

# Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie

MUDr. David Suchý, Ph.D., MUDr. Milan Hromádka, Ph.D.

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice v Plzni

<sup>2</sup>I. interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

Farmakoterapie ve stáří je komplikována řadou faktorů, včetně fyziologických změn, přítomností více onemocnění, funkčními změnami mentálních a fyzických schopností. Mění se i schopnost pacienta dodržovat doporučenou medikaci. Nežádoucí účinky léků a lékové interakce jsou častější než v mladší populaci. Geriatrické syndromy mohou být vyvolány, exacerbovány či zhoršeny předepsanou nebo OTC medikací. Změny ve farmakodynamice i farmakokinetice mohou změnit odpověď na medikaci a přispět k vyššímu výskytu nežádoucích účinků léčby. Farmakoterapie ve stáří vyžaduje specializovaný přístup a opatrnost v indikacích léčiv u seniorů.

**Klíčová slova:** farmakoterapie ve stáří, polymorbidita, polypragmatie, farmakokinetika, farmakodynamika, nežádoucí účinky, compliance.

## Contribution to questions of pharmacological treatment in the elderly

Pharmacotherapy in the elderly is complicated by multifactorial issues, including age-related physiologic changes, the presence of multiple chronic disease states, functional changes in mental and physical abilities, and decrease of patient's ability to comply with recommended therapy. Adverse drug reactions and interactions are more common than in the general population. Geriatric clinical syndromes can be induced or exacerbated by prescribed and OTC pharmaceuticals. Pharmacodynamic and pharmacokinetic changes may alter response to a given medication resulting in increased risk of adverse reactions. Pharmacotherapy in elderly requires specific approach and awareness in indicating medication to senior patients.

**Key words:** pharmacotherapy in the elderly, polymorbidity, polypharmacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse reactions, compliance.

## Úvod

**Ačkoliv za staré jsou označováni jedinci již od 65 let věku, geriatric se zabývá zejména až osobami nad 75 let věku.**

Staří pacienti jsou častěji nemocní než mladí a jejich choroby jsou chronické povahy (1, 2, 3). Podíl chronických chorob stoupá v závislosti na věku a ve skupině nad 65 let trpí asi 80% jedinců jednou nebo více chronickými poruchami (1, 2, 3). Časté je postižení muskuloskeletální, hypertenze, další kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerotických změn a diabetes mellitus. Hlavním cílem léčby starších osob je obnovení nebo udržení určité funkce v takové míře, jak jen to je možné (1, 2). Důležitá je vhodná volba a indikace léčiva, minimalizace rizik léčby. Prioritou je bezpečná a racionální preskripce s maximálním omezením polypragmatie, podáváním léků prokazatelně snižujících mortalitu nebo ovlivňujících kvalitu života (2). Vzhledem k nedostatečnému množství poznatků z randomizovaných kontrolovaných studií vychází terapeutická doporučení k léčbě seniorů často z výsledků menších klinických studií a z poznatků aplikované farmakologie (1, 2).

## Obecné aspekty geriatrické farmakoterapie

Při farmakoterapii starších pacientů musíme brát v úvahu změny chování organismu i léku. S věkem se mění, nejprve zvyšuje a pak snižuje tělesná hmotnost, klesá podíl vody v těle a množství svalové tkáně. Roste procento tukové tkáně, klesá bazální metabolismus (3, 4). Dochází k řadě změn na úrovni farmakokinetiky léčiv, méně na farmakodynamické úrovni (1, 2, 3).

Vyšší věk je častěji spojen s:

- Polymorbiditou, včetně subklinicky probíhajících onemocnění (1).
- Atypickou prezentací nemocí (4, 6, 7).
- Disabilitou s omezenou soběstačností (poruchy mobility, kognitivních funkcí) (4).
- Sociální patologií (osamělost, chudoba).
- Polypragmatii a preskripčními chybami – zvyšuje se riziko lékových interakcí, nežádoucích účinků (3, 7).
- Obecně nižší compliance (8).

