

POUŽÍVANIE POTENCIÁLNE NEVHODNÝCH LIEČIV PRE STARŠÍCH PACIENTOV V REGIÓNE BÝVALÉHO ČESKOSLOVENSKA

Martin Wawruch¹, Daniela Fialová^{2,3}, Martina Žikavská¹, Magdaléna Kuželová⁴, Daniela Ježová^{1,5}, Jana Vinšová³, Viera Kristová¹, Eva Topinková²

¹Farmakologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

²Geriatrická klinika, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Praha

⁴Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

⁵Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Starší ľudia predstavujú vysoko vulnerabilnú skupinu populácie z hľadiska rizika farmakologickej liečby. Vyšší výskyt nežiaducich účinkov u starších pacientov v súvislosti s podávaním niektorých liečiv viedol v USA k tvorbe koncepcie potenciálne nevhodných farmák pre chorých vo veku ≥ 65 rokov. Boli vypracované viaceré zoznamy potenciálne nevhodných liečiv, z ktorých sú najviac rešpektované americké Beersove zoznamy. Zoznamy zohľadňujú regionálne preskripčné zvyklosti ako aj dostupnosť registrovaných farmák. V podmienkach štátov strednej a východnej Európy, včítane Českej a Slovenskej republiky, zatiaľ neboli vypracované podobné zoznamy. Preto cieľom predkladaného článku bolo: a) prehľadným spôsobom zhrnúť potenciálnu nevhodnosť liečiv pre starších pacientov uvedených v Beersovom zozname a b) porovnať používanie potenciálne nevhodných liečiv v Slovenskej republike (SR) s výsledkami podobných štúdií publikovaných v Českej republike (ČR). Ojedinelé štúdie pochádzajúce z oboch krajín použili na identifikáciu potenciálne nevhodných liečiv poslednú modifikáciu Beersovho zoznamu z roku 2003. K najčastejšie predpisovaným potenciálne nevhodným liečivám v SR a ČR patrili digoxín v dávke $> 0,125$ mg/deň (okrem liečby predsieňových arytmií), amiodaron a benzodiazepíny s dlhým biologickým polčasom. Podobnosť výsledkov štúdií z ČR a SR možno vysvetliť jednotným systémom medicínskeho vzdelávania až do rozdelenia Československej federácie v roku 1993. Skutočnosť, že zoznamy zohľadňujú regionálnu dostupnosť liečiv, akcentuje požiadavku tvorby podobných zoznamov v regióne Českej a Slovenskej republiky.

Kľúčové slová: starší pacienti, potenciálne nevhodné liečivá, Beersov zoznam, digoxín, benzodiazepíny.

USE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION IN ELDERLY PATIENTS IN THE REGION OF THE FORMER CZECHOSLOVAKIA

Elderly people represent a highly vulnerable population with respect to the pharmacotherapy risk. Higher frequency of adverse drug events in the elderly associated with the administration of selected drugs has led to the development of specific criteria of potentially inappropriate medications in the aged (≥ 65 years). Several lists of potentially inappropriate medications have been created. These criteria reflect regional prescription habits as well as local availability of registered drugs. The Beers lists are among the best recognized. In the conditions of Central and Eastern European countries – including the Czech and Slovak Republics – country-specific lists of potentially inappropriate medications have not yet been created.

Therefore, the aims of the present article were: a) to summarize the potential inappropriateness of selected medications listed in the 2003 Beers list and b) to compare the use of such medications in the Slovak Republic with the results of similar studies carried out in the Czech Republic. Few epidemiological studies have addressed the prescribing of potentially inappropriate medications in the elderly in the Czech and Slovak Republics using the most recent Beers criteria (2003). The most frequently prescribed medications in both countries were: digoxin in a dose of > 0.125 mg/day (except for the treatment of atrial arrhythmias), amiodarone and long-acting benzodiazepines. Similarities in the results may be explained by commonalities in the medical education system (lacking formal education in the field of geriatrics) until the division of Czechoslovakia in 1993. Currently available criteria of potentially inappropriate medications reflect the regional availability of drugs. Similar lists of potentially inappropriate substances should be also created in the region of the Czech and Slovak Republics.

Key words: elderly patients, potentially inappropriate medications, Beers list, digoxin, benzodiazepines.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 81–85

Úvod

Podiel ľudí v poproduktívnom veku v Slovenskej republike (SR) vzrástol zo 16,5 % v decembri 1970 na 19 % v decembri 2004 (1, 2). V Českej republike (ČR) v roku 2004 tvorili ľudia vo veku nad 60 rokov 18,5 % a nad 65 rokov 13,8 % populácie (3). Hoci starší ľudia predstavujú iba pätinu obyvateľstva Slovenskej republiky, náklady na ich farmakologickú liečbu dosahujú približne tretinu všetkých financií

vynaložených na lieky, podobne ako v Českej republike (4, 5).

