což opět zhoršuje zpracování stravy a způsobuje tím poruchu polykání. Na této poruše polykání se samozřejmě mohou uplatnit i jiné doprovodné faktory. Patří sem jednak vliv různých léků snižujících salivaci a zejména nedostatečný příjem tekutin vedoucí k hypohdrataci

organismu. „Obsah vody ve tkáních klesá celkově, navíc příjem tekutin je nižší vzhledem ke snížené citlivosti na žízeň“ (Grundmann 1999).

Ve stáří dále dochází fyziologicky ke snížení motility gastrointestinálních orgánů a sekrece žaludečních šťáv. Při poklesu sekrece žaludeční kyseliny stoupá pH žaludku. Dále dochází i ke změnám v oblasti střevních křků, redukci myenterického plexu, časté bakteriální dysbalanci. Rovněž žlučník a žlučovody ztrácejí elasticitu. Tonus, motilita, koncentrační i evakuační funkce je snížena, odtok žluči rovněž. Atrofie pankreatu se snížením exkretční a sekreční funkce, aktivity enzymů je často ve stáří příčinou průjemovitých stolic. Játra mají zmenšenou hmotnost a aktivitu mikrosomálních enzymů (Jurašková a Holmerová 2010). Zároveň je třeba počítat i se sníženým průtokem venou portae (Fialová 2008).

2.1.5 Vylučovací systém

V období mezi dvacátým a osmdesátým rokem života nastává postupný pokles renálních funkcí přibližně na 50 % původních hodnot. Obdobně se snižuje průtok krve ledvinami (Paxton 1981). Progresivně klesá funkce ledvin po 40. roce života. Tento pokles je spojen se změnami struktury ledvin (redukce počtu nefronů a zmenšení jejich velikosti). V souvislosti s věkem klesají paralelně s glomerulárními i tubulární funkce. Koncentrační schopnost se s věkem postupně snižuje (Moravčík 2009).

Vzhledem k poklesu sekrece antidiuretického hormonu může být ve stáří pozorován vyšší sklon k renálním ztrátám sodíku a k projevům hyponatrémie. I díky sklonům k hyponatrémii, jsou senioři více náchylní k hyperkalémii (Farmakoterapeutické informace 2006a).

2.1.6 Pohybový systém

Ve stáří dochází k úbytku jak svalové, tak kostní hmoty. Úbytek kostní hmoty často překročí hranici normy a vznikne osteoporóza. V důsledku toho jsou kosti lomivější, ochranná funkce svalového aparátu menší a dochází k častějším zlomeninám.

Za typické osteoporotické zlomeniny považujeme kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny distálního předloktí a zlomeniny proximálního femuru (zejména tzv. krčku stehenní kosti). Pod pojmem sarkopenie rozumíme úbytek svalové hmoty a v důsledku toho i svalové síly. V současné době jsou zkoumány mechanismy, které by mohly přispívat ke vzniku sarkopenie (Jurašková a Holmerová 2010).

Stárnutí chrupavky podmiňuje vývoj osteoartrózy jako nejčastější příčiny chronické bolesti a invalidity seniorů. Již dlouhou dobu je znám fakt, že tkáň chrupavky se vyznačuje jen pomalou obměnou a přitom je po celou dobu života vystavena mechanickému namáhání. V tkáni chrupavky se s postupujícím věkem hromadí konečné produkty glykace a v současné době je studován jejich podíl na vzniku vlastní osteoartrózy. I v této oblasti je zvažována role oxidačního stresu na urychlení stárnutí chondrocytu. Výsledkem je snížení až ztráta schopnosti chondrocytu a celé tkáně odolávat mechanickému zatížení. Osteoartróza je nazývána „Alzheimerovou chorobou kloubní chrupavky“. Další osvětlení mechanismů poškozujících chondrocyt může vést k uplatnění nových intervencí zpomalujících proces stárnutí chrupavky s hlavním cílem snížení výskytu osteoartrózy (Kubešová et al. 2005).

2.1.7 Krvetvorný systém

Ve vyšším věku je nutno očekávat snížení rezervy kostní dřevě, tedy limitovanou možnost reakce na nejrůznější vlivy – např. akutní krvácení nebo akutní infekce. U řady nemocných se s postupujícím věkem objevují necharakteristické změny v hemopoeze, o jejichž příčinách zatím nemáme přesnější představu, a které mohou vést k různým výkyvům parametrů periferního krevního obrazu i nálezu v kostní dřevě. U zdravých jedinců se ale změny krevního obrazu zdají být klinicky nevýznamné. (Kubešová et al. 2005).

Co se hemoglobinu týká, ve vyšším věku jeho hodnota klesá v přímém vztahu k pokročilosti stáří. Největší pokles nastává u mužů od 60 let věku (Moravčík 2009).

Ve vzájemném vztahu hemostáza – krvácení (hyperkoagulace – hypokoagulace) je v mladším věku rovnováha, zatímco ve vyšším věku se tendence výrazně přesouvá ve prospěch hyperkoagulace zvýšením aktivity prokoagulačních faktorů, při zachování nebo mírném snížení aktivity antikoagulačních vlivů. U starších nemocných je

hyperkoagulační stav dále podporován sníženým pocitem žízně, a tedy trvalou hypohydratací, a dlouhými epizodami imobilizace v rámci akutních zhoršení zdravotního stavu a následnou nutností dlouhodobé rekonvalescence (Becker 2011-03-21). Klinické důsledky znamenají poměrně vysoké riziko tromboembolické nemoci u starších nemocných, a tedy je nutné na možnost této komplikace myslet častěji. Důkazem pro toto tvrzení je poměr počtu plicních embolizací diagnostikovaných in vivo a později autopticky. In vivo je diagnostikována plicní embolizace pouze u desetiny nemocných z těch, u kterých je později embolizace diagnostikována autopticky. Tendence k hyperkoagulaci je nejen ve vyšším věku, ale ve všech věkových kategoriích výrazně potencována přítomností malignity, kdy se předpokládá prokoagulační aktivita nádorových mediátorů. Spontánní vznik trombózy by měl vždy vést alespoň k základnímu screeningu onkologického onemocnění (Kubešová et al. 2005).

2.1.8 Imunitní systém

Pro fyziologické změny imunitního systému, které lze identifikovat u starších lidí, se zavádí termín imunosenescence.

Funkce monocytů a granulocytů je ve stáří podstatným způsobem změněna. Nejvýraznější role je v této oblasti připisována leukocytárním adhezivním molekulám, které za běžných podmínek zprostředkovávají široké spektrum imunitních reakcí. Snížená exprese těchto molekul na povrchu granulocytů a monocytů se ve stáří může podílet na dysfunkci imunitního systému – snížená adhezivita vede k celkově snížené odpovědi na akutní zánětlivé podněty, a to může vysvětlovat zvýšenou citlivost starších nemocných k infekcím obecně (Kubešová et al. 2005).

Až překvapivě efektivní je imunitní systém osob, které se dožily vysokého věku 90–100 let. Zatím nelze doložit, zda je tento fakt příčinou nebo důsledkem dlouhověkosti. Z experimentu na zvířecích modelech vyplývá, že modulací imunitního systému lze prodlužovat věk i zvyšovat kvalitu života (Krejsek et al. 2005).

V populaci lymfocytů je ve starším věku možno detekovat rostoucí podíl T-lymfocytů s povrchovým antigenem CD-8, jejichž cytokiny mají supresivní efekt

na celkovou imunokompetenci i na homeostázu kostní dřeně. Nejkráhčí je z tohoto pohledu protivirová imunita.

Za jednu ze základních podmínek úspěšného stárnutí je považovaná schopnost remodelace imunitní odpovědi za stresových podmínek. Tato remodelace je zprostředkována v mladším věku kolísáním produkce interleukinu-6, ve vyšším věku je produkce tohoto cytokinu konstantní, což vede k poruchám uvolňování zinkových iontů z jejich bílkovinné vazby. Nízká dostupnost zinku potom negativně ovlivňuje tymickou i extratymickou složku imunitní reakce (Kubešová et al. 2005).

2.1.9 Hormonální změny

V oblasti hormonální dochází ke změnám jak u mužů, tak u žen. U mužů však nedochází k rychlejšímu hormonálnímu poklesu v určitém období jako u žen, ale jedná se o proces kontinuální. U většiny mužů mezi 30 - 70 lety dochází k pozvolnému poklesu testosteronu o 1,2 % za rok. Uvádí se však, že asi 20 % mužů nad 75 let má hladinu testosteronu v horním kvartilu hladin mladých mužů, což je zřejmě dáno i genetickou dispozicí. Dále dochází k poklesu dihydroepiandrosteronu, kterému se přisuzuje antikancerogenní, kardioprotektivní, osteoprotektivní a antidiabetogenní účinek. S věkem dochází ke snížení produkce růstového hormonu o cca 14 % za dekádu, což vede ke snížení celkové výkonnosti, svalové síly, snížení výkonnosti kardiovaskulárního aparátu, ale zřejmě i CNS a imunitního systému. Štítná žláza nezaznamenává větších změn v průběhu stárnutí. Příčinou thyreopatií jsou většinou autoimunitní procesy, a ty jsou projevem spíše patologie než fyziologických projevů. Normální stárnutí je provázeno poklesem hypofyzární sekrece TSH a snížením transformace tyroxinu dejodázami na trijodtyronin. U žen v postmenopauze dochází ke zvýšení hladiny FSH a LH. Tvorba estrogenů je velice nízká. Po menopauze dochází ke zvýšení hladiny testosteronu a tvorba hormonů v hilu a kortexu ovarií je minimalizována na androgeny a menší množství estrogenů a progesteronu. Je zajímavé, že ženy s normálním a nižším BMI mají nízkou produkci estrogenů v postmenopauze a nedochází ke stimulaci proliferace endometria a ženy s vyšším BMI mají produkci estrogenů v množství, které stimuluje k proliferaci endometria a znamená větší riziko karcinomu endometria. Tyto ženy však mívají menší klimakterické obtíže.

Po menopauze dochází vlivem výše uvedených hormonálních změn k poruchám metabolismu kostí ve smyslu urychlení a vzniku osteoporózy skeletu, postihující zejména trabekulární část kostí. V důsledku poklesu hladiny estrogenů dochází i ke změnám ve smyslu atrofie sliznic a kůže projevující se v oblasti vagíny a vulvy. Rovněž vzniká atrofie sliznic močového systému projevující se snížením uretrálního tlaku, což v kombinaci s povolením dna pánevního a poklesem dělohy vede často k inkontinenci (Jurašková a Holmerová 2010).

2.2 Farmakokinetické změny

2.2.1 Absorpce

Absorpce perorálních léčiv ve stáří je ovlivněna řadou změn v oblasti GIT. Dochází k nárůstu intragastrického pH (v důsledku celkově nižší sekrece žaludečních šťáv a snížené sekreci vodíkových iontů parietálními buňkami žaludečních žlázek), klesá prokrvení splachnické oblasti (uvádí se o 20 až 50 % mezi 40. a 80. rokem života), dochází ke zpomalení motility GIT a k prodloužení doby vyprazdňování žaludku. V důsledku atrofie slizničního povrchu se snižuje absorpční plocha pro pasivní transport léčiv až o jednu třetinu a klinicky významně klesá i počet přenašečů pro aktivní transport.

Vzhledem k časté polymorbiditě bývá absorpce ve vyšším věku negativně ovlivněna řadou patologických stavů, např. malabsorpcí, malnutricí, chronickou pankreatitidou, chirurgickými výkony v oblasti GIT, achlorhydrií apod. Nemalý význam mají i možné interakce se současně užívanými léčivy, např. prokinetiky, léčivy s anticholinergními nežádoucími účinky a léčivy s velkým absorpčním povrchem (pryskyřice, vláknina, antacida, carbo medicinalis aj.) (Shetty a Woodhouse 2007; Fialová a Topinková 2002; Mayersohn 1994).

Změny v celkové absorpci léčiv vstřebávajících se pasivní difúzí nejsou zaznamenávány (plocha pod křivkou koncentrace těchto léčiv zůstává nezměněna) (Mayersohn 1994). Absorpční fáze je ale u řady léčiv zpomalená nebo zrychlená. Rychlejší absorpce byla zaznamenána např. při podávání amitriptylinu, derivátů sulfonfylmočoviny, antihistaminik, hydrochlorothiazidu, imipraminu, metoprololu,

nitrofurantoinu, teofylinu a jeho derivátů. Naopak zpomalení absorpční fáze s opožděným nástupem účinku bylo pozorováno při podávání penicilinů, cefalexinu, cimetidinu, digoxinu, doxycyklinu, erytromycinu, levodopy, kyseliny acetylsalicylové, sulfonamidů, furosemidu a fenylobutazonu (Shetty a Woodhouse 2007; Fialová 2008). Aktivní transport látek (kalcia, vitamínu D, glukózy a dalších monosacharidů) významně klesá. U některých retardovaných přípravků se může měnit – vzhledem ke změnám v oblasti GIT – také farmakokinetika lékové formy. Např. u nifedipinu SR bylo popsáno významné prodloužení účinku léčiva u pacientů, kteří retardovanou formu užívali po jídle (Fialová 2008).

2.2.2 Distribuce

Změny distribuce léčiv ve stáří souvisí jednak se změnou procentuálního zastoupení celkové tělesné vody, tukové a svalové tkáně, jednak se změnami plazmatické koncentrace vazebných proteinů a změnami na úrovni kardiovaskulárního systému.

S rostoucím věkem se zvyšuje podíl tukové tkáně (procento celkového tělesného tuku narůstá u mužů mezi 18. a 35. rokem života z 18 % na 36 % a u žen z 33 % na 48 %). Klesá celková tělesná voda intra- i extracelulární (uvádí se pokles o 15 % mezi 20. a 80. rokem života).

Distribuční objem hydrofilních léčiv, přednostně distribuovaných ve vodě nebo svalové tkáni, se ve stáří snižuje. Pokles zdánlivého distribučního objemu byl u seniorů pozorován např. při podávání lithia, digoxinu, cimetidinu, gentamicinu, chinidinu, tolbutamidu a methotrexátu. V souvislosti se snížením procenta svalové tkáně se může snáze projevit toxicita statinů.

U lipofilních léčiv se distribuční objem ve stáří zvyšuje a roste nebezpečí kumulace a významného prodloužení biologického poločasu těchto léčiv (např. tricyklických antidepresiv, neuroleptik, benzodiazepinů, některých beta-blokátorů). Kupř. plazmatický poločas diazepamu a chlordiazepoxidu u seniorů narůstá až na 200 hodin v souvislosti s poklesem renální clearance a zvětšením distribučního objemu.

Je pozorován pokles minutového srdečního výdeje, po 30. roce života průměrně o 1 % za rok, u řady nemocných jsou tyto změny provázány zvýšením periferní cévní

rezistence a poklesem renálního a hepatálního prokrvení (Fialová 2008). Pozor mj. na dodržování kontraindikací metforminu.

Signifikantní změny koncentrací plazmatických bílkovin mohou snížit koncentraci vázaného léčiva (inaktivní forma) a zvýšit koncentraci nevázaného. Množství aktivní, tzv. volné formy, určí výsledný účinek daného léčiva. Změny koncentrací plazmatických bílkovin tedy mohou významně ovlivnit i toxický účinek léčiv, která jsou na transportní bílkoviny silně vázána nebo mají úzké terapeutické rozmezí. Množství plazmatických bílkovin je ovlivněno více faktory. U starších pacientů se častěji setkáváme s hypoalbuminemií danou především malnutricí a malabsorpcí, dále též nižší funkční syntetickou kapacitou jater a častějšími ztrátami proteinů ledvinami. Hypoalbuminémie zvyšuje volnou frakci léčiv a tím i účinnost léčiv, které se váží na albumin (zejména léčiva kyselého charakteru jako nesteroidní antirevmatika, cimetidin, warfarin, furosemid, glibenklamid, kyselina valproová, sulfonamidy, teofylin, digoxin atd.). Závěry publikovaných studií se ve výsledcích velmi liší a uvádějí pokles plazmatických hladin albuminu od 4,2 % až do 20 % mezi 20. a 80. rokem života (Shetty a Woodhouse 2007; Fialová 2008).

Při chronických zánětech, infekcích, nádorových onemocněních, tolik častých ve stáří, se zvyšuje koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu a tím se snižuje volná frakce léčiv, jež se váží na tuto bílkovinu akutní fáze. Ten má sice mnohem nižší koncentraci než albumin, ale více jak 100 léků různé struktury se na něj váže. Především pro zásadité léky je hlavním vazebným proteinem plazmy. Mezi taková léčiva řadíme např. lidokain, propranolol, chinidin, tricyklická antidepresiva aj., tyto změny však nejsou klinicky významné (Adámek et al. 2008; Israili a Dayton 2001; Shetty a Woodhouse 2007; Fialová 2008).

2.2.3 Metabolismus

Změny na úrovni biotransformace ve stáří souvisí zejména s atrofií jaterní tkáně, snížením průtoku krve venou portae a poklesem aktivity některých biotransformačních enzymů. Uvádí se, že průtok krve venou portae klesá mezi 25. – 26. rokem života o 20 až 45 % a v souvislosti s tím dochází ke klinicky významnému snížení hepatální clearance u léčiv s vysokým first-pass efektem (např. beta-blokátorů, blokátorů

kalciových kanálů, triazolamu, midazolamu, morfinu, omeprazolu, zolpidemu, lovastatinu, simvastatinu a dalších). Biologická dostupnost léčiv s vysokým first-pass efektem může být tedy u seniorů vyšší o 30 až 50 %. Při podání neredukované dávky lze tak u těchto léčiv zaznamenat vyšší plazmatické koncentrace i bez vlivu enzymatické inhibice. Inhibice však může prohloubit „biotransformační deficit“ a přispět k dalšímu nárůstu plazmatické hladiny (např. u verapamilu, některých statinů, lipofilních beta-blokátorů, apod.).

