

# ÚČINNÁ A BEZPEČNÁ FARMAKOTERAPIA SENIOROV

Martin Dúbrava

Klinika geriatric LF UK a FNŠP, Bratislava

Starší pacienti predstavujú vzhľadom na zvyčajnú polymorbiditu skupinu, ktorej spotreba liekov je nadpriemerná. Na jednej strane lieky ponúkajú stále viac možností, ako pomôcť chorému, na druhej strane prinášajú aj významné riziká. Vzťah medzi týmito „protirečieniami“ je podmienený mnohými faktormi, ktoré sa v článku popisujú. Hľadanie spôsobov ako seniora liečiť s väčším prínosom než rizikom ostáva najväčšou výzvou pre všetkých, ktorí sa na farmakologickej liečbe starších pacientov podieľajú. Želanú účinnosť a bezpečnosť gerontofarmakoterapie nie je možné dosiahnuť, ak efektívne nefunguje čo i len jeden z priamo do nej zaangažovaných prvkov: lekár – pacient – spoločnosť.

**Kľúčové slová MeSH:** geriatricia; ľudia vyššieho veku; farmakoterapia; polyfarmácia.

## EFFECTIVE AND SAFE PHARMACOTHERAPY FOR SENIORS

Elderly patients represent due to their usual polymorbidity a group, in which the drug consumption is about the average. On one side drugs offer more and more possibilities, how to help the patient; on the other hand they bring also important risks. The relationship between these „contradictions“ is based on many factors, which are discussed in the paper. Looking for ways, how to treat an elderly patient with a greater benefit than risk remains the principal challenge for all, who are involved in the geriatric pharmacological therapy. Expected efficacy and safety of gerontopharmacotherapy can not be achieved, if only one directly engaged component of the whole system (physician – patient – society) does not work properly.

**Key words MeSH:** geriatrics; aged; drug therapy; polypharmacy.

Via pract., 2006, roč. 3 (7/8): 327–332

Pacienti starší ako 65 rokov predstavujú vzhľadom na zvyčajnú polymorbiditu skupinu, ktorej spotreba liekov je nadpriemerná (len v „najzdravšej“ skupine seniorov, t. j. v skupine seniorov žijúcich v domácich podmienkach, užíva aspoň jeden liek 75 – 93 % seniorov, pričom priemerne užívajú 3,5 – 8 liekov (1), ženy viac ako muži) a náklady na lieky majú najvyšší podiel z celkových nákladov na zdravotnú starostlivosť v porovnaní s ostatnými vekovými skupinami (2). Farmakoterapia je najčastejší spôsob liečby starších pacientov a ich najfrekvencovanejších ochorení (arteriálna hypertenzia, srdcové zlyhávanie, cukrovka, Parkinsonova choroba, hypotyreóza...). Na jednej strane lieky ponúkajú stále viac možností ako pomôcť chorému, na druhej strane prinášajú aj významné riziká. Hľadanie spôsobov, ako seniora liečiť s väčším prínosom ako rizikom je najväčšou výzvou pre všetkých, ktorí sa na farmakologickej liečbe starších pacientov podieľajú. Seniori najčastejšie užívajú lieky z kardiovaskulárnej a gastrointestinálnej skupiny, lieky ovplyvňujúce centrálny nervový systém, analgetiká a vitamíny. S praktickou istotou môžeme konštatovať, že v súčasnosti už o zložitosti geriatrickej farmakoterapie nepochybuje nikto. Väčšinu osobitostí gerontofarmakológie však asi nepoznáme. Problémom je, že aj medzi tým, čo vieme a preskripciou praxou existuje ohromná medzera (3). Tento článok ponúka jeden z pohľadov na to, ako sa priblížiť účinnej a bezpečnej farmakoterapii v tejto špecifickej skupine pacientov. Vychádza pritom z typického trojuholníka, v ktorom sa farmakoterapia realizuje: hoci popisuje

najmä možnosti/povinnosti lekára, všimá si aj pozíciu pacienta a celej spoločnosti.

### Lekár

Ak má lekár realizovať účelnú a bezpečnú farmakoterapiu seniorov, musí robiť správne rozhodnutia aspoň v týchto oblastiach.

### Diagnóza

Aj bez stanovenia správnej diagnózy, resp. u seniora častejšie súboru presných diagnóz, môžeme liekmi neraz pacientovi pomôcť zmierniť jeho ťažkosť (typicky v paliatívnej medicíne). V takom prípade však poskytujeme len symptomatickú liečbu so všetkými jej limitáciami: nelieči sa samotné ochorenie, môžu sa zastreť vážne príznaky, neraz sa plytvá finančnými prostriedkami atď. Preto sa vždy, pokiaľ je to pre pacienta efektívne, snažíme aj u seniorov stanoviť všetky jeho diagnózy s presnosťou, ktorá je potrebná na rozhodovanie o cielej liečbe.

### Účinný liek

Aj na začiatku 21. storočia som zástancom starej sentencie, že medicína má byť „vedou a umením“. Vedu reprezentuje medicína založená na dôkazoch. Tých pre farmakoterapiu seniorov ešte v nedávnej minulosti bolo neporovnateľne menej, ako pre produktívny vek. V posledných 10 – 20 rokoch ich však významne pribudlo, rovnako tak ako nových účinných látok, ktoré sa používajú na liečbu ochorení, vyskytujúcich sa najmä vo vyššom veku (napr. inhibítory cholinesterázy na liečbu Alzheimerovej choroby,

bisfosfonáty na liečbu osteoporózy). Zároveň však musíme byť schopní odlišovať, čo je dôkaz a čo mýtus (v ostatnom čase sa o tento status nielen u nás uchádza napr. tvrdenie, že v arbitrárne definovaných liekových triedach sú si „všetky lieky rovné“ a teda napr. zastupiteľné (4); osobitne pre gerontofarmakoterapiu ide o nekorektné zovšeobecnenie, ktoré je motivované snahou o úsporu nákladov).

