

# Specifické rysy chorob

## Farmakoterapie ve stáří



# Geriatrická modifikace klinického obrazu

- atypický klinický obraz
- selhávání nejkřehčejšího orgánu(zejména mozku) při jakékoli zátěži
- odlišný klinický obraz s modifikovanou prognózou
- specifické geriatrické komplikace(delirantní stavy, rychlý rozvoj imobilizačního syndromu)
- odlišná strategie léčby
- kaskádovitý efekt (akutní dekompensuje chronické onemocnění)

# Co platí u mladších neplatí u starších pacientů

- pokud lékař nemyslí na atypické projevy chorob ve stáří a u geriatrických pacientů vychází ze schémat a zkušeností platných u mladších nemocných hrozí nepoznání a prodlení
- funkční rezervy geriatrických pacientů jsou omezenější a terapeutické okna jsou kratší

# Polymorbidita

- s věkem narůstá počet chronických chorob
- ve věku nad 80 let má 80% pacientů více než jednu chronickou chorobu
- choroby se vzájemně ovlivňují častěji negativně
- klinický obraz se překrývá či potencuje
- polymorbidita úzce souvisí s polypragmázií
- dlouhodobá rekonvalescence a riziko imobilizačního syndromu

# Oligosymptomatologie

- vyjádření jen některých typických příznaků

- peritonitida bez defence musculaire
- pneumonie bez teploty (afebrilní/subfebrilní průběh zánět.onem.
- cystitida s častým močením, ale bez bolesti
- tachyfibrilace při hypertyreóze

# Mikrosymptomatologie

- nevýznamné klinické příznaky choroby
- uroinfekce se subfebriliemi
- infarkt myokardu bez typické stenokardie
- chybí pleurální bolest u pleuropneumonie
- floridní vředová choroba s dyspeptickými obtížemi, ale bez bolesti
- chybí leukocytóza u zánětů

# Pláče druhý orgán

- probíhajícím onemocněním jsou postiženy sekundárně nejkřehčí orgány

- srdeční selhání při nepříliš závažné pneumonii
- zmatenost při sepsi, urosepsi
- stenokardie zvýrazněné při anemii
- TIA při anemii, srdečním selhání, IM

# Příznak ledovce

- zjevná symptomatologie je pouze malou část toho, co se ve skutečnosti děje
- dušnost u IM
- zmatenost u srdečního selhání
- zmatenost u NPB
- zhoršení demence při déletrvajícím bolesti

# Funkční a sociální kontext chorob

- při nízkém funkčním potenciálu může mít i drobné postižení závažné důsledky - ztráta soběstačnosti, nutnost ústavní péče, pokles kvality života
- geriatričtí pacienti bývají často považováni za nadměrně obtěžující (podle studií hypochondrie ve stáří ubývá )

# Zvláštnosti a úskalí farmakoterapie ve stáří



# Specifika farmakoterapie ve stáří

- senioři tvoří 18,8 % české populace, ale spotřebují **více než 35 %** všech léků
- ve věku 60–64 let užívá alespoň 1 lék **83 %** osob
- ve věku 65–74 let **89 %** osob
- nad 75 let užívá léky **91–98 %** osob
- ambulantní senioři užívají 4–6 léků, hospitalizovaní 5–8 léků denně



# Problémové oblasti medikace starších nemocných

- farmakokinetika, farmakodynamika
- compliance
- polymorbidita
- polypragmázie
- zastoupení léků na trhu
- přání nemocného
- koordinace léčby



# Farmakokinetika

- vzestup žaludečního pH
- snížení motility žaludku
- snížené prokrvení GIT
- zpomalené vstřebávání (GF klesá o 35% mezi 20. až 90. rokem)
- zpomalení nástupu účinku léků podávaných per os