Ve stáří je negativně ovlivněna zejména 1. fáze biotransformace léčiv. Byla nalezena snížená aktivita demetylačních enzymů, které se významně podílejí např. na metabolické přeměně diazepamu a amitriptylinu. Aktivita izoformy CYP450 3A4 mírně klesá u starších žen (nad 65 let) a celkově se snižuje biotransformační rychlost v důsledku již zmíněného poklesu průtoku krve venou portae a v důsledku nižšího oxyličení jaterního parenchymu (Fialová a Topinková 2002). V tabulce 1 jsou uvedena léčiva a aktivní metabolity léčiv, jejichž biotransformace může být ve stáří snížena.

Na izoenzymy CYP450 působí inhibičně mnohé cytokiny produkované při chronických zánětech (interleukin-1, interleukin-6, interferon- γ a tumor nekrotizující faktor- α). Při chronickém stresu, malnutrici a hypovitaminózách (zejména deficitu vitamínu C) byla pozorována také nižší aktivita enzymů CYP450 (Park 1996).

Enzymy 2. fáze biotransformace nebývají procesem stárnutí významně ovlivněny. Z tohoto důvodu např. oxazepam a lorazepam představují pro většinu seniorů vhodnější alternativy léčby než alprazolam, triazolam a diazepam, jejichž plazmatické hladiny závisí na biotransformační aktivitě CYP3A4. Z enzymů 2. fáze metabolismu je dokumentována pouze nižší aktivita glukuronyltransferázy u velmi starých seniorů (nad 85 let věku). U těchto velmi starých pacientů může být zaznamenána snížená hepatální clearance oxazepamu, který je přednostně metabolizován tímto enzymem (Fialová 2008)

Řada metabolických interakcí byla hlášena především při kombinaci léčiv, z nichž jedno je významným substrátem a druhé významným inhibitorem stejné izoformy. Příkladem může být častější výskyt sedativních a anticholinergních nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (amitriptylinu, imipraminu – substrátů CYP2D6) při podávání s cimetidinem, fluoxetinem, klasickými neuroleptiky, apod. (tj. významnými inhibitory CYP2D6). Dalším příkladem může být prodloužení eliminace diazepam (substrátu CYP2C) a přetrvávající denní sedace, pády a kognitivní dysfunkce u uživatelů tohoto léčiva při kombinaci s inhibitory CYP2C (např.

fluoxetinem) (Fialová et al. 2006). Zjednodušený pohled na metabolické interakce proto varuje před vzájemnými dvojkombinacemi léčiv, z nichž jedno je substrátem a druhé inhibítorem stejného izoenzymu. Jedná se však o zkrácený přístup, jenž platí pouze při kombinacích léčiv významně odbourávaných jednou metabolickou cestou a silně inhibujících stejný izoenzym.

K předvídání klinického významu většiny metabolických interakcí tento postup nestačí. Ne všechny interakce, které z preskripčních programů nebo souhrnných tabulek substrátů a inhibitorů hodnotíme jako potenciálně rizikové, se projeví s klinickou významností. Význam metabolické interakce určuje více faktorů než jen pouhá kombinace substrátu a inhibitoru (Herman 1999).

Léčiva zpravidla nejsou metabolizována pouze jedinou metabolickou cestou, ale více cestami, z nichž jedna může být hlavní a další alternativní (substrát využívá alternativní cesty např. při zablokování hlavní eliminační cesty). Léčiva mohou kompetitivně či nekompetitivně inhibovat jednu i více metabolických cest a soupeřit o přednost a rychlost metabolizace na izoenzymech CYP450. Při podávání více než dvou metabolicky aktivních látek tak zpravidla dochází k mnohočetným interakcím.

Vyšší pravděpodobnost ke klinicky významné interakci je u substrátů významně odbourávaných jednou nebo menším množstvím metabolických cest s malou výkonností. Příkladem může být metoprolol, který je biotransformován pouze cestou CYP2D6 s omezenou biotransformační kapacitou a vstupuje do klinicky významných interakcí s léčivy metabolizovanými nebo inhibujícími tuto metabolickou cestu (Fialová et al. 2006).. Dále lovastatin a simvastatin, kde je odbouráno více jak 80 % podané dávky CYP3A4 izoformou. Naopak nižší pravděpodobnost klinicky významných interakcí nastává u substrátů, které bývají metabolizovány v malé míře (např. pravastatin) (Herman 1999; Shapiro a Shear 1999).

Pokud při inhibici určitého izoenzymu dojde k nárůstu plazmatické koncentrace jiného léčiva, ale hodnoty koncentrace se stále pohybují v terapeutickém rozmezí, interakce se klinicky neprojeví. Řada léčiv má tzv. „široké terapeutické okno“ - tzn., že terapie těmito léčivy je bezpečná i při značném zvýšení plazmatické koncentrace (např. penicilinová antibiotika). Naopak rizikový je nárůst plazmatické hladiny u léčiv s nízkým terapeutickým indexem (warfarin, tricyklická antidepresiva, antiarytmika, digoxin, teofylin atd.). U těchto léčiv může vést i mírné zvýšení plazmatické hladiny ke klinicky závažným důsledkům a volba lékového režimu bez významných interakcí je v tomto případě důležitá.

I různé potraviny a doplňky stravy mohou významně ovlivňovat klinický projev metabolických interakcí nebo je samy navozovat – např. grapefruitová šťáva je velmi silným inhibitorem izoenzymů CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 a P-glykoproteinů. Třezalka tečkovaná indukuje izoenzymy CYP3A4, CYP1A2 i P-glykoproteinové transportéry. Vysoký obsah tuků v potravě navozuje indukci metabolické cesty CYP2E1; grilované a uzené maso, kouření a kofein indukují při chronické expozici izoenzymy CYP1A2 a CYP2E1 (Fialová et al. 2006).

Řada léčiv naopak navozuje významnou indukci metabolických enzymů, což vede zpravidla k neúčinnosti substrátů daných metabolických cest (v případě, že metabolit léčiva je netoxický a inaktivní). Pokud mají metabolity větší účinek než mateřská látka, může dojít při enzymatické indukci k projevům zvýšeného farmakologického účinku a eventuálně až k intoxikaci (např. kombinace paracetamolu a alkoholu při pravidelné konzumaci, karbamazepinu a kyseliny valproové). V klinické praxi zejména v lékových skupinách antiepileptik a antituberkulotik nacházíme účinné látky s významným indukčním potenciálem (např. fenytoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, rifampicin, isoniazid a další) (Květina a Grundmann 2003).

Tab. 1. Léčiva a aktivní metabolity léčiv, jejichž biotransformace může být ve stáří snížena - v závorce je uveden klíčový metabolický enzym/y, jehož biotransformační aktivita klesá vlivem procesů stárnutí (Fialová 2008; Fialová a Topinková 2002; Solai et al. 2001)

| <i>Kardiovaskulární léčiva</i> | <i>Psychofarmaka</i> | <i>Jiná léčiva</i> |
|---------------------------------------|--|------------------------------------|
| amlodipin (CYP3A4) | alprazolam (CYP3A4) | omeprazol (CYP2C19/3A4) |
| betaxolol (?) | diazepam (CYP2CA9/3A4) | cyclosporin (CYP3A4) |
| diltiazem (CYP3A4) | haloperidol (ketonreduktáza) | indometacin (CYP2C9) |
| felodipin (CYP3A4) | chlordiazepoxid (?) | diklofenak |
| isradipin (CYP3A4) | imipramin (CYP1A2/2D6/3A4) | fentanyl (CYP3A4) |
| labetalol (glukuronyltransferáza) | midazolam (CYP3A4) | teofylin (CYP1A2) |
| metoprolol (CYP2D6) | nordiazepam (CYP3A4/2C19) | ketoprofen (glukuronyltransferáza) |
| nifedipin(CYP3A4) | trazodon (CYP2D6/3A4) | klaritromycin (CYP3A4) |
| pentoxifylin (ketonreduktáza) | triazolam (CYP2D6/3A4) | granisetron (CYP3A4) |
| R-warfarin (CYP1A2/3A4) | valproová kyselina (glukuronyltransferáza) | lidokain (CYP3A4) |

| <i>Kardiovaskulární léčiva</i> | <i>Psychofarmaka</i> | <i>Jiná léčiva</i> |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| S-propranolol (CYP1A2/2D6) | zolpidem (CYP3A4/1A2) | chinidin (CYP3A4) |
| verapamil (CYP3A4) | paroxetin (CYP2C19/2C9) | difenhydramin (?) |
| simvastatin (CYP3A4) | fluoxetin (CYP2C19/3A4) | |
| lovastatin (CYP3A4) | norfluoxetin (CYP2D6) | |
| | fluvoxamin (CYP3A4/2C19/2C9/1A2) | |

2.2.4 Exkrece

Pokles renální exkrece ve stáří je klinicky významnou změnou pro léčiva a jejich metabolity přednostně vylučované ledvinami. U těchto léčiv je nutné snížení jejich dávek či větší opatrnost při jejich podávání s ohledem na výsledky renálních funkcí. Přehled léčiv s významnou složkou renální exkrece je uveden v tabulce 2. Pokles exkrece souvisí se změnami morfologie i fyziologie ledvin.

S rostoucím věkem klesá počet funkčních glomerulů. Od 30. roku života dochází k lineárnímu poklesu glomerulární filtrace, která v 80 letech dosahuje 35-50 % hodnoty obvyklé u mladých zdravých osob. Klesá také aktivní tubulární sekrece a reabsorpce a snižuje se schopnost renálních buněk zajišťovat zpětnou retenci sodíku (Fialová 2008).

K léčivům, jejichž clearance bývá u seniorů významně snížena, patří např. digoxin, cimetidin, aminoglykosidová antibiotika, lithium a 9-hydroxy metabolit risperidonu. Tento metabolit působí jako antagonist dopaminu a při porušené funkci ledvin může jeho kumulace vést k extrapyramidovým reakcím, ačkoliv je risperidon jinak bezpečným a účinným neuroleptikem (Topinková a Ficková 2002).

Tab. 2. Léčiva (popř. aktivní metabolity - *) se signifikantní renální složkou exkrece, jejichž clearance ve stáří může být významně snížena (Fialová 2008)

| <i>Kardiovaskulární léčiva</i> | <i>Antibiotika, antivirotika, antimykotika, antituberkolotika</i> | <i>GIT léčiva, antidiabetika</i> | <i>Ostatní léčiva</i> |
|---------------------------------------|--|---|------------------------------|
| acebutolol | acyclovir | cimetidin | alopurinol* |
| amilorid | aminoglykosidy | famotidin | baklofen |
| atenolol | ciprofloxacin | metformin | gabapentin |
| bisoprolol | ethambutol | ranitidin | jodid draselný |
| captopril | famciklovir* | | lithium |
| clonidin | flukonazol | | methotrexát |
| digoxin | flucytosin | | natrium fluoratum |
| disopyramid* | ganciclovir | | pamidronat |
| enalapril* | lomefloxacin | | prokainamid* |
| fosinopril | nitrofurantoin | | pyridostigmin |
| hydrochlorothiazid | norfloxacin | | risperidon* |
| lisinopril | ofloxacin | | amantadin |
| nadolol | tetracyklin | | |
| pindolol | vankomycin | | |
| quinalapril* | | | |
| ramipril* | | | |
| sotalol | | | |
| triamteren* | | | |

2.3 Farmakodynamické změny

O farmakodynamických změnách provázejících stárnutí existuje mnohem méně dokladů než o změnách farmakokinetických z důvodu řady etických a technických problémů spojených s jejich měřením.

S rostoucím věkem dochází ke zhoršení homeostatických mechanismů regulujících např. termoregulaci, oběhovou reakci na ortostázu, integritu kognitivních funkcí, funkci hladkých svalů a kontrolu posturálních reflexů. Tyto změny zvláště ve spojení s polymorbiditou vedou ke zvýšenému riziku nežádoucích a neočekávaných reakcí na léčiva.

K farmakodynamickým změnám ve stáří patří také změny citlivosti a počtu receptorů pro specifický účinek léčiv a pravděpodobně i změny přenosu signálu na postreceptorové úrovni (Fialová 2008; Topinková a Červený 2010).

Souvislost farmakodynamických změn ve stáří s ortostatickou hypotenzí

Řada studií u geriatrických pacientů upozorňuje na vysokou incidenci ortostatické hypotenze a pádů.

Ve vyšším věku se snižuje citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblasti oblouku aorty a klesá schopnost reagovat reflexní tachykardií na náhlou vasodilataci periferie. Klinicky významná je také nižší citlivost beta-receptorů myokardu na účinek katecholaminů, zejména v důsledku poklesu počtu vysoce afinitních míst pro vazbu katecholaminů na těchto receptorech. Nedochozí však ke snížení celkového počtu beta-receptorů, ani ke snížení jejich schopnosti „up“ a „down“ regulace.

Projevy ortostatické hypotenze potencuje řada léčiv, zejména léčiva s vasodilatačními účinky (nitráty, prazosin), s centrálně sympatolytickými účinky (např. centrální antihypertenziva methyldopa, reserpin, guanetidin), klasická neuroleptika (např. fenothiaziny), tricyklická antidepresiva, diuretika (navozují hypovolémii), beta-blokátory (blokují odpověď sympatiku na vasodilataci periferie), léčiva snižující činnost sympatiku na centrální úrovni (např. barbituráty, benzodiazepiny, některá antihistaminika, morfin), antiparkinsonika jako levodopa a bromokryptin a mj. také alkohol.

Sklon k ortostatické hypotenzii u seniorů může být podmíněn i řadou fyziologických a patologických změn v oblasti CNS vedoucích ke zhoršené schopnosti autoregulace průtoku krve mozkovou tkání, snížené perfúzi CNS a k hypoxémii (Shetty a Woodhouse 2007; Fialová 2008).

Souvislost farmakodynamických změn s častějším výskytem pádů u seniorů

Změny homeostatických rezerv a kardiovaskulárního a centrálního nervového systému a častější výskyt ortostatické hypotenze přispívá spolu s dalšími farmakodynamickými změnami k vysoké prevalenci pádů u seniorů.

Pády ve stáří jsou jedním z typických komplexních geriatrických symptomů a signalizují přítomnost často mnohočetné orgánové patologie. Jsou nespecifickým příznakem řady onemocnění. Jejich příčiny jsou mnohočetné a důsledky často velmi vážné. Vysoký věk a jej doprovázející polymorbidita a polypragmázie zvyšují riziko pádů (Topinková a Klán 2003).

Podle Topinkové a Klána (2003) utrpí v průběhu kalendářního roku téměř 20 % doma žijících osob nad 65 let pád. Dle Walkera et al. (2005) je to dokonce až 40 %. Tito autoři se shodují na tom, že incidence pádů je mnohem vyšší u hospitalizovaných osob a osob v ošetrovatelských ústavech. Incidence pádů narůstá s věkem, polymorbiditou a významně i s polypragmazií (Topinková a Klán 2003).

Vyšší výskyt – okolo 40 % - je popisován u seniorů užívajících sedativní psychofarmaka (např. dlouhodobě působící benzodiazepiny), při výskytu chronického srdečního selhávání nebo při indikaci diuretické léčby (Sgadari et al. 2000; Fialová 2008).

U seniorů byla popsána vyšší citlivost k sedativním účinkům léčiv, která se často projevuje psychomotorickým útlumem již při podání obvyklých terapeutických dávek, např. při terapii morfinem, pentazocinem a benzodiazepiny. Nejsou však zatím prokázány věkem podmíněné změny receptorových míst vysvětlující tuto vyšší citlivost seniorů k sedativním účinkům léčiv (Shetty a Woodhouse 2007).

Souvislost farmakodynamických změn s poklesem kognitivních funkcí a behaviorálními změnami ve stáří

Uvádí se, že až 30 % všech polékových reakcí u osob nad 65 let věku se projevuje centrálními nežádoucími účinky (Fialová 2008). Proces stárnutí provází řada strukturálních a neurochemických změn v oblasti CNS, které přispívají k častému výskytu centrálních nežádoucích účinků léčiv u seniorů.

S rostoucím věkem klesá počet cholinergních neuronů (především v oblasti neokortexu a hipokampu) a klesá aktivita acetylcholintransferázy v některých oblastech mozkové kůry a limbického systému. Snižuje se citlivost centrálních muskarinových receptorů k účinku acetylcholinu a dochází tak k narušení rovnováhy inhibičních a excitačních neuronů (Shetty a Woodhouse 2007).

Pokles cholinergní transmise ve stáří má vliv zejména na integritu kognitivních funkcí. Cholinergní deficit (provázen často změnami i dalších neurotransmiterových systémů) je spojován s poklesem kognitivních funkcí, rozvojem demence a s náhlými stavy zmatenosti a deliria, se kterými se setkáváme u starých nemocných.