Aj tak však ostalo veľa oblastí, kde „tvrdých“ údajov o efektivite lieku je limitované množstvo (v neposlednom rade preto, že seniori, resp. „zložití pacienti“ sú v štúdiách ešte stále zastúpení menej, ako to zodpovedá ich podielu na spotrebe farmák). Myslím si, že obzvlášť v týchto prípadoch je viac než dosť miesta pre „umenie medicíny“. Vráťane konštatovania, že keďže niet „tvrdých“ údajov o efektivite lieku, ktorú uvádzajú len výrobcom lieku financované štúdie a vo vlastnej praxi som pozitívne efekty lieku nezaznamenal, tak ho do objavenia sa kvalitatívne nových informácií nebudem v záujme pacienta predpisovať.

Liečbe v intenciách „lege artis“ nezodpovedá:

- „**Podliečenie**“ – nepodávanie indikovaných liekov, resp. podanie liekov v nedostatočnej dávke. S podliečením u starších pacientov sa môžeme frekvencovane stretnúť napr. pri srdcovom zlyhávaní, pri sekundárnej prevencii po infarkte myokardu, pri liečbe močovej inkontinencie, chronickej bolesti, depresie, hyperlipoproteinémie, pri vakcinácii voči pneumokokom a chrípke alebo paliatívnej farmakoterapii. Treba zdôrazniť, že „podliečovaním“ nešetříme finančné prostriedky! (2)

- **Nadužívanie liekov** – typicky psychoaktívne lieky u inštitucionalizovaných dementných pacientov (1), najmä antipsychotiká u pacientov bez psychotických príznakov, hypnotiká. Nadužívanie plytvá nielen prostriedkami, ale najmä prináša neodôvodnené riziko pre pacienta.
- **Nevhodné používanie lieku** – napr. „na diagnózu“, pre ktorú nebola schválená indikácia lieku. Niektoré lieky síce účinné sú, ale u seniorov majú takú incidenciu závažných nežiaducich účinkov, že experti dosiahli konsenzus (5, 6), že ich používanie vo vyššom veku je potenciálne nevhodné. Výber z najnovšieho konsenzu (6) zohľadňujúci aj aktuálnu dostupnosť liekov na slovenskom trhu je uvedený v tabuľke 1.

Zatiaľ čo predpisovať nevhodné lieky deťom alebo tehotným by si dnes asi trúfol málokto, pri liečbe seniorov je to inak. Aj pri nevhodných liekoch

pre seniorov uvedených v medzinárodne používaných konsenzoch nájdeme také, ktoré v klinickej praxi nielen u nás frekventovane predpisujeme (7, 8) (napr. z redukovaného zoznamu 33 nevhodných liekov počas 18-mesačného sledovania aspoň jeden takýto liek dostalo 29 % spomedzi 160 tisíc seniorov). Nech si o opodstatnenosti zaradenia lieku na zoznam neodporúčaných liekov na základe vlastných vedomostí a skúseností myslíme čokoľvek, toto zaradenie by nám malo permanentne zdôrazňovať otázku, či pre pacienta nie je k dispozícii bezpečnejší liek. Ak nie je, mali by sme takto liečeného pacienta obzvlášť dôsledne a frekventovane sledovať, aby sme včas zachytili prípadné nežiaduce účinky rizikového lieku. Pri zvažovaní, či na daný klinický stav existuje liek s doloženou účinnosťou túto neposudzujeme izolovane. V kontexte všetkých okolností liečby zvažujeme napr. aj to, či nie

je k dispozícii iná liečebná modalita, ktorej efekt je porovnateľný a zároveň má menej nežiaducich účinkov (napr. ochorenia kostí/kĺbov: nesteroidné analgetiká verzus rehabilitácia) alebo je celkovo lacnejšia.

### Kontraindikácie

Svedomitie posúdenie kontraindikácií je pri typickej gerontopolymorbide mimoriadne významné, pretože umožňuje vyhnúť sa mnohým komplikáciám farmakoterapie. Pri kontraindikáciách ide vlastne zväčša o vyhnutie sa neželanej interakcii liek – choroba, pri ktorej liek podaný na liečbu choroby A zhorší chorobu B. Okrem kontraindikácií uvedených pre jednotlivé lieky výrobcom alebo národnou autoritou sú pre geriatriciu vypracované dva dokumenty (5, 6), v ktorých experti konsenzom určili, ktorým kombináciám liek – choroba sa treba osobitne vyhýbať. Výber z najnovšej revízie konsenzu (6) zohľadňujúci aj aktuálnu dostupnosť liekov na slovenskom trhu je uvedený v tabuľke 2. Z klinickej praxe vieme, že viaceré z uvedených kombinácií niekedy vídame. Ak je však tento zoznam roky „celosvetovo“, aj keď nie bezvýhradne, akceptovaný, mali by sme sa vždy snažiť uvedeným kombináciám vyhnúť a ak to skutočne nie je možné, mali by sme pacienta intenzívne sledovať, aby sme prípadné komplikácie liečby včas zachytili a liečbu upravili. Zvažovať treba aj „menej explicitné kontraindikácie“ – napr. pre seniorov neraz významný podiel nátria v lieku (jedna tableta lieku s účinnou látkou vo forme sodnej soli môže obsahovať aj 50 mg nátria; takéto lieky sú pri srdcovom zlyhaní považované za nevhodné /6/).

Možno by najviac pomohlo, ak by sme si pri každej úvahe o kontraindikáciách predpisovaného lieku spomenuli na zjednodušujúci, ale v mnohom pravdivý slogan: „Liek, ktorý nie je pre seniora nutný, je pre neho kontraindikovaný“.