# Farmakokinetika

- **zmenšený distribuční objem pro hydrosolubilní látky**(podíl vody klesá na 60 % a ve vodě rozpustná léčiva budou mít u starých osob při stejném dávkování vyšší plazmatické koncentrace)
- **zvětšený distribuční objem pro liposolubilní látky** (zvyšuje podíl tukové tkáně, léčiva rozpustná v tucích budou mít plazmatickou koncentraci nižší)
- **snížená funkce jater a ledvin**
- **snížená koncentrace albuminu** (jen menší část léku se váže na nosič a zvyšuje se volná frakce léčiva v krvi)

# Farmakokinetika

- snížení hmotnosti a perfuze jater
  - pokles funkce CYP3A4
  - snížená glukuronidace
- poškození jaterního parenchymu může závažně ovlivnit odbourávání léčiva
  - u lidí s renální insuficiencí a s poruchou jaterních funkcí se musí používat redukční schémata při dávkování léčiv

# Farmakokinetika

- snížení průtoku krve ledvinami
- pokles glomerulární filtrace
- snížené vylučování léčiv, které jsou eliminovány ledvinami
- prodloužení poločas (amiodaron, digoxin, fluoxetin, alprazolam)
- nebezpečí toxicity

# Faktory ovlivňující farmakoterapii ve stáří

- stárnutí orgánů
- změny ve farmakokinetice/farmakodynamice
- polypragmazie s rizikem nežádoucích lékových interakcí
- polymorbidita, atypický průběh nemocí
- vliv sociálních faktorů (osamělost, chudoba)
- omezená soběstačnost (poruchy zraku, zhoršená pohyblivost)

# Start low, go slow

Léčiva, u nichž byla ve stáří potvrzena účinnost nižších dávek		
Lék	Obvyklá doporučená dávka	Účinná dávka ve stáří
atorvastatin	10 mg/d	5 mg/d
diklofenak	100–200 mg/d	75 mg/d
enalapril	5 mg/d	2,5 mg/d
fluoxetin	20 mg/d	2,5–10 mg/d
hydrochlorothiazid	25 mg/d	12,5 mg/d
ibuprofen (analg.účinek)	400–800 mg 3–4× d	200 mg 3–4× denně
kaptopril	50–75 mg/d	12,5 mg 1–2× denně
metoprolol	100 mg/ d	50 mg/d
omeprazol	20 mg/d	10 mg/d
ondansetron	8 mg 2–3× denně	1–4 mg 3× denně
ranitidin	150 mg 2× denně	100 mg 2× denně
trazodon	150 mg/d	25–100 mg/d

# Nejčastější problémy u seniorů

Klinický problém u seniorů	Změny provázející stárnutí	Léky 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 vazodilataci periferie, pokles prokrvení CNS	centrální antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová antipsychotika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna a další
Posturální nestabilita, riziko pádu a zlomenin	sklon k ortostatické hypotenzii (viz výše), snížená propiocepce a posturální stabilita, snížený tonus kosterního svalstva	centrální antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová antipsychotika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna, myorelaxancia
Riziko extrapyramidových příznaků a tardivní dyskineze	pokles dopaminových D2 receptorů ve striatu, stářím podmíněná vyšší frekvence korektivních dynamických pohybů	metoklopramid, klasická antipsychotika, haloperidol, risperidon (9-OH metabolit risperidonu)
Pokles kognitivních funkcí, častější výskyt poruch chování, delirií	strukturální a neurochemické změny v oblasti CNS, snížení 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 (L-dopa, bromokriptin), spasmolytika, antihistaminika, H2-blokátory, metoklopramid, teofylin, některá antibiotika, digoxin, indometacin

# Nejčastější problémy u seniorů

Zácpa, subileus	snížený tonus hladkého svalstva, pokles gastrointestinální motility, vyšší citlivost k anticholinergním NÚL	analgetika anodyna, tricyklická antidepresiva, antihistaminika, spasmolytika
Močová inkontinence/ retence	snížený tonus hladkého svalstva, vyšší citlivost k anticholinergním NÚL	diuretika, zejména kličková (zvýšení diurézy), anticholinergika (retence moči)
Zvýšené riziko hypotermie	zhoršení termoregulačních mechanismů	sedativa a hypnotika, antipsychotika, vazodilatancia a myorelaxancia
Riziko hyponatrémie, sklon k dehydrataci	snížená schopnost renálních buněk zpětně resorbovat sodík	SSRI,
Erektilní dysfunkce, gynekomastie	pokles produkce pohlavních hormonů	alfa1-sympatolytika, sedativní léčiva, selektivní spasmolytika močových cest, spironolaktón a digoxin