Především je však seniorská populace mimořádně heterogenní z hlediska zdravotního, funkčního i sociálního. Existují např. elitně zdraví

devadesátníci bez významných projevů aterosklerózy či bez poklesu renálních funkcí i šedesátníci s povšechnou aterosklerózou, závažným poklesem glomerulární filtrace a s dalšími chorobnými projevy.

## Polypragmatie a preskripční chyby

Ve farmakoterapii seniorů se často setkáváme s polypragmatii a chybami v preskripci. Polypragmatie znamená, že pacient je léčen větším množstvím léků či jejich nadměrnými dávkami. Konkrétní hranice nejsou jasně stanoveny, literárně se udává počet převyšující 4 farmaka, někdy je uváděn vyšší počet léků. Určitá onemocnění jsou z hlediska polypragmatie více riziková. Jde zejména o:

- kardiovaskulární onemocnění,
- astma bronchiale,
- psychiatrické choroby.

Mezi další rizikové faktory patří:

- věk,
- pohlaví,
- další komorbidita,
- počet návštěv u lékaře (7).

Prakt. lékař. 2011; 7(3): 111–114

Polypragmazio logicky zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků, lékových interakcí, počet hospitalizací a rehospitalizací a morbiditu.

Preskripční chyby jsou nalézány až u 30 % seniorů.

Jedná se především o:

- použití nevhodného dávkování léčiva nebo nesprávného dávkovacího intervalu,
- použití nevhodného léčiva,
- lékovou duplikaci,
- použití přes relativní kontraindikaci nebo lékovou interakci (1, 5, 7).

Až 20 % hospitalizací je ve vyspělých zemích způsobeno polékovými reakcemi, přičemž za polovinu z nich jsou zodpovědné lékové interakce nebo relativní kontraindikace. Problémem je také nadměrné předepisování léčiv bez vlivu na prognózu pacienta (**overprescribing**) a naopak chybí preskripce léčiva s prokázaným přínosem pro pacienta, nebo je předepsáno v nedostatečné dávce (**underprescribing**). Jako typické příklady jsou uváděny léky s přímým vztahem k prognóze pacienta jako antiagregancia a antikoagulancia, statiny, antiosteoporotika a beta blokátory u nemocných po infarktu myokardu (IM) (4, 6).

V další kategorii je předepisování nevhodných léků (**inappropriate prescribing**).

Jedná se o léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, event. s velkým potenciálem k lékovým interakcím (1, 5, 6). Častou příčinou chyb jsou schematizace, nedostatečná individualizace při výběru a dávkování léků a chybění cílevědomého sledování lékových interakcí a nežádoucích účinků.

Jako **léky nevhodné v geriatrické praxi** je možné označit ty, u kterých riziko pro pacienta převažuje nad předpokládaným přínosem. Existují seznamy léčiv nevhodných ve stáří vypracované odborníky z USA a Kanady. Léčiva jsou považována za potenciálně riziková zejména proto, že mohou vést k toxicitě při náhlých změnách zdravotního stavu (dehydratace, pokles funkce eliminačních orgánů, malnutrice), vykazují riziko výrazné kumulace nebo vysoký interakční potenciál. V USA vznikla tzv. Beersova kritéria, původně vypracovaná v roce 1991, s aktualizací z r. 2003, která jsou používána celosvětově a představují standard existujících doporučení (9, 10, 11). Tento seznam obsahuje 48 léků pro starší pacienty potenciálně nevhodných a 20 situací, kdy se určité farmakum nemá podávat pacientům s konkrétní diagnózou. Beersovy seznamy představují příklad použití vybraného indikátoru kvality preskripce, umožňují kvantifikovat úroveň farmakologické léčby v geriatрии a analyzovat trendy v preskripci. Z dalších seznamů je možno zmínit kanadská

kritéria, která zpracoval Mac-Leod (12). Vzhledem k tomu, že je k dispozici relativně málo údajů o starších osobách, získaných výzkumem, jsou seznamy nevhodných léčiv do značné míry dány konsenzem odborníků.

### Nejčastěji předepisované lékové skupiny v geriatrické farmakoterapii u seniorů nad 75 let věku (podle 1):

- vazodilatancia (užívá 65 % osob),
- analgetika (41 %),
- kardiotonika (40 %),
- diuretika (31 %),
- reologika (28 %),
- blokátory vápníkových kanálů (25 %),
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) (22 %).