Zejména léčiva s anticholinergními nežádoucími účinky, (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, klasická neuroleptika a další) mohou navodit tyto ve stáří časté nežádoucí reakce. Také u řady běžně předepisovaných léčiv byla zaznamenána

schopnost indukovat u seniorů stavy zmatenosti, demence a deliria, např. u digoxinu, dopaminergních látek, H₂-blokátorů (cimetidinu a ranitidinu), cefalexinu, cefuroximu, gentamicinu, fluorochinolonů, metronidazolu a dalších (viz tabulka 3) (Shetty a Woodhouse 2007; Fialová a Topinková 2002). Léčiv s anticholinergními vlastnostmi je více než 600 (Cancelli 2008). Při porovnání anticholinergní aktivity vybraných léčiv s aktivitou atropinu (100 %) byla u uvedených látek zaznamenána různě silná anticholinergní aktivita (viz obrázek 2).

Až u 11 % starých pacientů dochází ke zhoršení kognitivních funkcí ve vztahu k nežádoucím účinkům podávaných léků. Přitom riziko značně roste s počtem užívaných léků (Fialová 2008). Bohužel seniorů, kteří užívají tato léčiva, je stále mnoho. Dle Cancelliho et al. (2008) užívá taková léčiva téměř 28 % geriatrických pacientů starších 80 let (viz tabulka 4).

Tab. 3. Léčiva, která mohou navozovat kognitivní dysfunkci, zmatenost, delirium (Fialová 2008; Cancelli 2008)

| <i>Léková skupina</i> | <i>Léčiva schopná navodit zmatenost a delirium u seniorů</i> |
|--------------------------------|---|
| Antiparkinsonika | levodopa, carbidopa, amantadin, biperiden |
| Antiepileptika | fenytoin, karbamazepin, kys. valproová |
| Analgetika | opioidy, tramadol, indometacin |
| Antibiotika | cefalosporiny (cefuroxim, cefalexin), gentamicin, fluorochinolony, metronidazol |
| Antihistaminika | dimetinden, orfenadrin |
| Antihypertenziva | klonidin, reserpin, metyldopa, dihydralazin, isosorbid-dinitrát, některé beta-blokátory (metoprolol, timolol, atenolol) |
| Další KVS léčiva | digoxin, atropin, nifedipin, furosemid, warfarin |
| H₂-blokátory | cimetidin, ranitidin |
| Spasmolytika | skopolamin, papaverin a jeho deriváty, oxybutinin, propiverin, trospium, otilonium, propantelin |
| Psychofarmaka | tricyklická antidepresiva, lithium, neuroleptika, benzodiazepiny, barbituráty, chloralhydrát, chlordiazepoxid, paroxetin, olanzapin |
| Další léčiva | teofylin, metoklopramid, perorální antidiabetika, kortikosteroidy |

Tab. 4 Užívání léčiv s nežádoucími anticholinergními účinky u jednotlivých věkových skupin geriatrických nemocných (Cancelli 2008)

| <i>Věková skupina (roky)</i> | <i>Procento osob ze skupiny užívajících léčiva s nežádoucím anticholinergním efektem</i> |
|------------------------------|--|
| 65 - 69 | 13,0 |
| 70 - 74 | 15,9 |
| 75 - 79 | 25,7 |
| 80+ | 27,4 |



Obr. 2. Anticholinergní aktivita vybraných léčiv často předepisovaných seniorům ve srovnání s anticholinergní aktivitou atropinu (100 %) (Fialová a Topinková 2002)

Další vybrané farmakodynamické změny a jejich důsledky

K dalším farmakodynamickým změnám na úrovni CNS patří pokles dopaminergních D₂-receptorů ve striatu a vyšší citlivost seniorů k parkinsonským nežádoucím účinkům klasických neuroleptik a dalších antagonistů D₂-receptorů (např. metoklopramidu a 9-hydroxy metabolitu risperidonu) (Shetty a Woodhouse 2007).

S rostoucím věkem dochází též ke zhoršení termoregulačních mechanismů s rizikem hypotermie, často v souvislosti s užíváním léků se sedativními, vasodilatačními a myorelaxačními účinky (např. fenothiazinů, benzodiazepinů, tricyklických antidepresiv, opioidů, alkoholu a centrálních myorelaxancií).

Snížená motilita a tonus GIT a pokles tonu hladkého svalstva přispívají k vyšší prevalenci anticholinergních nežádoucích účinků na úrovni gastrointestinálního a genitourinárního traktu, zejména zácpy až ileózních stavů, retence moči a inkontinence (Fialová 2008).

Na receptorové úrovni byla pozorována vyšší citlivost cílových míst pro digoxin a warfarin v souvislosti s procesy stárnutí organismu (Shetty a Woodhouse 2007). Naopak se objevuje snížená citlivost cílových míst pro furosemid a dopamin a snížení odpovědi na účinek fenterolu u zdravých seniorů, nikoliv však u pacientů s CHOPN a bronchiálním astmatem (Fialová a Topinková 2002).

Receptorové změny a změny senzitivity cílových míst na působení některých léčiv uvádí tabulka 5.

Klinické problémy ve stáří a jejich souvislost se změnami provázejícími stárnutí a s polékovými reakcemi shrnuje tabulka 6.

Tab. 5 Receptorové změny a změny senzitivity cílových míst na působení léčiv (Fialová 2008)

| Léčivo | Změna receptorů/cílových míst | Důsledek |
|------------------------------------|---|--|
| warfarin, heparin | zvýšená citlivost na farmakodynamický účinek, nižší syntéza koagulačních faktorů | vyšší riziko krvácivých komplikací |
| digoxin | vyšší senzitivita Na ⁺ /K ⁺ pumpy | toxické projevy u seniorů zaznamenány již při terapeutických koncentracích pro střední věk |
| benzodiazepiny, morfin, pentazocin | vyšší citlivost k sedativním účinkům | riziko psychomotorického útlumu a sedace |
| tolbutamid, glibenklamid | neznámé | snížená účinnost ve stáří |
| beta-blokátory | snížená odpověď beta-receptorů | snížená účinnost ve stáří |
| fenoterol | snížená odpověď na účinek fenoterolu u zdravých seniorů (nikoli u pacientů s CHOPN či astmatem) | bez klinických důsledků |
| furosemid a dopamin | snížená odpověď renálních buněk na účinek těchto léčiv | účinnost až při vyšších dávkách |

Tab. 6 Klinické problémy ve stáří a jejich souvislost se změnami provázejícími stárnutí a s polékovými reakcemi – shrnutí (Topinková a Červený 2010; Fialová a Topinková 2002)

| Klinický problém u seniorů | Změny provázející stárnutí | Léčiva s negativním vlivem |
|--|---|---|
| ortostatická hypotenze | snížená citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty, snížená citlivost beta-receptorů myokardu, omezená schopnost reflexní tachykardie jako reakce na vasodilataci periferie, pokles prokrvení CNS | centrální antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiazinová neuroleptika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna |
| posturální nestabilita, riziko pádů a zlomenin | sklon k ortostatické hypotenzi, snížená propriocepce a posturální stabilita, snížený tonus kosterního svalstva | centrální antihypertenziva, diuretika, myorelaxancia, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiazinová neuroleptika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna |

| <i>Klinický problém u seniorů</i> | <i>Změny provázející stárnutí</i> | <i>Léčiva s negativním vlivem</i> |
|--|---|--|
| pseudoparkinsonismus, riziko tarditivní dyskineze | pokles dopaminových D ₂ -receptorů ve striatu, vyšší frekvence korektivních dynamických pohybů | metoklopramid, klasická neuroleptika, haloperidol, 9-hydroxy metabolit risperidonu |
| poruchy chování, pokles kognitivních funkcí, akutní stavy zmatenosti | strukturální a neurochemické změny v oblasti CNS, pokles aktivity acetylcholintransferázy, snížená citlivost receptorů pro acetylcholin, zvýšená citlivost k centrálním anticholinergním účinkům, vyšší propustnost hematoencefalické bariéry | centrální sympatolytika, tricyklická antidepresiva, neuroleptika, barbituráty, benzodiazepiny, analgetika-anodyna, antiparkinsonika (levodopa, bromokriptin), spasmolytika, antihistaminika, H ₂ -blokátory, indometacin, metoklopramid, teofylin, některá antibiotika, digoxin |
| zácpa až ileózní stavy | snížený tonus hladkého svalstva, pokles gastrointestinální motility, vyšší citlivost k anticholinergním nežádoucím účinkům | analgetika-anodyna, tricyklická antidepresiva, antihistaminika, spasmolytika |
| močová inkontinence/retence | snížený tonus hladkého svalstva, vyšší citlivost k anticholinergním nežádoucím účinkům | diuretika, zejména kličková (zvýšení diurézy), léčiva s anticholinergním účinkem (retence moči) |
| vyšší riziko hypotermie | zhoršení termoregulačních mechanismů | sedativa a hypnotika, neuroleptika, vasodilatancia a myorelaxancia |
| riziko hyponatrémie, sklon k dehydrataci | snížená schopnost renálních buněk zpětně resorbovat sodík, snížený pocit žízně | SSRI |
| sklon k erektilní dysfunkci, gynekomastii | pokles produkce pohlavních hormonů | alfa ₁ -sympatolytika, sedativa, genitourinární spasmolytika, digoxin, spironolakton |

Všechny výše uvedené změny farmakokinetiky a farmakodynamiky predisponují seniory k častějšímu výskytu nežádoucích účinků při užití řady běžně předepisovaných léčiv. Tyto věkem podmíněné změny lze zobecnit, avšak stále je třeba myslet na to, že skupina seniorů je velmi heterogenní, tudíž i změny farmakokinetiky a farmakodynamiky mají individuální charakter.

Respektováním základních farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří a volbou terapeuticky bezpečných alternativ je možné se u seniorů vyvarovat řadě nežádoucích polékových reakcí a přispět tak k vyšší kvalitě života nemocných (Fialová 2008).

3. Zvláštní aspekty gerontofarmakoterapie

Se stárnutím osob se zvyšuje jejich nemocnost a tím i počet užívaných léků.

Zavázalová et al. (2003) sledovala nemocnost osob předdůchodového věku a starších 60 let žijících ve svých domácnostech ve větších městech ČR. Zdravotní stav se po 60. roce výrazně zhoršuje, toto období lze považovat za důležitý mezník, kdy se začínají projevovat závažné zdravotní problémy. Dobrý zdravotní stav byl zjištěn u 41 % osob ve věku 50 až 59 let, a jen 20 % osob nad 60 let. Bez nemoci bylo 14 % osob v mladší věkové kategorii a pouze 2 % starších.

Pro vyšší nemocnost a „křehkost“ gerontů hovoří i čísla uveřejněná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR ve Zdravotnické ročence, kdy za rok 2009 byl největší počet hospitalizovaných v nemocnicích ve věkové kategorii 60 – 64 let, následovaný věkovou skupinou 65 – 69 a 75 – 79 let. Zároveň nejvyšší průměrná ošetrovací doba (ve dnech) byla ve skupině geriatrických pacientů a to ve věkové kategorii 90 – 94 let, 95 + a 85 – 89 let. Nejčastěji byla hospitalizace vedena pro nemoci oběhové soustavy; nemoci trávicí soustavy; poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin (mj. různé zlomeniny a otravy léčivy), novotvary, nemoci svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (z toho nejvíce byly zastoupeny artrózy a různé dorzopatie vyjma onemocnění meziobratlových plotének).

Bohužel se u seniorů často setkáváme s výskytem několika chorob najednou, tzv. polymorbiditou. Vzhledem k tomu, že farmakoterapie je jednou z nejčastějších forem terapie vůbec, lze sledovat přirozenou konsekvenci mezi věkem, stoupající nemocností a zvyšující se spotřebou léků.

V ČR stoupá počet užívaných léků s věkem i náklady na ně. Seniori tvoří v současnosti cca 15 % české populace, ale spotřebují 35 % všech užívaných léků. Ve věku 60-64 let léky užívá 83 % osob, ve věku 65-74 let již 89 % osob a nad 75 let užívá léky 91-98 % osob. Zvyšuje se i průměrný počet užívaných léků s věkem. Ženy užívají léky častěji než muži a užívají více léků (v průměru 4,2 v porovnání s 3,9 léky u mužů), což ale může být způsobeno statisticky větším zastoupením žen v populaci starých osob. Český senior užívá průměrně 4-6 léků, hospitalizovaní seniori a nemocní v dlouhodobé péči 5-8 léků denně. Nejčastěji předepisované léky u českých seniorů nad 75 let jsou vazodilatancia (užívá 65 % osob), analgetika (41 %), kardiotonika (40 %), diuretika (31 %), reologika (28 %), kalciové blokátory (25 %) a ACE inhibitory (22 %)

(Topinková a Červený 2010). To koresponduje s nejčastějším důvodem hospitalizace u nás.

Také na Slovensku je spotřeba léčiv u starších nemocných vysoká – např. v roce 1998 osoby nad 60 let (15,4 % obyvatelstva) spotřebovaly 32,3 % celkových nákladů na léky, přičemž pouze 10 % seniorů nebyla předepsána žádná farmakoterapie (Fialová a Topinková 2002). Stejně tak počet užívaných léků na jednoho seniora je obdobně vysoký jako v ČR (Krajčík et al. 2010).

I studie provedené v zahraničí, mj. v USA (Hanlon et al. 2002), Švédsku (Christensen 2010), Německu (Burkhardt a Wehling 2010), se v tomto od podmínek u nás či na Slovensku příliš neliší.

Hlavními problémy farmakoterapie ve stáří, z nichž některým se budu dále detailněji věnovat, jsou:

- nedostatek klinických dat ohledně farmakoterapie ve stáří (narozdíl od mnoha studií provedených ve středním věku)
- často chybějící informace od výrobce léčiv o dávkování pro starší pacienty
- polyfarmakoterapie
- nežádoucí účinky léčiv
- lékové interakce (interakce lék – lék; lék – potrava; lék – volně prodejná léčiva) a interakce nemoc – lék
- léčiva potenciálně nevhodná ve stáří
- chybná preskripce
- compliance

3.1 Polyfarmakoterapie a polypragmazie

Přestože jsou tyto pojmy, tak často používané v geriatrii, mnohdy i odbornou veřejností zaměňovány, nejsou co do významu úplně totožné. Polyfarmakoterapie, často odůvodněná a účelná, bývá ve stáří podmíněna zejména současně přítomnou polymorbiditou. I když jednotlivá onemocnění jsou indikovaně léčena dle medicíny založené na důkazech, nejednou z toho plynou závažné farmakologické interakce a nežádoucí účinky. Polypragmazie je definována jako stav, kdy pacient – v některých případech zbytečně – užívá léčivých přípravků příliš mnoho, příliš dlouhou dobu nebo

v nadměrných dávkách. Do určité míry má tento pojem snahu označit nekoordinovanost a neúčelnost terapeutických postupů (Weber a Ambrošová 2011). V běžné praxi jako polypragmazií označujeme současné užívání 6 a více léků (Topinková a Červený 2010). Pojem polyfarmakoterapie a polypragmazií bývá někdy společně zahrnován pod jeden pojem a to „polyfarmacie“ užitý např. u Krajčička et al. (2010), Burkhardta a Wehlinga (2010) nebo Wawrucha et al. (2007).

Současné podávání několika léků představuje specifický problém farmakologické léčby u starších pacientů. Je to přirozený důsledek polymorbidity. Polypragmazií však není jen konsekvencí polymorbidity, nýbrž souvisí také s vývojem nových léčiv a s jejich zaváděním do terapie u seniorů. Terapeutické postupy pro nemoci s častou prevalencí u seniorů, mj. arteriální hypertenze, srdeční selhávání, ischemická choroba srdeční či diabetes mellitus, obsahují stále více kombinace léčiv. Na druhé straně, vysoký počet léků v anamnéze může být výsledkem iracionálního a nadměrného předepisování. V praxi se často stává, že každý z lékařů, a to zejména z odborných, doporučí nějaký „svůj“ lék. Doporučí, poprvé předepíše, a to aniž by pacienta řádně poučil o potřebné době užívání, o vedlejších účincích, o délce předpokládané doby léčení atd. Tímto postupem se nahromadí našim pacientům většina „chronické medikace“. Léky naordinoval specialista, pacient na nich trvá, praktický lékař nemá často dosti sil ani prostoru, aby pacientovi vše vysvětlil. Vznikají bludné řetězce, kdy je další lék ordinován pro vedlejší účinky toho předchozího, obdobně další a další. Pacient se tak stává „obětí“ tzv. preskripční kaskády (Holmerová et al. 2007). Ve Švédsku byla provedena studie dokazující vztah mezi vyšším počtem předepisujících lékařů a počtem předepsaných léčiv a zároveň zhoršenou kvalitou preskripce (Bergman et al. 2007). Každý další lékař zapojený do farmakoterapie navyšuje počet užívaných léků v průměru o 0,5 léku (Christensen 2010).

Bez ohledu na racionalitu či iracionalitu preskripce, nárůst počtu léků je doprovázen zvýšeným rizikem nežádoucích účinků a lékových interakcí (Wawruch et al. 2007; Holmerová et al. 2007).

Redukce počtu léčiv významně snížila riziko nežádoucích polékových reakcí a lékových interakcí (Bressler a Bahl 2003).

Důsledkem polyfarmacie bývá i snížená compliance a to jednak z důvodu možné větší obtížnosti dávkového schématu a jednak z důvodu pravděpodobného výskytu nežádoucích účinků (Wawruch et al. 2007).