Starší ľudia predstavujú vysoko vulnerabilnú skupinu populácie z hľadiska rizika farmakologickej liečby. Nežiaduce účinky (NÚ) sú dokonca častou príčinou hospitalizácie. Podľa údajov štúdií orientovaných na populáciu geriatrických pacientov 6,6–41,3 % hospitalizácií sú spôsobené NÚ (6). Podľa Classena a kol. sú NÚ u starších pacientov spojené s význam-

ným predĺžením hospitalizácie, zvýšenými finančnými nákladmi ako aj so zvýšeným rizikom úmrtia (7).

Osobitosti organizmu staršieho pacienta, ktoré ovplyvňujú jeho odpoveď na liečivo, súvisia jednak so samotným procesom starnutia ako aj s patologickými zmenami, ktoré sa u staršieho človeka často združujú a vytvárajú obraz polymorbídneho pacienta (8–10). Nezanedbateľný problém predstavuje compliance pacienta, tj. jeho schopnosť dodržiavať pokyny lekára

(11). Krajiny strednej a východnej Európy prešli v 90. rokoch významnými spoločenskými zmenami, prechodom od socialistického režimu s riadenou ekonomikou ku systému trhového hospodárstva. Tieto zmeny sa významnou mierou dotkli zdravotníctva. Pacienti sa finančne podieľajú na hradení svojich liekov. Práve skupina starších chorých predstavuje rizikovo časť populácie vzhľadom na limitované finančné zdroje a súčasne vysokú spotrebu liekov (12).

Vyšší výskyt NÚ u starších pacientov v súvislosti s podávaním niektorých liečiv viedol v USA k tvorbe koncepcie potenciálne nevhodných farmák pre chorých vo veku ≥ 65 rokov. Cieľom týchto snáh bolo čo najviac obmedziť podávanie týchto „rizikových“ farmák u starších ľudí a tým znížiť výskyt NÚ a ich medicínskych a ekonomických dôsledkov. Boli vypracované viaceré zoznamy potenciálne nevhodných liečiv v podmienkach konkrétnych zdravotníckych systémov (13–18). Zoznamy zohľadňujú regionálne preskripčné zvyklosti ako aj dostupnosť registrovaných farmák. Najznámejšie a v klinickej praxi najčastejšie používané sú americké Beersove zoznamy. V podmienkach štátov strednej a východnej Európy, vrátane Českej a Slovenskej republiky, zatiaľ neboli vypracované podobné zoznamy a táto koncepcia neprenikla dostatočne do povedomia odbornej zdravotníckej verejnosti (19). Preto ciele predkladaného článku sú:

1. prehľadným spôsobom zhrnúť (na základe publikovaných prehľadových prác a dostupných farmakologických a farmakoepidemiologických dôkazov) potenciálnu nevhodnosť liečiv pre starších pacientov uvedených v Beersovom zozname z roku 2003 (15);
2. porovnať používanie potenciálne nevhodných liečiv v Slovenskej republike s výsledkami podobných štúdií publikovaných v Českej republike.

Definícia potenciálne nevhodných liečiv

Potenciálne nevhodné liečivá sú farmaká, ktorých podávanie je spojené s vyšším rizikom manifestácie NÚ u starších ľudí v porovnaní s pacientmi stredného veku. Niektoré z publikovaných štúdií potvrdili aj vyššiu mortalitu, zhoršenú sebestačnosť a vyššiu spotrebu zdravotníckej starostlivosti u seniorov užívajúcich potenciálne nevhodné liečivá. Do zoznamov liečiv potenciálne nevhodných pre starších pacientov patria taktiež látky s vysokým interakčným potenciálom a farmaká, ktoré nemajú potvrdenú účinnosť u starších ľudí z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch. Pre takéto prípravky sú k dispozícii bezpečnejšie, prípadne účinnejšie alternatívy (20, 21).

Prvý zoznam potenciálne nevhodných farmák bol publikovaný autormi Beersom a kol. v roku 1991 v USA (13). Bol vypracovaný pre potreby hodnotenia kvality preskripcie u inštitucionalizovaných pacien-

tov. Jeho prepracovanú verziu vydal Beers v roku 1997 (14). Tento zoznam bol určený pre všetkých geriatrických pacientov bez ohľadu na to, či ide o inštitucionalizovaných chorých alebo o pacientov v domácej starostlivosti. Posledná modifikácia Beersovho zoznamu bola publikovaná v roku 2003 (15). Tento zoznam v porovnaní so staršími verziami bližšie špecifikuje nevhodnosť niektorých liečiv s ohľadom na ich dávkovanie, dĺžku a pravidelnosť podávania. Vybrané príklady farmák z tohto zoznamu uvádza tabuľka 1. Z iných zoznamov možno spomenúť zoznam amerických autorov Zhana a kol. (17), kanadský zoznam McLeoda a kol. (16) a najnovšie publikovaný francúzsky zoznam, ktorý v roku 2007 vydali Laroche a kol. (18). Iný trend v hodnotení kvality liečby starších pacientov predstavuje analýza „chýbajúcich“ liečiv. Ide o absenciu preskripcie liečiva, ktoré by podľa medicíny založenej na dôkazoch malo byť pacientovi s konkrétnou diagnózou predpísané, pokiaľ nemá kontraindikáciu pre dané farmakum. Zoznam takýchto liečiv pre vybrané indikácie použili Barry a kol. v roku 2007 (22).