U seniorů je tedy třeba především předepisovat léčiva nutná, jejichž účinnost byla potvrzena na úrovni medicíny založené na důkazech (EBM, evidence based medicine). Jako důkaz slouží klinické studie, především velké randomizované multicentrické studie, event. jejich metaanalýza (13).

### Nežádoucí účinky léků (NÚL)

Výskyt nežádoucích reakcí stoupá s věkem, počtem chorob a počtem léků. Nutnost dlouhodobé terapie je u starých pacientů častá, přesto by neměla být pravidlem. Celkový počet nežádoucích účinků u geriatrických pacientů je odhadován na dvojnásobek oproti osobám středního věku. Mezi pacienty užívajícími jeden lék dojde asi v 10 % případů k manifestaci nežádoucího účinku léčby. Při užívání 10 léků se nežádoucí účinky objevují již v 17 % (1, 2). NÚL jsou častou příčinou hospitalizace a jsou podle literárních údajů zodpovědné až za 20 % úmrtí geriatrických pacientů (1). Jejich projevy jsou též jedním z faktorů následně horší compliance nemocných nebo zhoršení polypragmazio – tzv. preskripční kaskáda (léčba NÚL dalším léčivem).

Nežádoucí účinky léčby jsou v nejjednodušším dělení závislé nebo nezávislé na dávce, některé jsou spojeny s farmakologickým účinkem léčiva, dlouhodobým podáváním nebo naopak vynecháním léku (3, 4).

Asi 30 % NÚL je předvídatelných a lze jim předjet, až 70 % NÚL je závislých na dávce a lze je eliminovat snížením dávky (4).

### Nejčastější nežádoucí účinky ve stáří

- kardiovaskulární – ortostatická hypotenze, arytmie, synkopa, pády (3, 4),

- gastrointestinální – průjem, zácpa, nevolnost, zvracení, nechutenství s rizikem malnutrice (14),
- projevy ze strany centrálního nervového systému – zmatenost, sedace, delirium, deprese, extrapyramidové příznaky (3, 4, 14).

### Obecné rizikové faktory vzniku nežádoucích reakcí na léky jsou (4)

- 1. ženské pohlaví,
- 2. hepatální a renální insuficience,
- 3. předchozí polékové nežádoucí účinky.

Starší pacienti snášejí špatně zejména léčiva, která působí v oblasti CNS (4). Odpověď seniorů na podávání sedativních látek je významně vyšší než u pacientů středního věku. Jedná se zejména o sedací nebo kognitivní poruchy vyvolané benzodiazepiny, barbituráty, antidepresivy, antiparkinsoniky nebo neuroleptiky, ale i např. digoxinem, antiarytmiky (lidocain), spazmolytiky, nesteroidními antirevmatiky (3, 4, 14). Porucha kognitivních funkcí je často ve vztahu k anticholinergnímu potenciálu léčiva, který zhoršuje věkem podmíněný cholinergní deficit (4). Poruchy chování a psychické změny mohou být projevem léčby neuroleptiky či tricyklickými antidepresivy (TCA), terapie parkinsonizmu levodopou nebo plicních chorob metylxantiny. Jako zvlášť problémová se jeví skupina pacientů odkázaných na pomoc další osoby. Jde většinou o imobilní, často inkontinentní pacienty, ohrožené typickými geriatrickými komplikacemi, jako jsou dekubity, dehydratace, pneumonie, tromboflebitida a další. Tato onemocnění výrazně zvyšují riziko medikace (14). Samostatným problémem je farmakoterapie u pacientů s kognitivním deficitem a nekorektním užíváním léků.

Za nežádoucí účinky léků je mnohdy odpovědný lékař (duplicita léků, nevhodné dávky, nevyhodnocení interakcí či limitací pacienta) i lékárník (automatické vydání léku, nedostatečné informace pro pacienta) (3, 8).

### Compliance

Pojmem compliance s lékovou terapií označujeme rozsah dodržování předepsaného lékového režimu pacientem (8).

