

# PROBLÉMY S PODÁVÁNÍM LÉKŮ VE STÁŘÍ

## I. FARMAKOKINETIKA VE STÁŘÍ

Doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie FNŠP a ZSF Ostravské univerzity, Ostrava

Stárnutí je jeden z faktorů, zodpovědných za interindividuální rozdíly v účincích léků. Staří lidé jsou citlivější k účinkům léků, nežádoucí účinky se u geriatrických pacientů objevují 2-3x častěji než u pacientů mladších 30 let. U starých pacientů jsou nežádoucí účinky příčinou hospitalizace až v 10%, významný je problém předávkování léky. Pokročilý věk je rizikovým faktorem pro adekvátní léčbu, ale staří pacienti farmakoterapii potřebují.

Staří pacienti jsou nemocní častěji než mladí a jejich choroby jsou dlouhodobé. Podíl chronických nemocí stoupá s věkem a ve skupině nad 65 let činí 66–75% (1). Staří pacienti proto dostávají disproporčně větší část spotřebovaných léků. Zatímco ve vyspělých zemích tvoří geriatrická populace nad 65 let 12–15% z celkové populace, její podíl na celkové spotřebě léků je 33% (3). Navíc užívají tito pacienti průměrně asi 2 další léky, které jsou volně prodejné. Zvýšený výskyt nežádoucích lékových reakcí není jen důsledkem samotné zvýšené citlivosti k lékům, ale je i důsledkem polymorbidity a polyfarmacie v této věkové skupině. Problémy s farmakoterapií ve stáří se budou stupňovat, poněvadž s prodlužujícím se věkem bude rychle stoupat populace starší 65 let.

Důvody změněné reakce na léky mohou mít příčiny farmakokinetické a farmakodynamické, tedy jsou změněny dispoziční faktory léku nebo dochází k individuální reakci na dosaženou koncentraci léku. Farmakokinetické změny jsou spojeny se změnou koncentrací léku v místě účinku, toto však není případ změn farmakodynamických. Ve stáří se též projevují problémy s užíváním léků, zejména pokud je dávkovací režim příliš komplikovaný nebo léky je obtížné užívat. 25–50% pacientů neuzívá léky dle návodu, ale věk samotný není jedinou příčinou non-compliance (4).

Staří pacienti si zasluhují po této stránce zvláštní pozornosti vzhledem ke snížení fyzických možností, kognitivních funkcí a paměti a množství předepisovaných léků. Abychom vyloučili tyto problémy současně s rizikem lékových interakcí, musí být dávkovací režim co nejjednodušší, s dávkovacími intervaly 1–2x denně. Závažnou otázkou je, který lék a v jaké dávce má být předepsán, a zda je vůbec indikován.

Důležitost změněné farmakokinetiky ve stáří je známa již dlouho a byla opakovaně potvrzena. Otázkou dlouhodobé diskuze však zůstává, zda farmakokinetické změny pozorované ve stáří jsou projevem a důsledkem stárnutí jako takového, nebo jsou výsledkem kumulativního účinku mnohočetných chorobných procesů a jejich vlivu na kinetiku léku.

### 1. Absorpce a biologická dostupnost

Množství léku, které se dostane do systémové cirkulace (biologická dostupnost), závisí na gastrointestinální absorpci a na presystémovém metabolismu při prvním průchodu střevní sliznicí a játry. Funkční změny ve stáří zahrnují vzestup žaludečního pH, zpomalené žaludeční vyprazdňování, snížení motility a snížení průtoku krve střevy. Absorpce většiny léků však není těmito změnami výrazně ovlivněna, na rozdíl od jiných patologických stavů a chirurgických zákroků, jako jsou gastrektomie, stenóza pyloru, pankreatitida, malabsorční syndrom atd.

Cholestyramin výrazně snižuje absorpci thiazidů, anti-koagulancií, kardiotonik, paracetamolu, kyseliny acetylsalicylové, penicilinu, fenobarbitalu, zatímco antacida snižují absorpci cimetidinu, tetracyklinu, penicilaminu, chlorpromazinu, isoniazidu.