### Dávka lieku

„Povinnú jazdu“ v tejto oblasti predstavuje posudzovanie vekom a ochoreniami konkrétneho pacienta zmenenej farmakokinetiky („ako organizmus s liekom nakladá“) a farmakodynamiky („ako liek v organizme pôsobí“). Následne treba dávku lieku vo vyššom veku neraz upravovať. V geriatricii sa pri mnohých liekoch používa nižšia (často len tretinová alebo polovičná) štartovacia dávka (a/alebo dávkovací interval) a terapeutické optimum sa dosahuje jej postupným titrovaním.

### Farmakokinetika

**Absorpcia.** Absorpciu perorálne podaných liekov môžu ovplyvňovať časté „geriatrické situácie“: nižšie žalúdočné pH, spomalené vy-

Tabuľka 1. Lieky potenciálne nevhodné pre seniorov (upravené podľa 6).

Liečivo	Liek (okrem lokálne pôsobiacich)
Alprazolam nad 2 mg	Frontin, Helex, Neurol, Xanax
Amiodaron	Amiohexal, Cordaron, Sedacoron
Amitriptylin	Amitriptylin
Bisacodyl dlhodobo	Bisacodyl, Fenolax, Stadalax
Carisoprodol	Scutamil C
Clonidina	Aruclonin
Cyproheptadin	Peritol
Diazepam	Apaurin, Diazepam, Relanium,
Digoxin nad 0.125 mg/d (okrem liečby predsieňových arytmií) <sup>a</sup>	Digoxin
Doxazosin <sup>a</sup>	Cardura, Doxazosin, Kamiren, Magurol, Zoxon
Ergotamin <sup>a</sup> a alkaloidy belladonny	Bellaspon
Estrogény orálne samostatné	Estrimax, Estrofem, Ovestin
Ferrosulfát <sup>a</sup>	Aktiferrin, Aktiferrin compositum, Ferro-folgamma, Ferromat ret., Sorbifer durules, Tardyferon, Tardyferon-fol
Fluoxetin denne	Deprantin, Deprenon, Floxet, Hapilux, Magrilan
Hydroxyzin	Atarax
Chlordiazepoxid	Defobin, Elenium
Chlorfenamin	Contac
Indometacin	Indometacin
Methyldop <sup>a</sup>	Dopegyt
Naproxen dlhodobo v plnej dávke	Aleve, Nalgesin, Napsyn
Nitrofurantoin	Furantoin
Orphenadrin	Neodolpasse
Oxaprozín dlhodobo v plnej dávke	Dayrun
Oxazepam nad 60 mg	Oxazepam
Oxybutinín neretardovaný	Ditropan, Eurin, Uroxal
Pentazocín	Fortral
Piroxicam dlhodobo v plnej dávke	Hotemin, Flamexin, Pro-roxicam
Promethazin	Coldrex nočná liečba, Promethazin, Prothazin
Reserpin nad 0,25 mg <sup>a</sup>	Crystepin
Thioridazin	Thioridazin
Ticlopidín	Acloton, Ipaton, Ticlid, Ticlopidin

Legenda: <sup>a</sup> = nízka závažnosť (ostatné liečivá majú priradenú vysokú závažnosť)

prázdňovanie žalúdka, redukovaná motilita a prekrvenie čreva, nižší počet aktívne absorbujúcich buniek, zmenšená rezorbná plocha. Pasívna absorpcia, ktorá je najčastejšou formou vstrebávania perorálne podaného lieku, je vekom ovplyvnená len minimálne. Starutím je viac ovplyvnené aktívne vstrebávanie (1). Informácie o zmenách vstrebávania liekov kožou alebo rektom sú neraz protirečivé.

**Distribúcia.** Z pohľadu veku ju ovplyvňuje najmä pokles podielu telesnej vody (vrátane plazmatického objemu) a svalovej masy za súčasného vzostupu podielu telesného tuku (následkom je tendencia k predĺžovaniu biologického polčasu lipofilných liekov, napr. diazepamu). Distribučný

objem vo vode rozpustných liekov teda klesá. Významný môže byť aj pokles albuminémie (albumíny viažu lieky s kyslým pH, napr. warfarín, fenytoin, tolbutamid, naproxen), ktorý rezultuje do zvýšenia bioaktívnej voľnej frakcie liečiva. Obe situácie teda smerujú k úvahám o znižovaní dávky hydrofilných a/alebo kyslých liekov. Naopak, zápalom alebo nádorom podmienený vzostup alfa-1 kyslého glykoproteínu, ktorý v krvi viaže zásadité lieky (napr. betablokátory, chinidín, tricyklické antidepresíva), redukuje ich voľnú frakciu. Na možnú zmenu pomeru voľnej a celkovej koncentrácie treba dať pozor aj pri vyvodzovaní záverov o dávkovaní na základe výsledkov monitorovania hladín liekov.

**Metabolizmus.** Metabolizmus lieku sa môže odohrať vo viacerých orgánoch. Klinicky rozhodujúca je pečeň. Vekom dochádza k postupnému poklesu hmotnosti a prekrvenia pečene. Pečeň lieky metabolizuje buď oxidáciou (zväčša oxygenázovým systémom cytochrómu P450, pri ktorom sa uplatňuje jeho 5 izoenzymov) alebo konjugáciou (napr. naviazaním acetylovej, sulfátovej alebo glycidovej komponenty). Vekom sa nezhoršujú konjugáčnne degradačné mechanizmy. Pre redukciiu masu pečene však klesá jej oxidačná kapacita a následne sa predlžuje biologický polčas oxidáciou odbúravaných liekov, napr. amlodipínu, amitriptylínu, diazepamu, enalaprilu, fenytoínu, chinidínu, piroxicamu, teofylínu, verapamilu (1). Pokles prekrvenia pečene spôsobujúci redukciiu efektu prvej pasáže pečeno (t. j. metabolizáciu lieku v pečeni pred jeho prvým distribuovaním v systémovej cirkulácii) môže zvýšiť sérovú koncentráciu napr. labetalolu, verapamilu, tricyklických antidepresív (1). Na tomto mieste treba pripomenúť aj to, že z niektorých liekov (napr. diazepam, imipramin, thioridazin, risperidon, morfín) vznikajú aktívne metabolity.