- Farmakologická compliance klesá s počtem užívaných léků a s omezenou soběstačností (poruchy zraku, motorický deficit, poruchy paměti a úsudku).
- Sociální non-compliance je dána osamělostí, chudobou, event. izolací.

Důsledkem non-compliance, tj. nedodržení správného dávkovacího schématu, může být

ohrožení terapeutického výsledku. Podle různých studií byla non-compliance zaznamenána v rozmezí 10–99%. S rostoucím počtem léků roste i riziko non-compliance. Pacienti s velkým množstvím léků mají tendenci některé z nich vynechávat. V první řadě se to týká léků s nepříjemnými účinky (např. zvýšená diuréza u diuretik, zácpa při substituci Ca), event. léků, jejichž terapeutický účinek pacient bezprostředně nevnímá (7, 8).

Nejčastějšími chybami ze strany pacientů bývá:

1. vynechání léku,
2. jeho užití ve špatné indikaci,
3. změna dávky, času a četnosti užívání,
4. užití nepředepsaného léku (selfmedikace),
5. předčasné ukončení lékové terapie (8, 14).

### Změny farmakodynamiky ve stáří

Dlouho se věřilo, že geriatřičtí pacienti jsou citlivější k účinkům řady léčiv z důvodů změny farmakodynamiky (tj. interakce léčiv s farmakologickými receptory). Dnes převládá názor, že mnohé z těchto změn jsou výsledkem změněné farmakokinetiky nebo narušení homeostatické rovnováhy u starých lidí. Výsledky klinických studií potvrzují, že starší lidé jsou citlivější např. k působení některých hypnotik a sedativ (1, 3, 4). Jak bylo dokumentováno v pokusech na zvířatech, během stárnutí zřejmě dochází ke změnám charakteristik a počtu některých farmakologických receptorů (2, 5, 15, 16).

### Příklady farmakodynamických změn u geriatrických pacientů

1. Pokles receptorové senzitivity – beta-blokátory, (snížení denzity, postreceptorové děje), snížená odpověď na účinek fenotrolu u zdravých seniorů, snížená odpověď renálních buněk na furosemid, účinnost až vyšších dávek léčiva (2, 14).
2. Zvýšení vnímavosti – benzodiazepiny, morfin, pentazocin, warfarin, diltiazem, verapamil, enalapril, levodopa.
3. Narušení homeostázy – vyšší vnímavost k dehydrataci, selhání srdce, posturální hypotenze, zvýšená citlivost k psychofarmakům – zvýšený průnik hematoencefalickou bariérou (1, 2, 4, 5).

### Změny farmakokinetiky ve stáří

Ke změnám osudu léčiva v organizmu může ve stáří dojít na úrovni absorpce, distribuce a metabolismu léčiva, nejzávažnější jsou zpravidla změny v oblasti renální exkrece.

### Absorpce

Ve stáří se zvyšuje pH žaludečního obsahu, což má vliv na dezintegraci léčiva z perorální lékové formy a ionizaci léčiva. Zpravidla bývá snížena motilita žaludku i střeva, někdy bývá přítomna i atrofie sliznice trávicího traktu. Určitou roli hraje i snížení mezenterického průtoku. Vstřebávání léčiv se zpomaluje, prodlužuje se doba do dosažení max. plazmatických koncentrací (1, 2, 15, 16). Je-li látka ve stěně střevní též metabolizována, zvyšuje se podíl nezměněné látky (15).

Absorpce může být ovlivněna současnou aplikací dalších látek. Motilitu GIT zpomalují látky s antimuskarinovým účinkem, podobně i opiáty, tricyklická antidepresiva (8, 17). Antacida mohou snížit koncentrace i účinnost chinolonů, izoniazidu, azolových antimykotik, alendronátu a salicylátů (14).

### Distribuce léků

Distribuce léku závisí na skladbě těla, vazbě na plazmatické proteiny a průtoku krve tkáněmi. Ve stáří klesá minutový objem srdeční, zvyšuje se periferní odpor, klesá průtok krve játry a ledvinami. Větší frakce minutového objemu je distribuována do mozku, srdce a kosterního svalstva (2, 15).

