

# 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 dekompenzuje 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 nepřiliš 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 déletrvající 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,
Erektivní 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	užít 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	neprokázána účinnost, vhodnější léčba kompresními punčochami
	léčiva s vysokou koncentrací sodíku	v monoterapii hypertenze při chronickém srdečním selhání	nepatří k lékům volby 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 po- dávání kombinace NSA a kyseliny acetylsalicylové bez krytí inhibitory protonové pumpy. Warfarin a NSA lze podat v ojedí- nělých 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 přerušení 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 ( $\geq 1$ 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