**Vylučovanie.** Po 60-tom roku života sa vylučovanie liekov vo všeobecnosti spomaľuje. Je však možné, že tento pokles trvá len po 85-ty rok (9). Nebolo by to prvý raz, čo by pre dlhovekých platilo iné, ako pre ostatný geriatrický vek.

Vylučovanie liekov sa deje najmä biliárne a renálne. O vplyve veku na biliárnu exkréciu nie je mnoho klinicky použiteľných informácií.

Vekom vo všeobecnosti klesá prekrvenie obličky, glomerulárna filtrácia i tubulárna sekrécia. Mnoho starších pacientov má však renálne funkcie zachované v podstatne vyššej miere, ako by to zodpovedalo ich kalendárnemu veku. Výsledkom poklesu renálnych funkcií je vekom redukované renálne vylučovanie napr. acetazolamidu, aminoglykozidov, digoxínu, furosemidu, inhibítorov ACE, lítia, metforminu, ranitidínu, vankomycínu. Obzvlášť pri renálne vylučovaných liekoch s úzkym terapeutickým oknom (napr. digoxín, aminoglykozidy, vankomycín, lítium) sa pri posudzovaní glomerulárnej funkcie a následnej redukcie dávky lieku treba orientovať nielen na základe kreatinémie, ale podľa klírensu kreatinínu (možno vypočítať aj v ambulatných podmienkach bez zberu moču známym Cockcroftovým-Gaultovým vzorcom len z kreatinémie, veku a hmotnosti). Nezabúdame pritom, že u seniorov ide o parameter, ktorý rýchlo reaguje na zmeny stavu človeka (dehydratácia, akútne ochorenie).

#### Farmakodynamika

Vekom zmenená farmakodynamika sa manifestuje nižšou senzitivitou organizmu na liek na recep-

Tabuľka 2. Nevhodné kombinácie liek – choroba/stav (upravené podľa 6).

Liečivo/Lieková skupina	Choroba
Alfablokátory	Inkontinencia moča stresová
Anitihistaminiká anticholinergné	Obštrukcia výtoku z močového mechúra Inkontinencia moča stresová Zápcha Kognitívne poruchy
Antidepresíva tricyklické (amitriptylín, imipramín)	Arytmia Synkopa. Pády
Antidepresíva tricyklické anticholinergné	Obštrukcia výtoku z močového mechúra Inkontinencia moča stresová Zápcha Kognitívne poruchy
Antiflogistiká nesteroidné (okrem inhibítorov cyklooxygenázy 2)	Peptický vred
Antipsychotiká konvenčné	Parkinsonova choroba
Benzodiazepíny s dlhým polčasom (chlórdiazepoxid, diazepam)	Depresia Inkontinencia moča stresová Chronická obštrukčná pulmonálna choroba
Benzodiazepíny s krátkym a stredným polčasom	Synkopa. Pády
Blokátory vápnikového kanála	Obštipácia
Bupropión	Kríčové stavy
Clopidogrel	Antikoagulačná liečba
Dekongestíva	Obštrukcia výtoku z močového mechúra Insomnia
Dipyridamol	Antikoagulačná liečba
Flavoxát	Obštrukcia výtoku z močového mechúra
Fluoxetín	Malnutricia
Chlórpromazín	Epilepsia. Kríčové stavy
Inhibítory monoaminoxidázy	Insomnia
Kyselina acetylosalicylová	Peptický vred (nad 326 mg/d) Antikoagulačná liečba
Metoclopramid	Parkinsonova choroba
Metyldopa	Depresia
Myorelaxancia	Obštrukcia výtoku z močového mechúra Kognitívne poruchy
Oxybutinín	Obštrukcia výtoku z močového mechúra
Reserpin	Depresia
Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu	Syndróm neprimeranej sekrécie ADH/hyponatriémia
Spazmolytiká anticholinergné	Obštrukcia výtoku z močového mechúra Inkontinencia moču stresová Zápcha Kognitívne poruchy

torovej úrovni (v dôsledku buď redukovaného počtu receptorov, na ktoré sa liek viaže, alebo zníženej afinity receptorov k lieku) alebo zmenami v postreceptorovej odpovedi buniek na podaný liek. Nižšia senzitivita je u seniorovo preukázaná napr. pri vakcínach, furosemide a liekoch pôsobiacich cez betareceptory (betablokátory, agonisty betareceptorov – napr. dopamin, albuterol). To by mohlo zväzdať k „automatickému“ zvýšeniu dávky, ktoré však nemusí znamenať dosiahnutie želaného liečebného účinku, pretože nežiaduce účinky sa môžu dostaviť už pri nižšej dávke, ako je potrebná na liečebný efekt. Naopak, starší ľudia sú citlivejší napr. na benzodiazepíny, morfín, pentazocin, levodopu, tradičné neuroleptiká, warfarín (1).

### Interakcie liekov

Typickou gerontosituáciou je, že pacient užíva viaceré lieky. V najširšom význame, ktorý sa častejšie používa v Európe, sa pod **polyfarmáciou** rozumie podávanie viac ako jedného lieku (nie je však problém nájsť ani definície, ktoré arbitrárne hovoria o užívaní viac ako 4 alebo 5 liekov). V užšom význame, častejšie používanom v USA, o polyfarmácii hovoríme vtedy, ak pacientovi podávame viac liekov, ako je klinicky indikované. Označenie „racionálna“ alebo „obligatórna“ polyfarmácia (10) sa používa na podávanie viacerých indikovaných liekov. Pri polyfarmácii neuvažujeme len o liekoch vydávaných na predpis, ale o všetkých užívaných liekoch. Nejde o samoúčelnosť, veď napr. aj seniormi obľúbené voľne predajné zdanlivo „nevinné“ fytofarmaká majú interakčný potenciál voči predpísaným liekom s možnými nepriaznivými dôsledkami (11).