# Interakce lék-nemoc ve stáří

Antikoagulancia	warfarin	při léčbě NSA	vysoké riziko gastrointestinálního krvácení
	heparin nebo nízkomolekulární hepariny	užití u pacientů s trombocytopenií	riziko těžké trombocytopenie
Antihypertenziva, antiarytmika	beta-blokátory (obecně)	při léčbě verapamilem a dalšími léčivými s negativně inotropním účinkem (digoxin, amiodaron, fluorochinolonová antibiotika apod.)	riziko srdeční blokády
		u pacientů s DM a častými hypoglykemickými epizodami ( $\geq 1$ /měsíc)	riziko maskování příznaků hypoglykémie
		při hypotyreóze	bradykardie se synkopálními stavy
	neselektivní beta-blokátory	při srdeční frekvenci < 50 tepů/min nebo A-V blokádě	riziko A-V blokády nebo její zhoršení
		při CHOPN	riziko bronchospasmu
	verapamil, diltiazem	při chronickém srdečním selhání	zhoršují srdeční selhání, obtížná volba individuální dávky
	Ca-blokátory (zejména verapamil)	při chronické zácpě	mohou exacerbovat zácpu
	Inhibitory ACE	při stenóze renální arterie, při kombinaci s NSA při hyperkalémii nebo kombinaci s hyperkalemizujícími léčivými (kalium šetřící diuretika)	ve stáří vystupňované riziko renálního selhání riziko klinicky významné hyperkalémie
vazodilatancia	u pacientů s perzistující posturální hypotenzí (opakující se snížení systolického tlaku > 20 mm Hg)	prohlubují hypotenzi, riziko synkopálních stavů a pádů	
thiazidová diuretika	u pacientů s dnovou artritidou v osobní anamnéze nebo rizikem dry	exacerbace dry	
diuretika	pokud nejsou vhodně monitorovány hladiny elektrolytů (min. do 1 týdne od zahájení léčby a pravidelně u chronických uživatelů)	riziko poruch elektrolytové rovnováhy	
	u pacientů s inkontinencí	zhoršení inkontinence	

# Interakce lék-nemoc ve stáří

Antihypertenziva, antiarytmika (pokračování)	kličková diuretika	v terapii edémů dolních končetin bez klinických symptomů srdečního selhání v monoterapii hypertenze	neprokázána účinnost, vhodnější léčba kompresními punčochami nepatří k lékům volby
	léčiva s vysokou koncentrací sodíku	při chronickém srdečním selhání	riziko zhoršení chronického srdečního selhání, retence vody, pozitivně inotropní účinek
Hypolipidemika	statiny	při hypotyreóze, při závažné sarkopenii, kachexii	riziko myopatií
Analgetika	NSA	Nevhodné podávat při vředové chorobě gastroduodenální v anamnéze nebo při gastrointestinálním krvácení v anamnéze bez současné terapie inhibitory protonové pumpy (PPI). Nepodávat při aktivní vředové chorobě gastroduodenální.	riziko zhoršení nebo relapsu vředové choroby gastroduodenální
		při těžké hypertenzi ( $\geq 180/110$ mm Hg), u středně těžké hypertenze ( $150/100$ – $179/109$ mm Hg) je nezbytné zvážit poměr přínosu a rizika terapie	riziko zhoršení hypertenze
		nepodávat při těžších stupních srdečního selhání (NYHA III a IV), při nižších stupních CHSS je třeba zvážit poměr přínosu a rizika léčby	riziko exacerbace srdečního selhání
		při chronickém renálním selhání ( $Cl_{cr}$ 20–50 ml/min)	riziko akutního zhoršení renálních funkcí, zejména při současné léčbě inhibitory ACE
		Rizikové je podávání při poruchách krevní srážlivosti a/nebo při antiagregační a antikoagulační léčbě. Nevhodné je podávání kombinace NSA a kyseliny acetylsalicylové bez krytí inhibitory protonové pumpy. Warfarin a NSA lze podat v ojedinělých případech při monitorování INR a současném podávání inhibitorů protonové pumpy.	mohou prodloužit srážení krve, zvýšit hodnoty INR a/nebo inhibovat shlukování krevních destiček a zvyšovat riziko krvácení
		nevhodné je dlouhodobé užití NSA u osteoartrózy (nutno hledat jiné terapeutické možnosti – alternativní léčba, kombinace analgetik atd., která snižují expozici NSA)	zhoršení osteoartrózy negativním ovlivněním aktivity chondrocytů
	NSA nebo kolchicin v chronické terapii dny, pokud není kontraindikován allopurinol	závažnější nežádoucí účinky	