Bohužel jsou v řadě zemí zaznamenávány tendence k nárůstu průměrného počtu užívaných léků na jednoho seniora. Např. ve Švédsku byl k roku 1999 za období 7 let zaznamenán nárůst průměrného počtu užívaných léků z 3,4 na 4,6 léku. Na Slovensku za období 10 let vzrostla preskripce na jednoho seniora z průměrného počtu 3,25 léku na 4,44 (Fialová a Topinková 2002).

Rizikovou populací, z hlediska vysoké prevalence polyfarmakoterapie, jsou především staří pacienti umístění v léčebnách dlouhodobě nemocných, domech důchodců (Fialová 2008).

Dle Wawrucha et al. (2007) má přijetí do nemocnice za následek zvýšení počtu užívaných léků. Logickým důvodem pro to může být ale i to, že pacienti byli do nemocnice přijímáni buď kvůli nové diagnóze, nebo pro zhoršení již diagnostikované choroby. Zároveň to ale ukazuje na tendenci lékařů spíše farmakoterapii navyšovat, než redukovat.

Nejčastěji zastoupenou skupinou léků byla v této studii skupina léků používaná k terapii nemocí kardiovaskulárního systému. Důvodem může být i nastolený trend snižování cílových hladin krevního tlaku a cholesterolu, který se nevyhýbá ani seniorům.

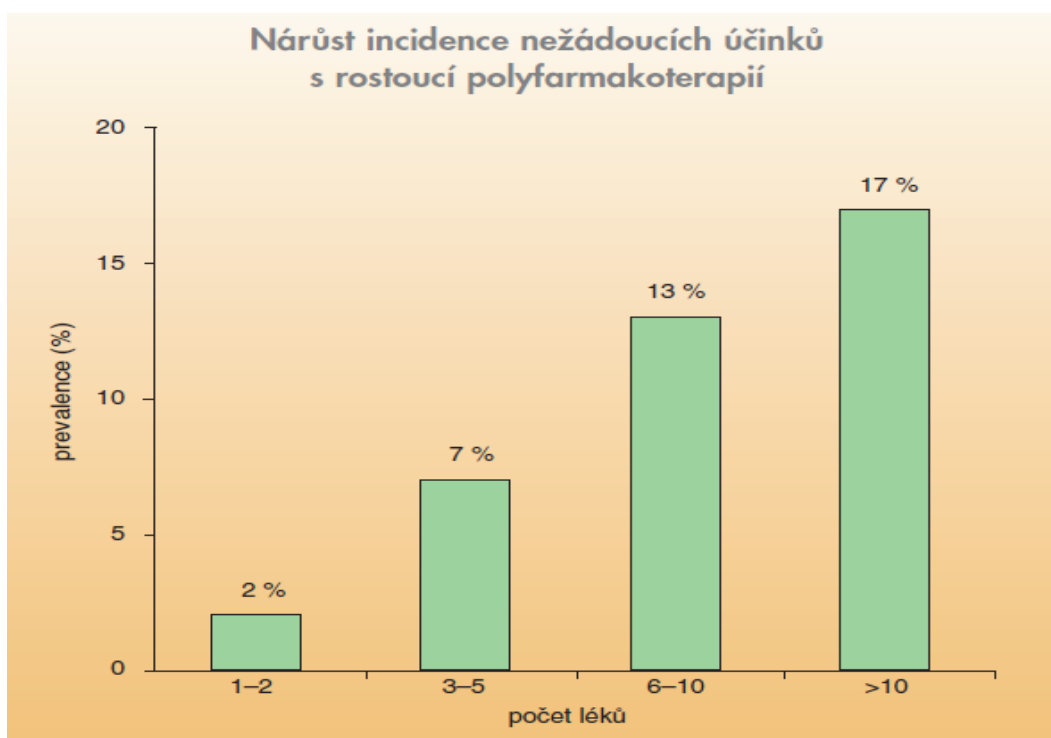
Na nárůstu počtu užívaných léků u geriatrických pacientů má kromě již zmíněné polymorbidity vliv pohlaví a sociální situace. Ženy, osoby žijící samy a pacienti trpící více jak čtyřmi nemocemi současně byli signifikantně více zastoupeni ve skupině pacientů léčených více jak šesti léčivy zároveň. Jako nejdůležitější prediktor polyfarmacie se jeví přítomnost diabetes mellitus, srdečního selhávání nebo demence, žít sám, arteriální hypertenze a cerebrovaskulární choroby. Na jedné straně sice arteriální hypertenze a diabetes mellitus v mnoha případech vyžadují kombinovanou farmakoterapii, na druhé straně však není kombinace léčiv užívána jako standardní léčba demence či cerebrovaskulárních chorob.

Nejvyšší frekvence pacientů léčených více jak 6 léčivy byla ve věkových skupinách 65 – 69, 75 – 79 a 80 – 84 let. Nižší výskyt polyfarmacie byl zaznamenán u osob starších 85 let, což by mohlo být vysvětleno zvýšenou opatrností lékařů při předepisování léků pacientům v takto vysokém věku (Wawruch et al. 2007).

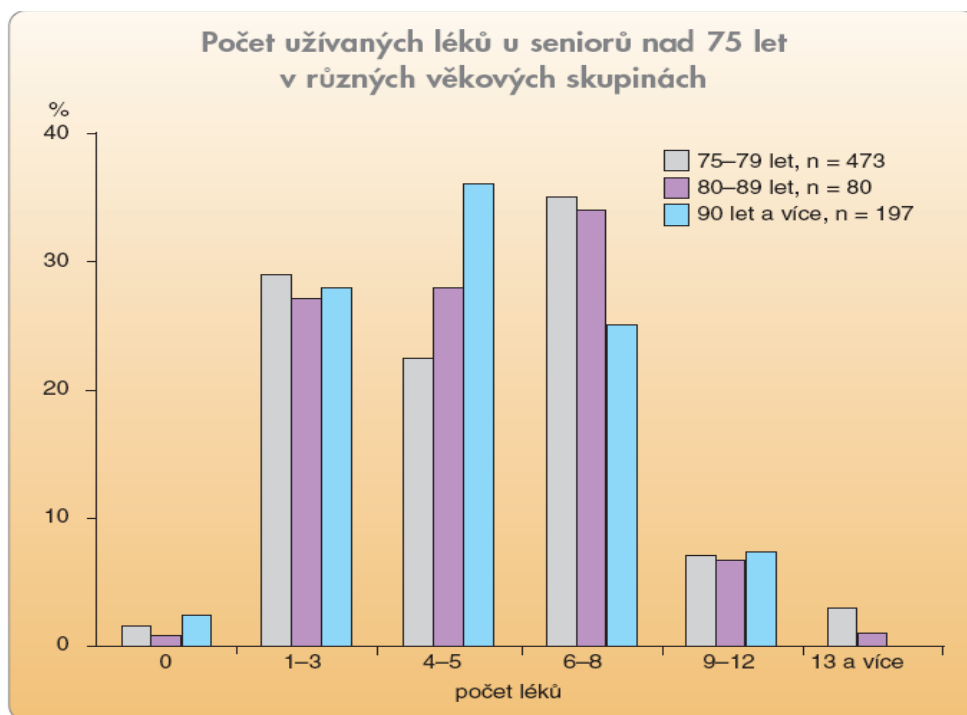
Wawruch et al. (2007) potvrdil relativně vysokou prevalenci polyfarmacie u slovenských hospitalizovaných seniorů (60,3 % při začátku a 62,3 % při ukončení hospitalizace). K obdobným výsledkům dospěl i Jyrkkä et al. (2006) při použití kritéria

užívání 5 a více léčiv, kdy prevalence polyfarmacie ve skupině starých pacientů ve Finsku byla 67 %.

V ČR je dokumentován nárůst nežádoucích účinků léčby v souvislosti s počtem užívaných léků (viz obrázek 3), kdy ve skupině pacientů užívajících 1 – 2 léky byla zaznamenána osmkrát nižší incidence nežádoucích účinků (2 %) než u pacientů užívajících 10 a více léků (17 %) (Fialová a Topinková 2002). Průměrné počty užívaných léků dle věkových skupin u seniorů nad 75 let v primární péči zachycuje obrázek 4.



Obr. 3. Nárůst prevalence nežádoucích účinků léčiv u seniorů v závislosti na rostoucí polyfarmakoterapii (Fialová a Topinková 2002)



Obr. 4. Počet užívaných léků u seniorů nad 75 let (Fialová a Topinková 2002)

3.2 Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky léčiv u starších pacientů jsou aktuálním problémem ve zdravotnictví, s dnes a denně rostoucí důležitostí, vzhledem k celosvětovému trendu stárnutí populace. Tyto nežádoucí účinky farmakoterapie mají nepříjemné důsledky nejen pro pacienty a zdravotnický personál (např. stres), ale představují i enormní finanční zátěž pro společnost (Cresswell et al. 2007).

Existují důkazy o tom, že se výskyt závažných nežádoucích účinků léčiv s rostoucím věkem zvyšuje. Často však nežádoucí účinky nevyžadující hospitalizaci zůstávají bez záchytu, s odpadající možností jejich řešení. U mnoha seniorů mohou vést ke snižování již tak nízké compliance s léčbou (Fiss et al. 2010). Dle Fialové et al. (2005) je polovina non-compliantního chování při léčbě antidepressivy, antihypertenzivy a hypolipidemiky u seniorů způsobena nežádoucími účinky léčiv.

Na druhou stranu i non-compliance může vyvolat závažné nežádoucí účinky. V jedné studii bylo během půlročního šetření u 578 hospitalizovaných osob starších 65 let zjištěno 83 přijetí pro problémy spojené s užíváním léčiv, z čehož 39 osob bylo

hospitalizováno pro nežádoucí účinky léčiv a 44 osob bylo přijato kvůli non-compliance (Malhotra et al. 2001).

Osoby starší 65 let mají vyšší riziko nežádoucích polékových reakcí než mladší lidé. Fialová a Topinková (2002) uvádí až pětinasobné zvýšení výskytu nežádoucích účinků léčiv u seniorů nad 70 let ve srovnání s populací osob ve věku 20 – 40 let (ze 4 % na 21 %). Některé meta-analýzy ukázaly, že šance na hospitalizaci z důvodu nežádoucích účinků léčiv je u gerontů čtyřikrát vyšší než u mladší populace, a že až 88 % hospitalizací z tohoto důvodu je preventabilních (Lechevallier-Michel et al. 2005; Cresswell et al. 2007; Burkhardt et al. 2007), mimo kupř. nežádoucích účinků typu B. Larocheová et al. (2006) zjistila, že většina nežádoucích účinků léčiv vedoucích k hospitalizaci je typu A (78,4 %).

Změny organismu související s věkem, vysoká míra komorbidit a častá polyfarmacie determinují zvyšující se frekvenci nemocnosti působené léky. Nežádoucími účinky léků způsobená morbidita může souviset se zhoršováním již tak ubývajících fyzického a intelektuálního zdraví ve stáří (Lechevallier-Michel et al. 2005).

Nejčastější nežádoucí účinky léčiv ve vyšším věku jsou v oblasti:

- 1) kardiovaskulárního systému (ortostatická hypotenze, arytmie, synkopy, pády)
- 2) gastrointestinálního systému (průjem, zácpa, nevolnost, zvracení)
- 3) centrálního nervového systému (sedace, delirium, zmatenost, deprese, extrapyramidové příznaky) (Topinková a Červený 2010).

Studie Larocheové et al. (2006), ve které byly sledovány nežádoucí účinky léčiv u 385 pacientů starších 70 let při příjmu do nemocnice (u 201 z pacientů byly nežádoucí účinky léčiv důvodem hospitalizace), prokázala nejčastější nežádoucí účinky léčiv také v oblasti kardiovaskulárního systému (31,5 %), ale na druhém místě byly renální nežádoucí účinky včetně iontového rozvratu organismu (24,3 %). Na třetím místě to pak byly nežádoucí účinky týkající se CNS (13,7 %), podobně jako u Topinkové a Červeného (2010). Těchto částečně odlišných výsledků bylo dosaženo pravděpodobně proto, že časté gastrointestinální nežádoucí účinky léčiv zmíněné u Topinkové a Červeného (2010) nebývají zpravidla důvodem k hospitalizaci.

Velká část nežádoucích účinků léčiv nebývá správně rozpoznána a naopak k jejich zvládnutí bývají předepisovány další léky (tzv. „preskripční kaskáda“). Více než 65 % nežádoucích účinků léčiv je závislých na dávce. Změny ve farmakokinetice i farmakodynamice umožňují u některých léčiv podávání nižších dávek než jsou

doporučované denní dávky pro běžnou dospělou populaci. Hovoříme o nízkodávkových režimech (viz tabulka 7). Zlatým pravidlem pro léčbu seniorů je zahajovat léčbu nízkou dávkou a tu jen postupně pomalu zvyšovat („start low, go slow“). Za vhodnou úvodní dávkou se obvykle považuje polovina dávky doporučená pro dospělé. V lékových informacích se však s doporučením změny v dávkování u seniorů setkáváme jen zřídka. Doporučení vycházejí z farmakokinetických studií, které potvrzují vyšší plazmatické koncentrace léčiv a vyšší účinnost u starších osob. Například plazmatická clearance omeprazolu je u starších osob pouze poloviční a plazmatický poločas je dvojnásobně prodloužen již po jediné dávce. Klinické studie prokázaly účinnost již při dávce 10 mg denně (polovina standardní denní dávky doporučené pro střední věk). Podobnou situaci nacházíme u statinů a dalších léčiv. Například po podání atorvastatinu je jeho maximální plazmatická koncentrace zvýšena u starších o 40 %. Doporučená dávka 10 mg denně u pacientů středního věku snižuje celkový cholesterol o 27 % a LDL-cholesterol o 36 %. U starších nemocných podání poloviční dávky v jedné studii snížilo celkový cholesterol o 22 % a LDL-cholesterol o 29 %. Podobná situace je u simvastatinu a lovastatinu (20 mg denně pro dospělé, 10 mg pro starší pacienty). Snižování dávky je empiricky doporučováno i u řady dalších léků (antipsychotika, antidepressiva, kardiotonika), klinických studií prokazující srovnatelný efekt nižších dávek u starších nemocných je však stále velmi málo (Topinková a Červený 2010).

Tab. 7 Léčiva, u nichž byla potvrzena účinnost nižších dávek ve stáří (Topinková a Červený 2010)

| <i>Léčivo</i> | <i>Obvyklá doporučená dávka</i> | <i>Účinná dávka ve stáří</i> |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| atorvastatin | 10-20 mg/d | 5 -10 mg/d |
| captopril | 50-75 mg/d | 12,5 mg 1-2x denně |
| diklofenak | 100-200 mg/d | 75 mg/d |
| enalapril | 10 mg 2x denně | 2,5-5 mg 2x denně |
| fluoxetin | 20 mg/d | 2,5-10 mg/d nebo obden |
| hydrochlorothiazid | 25 mg/d | 12,5 mg/d |
| ibuprofen (analget. účinek) | 400-800 mg 3-4x denně | 200 mg 3-4x denně |
| metoprolol | 100 mg 2x denně | 25-50 mg 2x denně |
| omeprazol | 20 mg/d | 10 mg/d |
| ondansetron | 8 mg 2-3x denně | 1-4 mg 3x denně |
| ranitidin | 150 mg 2x denně | 100 mg 2x denně |
| trazodon | 150 mg/d | 25-100 mg/d |

3.3 Interakce léčiv

Ke změně (zvýšení či snížení) účinku podávaných léků u seniorů může vést současné užívání dalšího léku, potravy, nápoje i potravního doplňku. Zvláště u starší populace pak musíme brát v úvahu i interakce léku s případným patologickým stavem. Tyto interakce mohou vést mj. k výskytu nežádoucích reakcí na léčivo.

Na kolik se interakce projeví klinicky, záleží i na individuálních podmínkách daných aktuálním stavem jednotlivého seniora. I když je skupina gerontů značně heterogenní, lze některé interakce spíše očekávat a z toho důvodu se jim lze, v případě, že způsobují nežádoucí efekt, ve farmakoterapii vyhnout.

Interakce lék – lék

K těmto interakcím může docházet při užívání dvou a více léčivých přípravků. Samotnou kapitolou je pak polyfarmakoterapie (užívání 6 a více léčiv zároveň). Léčiva vstupující do organismu spolu mohou interagovat buď na úrovni farmakokinetiky, nebo farmakodynamiky.

Jako příklad farmakokinetických interakcí je možno uvést snížení gastrointestinální absorpce při současném podání laxancií nebo léčiv s velkým absorpčním povrchem (pryskyřice, antacida) => snížení až vymizení účinku léčiv; zpomalení absorpce léčiv při současném užití s léčivem s anticholinergním účinkem; zvýšení efektu při vytěsnění léčiva z vazby na vazebný protein (warfarin + sulfonamidy => riziko krvácivých stavů); podání léčiv indukujících/inhibujících jaterní enzymy (makrolidy + simvastatin => riziko myopatií; diazepam + fluoxetin => přetrvávající denní sedace, pády).

Příkladem farmakodynamických interakcí může být např. současné podávání beta-blokátorů + verapamilu => nebezpečí převodních poruch; synergické působení hypnotik, anxiolytik, sedativních antihistaminik, opiátů => prohloubení sedace; současné užívání více nesteroidních antiflogistik (např. diklofenak + ibuprofen) => zvýšená pravděpodobnost výskytu gastrotoxických nežádoucích účinků.