Ak pacient užíva viac liekov, dochádza k ich interakciám, resp. k interakciám ich metabolitov. O interakciách liekov je napísaných mnoho hrubých kníh. Niet presvedčivých údajov o tom, že by tieto interakcie prebiehali vo vyššom veku inak, ako vo veku produktívnom. Geriatrická osobitosť liekových interakcií teda spočíva v tom, že oproti produktívnemu veku je podstatne vyššia ich pravdepodobnosť.

Základné informácie o interakciách liekov s vysokým interakčným potenciálom a najzávažnejšími klinickými dôsledkami (najmä warfarín, perorálne antidiabetiká, digoxin, antiepileptiká /12/) by sme mali poznať. V ostatných prípadoch je asi najspoločnejšie nehanbiť sa overiť si interakcie lieku či už v informáciách o lieku, špecializovanej literatúre alebo v počítačových databázach (v budúcich časoch centralizovanej elektronickej preskripcie možno očakávať, že interakcie liekov budú expertnými systémami kontrolované automaticky). Musíme zvažovať nasledovné druhy interakcií.

**Farmakokinetické interakcie.** *Absorpciu* napr. chinolónov môžu znížením biologickej dostupnosti redukovať lieky s kationmi (antacidá, preparáty váp-

nika, železa). Hoci interakcie pri *distribúcii* liekov sú početné najmä pre vytesňovanie sa liekov z väzby na krvné bielkoviny, klinicky významné sú zriedka (1). Lieky *metabolizované* jedným enzymatickým systémom môžu byť v ňom kompetítorami s následným spomalením metabolizmu. Iným prípadom metabolických interakcií je enzymová inhibícia alebo indukcia systému S spôsobená liekom A, ktorá následne vyvolá spomalenie alebo zrýchlenie metabolizmu lieku B, ktorý je tiež metabolizovaný systémom S. Tieto interakcie môžu byť klinicky významné. Možno menej známe, no klinicky významné, sú aj interakcie liekov pri ich vylučovaní obličkami, keď dochádza ku kompetícii liekov pri ich tubulárnej sekrécii, a tým k predĺženiu polčasu lieku. Kompetícia prebieha navzájom najmä medzi zásaditými (napr. amiodaron, digoxin, chinidín, verapamil) a kyslými liekmi (cefalosporíny, penicilíny, salicyláty, thiazidy, indometacín).

**Farmakodynamické interakcie.** U starších ľudí sa môžu častejšie prejavovať napr. interakcie liekov s anticholinergnými účinkami (napr. antiparkinsonikum + tricyklické antidepresívum) rezultujúce do porúch zraku, obstipácie, retencie moča a delíria, interakcia psychoaktívnych liekov rezultujúca do pádu alebo interakcia inhibítorov ACE a kálium šetriacich diuretik rezultujúca do hyperkaliémie.

### Lieková forma

Aj „najjednoduchšia“ lieková forma (tableta, tobolka, dražé) môže u seniora spôsobovať vážne problémy – ak je priveľká, viazne jej prehĺtanie, ak je primalá, nevie si ju „artrotickými prstami“ vziať. Zavedenie rektálneho alebo vaginálneho čapika môže byť neriešiteľným rébusom. Odrátavanie kvapiek pri zlom zraku alebo trasúcich sa „parkinsonských“ rukách takisto nie je optimálnou voľbou. Injekčné autopodávanie liekov (typicky inzulínu) je možné, treba však venovať veľkú pozornosť jeho nácviku a monitorovať správnosť realizácie.

### Dávkovacie schémy

Pokiaľ je to čo i len trocha možné, volíme čo najjednoduchšie schémy odvodené od schémy typu „jedna choroba – jedna tableta – jeden deň“.

### Farmakoekonomika

Z hľadiska témy tohto článku je potrebné uviesť najmä to, že nielen vo svete (aj vyspelom – napr. „zdravotné poistenie“ seniorov USA v systéme Medicare nehradí ambulatnú preskripciu), ale už aj u nás musíme pri predpisovaní zvažovať i to, či je liek pre seniora ekonomicky dostupný. Ani ten „najlepší“ liek nepomôže, ak ho senior vôbec neužíva, resp. ak sa ho „z ekonomických dôvodov“ rozhodne užívať napr. len v polovičnej dávke. V podobných

situáciách sa vec neraz ďalej komplikuje tým, že senior sa z pocitu zahanbenia zdráha lekárovi povedať, že daný liek je nad jeho ekonomické možnosti a neužíva ho. Lekár teda žije s predstavou, že pacient je účinne liečený a pacient s narastajúcou vnútornou tenziou, že liečený nie je. Ak je lekár presvedčený, že seniorovi naozaj viac pomôže liek, ktorý nie je plne hrazený zo zdravotného poistenia, nesmie sa vyhnúť empaticky formulovanej, ale priamej otázke, či si konkrétny pacient platbu v danej výške môže dovoliť.

### Miesto, kde sa senior lieči

**Nemocnica:** Okrem zvládnutia akútneho ochorenia treba počas hospitalizácie myslieť aj na to, aby bola po prepustení liečba realizovateľná aj v ambulatných podmienkach. „Nemocničné nastavenie“ pacienta na lieky, ktoré bude treba zakrátko po prepustení z akéhokoľvek dôvodu meniť, vedie k vysokému riziku zhoršenia stavu pacienta. Aj pri „realizovateľnej“ liečbe je prechod seniora z nemocnice do domáceho prostredia vysokorizikovým obdobím z hľadiska zachovania kvality jeho liečby (incidencia nežiaducich liekových udalostí do troch mesiacov po prepustení z interného oddelenia môže byť u pacientov priemerného veku 71 rokov až 17 % /13/).