# Interakce lék-nemoc ve stáří

Léčiva respiračního systému	teofylin	v monoterapii CHOPN nebo vysoké dávky při insomnii	riziko závažných nežádoucích účinků, lékové kombinace umožňují snížit dávku léčiva navozuje nespavost, má CNS stimulační účinky
	systémové kortikosteroidy	(místo inhalačních kortikosteroidů) v udržovací léčbě středně těžké CHOPN	zbytečné riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů
	ipratropium (nebul.)	při glaukomu	riziko exacerbace glaukomu
	mukolytika a antitusika	u pacientů s astmatem a CHOPN	zvyšují produkci hlenů nebo brání vykašlávání hlenů, doporučuje se terapeutická zdrženlivost, přehodnocení léčby astmatu nebo CHOPN
Léčiva gastrointestinálního systému	difenoxylát, loperamid, kodein	nevhodné v terapii průjmu z neznámých příčin (nebo dlouhodobě), neindikovány v léčbě těžkých infekčních gastroenteritid (krvavý průjem, vysoká horečka a/nebo závažná systémová toxicita)	u infekčních průjmů riziko komplikací infekce, prodloužení léčby
Léčiva gastrointestinálního systému (pokračování)	inhibitory protonové pumpy	ve vysokých dávkách po dobu > 8 týdnů	je indikováno přerušování léčby a/nebo snížení dávky na udržovací/profylaktickou léčbu vředové choroby, ezofagitidy nebo gastroezofageálního refluxu
		při insomnii	mohou mít CNS stimulační účinek
Léčiva urogenitálního systému	alfa-blokátory	u mužů s častou inkontinencí (≥ 1 epizoda denně) u osob s dlouhodobě zavedeným močovým katétrem (> 2 měsíce)	riziko častého močení a zhoršení inkontinence léčiva nejsou indikována
Léčiva endokrinního systému	kortikosteroidy	dlouhodobé používání kortikosteroidů (> 3 měsíce) v monoterapii revmatoidní artritidy nebo osteoartrózy	riziko závažných systémových NÚ, vhodnější kombinace s léčivy ze skupiny DMARD
	estrogeny bez gestagenů	u pacientek s intaktní dělohou	riziko karcinomu endometria
	estrogeny	u pacientek s karcinomem prsu nebo žilním tromboembolismem v osobní anamnéze	zvýšené riziko recidivy onemocnění
Antidiabetika	metformin	u pacientů s deficitem vitamínu B <sub>12</sub>	riziko deficitu vitamínu B <sub>12</sub> při dlouhodobé léčbě
		vysoké dávky u pacientů s renální nebo respirační insuficiencí	riziko toxicity a laktátové acidózy

# START Kritéria

## A. Kardiovaskulární systém

1. Warfarin u nemocných s chronickou fibrilací síní
2. ASA u nemocných s chronickou fibrilací síní, je-li kontraindikován warfarin a není-li kontraindikována ASA
3. ASA či clopidogrel u nemocných s anamnesticky prokázaným onemocněním koronárních, mozkových či periferních tepen v případě sinusového rytmu
4. Antihypertenziva při systolickém krevním tlaku vyšším než 160 mmHg
5. 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.
6. ACE inhibitory u chronického srdečního selhávání
7. ACE inhibitory po proběhlém akutním infarktu myokardu
8. Beta-blokátory u chronické stabilní anginy pectoris.