Volně prodejná léčiva

I když ochota k samoléčení s rostoucím věkem výrazně klesá, skupina volně prodejných léků není cizí ani seniorské věkové kategorii (Práznovcová 2003).

Nejen vyšší počet předepsaných léků zvyšuje riziko vzájemných interakcí, ale i volně prodejná léčiva mohou s léčbou interagovat, a ošetřující lékař není mnohdy informován o tom, že pacient vůbec nějaké volně prodejné léky užívá. Výzkum mezi českými seniory dotazovanými v čekárnách ordinací praktických lékařů doložil, že 56,1 % pacientů svého lékaře o volně užívaných lécích neinformovalo (Hovadová 2009).

Ve Velké Británii bylo studií Battyové et al. (1997) doloženo 32 % osob starších 65 let, kteří užívali alespoň jeden volně prodejný lék.

Mnoho volně prodejných léčiv, zahrnujících i fytofarmaka (např. přípravky obsahující třezalku tečkovanou, známou četnými interakcemi s léčivými), má na svědomí řadu nežádoucích účinků (Batty et al. 1997).

V roce 2003 provedla Práznovcová šetření mezi 1700 českými seniory ohledně léků na předpis a volně prodejných léků. Z šetření vyplynulo, že mezi nejčastěji užívané volně prodejné léky patřila léčiva ze skupiny analgetik, což potvrdila i Hovadová (2009). Mezi konkrétní nejčastěji nakupované léčivé přípravky se pak zařadil Acylpyrin a Paralen (Práznovcová 2003).

Paracetamol má z analgetik všeobecně nejméně lékových interakcí. Naopak ASA se z hlediska interakcí jeví jako vysoce nebezpečná. Zvláště pak užívaná bez vědomí lékaře. Zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií typu warfarinu (interaguje jak na úrovni farmakokinetiky, tak farmakodynamiky). V určitých případech se synergického působení obou léků může využívat (např. v prevenci tromboembolie u pacientů s umělými náhradami srdečních chlopní), avšak nekontrolované užívání ASA u warfarinizovaných pacientů může mít za následek závažnou krvácivou komplikaci, proto je vhodné ji jako analgetikum u těchto pacientů nepodávat. Obecně se nesteroidní analgetika užívaná bez dohledu lékaře jeví jako nevhodná pro samoléčbu starších pacientů, právě pro jejich vysokou míru lékových interakcí (mj. společným užíváním s SSRI se zvyšuje ulcerogenní účinek NSA až na dvanáctinásobek běžného rizika) (Prokeš 2005).

Interakce lék - nemoc

Např. podání verapamilu u pacientů s převodní poruchou může vést k poruše srdečního rytmu; anticholinergika nebo opiáty u demenčních nemocných mohou vyvolat delirium; podávání NSA u vředové choroby vede k vyšší možnosti krvácení; neselektivní beta-blokátory užívané u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí mohou snáze způsobit bronchospasmus atd.

Interakce lék – potrava (nápoj)

Ačkoliv řada interakcí léků s potravou je známa již dlouho, bývá vliv potravy na terapeutickou účinnost a bezpečnost podávaných léčiv často podceňován a málokdy se počítá v terapeutických úvahách se změnami nutrice jako s možnou příčinou selhání léčby (Fialová 2003). Ne vždy by však měla být interakce léčiv s potravou chápána jako škodlivá. Naopak v některých případech může potrava interagovat v kladném slova smyslu (např. zlepšení absorpce a z toho plynoucí možnost snížení podané dávky či minimalizace nežádoucích účinků léčiva) (Bland 1998).

Pravděpodobnost interakcí léků s potravou je ve stáří vyšší než ve středním věku a jejich klinická významnost roste. Dosud známé interakce mezi léky a potravou mohou probíhat různými mechanismy, např.:

- 1) potenciací farmakodynamického efektu léčiva některými složkami potravy (např. IMAO + potrava bohatá na tyramin, vitamin E + antikoagulancia)
- 2) antagonizací farmakodynamického efektu léčiva některými složkami potravy (např. antikoagulancia + potrava bohatá na vitamin K, methotrexát + kyselina listová)
- 3) vlivem potravy na iontovou rovnováhu organismu (potrava bohatá na kalium + ACE-inhibitory, restrikce sodíku a toxicita solí lithia)
- 4) zvýšením či snížením absorpce léčiv potravou (např. tricyklická antidepresiva, L-dopa, cefuroxim axetil, tetracyklin, digoxin apod.)
- 5) zvýšením či snížením biologické dostupnosti složek potravy vlivem působení některých léčiv (např. vitamin C a vyšší absorpce solí železa, tvorba nevstřebatelných komplexů norfloxacinu se solemi vápníku)
- 6) zvýšením či snížením metabolismu léčiv vlivem potravy (např. teofylin a chronicky užívaný alkohol, perorální kontracepce a polycyklické aromatické uhlovodíky, grapefruitová šťáva a losartan).

Řada starých nemocných užívá léky tradičně s jídlem nebo po jídle s cílem omezit jejich negativní vliv na žaludeční sliznici. Požití léků s jídlem však prodlužuje jejich setrvání v žaludku, a to tím déle, čím vyšší je obsah tuku či vlákniny v potravě. Dochází tak ke zpomalení nejen nástupu účinku většiny léčiv, ale zvyšuje se též možnost dráždění žaludeční sliznice jejich delším setrváním v oblasti žaludku, zvýšená je i sekrece trávicích šťáv (pozor např. u bisfosfonátů).

Retardované lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva mění významně kinetiku uvolňování léčivé látky při podání s jídlem nebo po jídle (např. nifedipin, diklofenak a teofylin s řízeným uvolňováním). Tyto lékové formy by měly být zásadně podávány nalačno.

Při provádění farmakokinetických testů biologické dostupnosti i farmakotechnologických testů disoluce tabletových forem je vždy standardním disolučním médiem voda. Podobně i veškeré literárně dostupné údaje o farmakokinetice léčiv a jejich terapeutické účinnosti jsou vztaženy k hodnotám získaným při zapíjení léčiv vodou. Nápoje kyselé (např. ovocné šťávy) mohou zvyšovat absorpci a prodlužovat biologický poločas kyselých léčiv (např. některých NSA, perorálních antidiabetik). Nápoje zásadité (většina minerálních vod) naopak zvyšují absorpci bazických léčiv a prodlužují jejich biologický poločas.

Vliv nápojů s obsahem kofeinu (káva, čaj, čokoláda, kola) na biologickou dostupnost léčiv nebyl podrobně studován, podle existujících dokladů se však předpokládá, že v obvykle přijímaných dávkách má kofein minimální vliv na absorpci a biotransformaci většiny léčiv, s výjimkou teofylinu (vyšší příjem kofeinu snižuje metabolismus teofylinu, neboť tyto dvě látky v organismu kompetují o stejný biotransformační systém).

Zajímavé jsou interakce pozorované při zapíjení léčiv grapefruitovou šťávou. Je známo, že grapefruitová šťáva je významným inhibitorem jaterního i intestinálního izoenzymu CYP3A4, který odpovídá za hepatální i intestinální first-pass efekt řady běžně podávaných léčiv (např. beta-blokátorů, kalciových blokátorů, terfenadinu, apod.). Inhibicí CYP3A4 se tedy významně zvyšuje biologická dostupnost těchto léčiv (Fialová 2003). Na druhé straně grapefruitová šťáva působí jako induktor P-glykoproteinového transportu. U léčiv, jež jsou substráty P-glykoproteinů, lze tedy naopak zaznamenat nižší plazmatické hladiny při jejich podávání s grapefruitovou šťávou, např. u inhibitorů HIV-proteáz, některých imunosupresiv (ciklosporinu, vinblastinu), digoxinu, fexofenadinu atd. (Lee 2000; Fialová 2003).

Mnoho léčiv významně interaguje s alkoholem. Alkohol samotný má řadu farmakologických účinků a zvyšuje incidenci nežádoucích účinků mnoha léčiv.

Ačkoliv dietní opatření jsou zejména u pacientů staršího věku neoblíbená, mohou významně zvýšit terapeutickou účinnost a bezpečnost aplikovaných léčiv. U nemocných, kteří jsou již dlouhodobě stabilizováni na jistém pravidelném režimu, není vhodné návyky měnit, jinak by mohlo dojít k závažným změnám bezpečnosti léčby (Fialová 2003).

3.4 Potenciálně nevhodná léčiva ve stáří

Některá léčiva mají ve stáří změněnou terapeutickou hodnotu - riziko významně převyšuje přínos terapie - a je vhodné se jejich podávání vyvarovat. Taková léčiva jsou v geriatrici označována jako „léčiva potenciálně nevhodná ve stáří“. Jejich podávání je indikováno pouze tehdy, není-li k dispozici nebo neúčinkuje-li bezpečnější léčba. V zahraničí byly odborníky z oblasti akutní, ambulantní a dlouhodobé geriatrické péče a lékaři a farmaceuty se specializací v psychofarmakologii, farmakoepidemiologii a aplikované geriatrické farmakologii vytvořeny seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Tato kritéria vznikla na základě podrobné rešerše publikovaných studií, sledujících změněnou terapeutickou hodnotu léčiv ve stáří. Respektování seznamů léčiv potenciálně nevhodných ve stáří patří k základním pravidlům geriatrické preskripce. Bohužel tento koncept není dosud v mnoha zemích rozšířen nebo z různých důvodů respektován (Farmakoterapeutické informace 2006b).

Užívání nevhodných léčiv seniory je jedním z hlavních problémů zdravotní péče. Důsledkem terapie těmito léčivy je častý výskyt nežádoucích účinků, které v mnoha případech vyžadují vyhledání lékařské péče a s tím spojené zvýšení nákladů na zdravotnictví (Fialová et al. 2005).

První seznam léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byl publikován v roce 1991 v USA Dr. Beersem. Tato tzv. Beersova kritéria z roku 1991 byla původně určena pro hodnocení a omezení používání rizikových léčiv u seniorů v domech s pečovatelskou službou.

V roce 1997 byla tato kritéria upravena a expandovala pro použití u všech geriatrických pacientů nezávisle na tom, kde bydlí. Zahrnovala 18 léků/lékových skupin

potenciálně nevhodných ve stáří, 14 interakcí lék – nemoc a 4 lékové interakce (Fialová 2008).

Pro nesouhlas s některými z Beersových kritérií a pro existenci jiného spektra registrovaných léčiv a odlišných preskripčních zvyklostí v Kanadě vytvořil tým kolem McLeoda v roce 1997 vlastní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří. McLeod et al. (1997) rozdělil potenciálně nevhodná léčiva přehledně do 4 skupin dle jejich hlavního použití a zároveň zohlednil vliv onemocnění na účinek léčiva: léčiva předepisovaná k léčbě kardiovaskulárních onemocnění (8 léků/lékových skupin ve vztahu k nemocem); psychotropní léčiva (12 léků/lékových skupin ve vztahu k nemocem včetně 1 lékové interakce); léčiva používaná k analgesii (11 léků/skupin ve vztahu k nemocem včetně 2 lékových interakcí) a další léčiva (celkem 7 léků/skupin ve vztahu k nemocem včetně 1 lékové interakce). Nevýhodou McLeodových kritérií je nezhlednění dávkování léčiv uvedených na seznamu.

Léčiva uvedená v Beersově seznamu byla Zhanem et al. (2001) dále klasifikována do 3 kategorií, a to na:

- a) léčiva, kterým je třeba se u seniorů vždy vyhnout (11 léčiv/lékových skupin)
- b) léčiva, která jsou u seniorů vhodná pouze za výjimečných okolností (8 léčiv)
- c) léčiva, která mají u seniorů v určitých indikacích své opodstatnění, ale jsou často v klinické praxi nesprávně používána (14 léčiv).

V roce 2003 byla Beersova kritéria z roku 1997 zrevidována a aktualizována Fickovou et al. (2003). Obsahují 48 léčiv/lékových skupin, kterým je lepší se u seniorů vyhnout a 20 interakcí léků s chorobou/stavem nemocného, jimž by se lékaři rovněž měli vyvarovat. Zároveň je uváděna klinická závažnost rizika použití léčiv (vysoká či nízká) a u některých léků je taktéž uvedena nevhodnost v závislosti na dávkování. Tato, tzv. obnovená Beersova kritéria 2003, jsou uvedena v příloze číslo 1 a 2.

Výše zmíněná kritéria ale nejsou přizpůsobitelná situaci v Evropě. Dostupnost léčiv, klinická praxe, socioekonomická úroveň a systém zdravotnictví jsou odlišné od těch, které panují v USA a Kanadě (Laroche et al. 2007) a jsou dokonce i různé mezi evropskými zeměmi (Fialová et al. 2005). Od publikace v roce 1991, Beersova kritéria (včetně aktualizovaných) dominovala a zatím stále dominují mezinárodní literatuře (jsou to doposud nejcitovanější kritéria nevhodně předepisovaných léčiv ve stáří). I přes revizi Beersových kritérií v roce 2003 je zde několik problémů, které brání jejich širšímu využití v klinické praxi. Některá léčiva obsažená v Beersově seznamu nejsou absolutně kontraindikovaná ve stáří (např. oxybutinin, amitriptylin, diazepam,

amiodaron, nitrofurantoin, doxazosin a naproxen). Dalším problémem je nepřehlednost seznamu, chybí jakákoli organizace dle indikací léčiv, orgánových systémů jejich použití či alespoň řazení dle abecedy. Nedovolují tedy uživateli „rychle“ se v seznamu vyznat a aplikovat ho, což by měla být jejich standardní vlastnost. Mnohá léčiva jsou již zastaralá, v Evropě často neregistrovaná nebo velice zřídka používaná. Beersova kritéria postrádají lékové interakce a neupozorňují na problém duplikací ve farmakoterapii seniorů (O'Mahony a Gallagher 2008).

Ačkoli jsou Beersova kritéria často kritizována, nelze jim upřít významné postavení ve vývoji geriatrické preskripce od 90. let minulého století, neboť se díky nim zcela jistě zvýšilo povědomí lékařů o potenciální nevhodnosti některých léčiv u seniorů.

V Evropě nelze severoamerická kritéria jednoduše vzít a „naroubovat“ na populaci gerontů. I z tohoto důvodu byla ve Francii publikována kritéria potenciálně nevhodných léčiv pro osoby starší 75 let Larocheovou et al. (2007). Tato kritéria obsahují 34 léků/lékových skupin přehledně rozdělených na:

- a) léčiva/lékové skupiny s nepříznivým poměrem prospěchu a rizika (20)
- b) interakce léčiv/skupin s nemocí (5)
- c) léčiva/skupiny se spornou účinností (1)
- d) léčiva/skupiny s nepříznivým poměrem prospěchu a rizika a se spornou účinností (6)
- e) interakce léčiv (2).

Bohužel i tento seznam obsahuje řadu léčiv, která jsou zřídka používaná v běžné praxi, a navíc byl vytvořen pro skupinu pacientů starších 75 let a v geriatrii dnes obecně za geriatrického pacienta považujeme již osoby starší 65 let.

Na potřebu komplexního hodnocení kvality a bezpečnosti preskripce ve stáří a potřebu nových kritérií potenciálně nevhodných léčiv u seniorů upozornili mj. v roce 2008 O'Mahony s Gallagherem, kteří spolu s dalšími autory publikovali v tomtéž roce STOPP (zkratka z anglického „Screening Tool of Older Persons' Prescriptions“) a START (zkratka z anglického „Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment“) kritéria. STOPP kritéria dnes zahrnují 65 běžně se vyskytujících situací nesprávné preskripce včetně lékových interakcí a interakcí lék-nemoc (relativní kontraindikace), dále léčiva/lékové skupiny zvyšující u seniorů riziko pádu a duplicitní preskripci. S pomocí STOPP kritérií jsou tyto situace identifikovány a nevhodné léky mohou být buď zcela vysazeny, nebo nahrazeny bezpečnější alternativou. STOPP kritéria jsou uspořádána podle jednotlivých fyziologických systémů, které usnadňují orientaci při jejich použití. Každá položka je doplněna vysvětlením, proč je preskripce

v konkrétní klinické situaci potenciálně riziková. Dalším screeningovým nástrojem, určeným pro současné použití s kritérii STOPP, jsou kritéria START, která upozorňují na vhodnost zahájit potenciálně prospěšnou léčbu. Na tento typ preskripční chyby, nepředeepsání léčby, z níž by mohl pacient profitovat, se myslí v praxi daleko méně. START kritéria obsahují celkem 22 klinických situací uspořádaných podle jednotlivých fyziologických systémů.

Mezi lékaři a farmaceuty byly provedeny studie, které dokládají nadprůměrnou spolehlivost STOPP/START kritérií (O'Mahony et al. 2010).

Studie provedená v Irsku ukázala, že 35 % ze 715 akutně nemocných starých pacientů vyžadujících hospitalizaci, bylo předeepsáno alespoň jedno potenciálně nevhodné léčivo ze STOPP listu a 12 % hospitalizací bylo spojeno s výskytem závažných nežádoucích příhod. Jiná studie 600 geriatrických pacientů ukázala, že 58 % seniorů bez kontraindikací nebylo předeepsáno indikované léčivo dle START kritérií (Gallagher et al. 2009).

STOPP a START kritéria uvedená v tabulce 8 a 9 v roce 2010 do svých doporučení zařadila i Česká společnost všeobecného lékařství a ČLnK.