Další osud léků je ovlivněn jejich pasáží střevní mukózou a prvním průchodem játry. Význam CYP 450 ve střevní stěně pro biologickou dostupnost léků byl poznán teprve nedávno a snížení metabolické aktivity ve stáří může vést k výraznému zvýšení dostupnosti léku a tím i jeho účinku (6, 7). Příkladem mohou být nitráty, lipofilní betalytika (tabulka 1.).

Tabulka 1. Změny absorpce a biologické dostupnosti ve stáří (1,2,5,6)

Farmakokinetický parametr	Fyziol. změny ve stáří	Farmakokin. efekt	Příklady	Patologické stavy	Jiné léky
absorpce	↑ žalud. pH	↓ absorpce	ketokonazol flukonazol indometacin	achlorhydrie průjem gastrektomie malnutrice pankreatitis	antacida cholinolytika cholestyramin
	↓ povrchu ↓ průtoku krve ↓ gastrointestinální motility	↓ absorpce ↓ absorpce			
	„first-pass“ metabolismus	↓ střevních CYP 450 ↓ jaterního průtoku krve	↑ dostupnosti	metoprolol nifedipin propranolol verapamil labetalol nitráty námelové alkaloidy	srdeční selhání jaterní selhání

Tabulka 2. Změny v distribučním objemu (1, 2, 5, 6)

Farmakokinetický parametr	Fyziol. změny ve staří	Farmakokin. efekt	Příklady	Patologické stavy	Jiné léky
distribuční objem	↓ svalové hmoty ↓ celkového množství vody ↑ množství tuku	↑ $t_{1/2}$ liposol. léků ↑ plasmat. koncentrace hydrofil. léků	diazepam midazolam digoxin	srdeční selhání dehydratace edémy jaterní selhání renál. selhání	lékové interakce
proteiny	=↓ albuminu =↑ kyselých $\alpha_1$ glykoproteinů	=↑ koncentrace volné látky =↓ koncentrace volné látky	fenytoin warfarin imipramin		vytěšňování z vazby

## 2. Distribuce léků

Distribuce léků závisí na skladbě těla, vazbě na plazmatické proteiny a průtoku krve tkáněmi. Ve staří klesá podíl svalové tkáně a vody, důsledkem bývá zvýšení koncentrace léků v krvi. To se týká nejen léků, např. můžeme pozorovat zvýšené hladiny alkoholu při jeho nezměněném metabolismu. Procento tělesného tuku stoupá až do 85 let a potom klesá, proto liposolubní léky, jako např. diazepam, mají prodloužený účinek. Ve staří klesá minutový objem, zvyšuje se periferní odpor, klesá průtok krve játry a ledvinami a větší frakce minutového objemu je distribuována do mozku, srdce a kosterního svalstva. Tím může být ovlivněna i distribuce léků (6).

Ve staří dochází k poklesu plasmatických albuminů a k vzestupu kyselých  $\alpha_1$  glykoproteinů. Látky, které se vážou na albumin (např. fenytoin, warfarin, antidiabetika aj., (8) mohou mít vyšší koncentrace volné frakce a tím i větší účinek event. toxicitu. Naopak léky s vazbou na kyselý  $\alpha_1$  glykoprotein mohou mít volnou frakci nižší, jako např. antidepresiva, psychofarmaka, betalytika (tabulka 2.).

## 3. Metabolismus v játrech

Jaterní metabolismus v průběhu stárnutí klesá jako důsledek úbytku jaterní tkáně a snížení průtoku krve játry, menší význam má snížení enzymatické aktivity. Stárnutí postihuje více fázi I – smíšená oxidační reakce CYP 450, zatímco fáze II, konjugační reakce jako acetylace, glukuronidace, sulfatace, není výrazně ovlivněna. Pokles metabolismu léků cestou CYP 450 činí asi 20–40% a týká se např. teofylinu, propranololu, verapamilu, diltiazemu, alprazolamu, triazolamu. Některé benzodiazepiny jsou metabolizovány mikrozomálními enzymy na aktivní metabolity, které jsou také vylučovány játry. Diazepam, chlórdiazepoxid,

klorazepat a prazepam jsou metabolizovány na aktivní desmetyldiazepam, jehož  $t_{1/2}$  u starých lidí je 220 hod. Proto je výhodnější používat benzodiazepiny, které nemají aktivní metabolity, jako např. oxazepam, lorazepam, temazepam.