Ve stáří se snižuje distribuční objem hydrofilních léčiv, přednostně distribuovaných ve vodě nebo svalové tkáni. Pokles distribučního objemu byl pozorován u lithia, digoxinu, cimetidinu, chinidinu, gentamicinu, tolbutamidu a metotrexatu. Z toho vyplývá nutnost začínat terapii nižší dávkou a vyvarovat se dehydratace. Procento tělesného tuku stoupá do 85 let věku a pak začíná klesat, proto mají liposolubilní látky prodloužený účinek a roste riziko kumulace a významného prodloužení eliminačního poločasu u liposolubilních léčiv, jako je diazepam nebo chlórdiazepoxid (15).

Ve stáří dochází také k poklesu plazmatických albuminů a vzestupu kyselých alfa-1-glykoproteinů. Léky s vysokou vazbou na albumin, jako antikoagulantia, nesteroidní protizánětlivé léky, digoxin a teofylin mají zvýšenou volnou frakci a tím i vyšší účinek (1, 15).

### Eliminace

**Renální clearance** (glomerulární filtrace GF, tubulární reabsorpce, tubulární sekrece) klesají s věkem, a to více u žen. K postupnému úbytku renálních funkcí dochází po 40. roce zhruba o 1 ml/min./rok. Renální funkce běžně klesají po 70. roce o 50% a více, jsou však i lidé se zcela nezměněnými parametry. Glomerulární filtrace

hodnocená pomocí clearance kreatininu přitom může poklesnout až o 1/3 původní hodnoty (je třeba vzít v úvahu, že u žen je GF snížena o 10–15% ve srovnání s muži). Při snížení funkce ledvin je zpomalena eliminace těch látek, které jsou v nezměněné formě, nebo ve formě aktivních metabolitů vylučovány převážně do moči (2, 14, 15). Výsledkem je prodloužení biologického poločasu léčiva, ustálené plazmatické koncentrace dosahují vyšších hodnot než u osob s normální funkcí ledvin. U léčiv s úzkou terapeutickou šíří se mohou vytvořit koncentrace, které přesahují terapeutické rozmezí jejich plazmatických hladin. Typicky se jedná o digoxin, aminoglykosidová antibiotika, amfotericin B a metformin (14). Chceme-li dosáhnout koncentrací léčiv v terapeutickém rozmezí, musíme nutně přistoupit k úpravě dávkování buď snížením jednotlivých dávek, nebo prodloužením dávkových intervalů. Pokud to však učiníme u pacientů s normální eliminační schopností, budou poddávkováni.

Snížená funkce ledvin nepostihuje pouze eliminační procesy. Druhotně mohou být postiženy i další děje jako absorpce a distribuce léčiv (2, 15).

### Hepatický metabolismus

Stárnutí postihuje více 1. fázi biotransformace léčiv, tedy oxidáz se smíšenou funkcí. Aktivita cytochromu P 450, izoformy CYP 3A4 mírně klesá u starších žen a celkově se snižuje biotransformační schopnost jater v důsledku poklesu průtoku v. portae. Léky s vysokým efektem prvního průchodu játry (morfin, propranolol, midazolam, zolpidem, lovastatin, simvastatin a další) jsou u seniorů metabolizovány o 30–50% pomaleji, biologická dostupnost může být tedy vyšší a při podání neredukované dávky lze zjistit vyšší plazmatické hladiny těchto léků. Aktivita biotransformačních enzymů 1. fáze se nesnižuje pro všechny léky stejnou měrou. Pokles biotransformačních procesů byl popsán u benzodiazepinů, barbiturátů, fenylbutazonu, chinidinu, imipraminu, nortriptylinu, teofylinu a dalších (15). Enzymy 2. fáze biotransformace nejsou procesem stárnutí významněji ovlivněny, je dokumentována pouze snížená aktivita glukuronyltransferázy u velmi starých seniorů (1, 2).

Významnou poruchu eliminačních jaterních funkcí lze předpokládat u nemocných s poklesem protrombinové aktivity pod 70% a při snížení sérových bílkovin pod 35 g/l. U nemocných s výraznou poruchou jaterních funkcí je třeba se vyhnout podávání léčiv s převážně jaterním vylučováním, resp. významnou jaterní metabolizací.