Tab. 8 STOPP kritéria – Následující preskripce je potenciálně nevhodná u osob starších 65 let (O'Mahony et al. 2010)

| <i>Kardiovaskulární systém</i> |
|--|
| Digoxin užívaný dlouhodobě v dávce >125 µg/den při snížené funkci ledvin s glomerulární filtrací < 50ml/min (zvýšené riziko toxicity) |
| Kličková diuretika při gravitačních otocích DK bez známek srdečního selhání (neprokázaná účinnost, vhodnější kompresní léčba bandáží DK nebo kompresní punčochy) |
| Kličková diuretika jako lék volby v monoterapii hypertenze (jsou dostupné bezpečnější a efektivnější alternativy léčby) |
| Thiazidová diuretika při anamnesticky zjištěné dně (nebezpečí vyvolání dnaového záchvatu) |
| Neselektivní beta-blokátory při CHOPN (riziko bronchospasmu) |
| Beta-blokátory v kombinaci s verapamilem (riziko symptomatické převodní srdeční poruchy) |
| Podávání diltiazemu či verapamilu při srdečním selhání NYHA III -IV (nebezpečí zhoršení srdečního selhání) |
| Blokátory kalciových kanálů při chronické zácpě (riziko zhoršení zácpy) |
| Kombinace ASA s warfarinem bez podání antagonistů H ₂ -receptorů (nevztahuje se na cimetidin pro jeho interakci s warfarinem) či inhibitorů protonové pumpy (vysoké riziko gastrointestinálního krvácení) |
| Monoterapie dipyridamolem v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (nebyla prokázána účinnost) |

| |
|--|
| ASA při vředové chorobě gastroduodenální v anamnéze bez podávání antagonistů H ₂ -receptorů či inhibitorů protonové pumpy (zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení) |
| ASA v dávce >150 mg/den (zvýšené riziko krvácení, není prokázáno zvýšení účinnosti při vyšší dávce) |
| ASA u nemocných bez anamnézy ischemických symptomů či příhod v povodí koronárních, mozkových či periferních tepen (není indikováno) |
| ASA v terapii závratě jiné než cerebrovaskulární etiologie (není indikováno) |
| Warfarin po dobu delší než 6 měsíců v léčbě první nekomplikované hluboké žilní trombózy (neprokázán přínos delší léčby) |
| Warfarin po dobu delší než 12 měsíců v léčbě první nekomplikované plicní embolie (neprokázán přínos delší léčby) |
| ASA, clopidogrel, dipyridamol či warfarin při krvácivých onemocněních (zvýšené riziko krvácení) |
| |
| <i>CNS a psychofarmaka</i> |
| Tricyklická antidepresiva u pacientů s demencí (vysoké riziko zhoršení kognitivního deficitu) |
| Tricyklická antidepresiva u pacientů s glaukomem (riziko zhoršení glaukomu) |
| Tricyklická antidepresiva u nemocných s převodní srdeční poruchou (proaritmogenní efekt tricyklických antidepresiv) |
| Tricyklická antidepresiva u nemocných se zácpou (mohou zhoršovat zácpu) |
| Tricyklická antidepresiva v kombinaci s opioidy či blokátory kalciových kanálů (riziko zácpy) |
| Tricyklická antidepresiva při benigní hyperplazii prostaty či při anamnéze močové retence (nebezpečí retence moče) |
| Dlouhodobé (> 1 měsíc) podávání benzodiazepinů s dlouhým poločasem - chlórdiazepoxid, flurazepam, nitrazepam, klorazepát a benzodiazepiny s dlouho působícími aktivními metabolity - diazepam (riziko protrahované sedace, zmatenost, zhoršení rovnováhy, pády) |
| Dlouhodobé podávání (> 1 měsíc) antipsychotik v hypnotické indikaci (nebezpečí vzniku hypotenze, pádů, zmatenosti a extrapyramidových příznaků) |
| Dlouhodobé podávání antipsychotik (>1 měsíc) při parkinsonismu (nebezpečí zhoršení extrapyramidových příznaků) |
| Fenothiazinová antipsychotika při onemocnění epilepsií (mohou snížit záchvatový práh) |
| Anticholinergika v léčbě extrapyramidových nežádoucích účinků při podávání antipsychotik (nebezpečí anticholinergní toxicity) |
| SSRI při klinicky významné hyponatremii (sodík < 130 mmol/l v předchozích 2 měsících), která nebyla vyvolána léky |
| Podávání antihistaminik 1. generace (difenhydramin, chlorfeniramin, cyklizin, promethazin) po dobu delší než 1 týden (sedace a anticholinergní nežádoucí účinky) |
| |
| <i>Gastrointestinální systém</i> |
| Difenoxylát, loperamid nebo kodein v terapii průjmu bez vyšetření jeho příčiny (nebezpečí opoždění diagnózy, mohou zhoršit zácpu a vést k inkontinenci stolice při nepravém průjmu, riziko vzniku toxického megakolonu při střevních zánětech, oddaluje uzdravení při nerozpoznané gastroenteritidě) |

| |
|--|
| Difenoxylát, loperamid a kodein v terapii těžké infekční gastroenteritidy - průjmy s příměsí krve, provázené vysokou horečkou a těžkou systémovou reakcí (riziko exacerbace či prodloužení infekce) |
| Prochlorperazin a metoklopramid při parkinsonismu (nebezpečí zhoršení extrapyramidového syndromu) |
| Inhibitory protonové pumpy při terapii vředové choroby gastroduodenální v plné terapeutické dávce po dobu delší než 8 týdnů (je indikováno snížení dávky či ukončení terapie při terapii nebo profylaxi vředové choroby gastroduodenální, ezofagitidy či gastro-ezofageálního refluxu) |
| Anticholinergní spasmolytika při chronické zácpě (nebezpečí zhoršení zácpy) |
| <i>Respirační systém</i> |
| Teofylin v monoterapii při CHOPN (existují bezpečnější a účinnější alternativy, nebezpečí nežádoucích účinků v důsledku úzkého terapeutického indexu) |
| Systémové kortikosteroidy namísto inhalačních kortikosteroidů v udržovací terapii středně těžké až těžké CHOPN (pacient tak více vystaven nežádoucím účinkům) |
| Ipratropin v nebulizované formě při glaukomu (riziko zhoršení glaukomu) |
| <i>Muskuloskeletální systém</i> |
| NSA při anamnéze vředové choroby gastroduodenální nebo krvácení do GIT, bez současného podávání antagonistů H ₂ -receptorů, inhibitorů protonové pumpy či misoprostolu (riziko indukce peptického vředu) |
| NSA při hypertenzi středně těžké až těžké (středně těžká: TK 160/100 mm Hg – 179/109 mm Hg; těžká: TK ≥ 180/110 mm Hg) (riziko zhoršení hypertenze) |
| NSA při srdečním selhání (nebezpečí zhoršení srdečního selhání) |
| Dlouhodobé podávání NSA (déle než 3 měsíce) v symptomatické léčbě mírné bolesti u osteoartrózy (preferována analgetika bez protizánětlivého účinku, která jsou obvykle stejně účinná) |
| Kombinace warfarinu a NSA (riziko gastrointestinálního krvácení) |
| NSA při chronickém renálním selhání – glomerulární filtrace 20-50 ml/min (nebezpečí zhoršení renálních funkcí) |
| Dlouhodobé podávání kortikosteroidů (déle než 3 měsíce) jako monoterapie revmatoidní artritidy nebo osteoartrózy (riziko systémových nežádoucích účinků) |
| Dlouhodobé podávání NSA či kolchicinu v chronické terapii dny, není-li kontraindikován allopurinol (v prevenci dny je allopurinol lék první volby) |
| <i>Urogenitální systém</i> |
| Muskulotropní spasmolytika s účinkem na močový měchýř (antimuskarinika) u nemocných s demencí (nebezpečí zhoršení zmatenosti, agitovanost) |
| Antimuskarinika u pacientů s chronickým glaukomem (nebezpečí zhoršení glaukomu) |
| Antimuskarinika u nemocných s chronickou zácpou (nebezpečí zhoršení zácpy) |
| Antimuskarinika u mužů s benigní hyperplazií prostaty (nebezpečí močové retence) |
| Alfa-blokátory u mužů s častou inkontinencí moči tj. při ≥ 1 epizodě inkontinence/den (nebezpečí zvýšení četnosti močení a zhoršení inkontinence) |
| Alfa-blokátory u mužů s benigní hyperplazií prostaty s dlouhodobě zavedeným permanentním močovým katetrem, tj. déle než 2 měsíce (lék není indikován) |

| |
|--|
| <i>Endokrinní systém</i> |
| Glibenklamid či chlorpropamid při diabetes mellitus II. typu (nebezpečí prodloužené hypoglykémie) |
| Beta-blokátory u nemocných s diabetem mellitem a častými epizodami hypoglykémie, tj. ≥ 1 hypoglykemická epizoda/měsíc (nebezpečí zakrytí symptomů hypoglykémie) |
| Estrogeny u žen s anamnézou karcinomu prsu či žilní trombózy (zvýšené riziko opětovného výskytu onemocnění) |
| Samostatné podávání estrogenů bez progesteronu u žen, které mají dělohu (nebezpečí karcinomu endometria) |
| <i>Léky s nepříznivým účinkem u pacientů náchylných k pádům (≥ 1 pád v posledních 3 měsících)</i> |
| Benzodiazepiny (sedativní účinek, poruchy sensoriky, narušení rovnováhy) |
| Antipsychotika (dyspraxie chůze, parkinsonismus) |
| Antihistaminika 1. generace (sedativní účinek, poruchy sensoriky) |
| Vasodilatancia při přetrvávající posturální hypotenzi, tj. při opakovaném poklesu systolického tlaku o > 20 mm Hg (nebezpečí synkop, pády) |
| Dlouhodobé podávání opioidů u nemocných s opakovanými pády (ospalost, posturální hypotenze, vertigo) |
| <i>Analgetika</i> |
| Dlouhodobé užívání silných opioidů - morfin, fentanyl - jako léků první volby pro mírnou až středně silnou bolest (není indikace dle WHO „žebříčku léčby bolesti“) |
| Dlouhodobé užívání opioidů - déle jak 2 týdny - u pacientů s chronickou zácpou, nejsou-li současně podávána laxativa (nebezpečí zhoršení zácpy) |
| Dlouhodobé užívání opioidů nemocnými s demencí s výjimkou těch, kteří jsou zařazeni do programu paliativní terapie či terapie syndromu těžké chronické bolesti (nebezpečí zhoršení kognitivního deficitu) |
| <i>Duplictní skupiny léčiv</i> |
| Jakákoli duplicita léků, tj. podávání 2 léků téže farmakologické skupiny/třídy, např. současné podávání 2 opioidů, NSA, SSRI, kličkových diuretik, ACE inhibitorů (je třeba nejprve optimalizovat dávku a frekvenci podání monotapie a dokumentovat před nasazením dalšího léku). Toto kritérium se nevztahuje na duplictní podávání léků dle potřeby (tj. např. krátce a dlouhodobě působících β_2 -agonistů v léčbě astmatu nebo CHOPN nebo opioidů pro zvládnutí průlomové bolesti) |

Tab. 9 START kritéria - terapie těmito léky by měla být zvážena u nemocných starších 65 let v následujících klinických situacích, nejsou-li kontraindikovány (O'Mahony et al. 2010)

| |
|---|
| <i>Kardiovaskulární systém</i> |
| Warfarin u nemocných s chronickou fibrilací síní |
| ASA u nemocných s chronickou fibrilací síní, je-li kontraindikován warfarin a není-li kontraindikována ASA |
| ASA či clopidogrel u nemocných s anamnesticky prokázaným onemocněním koronárních, mozkových či periferních tepen majících sinusový rytmus |
| Antihypertenziva při systolickém krevním tlaku vyšším než 160 mm Hg |
| Terapie statiny u nemocných s onemocněním koronárních, mozkových či periferních cév v anamnéze, kteří jsou nezávislí v aktivitách běžného denního života a jejichž odhadovaná doba přežití je delší než 5 let |
| ACE inhibitory u chronického srdečního selhávání |
| ACE inhibitory po proběhlém akutním infarktu myokardu |
| Beta-blokátory u chronické stabilní anginy pectoris |
| |
| <i>Respirační systém</i> |
| Pravidelná inhalace beta ₂ agonistů či anticholinergik při mírném a středně těžkém astmatu a CHOPN |
| Pravidelná inhalace kortikosteroidů při středně těžkém až těžkém astmatu či CHOPN, s prokázanou reverzibilitou obstrukce je-li FEV ₁ < 50% |
| Kontinuální oxygenoterapie při chronickém respiračním selhání 1. typu (pO ₂ <8,0 kPa, pCO ₂ <6,5 kPa) či u 2. typu (pO ₂ <8,0 kPa, pCO ₂ >6,5 kPa) |
| |
| <i>CNS</i> |
| Levodopa u idiopatické Parkinsonovy nemoci s vyjádřeným funkčním omezením a disabilitou |
| Antidepresiva u nemocných se středně těžkou až těžkou depresí trvající déle než 3 měsíce |
| |
| <i>Gastrointestinální systém</i> |
| Inhibitory protonové pumpy u těžkého gastro-efoageálního refluxu či peptické striktury jícnu vyžadující dilataci |
| Potravní doplňky obsahující vlákninu u chronické symptomatické divertikulární choroby se zácpou |
| |
| <i>Muskuloskeletální systém</i> |
| Chorobu modifikující léky u aktivní středně těžké až těžké revmatoidní artritidy trvající déle než 12 týdnů |
| Bisfosfonáty u nemocných užívajících udržovací dávky perorálních kortikosteroidů |
| Suplementace kalcie a vitamínem D u nemocných s diagnostikovanou osteoporózou (prokázanou radiologicky nebo s osteoporotickou frakturou v anamnéze nebo osteoporotickou dorzální kyfózou) |
| |

| |
|--|
| <i>Endokrinní systém</i> |
| Metformin u diabetes mellitus II . typu s/bez metabolickým syndromem (při zachovaných renálních funkcích – glomerulární filtrace >50 ml/min) |
| ACE inhibitory či blokátory receptorů pro angiotensin AT 1 u diabetiků s nefropatií – proteinurií či mikroalbuminurií >30 mg/24 hod s/bez biochemických známek renálního selhávání |
| Antiagregační terapie u diabetiků s přítomností jednoho a více kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, nikotinismus) |
| Terapie statiny u diabetiků s přítomností jednoho a více kardiovaskulárních rizikových faktorů |

3.5 Chybná preskripce u seniorů

Studie dostupné ze Spojených států a Kanady dokumentují, že nevhodné předepisování léků má závažný dopad na zdraví seniorské populace a celkové náklady na zdravotnictví. V lékové oblasti by proto měl být hlavní důraz kladen na racionální a nákladově efektivní terapii (Fialová 2008).

Chybná preskripce u seniorů vede k užívání léčiv, jejichž riziko převyšuje přínos pro terapii pacienta (zejména existují-li bezpečnější alternativy). V preskripci seniorů se můžeme setkat s řadou chyb, které mohou vyústit ve výskyt nežádoucích účinků léčiv a z toho plynoucích problémů a poškození pacienta.

Může se jednat o předepisování nevhodných léčiv, jejichž nevhodnost by měla být u každého pacienta posouzena individuálně. Samozřejmě by lékaři při předepisování měli zohledňovat aktuálně platná doporučení (v dnešní době STOPP a START kritéria). Tzv. „overprescribing“ (předepisování nadměrného počtu léčiv), často důsledek „preskripční kaskády“ byl zmíněn v kapitole o polypragmazi. Další chyby lze často objevit v dávkovacích schématech, v době trvání farmakoterapie atd. Jindy jsou přítomny klinicky významné interakce (lék – lék, lék – nemoc) a často v závislosti na rizikové preskripci chybí dostatečné monitorování nežádoucích, ale i žádoucích účinků léčby. Dále se za chybnou preskripci dá označit i tzv. „underprescribing“, tedy nepředepsání potenciálně prospěšného léčiva. Můžeme se setkat i se seniory užívajícími léky duplicitně. Ať už se jedná o duplicitně podávané skupiny léčiv (některé rizikové duplicity, kterým je dobré se vyhnout jsou zmíněny i ve STOPP kritériích) nebo o současně podávané stejné účinné látky od různých výrobců (např. z důvodu předepsání léčiv jednomu pacientovi různými lékaři, kteří o sobě vzájemně nevědí či

z důvodu možné generické záměny v lékárně: může nastat situace, kdy pacient dostane při každém výdeji léčivý přípravek od jiné firmy bez dostatečného vysvětlení, a když se mu pak doma „sejdou“ oboje „krabičky“, tak je užívá zároveň, myslí si, že každý lék je na něco jiného) (Fialová 2008; O'Mahony et al. 2010; Hovadová 2009; Kaur 2009; Loganathan 2011).

3.6 Compliance

Věk nad 65 let řadíme mezi hlavní rizikové faktory non-compliance, což je míra spolupráce pacienta s léčbou menší než 20 %. Dle Webera a Ambrošové (2011) je non-compliantních 25 až 50 % seniorů užívajících chronickou medikaci. Topinková a Červený (2010) udává, že 30-50 % starších nemocných dělá chyby v užívání léků a 10-15 % předepsané léky vůbec neužívá.