**Zariadenia dlhodobej starostlivosti (ZDS):** Vo všeobecnosti sa akceptuje, že v zariadeniach dlhodobej starostlivosti žijú zraniteľnejší seniori, ktorí zároveň užívajú viac liekov, ako seniori žijúci v domácich podmienkach (napr. 27 – 75 % obyvateľov ZDS užíva štyri a viac liekov, pričom priemerne ide o 4 – 7 liekov /1 /). Preto im treba aj pri farmakoterapii venovať najväčšiu možnú pozornosť, a to pri všetkých diskutovaných „etapách“ farmakoterapie.

**Komunita:** Na rozdiel od predošlých dvoch miest je v ambulatnej sfére menej dostupná asistencia stredného a nižšieho zdravotného personálu pri podávaní liekov. To má z pohľadu farmakoterapie vplyv najmä na dve skutočnosti: na pravidelnú kontrolu správneho užívania liekov a na podávanie liekov v zložitejších ako „tabletkových“ formách.

### Inštruovanie pacienta

Je „málo vedeckou“, ale nevyhnutnou súčasťou účinnej gerontofarmakoterapie. Trpezlivé a zrozumiteľné vysvetlenie, prečo a ako treba liek užívať, že liek môže mať aj také a také nežiaduce účinky a tie treba včas oznámiť, sa vráti mnohonásobne nielen pacientovi, ale aj lekárovi.

### Monitorovanie liečby

Liečba sa pre lekára nesmie končiť predpisávaním lieku. Nevyhnutným predpokladom bezpečnej a účinnej farmakoterapie je aj sledovanie žiaducich a nežiaducich účinkov lieku. Opierame sa o ana-



mnézu, fyzikálne vyšetrenie, základné (napr. „banálne“ meranie tlaku krvi pri liekoch s hypotenzným potenciálom) alebo nadstavbové (napr. monitorovanie funkcie štítnej žľazy pri amiodarone; pri niektorých liekoch nezabúdame ani na monitorovanie hladiny lieku v krvi) pomocné vyšetrenia. S rozvojom techniky je možné stále viac aj pomerne zložitých monitorovaní (tlak krvi, glykémia, hodnota INR) vykonávať aj u časti starších pacientov v domácich podmienkach. Stále však platí, že žiadna laboratórna metóda nie je ani v tomto prípade náhradou pozorného klinického vyšetrenia! Časté kontroly seniora by sa mali diať po predpísaní každého nového lieku (14). K vizitke kvalifikovaného lekára starajúceho sa o seniorov patrí aj to, že pri každom vyšetrení pacienta posudzuje, či je ešte potrebné pokračovať v predpisovaní všetkých liekov, aj „roky podávaných“, resp. v akej dávke (pôvodne vhodná dávka sa mohla zmenou stavu organizmu stať nedostatočnou alebo až toxickou).

V tejto súvislosti spomeňme aj iný častý „geriatrický“ fenomén – hromadenie liekov „do zásoby“. To má okrem ekonomických dôsledkov aj skryté nebezpečenstvo z nesprávneho skladovania lieku, a to aj pri zdanlivo jednoducho skladovateľných tabletách. Najmä v letných mesiacoch je pri viacerých liekoch prekročená teplota, pri ktorej sa akceleruje rozklad účinnej látky, a tak sa dlhšie skladovaná tableta stane „neúčinnou“ ešte pred uplynutím jej štandardnej expiračnej lehoty.

### Nežiaduce účinky liekov (NÚL)

NÚL majú v geriatrickej vysokú prevalenciu (s rozptylom medzi 2 – 50 % ročne v závislosti od študovanej populácie a použitej metodiky) (15). Predstavujú podstatné zvýšenie nákladov na zdravotnú starostlivosť (NÚL u 1 000 seniorov v ambulantných podmienkach USA stoja ročne 66 tisíc dolárov (16), vo Veľkej Británii len predĺženia hospitalizácií kvôli NÚL stoja pol miliardy libier ročne /10/). Sú natoľko významné, že cca 10 % z nich vedie k hospitalizácii (15) a niektoré majú dokonca aj smrteľné vyústenie (NÚL sú v USA cca piatou najčastejšou príčinou smrti, hoci incidencia NÚL je možno v USA nižšia ako v Európe /10/). Frekvencia NÚL nesúvisí priamo s vekom, ale koreluje, možno dokonca exponenciálne (10), s počtom užívaných liekov (napr. pri užívaní siedmich liekov riziko stúpa oproti jednému lieku až 14 krát /2/). Alarmujúce je, že vysokému podielu z NÚL, ktoré nastali, sa dalo predísť /3/ (asi až 80 % NÚL je typu A /10/, pri ktorom NÚL závisia na dávke lieku a predstavujú akési „prestrelenie“ známeho farmakologického účinku lieku). Za chybu je nutné považovať, ak sa bez mimoriadne presvedčivého odôvodnenia kombinujú lieky s rovnako orientovanými NÚL (napr. warfarin alebo kortikoidy kombinované s nesteroidnými antiflogistikami) ale-

bo s podobnou toxicitou (napr. kombinácia furosemid a aminoglykozidy).

Vzhľadom na v geriatrickej typickú oligosymptomatológiu a časté komunikačné problémy s pacientom musíme po NÚL vyslovene aktívne pátrať. V prvom rade sa zameriame na tie, o ktorých je známe, že sa u starších ľudí môžu vyskytovať s vysokou prevalenciou a vážnymi dôsledkami, napr. na ortostatickú hypotenziu (niektoré antihypertenzíva a psychoaktívne látky), retenciu moču (lieky s anticholinergným efektom), zápchu (lieky s anticholinergným efektom, kodeín, anodyná, diuretiká, spazmolytiká, preparáty železa...), inkontinenciu moču (diuretiká, psychofarmaká, betablokátoary...), zmätenosť (psychofarmaká, antidiabetiká, anticholinergiká...), depresiu (kortikoidy, betablokátoary...), hypo/hypertermiu (neuroleptiká). Za absurdne vyhrotenú situáciu musíme považovať stav, keď sa nerozpoznaný NÚL spôsobený liekom A lieči liekom B, ktorý môže navodiť ďalší NÚL atď. (tzv. iatrogénna kaskáda).