## B. Dýchací systém

1. Pravidelná inhalace beta-2 agonistů či anticholinergik při mírném a středně těžkém astmatu a CHOPN
2. Pravidelná inhalace kortikosteroidů při středně těžkém až těžkém astmatu či CHOPN, s prokázanou reverzibilitou obstrukce, je-li FEV1 menší než 50%
3. Kontinuální oxygenoterapie při chronickém respiračním selhání 1. typu ( $pO_2$  nižší než 8,0 kPa,  $pCO_2$  nižší než 6,5 kPa) či u 2. typu ( $pO_2$  nižší než 8,0 kPa,  $pCO_2$  vyšší než 6,5 kPa)

# START Kritéria

## C. CNS

1. L-DOPA u idiopatické Parkinsonovy nemoci s vyjádřeným funkčním omezením a disabilitou
2. Antidepresiva u nemocných se středně těžkou až těžkou depresí trvající déle než 3 měsíce

## D. Gastrointestinální systém

1. Inhibitory protonové pumpy u těžkého gastro-ezofageálního refluxu či peptické striktury jícnu vyžadující dilataci
2. Potravní doplňky obsahující vlákninu u chronické symptomatické divertikulární choroby se zácpou

## E. Muskuloskeletální systém

1. Chorobu modifikující léky u aktivní středně těžké až těžké revmatoidní artritidy trvající déle než 12 týdnů
2. Bisfosfonáty u nemocných užívajících udržovací dávky perorálních kortikosteroidů
3. Suplementace kalciumem a vitamínem D u nemocných s diagnostikovanou osteoporózou (prokázanou radiologicky nebo s osteoporotickou frakturou v anamnéze nebo osteoporotickou dorzální kyfózou)

## F. Endokrinní systém

1. Metformin u DM II. typu s/bez metabolického syndromu (při zachovaných renálních funkcích - serový kreatinin < 150  $\mu$ mol/l, GF > 50 ml/min)
2. ACE inhibitory či blokátory receptorů pro angiotensin u diabetiků s nefropatií - proteinurií či mikroalbuminurií (> 30 mg / 24 hod) +/- biochemickými známkami renálního selhávání
3. Antiagregační terapie u diabetiků s přítomností jednoho a více kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, nikotinismus)

# Compliance a její změny ve stáří

- nepřímá závislost compliance na počtu užívaných léků
- 5 léků přesně užívá 33-44%, 10 léků jen 10-20%
- vliv příbuzných a pečovatelů
- vliv ceny léku
- uživatelský komfort
- vzhled léku
- znění příbalového letáku

# Polypragmázie

- podávání více léčiv v rizikové kombinaci nebo bez jasné
- v běžné praxi současné užívání 6 a více léků se systémovou dostupností
- zvýšené riziko lékových interakcí
- řešit kvalitu života
- respektování doporučení odborných společností



# Desatero pro preskripci u starších nemocných

1. Definovat zásadní problémy nemocného
2. Definovat léčebné cíle
3. Zvážit terapeutické alternativy včetně edukace a nefarmakologických metod
4. Zvážit rizikovost nemocného, případně zda užívá rizikový lék
5. Určit optimální dávkování “start low go slow”

# Desatero pro preskripci u starších nemocných

6. Zvolit co nejjednodušší dávkovací schema
7. Zvážit nebezpečí kumulace u retardovaných léků
8. Připravit nemocnému tabulku s doporučenými léky a přezkoušet nemocného, zda rozumí
9. Optat se nemocného, zda užívá nějaké další léky kromě předepsaných
10. Při opakovaných návštěvách uvážit, zda je možno léčbu některým z léků ukončit

Děkuji za pozornost