Nízká compliance se může vyskytovat v každé věkové skupině, ale zhoršené fyzické a psychické schopnosti ve stáří jsou známou příčinou významně nižšího stupně compliance. Při smyslovém postižení (porucha zraku, hmatu) může být některý typ farmakoterapie zcela vyloučen. Ze strany seniora bývá farmakologická compliance snížena také z důvodů sociálních a finančních. Důležitá je funkční zdatnost pacienta a jeho soběstačnost, tzn. schopnost obstarat si léky a správně s nimi manipulovat (vytlačení tablety z blistru, otevírání lahvičky s bezpečnostním uzávěrem, nakapání kapek, zavedení čípku). Roli hraje i léková forma (např. nepoužívat tekuté lékové formy při poruše zraku či třesu), jednoduchost léčebného plánu a srozumitelnost doporučení. Starší nemocný musí léčebný plán dostatečně pochopit a fyzicky zvládnout (Práznovcová 2002; Malcharcziková 2009).

Některé studie dokazují, že neporozumění účelu užívání svých léků se týká 10 % geriatrických pacientů (Spiers et al. 2004).

Non-compliance se výrazně zvyšuje s počtem užívaných léků a dávkovacím intervalem více než jednou denně (Weber a Ambrošová 2011).

Mezi nejčastější formy non-compliance patří:

- jasné (otevřené) odmítnutí léčby
- samovolné zvyšování nebo snižování jednotlivé či denní dávky

- vysazení léčby („lékové prázdniny“)
- compliance „z bílých plášťů“ - nemocný užívá předepsané léčivé přípravky jen před návštěvou lékaře
- opomenutí vzít si další dávku
- nedodržení časových intervalů mezi dávkami

Non-compliance lze rozdělit mj. na úmyslnou a neúmyslnou.

Úmyslná non-compliance znamená, že nemocný záměrně nespolupracuje, nepodrobuje se řádnému léčebnému režimu. Nejčastěji znamená záměrné vysazení léčby nebo úpravu dávkování pro nedůvěru k léčbě, lékaři nebo systému zdravotnictví, odmítání diagnózy nemoci, chybné vnímání zdravotního stavu a neadekvátní posuzování účinku léčby. Dalším projevem je užívání léčivých přípravků nevhodných pro dané onemocnění - léčivé přípravky od příbuzných, přátel, z předchozí farmakoterapie, neodůvodněná preference léčivých přípravků zahrnovaných do kategorie volně prodejných léčivých přípravků apod. Bojovat proti tomuto druhu non-compliance je velmi těžké, protože nemocný nemůže být ke spolupráci nucen. Rozpoznat a měnit výše uvedené faktory je obtížné a časově náročné.

Neúmyslná non-compliance přichází v úvahu tehdy, pokud nemocný není schopen vyjmout léčivý přípravek z obalu nebo není schopen léčivý přípravek užít příslušnou cestou podání, nemá dostatek informací o léčbě, není schopen si zapamatovat léčebný režim nebo režim neodpovídá jeho životním zvyklostem aj. Nedostatek informací nemocného o farmakoterapii a léčivém přípravku samotném (nesprávné pochopení dávkového režimu) může být způsoben: špatným zrakem, sluchem, zmateností nemocného a jeho selhávající pamětí, ale i složitým návodem na užívání, nedostatkem nebo nesrozumitelností instrukcí. Špatné chápání způsobu farmakoterapie může být ovlivněno: vzděláním nemocného, mentálními schopnostmi, jeho životním stylem a sociálním prostředím.

Rizikovými faktory vztahujícími se k dávkovému režimu jsou:

- obtíže týkající se manipulace s obalem léku
- parenterální cesta podání
- dlouhodobá léčba u chronického onemocnění
- počet užívaných léčivých přípravků (> 4 druhy/den)
- frekvence užívání (> 2 dávky/den).

Důsledky non-compliance:

- neefektivní farmakoterapie vede k prodlužování doby léčby
- eventuelní neúčelné zvyšování dávek léčivého přípravku vede k vyšší incidenci nežádoucích účinků stejně jako samotná non-compliance
- ztráta důvěry nemocného v léčebný systém
- zvyšování nákladů na léčbu (včetně možnosti delší pracovní neschopnosti pacienta)
- bezdůvodné označení léku za neúčinný

(Práznovcová 2002)

4. Závěr

Tato diplomová práce shrnuje poznatky o hlavních zvláštlostech provázejících stáří, které mohou mít vliv na farmakoterapii. Aplikace poznatků geriatrické farmakologie, zejména v oblasti preskripce léčiv, je důležitá i vzhledem k tomu, že stále není k dispozici tolik důkazů o změněné hodnotě léčiv ve starším věku. Ačkoli všechny popisované změny v séniu se netýkají zákonitě všech seniorů a je třeba ke každému pacientovi přistupovat individuálně, nelze očekávat (při současné rozsáhlosti poznatků medicíny a farmacie) podrobnou znalost geriatrické farmakologie a lékových chyb v primární preskripční a výdejní praxi. Je proto třeba jednodušších doporučení, ke kterým bezesporu řadíme i expertní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří. Naposledy publikovaná kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří byla v roce 2010 přijata do geriatrických doporučení jak Českou společností všeobecného lékařství, tak ČLnK. Zahrnují nejen konkrétní léčiva/lékové skupiny, kterým je lépe se v geriatrické preskripci za určitých okolností vyhnout, ale i souvislosti s polymorbiditou a polyfarmakoterapií, tak často pozorovanými u našich seniorů. Zároveň je dobré mít alespoň základní přehled o léčivech, která jsou často jen díky zažitým preskripčním zvyklostem, seniorům „upírána“, a z kterých by (při individuální nepřítomnosti kontraindikací) měli prospěch.

Základní pravidlo, že „v jednoduchosti je krása“, platí obzvláště v oblasti racionální farmakoterapie ve stáří. Je jisté, že za některých situací a stavů se použití více léčiv u jednoho seniora nelze vyhnout, ale je nezbytné zvážit terapii, která je pro pacienta právě nyní důležitá a té, která je méně potřebná. V praxi se bohužel často setkáváme s tím, že každý lékař nějaký lék pacientovi přidá, málokdo však stávající medikaci redukuje. V tomto ohledu je rovněž nutné zmínit nekalou praxi lékařů, která je často k vidění, a to předepisování neúčinných (či nedostatečně účinných) léčiv ve starším věku. Nejen, že z nich pacienti neprofitují, ale přináší to finanční zátěž jim samotným i celé společnosti. Pravidlo „méně je někdy více“ ale ve farmakoterapii seniorů neplatí jen co se počtu užívaných léků týká, nýbrž i dávek léčiv předepisovaných starým pacientům. Vzhledem k tomu, že starý organismus je méně adaptabilní a hůře se vyrovnává se změnami, je v mnoha případech přínosné zahajovat terapii pomalu a nižšími dávkami, než u pacientů středního věku.

Na stárnutí populace je možné nahlížet jako na problém, ale problémem se většinou stává něco, co odmítáme přijmout a proti čemu chceme bojovat. Proto přijmeme-li stáří a současný vývoj směrem k celosvětovému stárnutí populace jako přirozenou součást života, ulehčíme si tak do budoucna mnoho starostí. Dobrý zdravotní stav je rozhodující podmínkou spokojenosti (nejen) ve stáří. Úsilí v péči o zdraví během celého života se pak zúročí zejména ve vyšším věku. Když už ale seniora přeci jen postihne nějaká choroba, kterou je třeba farmakologicky řešit, je v zájmu nás všech, postarat se o to, aby měl pacient z farmakoterapie co největší přínos. Než lékař naordinuje léčivo, měl by předtím individuálně zvážit jeho indikovanost, dávkování, lékovou formu a již dopředu myslet na možný výskyt nežádoucích účinků, který může být ve stáří častější než u mladších pacientů. Měl by posoudit compliance pacienta a pokusit se o co nejjednodušší lékový režim.

V některých případech, i přes dobré komunikační schopnosti lékaře/lékárníka, nemusí starší a nemocný pacient daná doporučení správně pochopit nebo si je zapamatovat. V těchto případech pak jistě není ztrátou času pacientovi jeho lékový režim stručně a srozumitelně napsat na papír, který by pacient měl mít stále k dispozici při sobě. U komplikovanějších lékových režimů nebo u méně compliantních seniorů také stojí za zvážení zavedení různých dávkovačů na léky, ať už denních či týdních.

Sledování a hodnocení účinnosti farmakoterapie v pravidelných intervalech by mělo být přirozenou součástí návštěv geriatrického pacienta u svého lékaře stejně jako sledování a podpora compliance (a to i ze strany lékárníka).

5. Seznam použitých zkratk

| | |
|-------------|---|
| ACE..... | angiotensin konvertující enzym |
| ASA..... | kyselina acetylsalicylová |
| BMI..... | index tělesné hmoty |
| CD-8..... | diferenční antigen-8 |
| CHOPN..... | chronická obstrukční plicní nemoc |
| CNS..... | centrální nervový systém |
| CYP450..... | cytochrom P450 |
| ČLnK..... | Česká lékárnická komora |
| ČR..... | Česká republika |
| DK..... | dolní končetiny |
| FEV 1..... | usilovně vydechnutý objem za první sekundu |
| FSH..... | folikulostimulační hormon |
| GIT..... | gastrointestinální trakt |
| HDL..... | vysokodenzitní lipoproteiny |
| IMAO..... | inhibitory monoaminoxidázy |
| INR..... | mezinárodní normalizovaný poměr |
| KVS..... | kardiovaskulární systém |
| LDL..... | nízkodenzitní lipoproteiny |
| LH..... | luteinizační hormon |
| NSA..... | nesteroidní antiflogistika |
| NYHA..... | stupeň srdečního selhávání dle New York Heart Association |
| OSN..... | Organizace spojených národů |
| SR..... | prodloužené uvolňování |
| SSRI..... | selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |
| TK..... | tlak krve |
| TSH..... | thyreostimulační hormon |
| USA..... | Spojené státy americké |
| WHO..... | Světová zdravotnická organizace |

6. Seznam použité literatury

- 1) Adámek T., Paluch Z., Alušík Š. (2008) Bílkoviny krevní plazmy ve stáří a volné frakce léčiv. Česká geriatrická revue 4/2008; 257-262
- 2) Batty GM, Osborne CA, Swift CG, Jackson SHD (1997) The use of over-the-counter medication by elderly medical in-patients. Postgrad Med J; 73: 720-722
- 3) Becker R. (1995 – 2004) Sekce 9: kapitola 70: Hypercoagulability and anticoagulation. *The Merck Manual of Geriatrics* [cit. 2011-03-21]. Dostupné z:<http://www.merckmanuals.com/mm_geriatrics/sec9/ch70.htm>
- 4) Bergman A., Olsson J., Carlsten A., Waern M., Fastbom J. (2007) Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. Scand J Prim Health Care 25 (1):9-14
- 5) Bland SE (1998) Food-Drug Interactions. Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin; Nov/Dec: 28-35
- 6) Bressler R., Bahl JJ (2003) Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin Proc; 78:1564-1577
- 7) Burkhardt H., Wehling M., Gladisch R. (2007) Prävention unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten. Zeitschrift für Gerontologie + Geriatrie; 40:241-254
- 8) Burkhardt H., Wehling M. (2010) Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. Der Internist 6/2010; 51: 737-748

- 9) Cancelli I. (2008) Drugs with Anticholinergic Properties as a Risk Factor for Cognitive Impairment in Elderly People. *J Clin Psychopharmacology*; 28 (6): 654-659
- 10) Cresswell KM, Fernando B., McKinstry B., Sheikh A. (2007) Adverse drug events in the elderly. *British Medical Bulletin*; 83: 259-274
- 11) *Česká gerontologická a geriatrická společnost: Úvodní strana: Pacienti* [cit. 2011-03-16]. Dostupné z: <<http://www.cggs.cz/cz/Pacienti/>>
- 12) Farmakoterapeutické informace (2006a) Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Šéfredaktor: Alušíková M.; číslo 11; 1-4
- 13) Farmakoterapeutické informace (2006b) Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Dokončení z č. 10/2006. Šéfredaktor: Alušíková M.; číslo 10; 1-4
- 14) Fialová D., Topinková E. (2002) Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia*; 12 (6): 434-440
- 15) Fialová D. (2003) Vliv potravy na terapeutickou hodnotu léčiv ve vyšším věku. *Česká geriatrická revue*; 1/2003: str. 20-26
- 16) Fialová D., Topinková E. (2004) Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. *Postgraduální medicína – příloha 3/2004*; 5-12
- 17) Fialová D., Topinková E., Gambassi G., Finne-Soveri H., Jónsson PV, Carpenter I., Schroll M. et al. (2005) Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*; 293 (11); 1348-1358

- 18) Fialová D., Vlček J., Pelíšková D., Topinková E. (2006) Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. *Praktické lékařství* 2/2006; 76-80
- 19) Fialová D. (2008) Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I – Změna terapeutické hodnoty léků ve stáří, Karolinum, Praha; 1-90
- 20) Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R., Beers MH, (2003) Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*; 163: 2716-2724
- 21) Fiss T., Ritter ChA, Alte D., van den Berg N., Hoffmann W. (2010) Detection of drug related problems in an interdisciplinary health care model for rural areas in Germany. *Pharm World Sci*; 32: 566-574
- 22) Gallagher P., Baeyens JP, Topinková E., Mádlová P., Cherubini A., Gasperini B., Cruz-Jentoft A. et al. (2009) Inter-rater reliability of Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) and Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*; 38: 603-606
- 23) Grundmann M. (1999) Problémy s podáváním léků ve stáří. Sborník prací symposia Farmakoterapie ve stáří, Ostrava 23.-25.2.1999; 10-13
- 24) Hanlon JT, Schmader KE, Boult Ch., Artzt MB, Gross CR, Fillenbaum GG, Ruby ChM et al. (2002) Use of Inappropriate Prescription Drugs by Older People. *J Amer Geriatr Soc*; 50: 26-34
- 25) Herman RJ (1999) Drug interactions and the statins. *CMAJ*; 161 (10): 1281-1286
- 26) Holmerová I., Jurašková B, Zikmundová A. et al. (2007) Vybrané kapitoly z gerontologie, 3. vydání, EV public relations, Praha; 1-143

- 27) Hovadová R. (2009) Zvláštnosti farmakoterapie u seniorů. Diplomová práce. Katedra ošetřovatelství. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; 1-97
- 28) Chaunchaiyakul R., Groeller H., Clarke JR, Taylor NAS (2004) The impact of ageing and habitual physical activity on static respiratory work at rest and during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 287(6): L1098-L1106
- 29) Christensen A. (2010) A systematic approach to improving pharmacotherapy in the elderly. Disertační práce. Katedra experimentálního lékařství. Lékařská fakulta Univerzity Lund; 1-61
- 30) Israili ZH, Dayton PG (2001) Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab Rev*; 33 (2): 161-235 (abstrakt)
- 31) Jurašková H., Holmerová I. (2010) Pohled na geriatrického pacienta. *Practicus* 2/2010; 8-11
- 32) Jyrkkä J., Vartiainen L., Hartikainen S., Sulkava R., Enlund H. (2006) Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ Study. *Eur J Clin Pharmacol*; 62: 151–158
- 33) Kaur S., Mitchell G., Vitetta L., Roberts MS (2009) Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly. *Drugs Aging*; 26 (13): 1013-1028
- 34) King SA *Pharmacotherapy in Geriatrics: Cause for concern* [cit. 2011-03-20]. Dostupné z: <<http://www.dcmsonline.org/jaxmedicine/1998journals/august98/geriatrics.htm>>
- 35) Krajčík Š., Bartošovič I., Mikus P. (2010) Prevalencia vybraných farmakologických a nefarmakologických faktorov ovplyvňujúcich

bezpečnost' a účinnost' léčiv u hospitalizovaných seniorov. Česká geriatrická revue; 1/2010; 10-17

- 36) Krejsek J., Kudlová M., Koláčková M. (2005) Imunitní systém a stárnutí. Česká geriatrická revue 4/2005; 36-42
- 37) Kubešová H., Weber P., Meluzínová P., Polcarová V., Mazalová K., Malásková L. (2005) Změny stárnoucího organismu z hlediska patofyziologie. Česká geriatrická revue 1/2005; 18-23
- 38) Květina J., Grundmann M. (2003) Farmakologické interakce. Klin Farmakol Farm; 1: 17-21
- 39) Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y., Picard N., Merle L. (2006) Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? Br J Clin Pharmacol; 63 (2): 177-186
- 40) Laroche ML, Charmes JP, Merle L. (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol; 63: 725-731
- 41) Lee VHL (2000) Membrane transporters. Eur Pharmaceut Sci; 11 Suppl 2: 41-50
- 42) Lechevallier-Michel N., Gautier-Bertrand M., Alperovitch A., Berr C., Belmin J., Legrain S., Saint-Jean O., Tavernier B. et al. (2005) Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. Eur J Clin Pharmacol; 60: 813-819
- 43) Loganathan M., Singh S., Franklin BD, Bottle A., Majeed A. (2011) Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. Age Ageing; 40: 150-162