Je užitočné uvedomovať si, že NÚL nie sú akousi fixnou množinou. Najmä u novších liekov sledujeme, či sa postmarketingovo – pri ich používaní v klinickej praxi – neobjavia neočakávané, dovtedy nepopísané NÚL (napr. pri selektívnych inhibítoroch vychytávania serotonínu, ktoré primárne priniesli významné skvalitnenie antidepressívnej liečby práve tým, že mali podstatne menej NÚL ako dovtedy používané antidepressíva, sa aktuálne diskutuje o ich možnom vplyve na zvýšenie incidence infarktu myokardu /17/ a gastrointestinálneho krvácania, ak sa kombinujú s nesteroidnými antiflogistikami, a to najmä u seniorov /18/). V iných prípadoch sa NÚL prehodnotia v zmysle zníženia ich rizika (napr. v tzv. Beersovom zozname liekov nevhodných pre seniorov boli po piatich rokoch pri poslednej revízii zmenené 4 a vynechaných 11 liekov/liekových skupín /6/).

Nezabúdame ani na nežiaduce efekty, ktoré môžu byť klinicky významné pri ukončení podávania niektorých liekov (typicky pred akútnou operáciou). Viazané môžu byť priamo na samotný liek (napr. betablokátoary), resp. na vzplanutie choroby, ktorá sa stala pri zmene liečby horšie kontrolovanou. Klinická skúsenosť hovorí, že zatiaľ čo „cukrovka, srdce a tlak sa postrážia“ aj po vynechaní ich pôvodnej liečby, podstatne horšie je to napr. po vynechaní antidepressív, sedatív, antiparkinsoník.

### Koordinovanie liečby

Bez koordinovania všetkých odporučených terapií je prakticky isté, že polymorbídny senior nebude správne liečený. Aj pri hľadaní „koordinátora“ zrejme platí, že každý by mal robiť to, na čo si „podľa najlepšieho svedomia a vedomia“ trúfne. Na prvom mieste teda určite nebude stáť formálna špecializácia, ale reálne vedomosti, skúsenosti a chuť prevziať zod-

povednosť a kriticky zladovať a hierarchizovať odporúčania neraz početných špecialistov, ktorí o medikáciách ostatných kolegov dnes často ani nevedia. Papierové „liekové knižky“ (alebo aspoň pacientov zoznam užívaných liekov) môžu byť pomocou pri sprehľadnení, čo všetko pacient užíva. Ich spoľahlivosť však závisí najmä od toho, ako často si „knižku“ pacient k lekárovi zabudne priniesť, resp. ako často lekárovi do nej zabudne liek zapísať. Kvalitatívny posun iste prinesie až centralizovaná elektronicky registrovaná preskripcia. Jej univerzálne zavedenie na Slovensku však kvôli finančnej náročnosti nebude otázkou najbližších piatich rokov.

Vo všeobecnosti určite platí, že koordináciu liečby pacientov s „tradičnými gerontokombináciami“ chorôb a liekov bude realizovať praktický lekár. U zložitejších pacientov by sa koordinácie mal najčastejšie ujať internista, v optimálnom prípade geriatra. Koordinovanie liečby možno neraz považovať za najzložitejšiu etapu farmakoterapie seniora. Zložitost' je daná nielen polymorbiditou a ďalšími vyššie diskutovanými faktormi. Podčiarkujú ju aj zvyčajne limitované vstupné informácie, ktoré sú o pacientovi k dispozícii a nutnosť absolútne individualizovaného posudzovania každého pacienta. Takéto posudzovanie opodstatňuje jedna zo základných premis geriatrickej, ktorá hovorí, že každý človek starne interindividually rôzne (pretože jednotlivé tkanivá, orgány, orgánové systémy starnú aj v jednom organizme asynchronne, t. j. „rôznou rýchlosťou“). Napriek tomu musí lekárovi hľadať vyvážený vzťah medzi profitom pacienta (v zmysle zlepšenia kvality a/alebo dĺžky jeho života) a rizikami farmakoterapie.

### Pacient

Nezastupiteľné miesto pri účelnej a bezpečnej farmakoterapii má i pacient. Týka sa to najmä jeho **adherencie k liečbe (compliance)**. Až 50 % starších pacientov neužíva aspoň jeden z predpísaných liekov tak, ako to bolo ordinované (15), pri desiatich ordinovaných liekoch možno očakávať compliance najviac u 20 % pacientov (12). Pritom môže ísť o úmyselné alebo neúmyselné konanie pacienta. Vek sám o sebe nezhoršuje adhérenciu, ale viaceré faktory, ktoré ju oslabujú, sa v geriatrickej uplatňujú intenzívnejšie (2). Vychádzajúc z nich uvádzam, čo adhérenciu zvyšuje:

- zmenšenie počtu užívaných liekov,
- jednoduché dávkovacie schémy (už schéma, pri ktorej sa mieša podávanie jedného lieku 3-krát denne a iného 4-krát denne je pre pacienta extrémne zložitá /19/),
- jednoduché liekové formy,
- jednoduché balenia liekov (napr. tablety, ktoré netreba políť alebo dokonca štvrtiť, balenia bez poistných detských uzáverov /19/, na ktorých ot-

vorenie treba väčšiu mentálnu i manuálnu zručnosť, balenia s veľkými písmenami),

- používanie dávkovačov liekov (počnúc najjednoduchšími krabičkami typu „Ráno – Obed – Večer“, končiac automatmi upozorňujúcimi, že v stanovenom čase si nikto liek z neho nezobral),
- prispôsobenia medikácie ekonomickým možnostiam a ochote konkrétneho seniora investovať prostriedky do liekov,
- kontrola užívania liekov (príbuznými i zdravotníkmi),
- trpezlivá edukácia pacienta o význame liečby (predovšetkým pri liečbe „ochorení, ktoré nebolia“, napr. artériovej hypertenzie alebo cukrovky /19/), počnúc osobným rozhovorom s pacientom, končiac zodpovednými informáciami uvádzanými na internete,
- zrozumiteľné písomné informácie a inštrukcie pre pacienta o jeho liekoch,
- identifikovanie handicapov, ktoré pacientovi znemožňujú spoľahlivé užívanie liekov (napr. poruchy zraku, kognície, tras).