Kouření má indukční účinek zejména na CYP 1A2 a zvyšuje metabolismus teofylinu (6), lze ale říci, že jeho indukční účinek je u starých lidí menší než u mladších osob (7). Obecně platí, že predikce změn v hepatální clearace u starých osob je velmi obtížná (tabulka 3.).

## 4. Renální exkrece

V průběhu stárnutí klesá průtok krve ledvinami, glomerulární filtrace a tubulární funkce. Glomerulární filtrace klesá mezi 20. až 90. rokem asi o 35 %, individuálně však může být renální funkce zachována až do vysokého věku. Odhad funkce ledvin na základě stanovení plazmatického kreatininu je komplikován tím, že dochází též k poklesu svalové hmoty se současným poklesem tvorby endogenního kreatininu.

Na poklesu renálních funkcí se může též podílet dehydratace, městnavé srdeční selhání, hypotenze, retence moči, diabetická nefropatie a pyelonefritida.

Snížené vylučování léků možná nejlépe koreluje se sníženou glomerulární filtrací. Aminoglykosidy, allopurinol, lithium, digoxin, cimetidin, chlorpropamid aj. jsou látky vylučované glomerulární filtrací a mohou také snižovat renální clearance a tím i prodloužit svůj  $t_{1/2}$ , zvýšit steady-state koncentraci, pokud dávka není upravena podle renálních funkcí (tabulka 4.). Neocenitelným a nezbytným pomocníkem je zde terapeutické monitorování hladin léků.

Tabulka 3. Změny metabolismu v játrech

Farmakokinetický parametr	Fyziol. změny ve staří	Farmakokin. efekt	Příklady	Patologické stavy	Jiné léky
metabolismus	↓ jaterní tkáně ↓ průtok krve játry ↓ enzymatické aktivity	=↓ plasmatické clearance =↑ $t_{1/2}$	fosinopril imipramin levodopa lidokain morfin propranolol nortriptylin teofylin	srdeční selhání horečka jater. insuf. nádory malnutrice štítná žláza vir. infekce	dieta interakce kouření insekticida

Tabulka 4. Změny ve vylučování ledvinami

Farmakokinetický parametr	Fyziol. změny ve stáří	Farmakokin. efekt	Příklady	Patologické stavy	Jiné léky
exkrece	↓ průtoku krve ledvinami  ↓ glomerul. filtrace  ↓ tubulární sekrece	↓ plasmatické clearance  =↑ $t_{1/2}$	ACE inhibitory furosemid aminoglykosidy cimetidin ranitidin metformin chlorpropamid amantadin prokainamid	hypovolemie renální insuficience	lékové interakce

## Literatura

- Grundmann M. Problémy s podáváním léků ve stáří. In: Sborník prací symposia Farmakoterapie ve stáří, Ostrava 23.-25.2.1999. Ed.: M.Grundmann, s. 9-12.
- Meyer B.R. Clinical Pharmacology and Ageing. In: Oxford Textbook of Geriatric Medicine. Ed.: J.G.Evans et al., 2ndEd., 2000, s. 127-136.
- Stoehr G.P. et al. Over the counter medication use in an older rural community: the MoVIES Project. J. Am. Geriatrics Soc., 1997, 45: 158-165.
- Grundmann M. Compliance: Klin.farmakol.farmac.1999, 13: 2-4.
- Cusack B.J., Nielson C.P., Vestal R.E. Geriatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: Avery's Drug Treatment. Ed. T.M.Speight, N.H.G.Holford 4<sup>th</sup>Ed. 1997, Adis Int., s. 173-223.
- Vestal R.E., Cusack B.J. Interactions in the Elderly. In: Metabolic Drug Interactions. Ed.: R.M.Lery et al., Lippincot William&Wilkins, 1<sup>st</sup> Ed., 2000, s. 729-742.
- Grundmann M: Lékové interakce III. Int. Med. Prax 2000, 5: 49-50.
- Grundmann M: Lékové interakce II. Int. Med. Prax. 2000, 2: 39-40.