- 44) Malhotra S., Karan RS, Pandhi P., Jain S. (2001) Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J*; 77: 703-707
- 45) Malcharcziková R. (2009): Informovanost a compliance seniorů ve farmakoterapii. Diplomová práce. Katedra ošetřovatelství. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; 1-113
- 46) Mayersohn M (1994) Pharmacokinetics in the Elderly. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 11): 119-124
- 47) McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*; 156 (3): 385-391
- 48) Meyer KC (2004) Lung infections and aging. *Ageing Res Rev*; 3(1): 55-67
- 49) Moravčík B. (2009): Farmakoterapie ve stáří. Diplomová práce. Katedra ošetřovatelství. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity; 1-99
- 50) O'Mahony D., Gallagher P. (2008) Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*; 37: 138-141
- 51) O'Mahony D., Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Hamilton H., Barry P., O'Connor M. et al. (2010) STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatric Med* 1/2010, str. 45-51
- 52) Park GR (1996) Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth*; 77: 32-49
- 53) Paxton JW (1981) Elementary pharmacokinetics in clinical practice 4: genetic environmental and age influences on pharmacokinetics. *The New Zealand Medical Journal*, No.697: 423-425

- 54) Práznovcová L. (2002) Compliance pacienta.
Dostupné z: < http://www.pace.cz/go/odborne_publicace>; 1-14
- 55) Práznovcová L. (2003) Farmakoterapie seniorů v České republice v kontextu k farmakoekonomice. Česká geriatrická revue 4/2003; 25-31
- 56) Prokeš M. (2005) *Lékové interakce volně prodejných léčiv* [cit. 2011-04-03]. Dostupné z: < <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=563>>
- 57) Sgadari A., Lapane KL, Mor V., Landi F., Bernabei R., Gambassi G. (2000) Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fracture. The Systematic Assessment of Geriatric Drug Use Via Epidemiology Study Group. J Clin Psychopharmacol; 20(2):234-239 (abstrakt)
- 58) Shapiro LE, Shear NH (1999) Drug-drug interactions: How scared should we be? CMAJ; 161 (10): 1266–1267
- 59) Shetty HGM, Woodhouse K. (2007) Geriatrics. In: Walker R., Whittlesea C., ed. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 4. vydání. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 135-145
- 60) Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG (2001) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Late-Life Depression. Drugs & Aging; 18 (5): 355-368
- 61) Spiers MV, Kutzik DM, Lamar M. (2004) Variation in medication understanding among the elderly. Am J Health-Syst Pharm; 61: 373-380
- 62) Topinková E., Klán J. (2003) Pády a jejich rizikové faktory ve stáří. Česká geriatrická revue; 2/2003; 38-43

- 63) Topinková E., Červený R. (2010) Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře – GERIATRIE; Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 1-24
- 64) Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2010): Zdravotnická ročenka 2009, Praha; 1-264
- 65) Walker PC, Alrawi A., Mitchell JF, Regal RE, Khanderia U. (2005) Medication use as a risk factor for falls among hospitalized elderly patients. *Am J Health-Syst Pharm*; 62: 2495-2499
- 66) Wawruch M., Žikavská M., Wsólová L., Kuželová M., Tisoňová J., Gajdošík J., Urbánek K. et al. (2007) Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharm World Sci*; 30: 235-242
- 67) Weber P., Ambrošová A. (2011) Polyfarmakoterapie a polypragmázie – základní problém geriatrické medicíny. *Lékařské listy* 1/2011; 33-34
- 68) Zavázalová H., Zikmundová K., Zaremba V., Holmerová I. (2003) Zdravotní stav osob středního a vyššího věku. *Česká geriatrická revue*; 4/2003; 45-49
- 69) Zhan Ch., Sangl J., Bierman AS, Miller MR, Friedman B., Wickizer SW, Meyer GS (2001) Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. *JAMA*; 286 (22): 2823-2829

7. Přílohy

Seznam příloh:

Příloha č. 1: Obnovená Beersova kritéria pro potenciálně nevhodná léčiva ve stáří – nezávislá na diagnózách či zdravotním stavu (Fick 2003)

Příloha č. 2: Obnovená Beersova kritéria pro potenciálně nevhodná léčiva ve stáří – zahrnující diagnózy a zdravotní stav (Fick 2003)

Příloha č. 1: Obnovená Beersova kritéria pro potenciálně nevhodná léčiva ve stáří – nezávislá na diagnózách či zdravotním stavu (Fick 2003)

| <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|--|---|-------------------------|
| Propoxyfen a kombinace | Má pár výhod oproti acetaminofenu, ale spektrem nežádoucích účinků se podobá opioidním analgetikům | Nízká |
| Indometacin | Ze všech nesteroidních protizánětlivých léčiv způsobuje nejvíce CNS nežádoucích efektů | Vysoká |
| Pentazocin | Opioidní analgetikum, jež s vyšší četností než jiná opioidní analgetika navozuje u seniorů centrální nežádoucí účinky, mj. i zmatenost a halucinace. Jedná se o smíšeného agonistu a antagonistu opioidních receptorů. | Vysoká |
| Trimethobenzamid | Antiemetická účinnost léčiva je velice nízká, potenciál k navození extrapyramidálních nežádoucích účinků vysoký. | Vysoká |
| Myorelaxancia a spasmolytika: methocarbamol, carisoprodol, chlorzoxazon, metaxalon, cyklobenzaprin, krátkodobě působící oxybutinin | Tato spasmolytika a myorelaxancia jsou špatně tolerována starými pacienty pro anticholinergní, sedativní a silné myorelaxační účinky (navozují svalovou slabost a nestabilitu). Účinnost v dávkách tolerovaných seniory je diskutabilní. | Vysoká |
| Flurazepam | Benzodiazepinové hypnotikum, které dosahuje extrémně dlouhého eliminačního poločasu ve stáří (v řádu dní), navozuje přetrvávající denní sedace, zvyšuje riziko pádů a fraktur. Středně a krátkodobě působící benzodiazepiny jsou lékem volby u seniorů. | Vysoká |

| <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|---|--|------------------|
| Amitriptylin, chlordiazepoxid- amitriptylin a perfenazin- amitriptylin | Pro silné anticholinergní a sedativní nežádoucí účinky je amitriptylin ve stáří zřídka antidepresivem volby. | Vysoká |
| Doxepin | Pro silné anticholinergní a sedativní nežádoucí účinky je doxepin ve stáří zřídka antidepresivem volby. | Vysoká |
| Meprobamát | Vysoce návykové a sedativní anxiolytikum. Dlouhodobé užití navozuje závislost, léčivo je třeba vysazovat postupným snižováním dávky. | Vysoká |
| Vysoké dávky krátkodobě působících benzodiazepinů: lorazepam >3 mg, oxazepam >60 mg, alprazolam >2 mg, temazepam > 15 mg, a triazolam > 0,25 mg | Pro vyšší senzitivitu k benzodiazepinům u starých pacientů jsou zpravidla nižší dávky u seniorů stejně efektivní a bezpečnější. Celková denní dávka by neměla překročit stanovené denní maximum. | Vysoká |
| Dlouhodobě působící benzodiazepiny: chlordiazepoxid, chlordiazepoxid- amitriptylin, klidinium- chlordiazepoxid, diazepam, kvazepam, halazepam, klorazepát | Tato léčiva mají ve stáří velmi dlouhý poločas (zpravidla několik dní). Navozují protrahovanou sedaci, zvyšují riziko pádů a zlomenin. Pokud je nutné podat léčivo ze skupiny benzodiazepinů, středně a krátkodobě působící alternativy jsou lékem volby ve stáří. | Vysoká |
| Disopyramid | Ze všech antiarytmik má nejsilnější negativně inotropní účinek, může navodit srdeční selhávání u starých pacientů. Je také silně anticholinergní. Jiná antiarytmika by měla být ve stáří preferována. | Vysoká |
| Digoxin (dávka by neměla překročit >0,125 mg/d kromě terapie síňových arytmií) | Snížená renální clearance může vést ke zvýšení rizika toxických účinků. | Nízká |
| Krátkodobě působící dipyridamol kromě pacientů s umělou chlopní | Může způsobit ortostatickou hypotenzi. | Nízká |
| Methyldopa a methyldopa- hydrochlorothiazid | Může navozovat bradykardie a deprese u starých pacientů. | Vysoká |
| Reserpin v dávkách >0,25 mg | Může působit deprese, impotenci, sedaci a ortostatickou hypotenzi. | Nízká |
| Chlorpropamid | Ve stáří má prodloužený poločas a může tak vyvolat protrahovanou hypoglykémii. Navíc je to jediné perorální antidiabetikum způsobující syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu. | Vysoká |

| <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|--|---|------------------|
| Gastrointestinální spasmolytika: dicykloverin, hyoscyamin, propanthelin, alkaloidy rulíku, klidinium-chlordiazepoxid | Vysoce anticholinergní léčiva s nejistou efektivitou. Pro časté anticholinergní nežádoucí účinky by neměla být podávána ve stáří (zejména dlouhodobě). | Vysoká |
| Anticholinergní léčiva a antihistaminika: chlorfenamin, hydroxyzin, cyproheptadin, promethazin, tripelemin, dexchlorfeniramin | Léčiva s anticholinergním potenciálem. Pro léčbu alergických reakcí jsou ve stáří preferována neanticholinergní antihistaminika. | Vysoká |
| Difenhydramin | Může navodit zmatenost a sedace. Neměl by být užíván jako hypnotikum a jako pohotovostní antialergikum by měl být podáván seniorům v co nejnižších dávkách. | Vysoká |
| Ergotamin mesilát | Nebyla prokázána dostatečná účinnost. | Nízká |
| Sulfát železnatý >325 mg/den | Při vyšších dávkách se nezvyšuje biodostupnost, ale výrazně roste výskyt zácpy. | Nízká |
| Všechny barbituráty kromě fenobarbitalu ke kontrole záchvatů | Vysoký potenciál závislosti, navozují více nežádoucích účinků než jiná sedativa a hypnotika ve stáří. | Vysoká |
| Meperidin | V doporučených dávkách neúčinné analgetikum. Může navodit zmatenost a oproti ostatním opioidním analgetikům má mnoho nevýhod. | Vysoká |
| Tiklopidin | V prevenci srážení krve nebyla prokázána lepší účinnost oproti aspirinu. Je značně toxický. Existují bezpečnější a účinnější alternativy. | Vysoká |
| Ketorolak | Jinému než krátkodobému užití je třeba se vyvarovat pro časté riziko asymptomatické gastrotoxicity. | Vysoká |
| Amfetaminy a jiná anorektika | Tato léčiva mohou navodit závislost, hypertenzi, anginu pectoris a infarkt myokardu. | Vysoká |
| Dlouhodobé podávání plných dávek neselektivních nesteroidních antiflogistik s dlouhým poločasem: naproxen, oxaprozin, piroxikam | Vysoký potenciál k navození gastrointestinálního krvácení, renálního selhávání, hypertenze a srdečního selhávání. | Vysoká |

| <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|--|--|------------------|
| Fluoxetin užívaný denně | Dochází k významnému prodloužení eliminačního poločasu léčiva s rizikem nadměrné stimulace centrálního nervového systému, s poruchami spánku až agitací. Existují bezpečnější alternativy. | Vysoká |
| Dlouhodobé podávání kontaktních laxativ: bisakodyl aj. | Může zhoršit zácpu. | Vysoká |
| Amiodaron | Spojován s prodloužením QT intervalu a rizikem vzniku arytmií typu torsades de pointes. Nedostatečná účinnost ve stáří. | Vysoká |
| Orfenadrin | Působí více sedací a anticholinergně než bezpečnější alternativy. | Vysoká |
| Guanetidín | Může způsobit ortostatickou hypotenzi. Existují bezpečnější alternativy. | Vysoká |
| Guanadrel | Může způsobit ortostatickou hypotenzi. | Vysoká |
| Cyklandelát | Nedostatečná účinnost. | Nízká |
| Isoxsuprin | Nedostatečná účinnost. | Nízká |
| Nitrofurantoin | Potenciál renálního poškození. Existují bezpečnější alternativy. | Vysoká |
| Doxazosin | Riziko hypotenze, sucha v ústech a retence moči. | Nízká |
| Methyltestosteron | Může navodit prostatickou hypertrofiu a kardiální problémy. | Vysoká |
| Thioridazin | Vyšší potenciál k CNS a extrapyramidálním nežádoucím účinkům. | Vysoká |
| Mesoridazin | CNS a extrapyramidální nežádoucí účinky. | Vysoká |
| Krátkodobě působící nifedipin | Riziko hypotenze a zácpy. | Vysoká |
| Klonidín | Může vyvolat ortostatickou hypotenzi a CNS nežádoucí účinky. | Nízká |
| Cimetidin | CNS nežádoucí účinky zahrnující zmatenost. | Nízká |
| Kyselina etakrynová | Potenciál vzniku hypertenze a dysbalance vnitřního prostředí. Jsou bezpečnější alternativy. | Nízká |
| Sušená štítná žláza | Kardiální efekty. Jsou dostupné bezpečnější alternativy. | Vysoká |
| Amfetaminy (s výjimkou methylfenidátu a anorektik) | Stimulační vedlejší účinky na CNS. | Vysoká |
| Samotné estrogenery (perorální) | Vyšší potenciál ke karcinogenezi (nádory prsu a endometria), u starších žen nedostatečný kardioprotektivní efekt. | Nízká |

Příloha č. 2: Obnovená Beersova kritéria pro potenciálně nevhodná léčiva ve stáří – zahrnující diagnózy a zdravotní stav (Fick 2003)

| <i>Nemoc či stav</i> | <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|--|--|---|------------------|
| Srdeční selhávání | Disopyramid a léčiva obsahující hodně sodíku (různé algináty) | Negativní inotropní efekt. Podpora retence tekutin a zhoršení srdečního selhávání. | Vysoká |
| Hypertenze | Fenylpropanolamin (stažený z trhu v roce 2001), pseudoefedrin, anorektika, amfetaminy | Může zvyšovat krevní tlak a působí sekundárně sympatomimeticky. | Vysoká |
| Žaludeční nebo duodenální vředy | NSA a ASA (>325 mg) (s výjimkou coxibů) | Možnost exacerbace existujících vředů nebo tvorba nových. | Vysoká |
| Záchvaty či epilepsie | Klozapin, chlorpromazin, thioridazin a thiothixen | Mohou snižovat záchvatovitý práh. | Vysoká. |
| Poruchy srážení krve nebo antikoagulační léčba | ASA, NSA, dipyridamol, tiklopidin a klopidogrel | Prodlužují čas srážení a zvyšují hodnoty INR nebo inhibují agregaci destiček, což má za následek zvýšený potenciál ke krvácení. | Vysoká |
| Obstrukce odtoku močového měchýře | Anticholinergika, antihistaminika, gastrointestinální spasmolytika, myorelaxancia, oxybutinin, flavoxát, antidepressiva, dekonjestiva a tolterodin | Mohou zapříčinit zhoršení odtoku až retenci moči. | Vysoká |
| Stresová inkontinence | alfa-blokátory (doxazosin, prazosin a terazosin), anticholinergika, tricyklická antidepressiva (imipramin, doxepin, amitriptylin) a dlouhodobě působící benzodiazepiny | Polyurie a zhoršení inkontinence. | Vysoká |
| Arytmie | Tricyklická antidepressiva (imipramin, doxepin, amitriptylin) | Proarytmogenní efekt a změny QT intervalu. | Vysoká |
| Nespavost | Dekongestiva, teofylin, methyfenidát, inhibitory monoaminoxidázy a amfetaminy | CNS stimulační efekt. | Vysoká |
| Parkinsonova choroba | Metoklopramid, klasická antipsychotika a takrin | Antidopaminergní/cholinergní efekt. | Vysoká |

| <i>Nemoc či stav</i> | <i>Léčivo</i> | <i>Důvod nevhodnosti</i> | <i>Závažnost</i> |
|---|--|---|------------------|
| Kognitivní poruchy | Barbituráty, anticholinergika, spasmolytika, myorelaxancia, CNS-stimulancia: dextroamfetamin, methylenfenidát, metamfetamin a pemolin | CNS-pozměňující efekt. | Vysoká |
| Deprese | Dlouhodobé užívání benzodiazepinů. Sympatolytická léčiva: methyldopa, reserpina a guanetidin | Mohou vyvolat vznik nebo zhoršení deprese. | Vysoká |
| Anorexie a malnutrice | CNS stimulancia: dextroamfetamin, methylenfenidát, metamfetamin, pemolin a fluoxetin | Snižují chuť k jídlu. | Vysoká |
| Synkopa či pády | krátko- či střednědobě působící benzodiazepiny a tricyklická antidepresiva (imipramin, doxepin a amitriptylin) | Navozují ataxii, zhoršují psychomotorické funkce a způsobují synkopy a s tím související pády. | Vysoká |
| Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu/ hyponatremie | SSRI (fluoxetin, citalopram, fluvoxamin, paroxetin a sertralin) | Mohou způsobit nebo zhoršit syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu. | Nízká |
| Záchvaty | Bupropion | Snižuje záchvatovitý práh. | Vysoká |
| Obezita | Olanzapin | Zvyšuje chuť k jídlu a váhový přírůstek. | Nízká |
| CHOPN | Dlouhodobě působící benzodiazepiny (chlordiazepoxid, chlordiazepoxid- amitriptylin, klidinium- chlordiazepoxid, diazepam, kvazepam, halazepam a klorazepát), propranolol | CNS nežádoucí účinky. Mohou způsobit respirační depresi. | Vysoká |
| Chronická zácpa | Blokátory kalciových kanálů, anticholinergika a tricyklická antidepresiva (imipramin, doxepin a amitriptylin) | Navozují zácpu. | Nízká |