**Spoločnosť**

Lekár a pacient, ktorých sme zmienili vyššie, nerealizujú farmakoterapiu vo virtuálnom, ale v skutočnom svete. Ten sa prejavuje

- formálne (najmä všeobecne záväznými predpismi),
- neformálne (spoločenskou klímou voči seniorom...),
- inštitucionálne (MZ SR, ÚPDZS, SLK, zdravotné poisťovne...),
- neinštitucionálne (najmä rodina seniora).

Sieť všetkých týchto vzťahov potom určuje napr. **dostupnosť** lekára/lekárne, **ceny** liekov a spoluúčasť pacienta na nich, celkovú sociálnu situáciu seniora.

Za základ pre úspešnú gerontofarmakoterapiu však považujem dva faktory: **čas**, ktorý spoločnosť v rámci definovania podmienok ekonomického prežitia ambulancie pomyselne vyčlenila „na jedného seniora pri jednej návšteve lekára“ a **vzdelanie**, ktoré u lekára spoločnosť garantuje. Bez toho, aby mal lekár dostatok času na rozhovor so seniorom, jeho vyšetrenie a zodpovedné naštudovanie a posúdenie **všetkých** dostupných informácií o ňom

a aby zároveň disponoval príslušnými odbornými a morálnymi kvalitami, je diskusia o akejkoľvek gerontofarmakologickej nadstavbe ušfachtlým spoločensko-odborným tancom, ktorý sa však hopsá na hornej palube Titanicu.

**MUDr. Martin Dúbrava, CSc.**  
Klinika geriatric LF UK a FNŠP  
Limbová 5, 831 01 Bratislava  
e-mail: martin.dubrava@fmed.uniba.sk

**Literatúra**

1. Guay DRP, Artz MB, Hanlon JT, Schmadler K. The pharmacology of aging. In: Tallis RC, Fillit HM (Eds.): Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology, 6th edition. Churchill Livingstone, London 2003, s. 1568.
2. Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, Part 1: The problems facing managed care. Am J Manag Care, vol. 6, 2000, č. 12, s. 1313–1320.
3. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. Ann Intern Med, vol. 139, 2003, č. 5, časť 2, s. 425–429.
4. Beers MH, Stefanacci RG. The class effect: is it relevant to geriatrics? J Am Geriatr Soc, vol. 53, 2005, č. 8, s. 1402–1404.
5. McLeod PJ, Huang AR, Tamlyn RM. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. Can Med Assoc J., vol. 156, 1997, č. 3, s. 385–391.
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med, vol. 163, 2003, č. 22, s. 2716–24.
7. Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, Verovsky I, Beers MH, Erwin G, Friedley N. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. Am J Geriatr Pharmacother, vol. 1, 2003, č. 2, s. 61–74.
8. Simon SR, Chan KA, Soumerai SB, Wagner AK, Andrade SE, Feldstein AC, Lafata JE, Davis RL, Gurwitz J. Potentially inappropriate medication use by elderly persons in U.S. Health maintenance organizations, 2000 – 2001. J Am Ger Soc., vol. 53, 2005, č. 2, s. 227–232.
9. Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. Environ Health Perspect, vol. 113, 2005, č. 9, s. 1243–1249.
10. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol, vol. 57, 2004, č. 2, s. 121–126.
11. Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. Geriatrics, vol. 60, 2005, č. 4, s. 30–33.
12. Hegyi L. Farmakoterapia v staršom veku. In: Kriška M. a kol. Memorix klinickej farmakológie. SAP, Bratislava 2002, s. 879.
13. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, Khan A, van Walraven C. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. Can Med Assoc J, vol. 170, 2004, č. 3, s. 345–349.
14. Williams CM. Using medications appropriately in older adults. Am Fam Physician, vol. 66, 2002, č. 10, s. 1917–1924.
15. Hanlon JT, Lindblad C, Maher RL, Schmadler K. Geriatric pharmacotherapy. In: Tallis RC, Fillit HM (Eds.). Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology, 6th edition. Churchill Livingstone, London 2003, s. 1568.
16. Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. Med Care, vol. 43, 2005, č. 12, s. 1171–1176.
17. Tata LJ, West J, Smith C, Farrington P, Card T, Smeeth L, Hubbard R. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. Heart, vol. 91, 2005, č. 4, s. 465–471.
18. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, Whitaker HJ, Farrington CP, Card TR, West J. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? Aliment Pharmacol Ther, vol. 22, 2005, č. 3, s. 175–181.
19. Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, Part 2: Strategies for improving prescribing in a managed care environment. Am J Manag Care, vol. 7, 2001, č. 1, s. 69–72.

**PRIHLÁŠKA na kongres lekárov prvého kontaktu v Bratislave**  
**MEDICÍNA PRE PRAX – Bratislava, 8. – 9. septembra 2006**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

priezvisko, meno, titul \_\_\_\_\_

kontaktná adresa \_\_\_\_\_

adresa pre fakturáciu \_\_\_\_\_

telefón, fax, e-mail \_\_\_\_\_

kongresový poplatok (zaškrtnite vhodnú kolónku):  lekár – 350 Sk (na mieste 450 Sk)  sestra, študent – 250 Sk (na mieste 350 Sk)

Záväzná objednávka ubytovania v Hoteli Bratislava:  jednoposteľová / 1920,- Sk (lôžko)  dvojposteľová / 1160,- Sk (lôžko)  
(Ubytovanie si hradí sám účastník na recepcii hotela.)

Chcem byť ubytovaná(y) s: \_\_\_\_\_

Na základe prihlášky Vám zašleme zálohovú faktúru v danej výške.