**Tabulka 1.** Nízkodávkový režim u kardiovaskulárních farmak

Lék	Běžná DD	Geriatrická dávka
atorvastatin	10 mg/d	5 mg
enalapril	5 mg/d	2,5 mg/d
hydrochlorothiazid	25 mg/d	12,5 mg/d
kaptopril	50–75 mg/d	12,5 mg 1–2x denně
metoprolol	100 mg/d	50 mg/d

### Nízkodávkové režimy

Změny ve farmakokinetice i farmakodynamice umožňují u některých léčiv podávání nižších dávek (nízkodávkové režimy), než jsou doporučované denní dávky pro běžnou dospělou populaci.

Příklady nízkodávkového režimu u léků používaných v kardiovaskulární farmakoterapii (16) viz tabulka 1.

### Závěr

V léčbě seniorů bychom měli vždy indikovat jen léčiva nutná, jejichž účinnost byla prokázána, postupovat na základě medicíny založené na důkazech. Opatrnosti je třeba u léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (většinou existuje bezpečnější alternativa), s nízkým terapeutickým indexem, výraznými nežádoucími účinky a interakčním potenciálem. Účinná terapie by měla mít konkrétní cíl a měla by reflektovat preference i omezení nemocného. Nezbytné jsou: cílevědomá individualizace při výběru léků i dávkování, snaha o omezení polypragmatie včetně

časově omezeného podávání léků, ověřování compliance včetně porozumění dávkovacímu schématu a schopnosti pracovat s danou lékovou formou, aktivní pátrání po nežádoucích účincích. Jsou tak časté a závažné, že k základním opatřením při nejasném zhoršení zdravotního a funkčního stavu, zvláště u křehkých geriatrických pacientů, patří alespoň dočasné vysazení všech postradatelných léků.

### Literatura

1. Topinková E. Racionální farmakoterapie ve stáří. In: Topinková E. Geriatrie pro praxi. Praha: Galén, 2005: 13–19.
2. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn. *Remedia* 2002; 12(6): 434–440.
3. Grundmann M. Problematika s podáváním léků ve stáří. Nežádoucí účinky léků. *Interní Med Prax* 2001; 3(2): 82–83.
4. Ambler Z. Neurologické poruchy a základní principy farmakoterapie u pacientů staršího věku. *Remedia* 2003; 13(6): 388–401.
5. Léčiva potencionálně nevhodná ve stáří I, II. Farmakoterapeutické informace 10/11 2006.
6. Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I. Změna terapeutické hodnoty léků ve stáří. Praha: Karolinum, 2007.

7. Strojil J, Horák F, Urge J. Polypragmatie u 67letého pacienta. *Klin Farmakol. Farm* 2007; 21: 43–45.

8. Grundmann M. Problémy s podáváním léků ve stáří III – compliance. *Interní Med Prax* 2001; 3: 131–137.

9. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1531–1536.

10. Piek DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2716–2724.

11. Weber P, Křiška M, Meluzinová H, Dítětová K, Wawruch M. Polyfarmakoterapie v klinické gerontologii. *Čas. Lék. Čes.* 2004; 143(8): 547–551.

12. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ.* 1997; 56: 385–391.

13. Vítovec J, Špinar J. Problematika farmakologické léčby kardiovaskulárních onemocnění u starších nemocných. *Čes Ger Rev* 2005; 3(4): 8–16.

14. Křiška M, et al. *Memorix klinické farmakologie a liekov.* II ed. Bratislava: SAP, 2006.

15. Grundmann M. Problematika s podáváním léků ve stáří. *Farmakokinetika ve stáří. Interní medicína pro praxi* 2001; 3(1): 30–32.

16. Eybl V, Černá P. *Základy geriatrické farmakologie.* Praha: Karolinum, 2008. Grundmann M. Lékové interakce I. *Interní Med Prax* 2002; 2: 40–49.

17. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1531–1536.

### MUDr. David Suchý, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie  
Fakultní nemocnice v Plzni  
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
suchyd@fnplzen.cz