Keďže pre rozhodovanie o potenciálnej nevhodnosti liečiv v geriatrickej praxi nie je dostatok relevantných dôkazov, Beersove zoznamy boli vytvorené tzv. Delphi metódou. Táto metóda kombinuje vedecké dôkazy s konsenzom expertov. Zakladá sa na postupnom vytvorení konsenzu v názoroch odborníkov

v dvoj- alebo trojkoľovom dotazníkovom hlasovaní (23).

Zoznamy potenciálne nevhodných liečiv nemožno chápať ako absolútny zákaz preskripcie uvedených farmák. Ide o odporúčanie obmedziť podávanie týchto liečiv u geriatrických pacientov, pokiaľ je to možné. Ich používanie by malo byť rezervované pre situácie, keď bezpečnejšie alternatívy neboli dostatočne účinné alebo ich pacient netoleroval. Lekár by mal pristupovať k preskripcii týchto farmák u starších chorých so zvýšenou opatrnosťou. Pacient užívajúci potenciálne nevhodné liečivá vyžaduje starostlivé monitorovanie klinického stavu, prípadne laboratórnych markerov NÚ (21).

Nasledujúci text predkladá farmakologické a farmakoepidemiologické poznatky o potenciálnej nevhodnosti liečiv a liekových skupín uvedených v Beersovom zozname z roku 2003 (15). Nadväzuje na prvé review publikované v našich podmienkach o tejto problematike autormi Fialovou a Topinkovou v posledných dvoch rokoch (21, 24).

Digoxín v dávke > 0,125 mg/deň

(s výnimkou liečby predsieňových arytmií)

Distribučný priestor pre hydrofilné liečivo digoxín sa vekom znižuje z dôvodu poklesu zastúpenia celkovej telesnej vody v organizme. Taktiež dochádza k redukcii svalovej hmoty, ktorá predstavuje depo pre

Tabuľka 1. Vybrané príklady liečiv potenciálne nevhodných pre staršieho pacienta – upravené podľa Fickovej a kol. (2003) a Fialovej a Topinkovej (2005)

Liekové skupiny	Liečivá/Poznámky
Psychofarmaká	
dlhodobé pôsobiace benzodiazepíny	diazepam, chlórdiazepoxid
krátkodobé pôsobiace benzodiazepíny vo vysokých dávkach/deň	lorazepam > 3 mg, oxazepam > 60 mg, alprazolam > 2 mg, temazepam > 15 mg, triazolam > 0,25 mg
barbituráty	okrem fenobarbitálu a s výnimkou použitia pri liečbe epilepsie
tricyklické antidepresíva	amitriptylín
SSRI	fluoxetín
antipsychotiká	tioridazín, mesoridazín
Kardiovaskulárne farmaká	
antiarytmiká	amiodaron, disopyramid
kardiotoniká	digoxín v dávke > 0,125 mg/deň, s výnimkou liečby predsieňových arytmií
antihypertenzíva	metyldopa, klonidín, krátkodobé pôsobiace nifedipín
antiagreganciá	tiklopidín, krátkodobé pôsobiace dipyridamol
Analgetiká	
opioidy	pentazocín, petidín, propoxyfén
NSA	indometacín, ketorolak, dlhodobé podávanie plných dávok neselektívnych NSA s dlhým $t_{1/2}$: naproxén, oxaprozín, piroxikam
Liečivá iných liekových skupín	
myorelaxanciá	karizoprodol, chlórzoxazón
spazmolytiká	krátkodobé pôsobiace oxybutinín
H ₁ -antihistaminiká	prometazín, difenhydramín, cyproheptadín
α_1 -sympatolytikum	doxazosín
antianemikum	sulfát železnatý > 325 mg/deň
H ₂ -blokátor	cimetidín
laxanciá	dlhodobé podávanie kontaktných laxancií: bisakodyl
antibiotikum	nitrofurantoin

Vysvetlivky: $t_{1/2}$ – biologický polčas; SSRI – selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu; NSA – nesteroidové antiflogistiká

digoxín. Pokles glomerulárnej filtrácie ako aj tubulárnej sekrécie významne ovplyvňujú farmakokinetiku digoxínu, keďže uvedené procesy sa podieľajú na eliminácii 60–80 % tohto liečiva. Dôsledkom je predĺženie biologického polčasu z 30–40 h na 4–6 dní a následne kumulácia farmaka v organizme. Aktuálna plazmatická koncentrácia digoxínu dostatočne neodráža účinnosť digoxínu u staršieho pacienta. Túto skutočnosť možno vysvetliť vekom podmienenými zmenami farmakodynamiky digoxínu. U starších ľudí sa zvyšuje senzitivita Na^+/K^+ -pumpy a zároveň dochádza k vzostupu intracelulárnej koncentrácie kalcia v kardiomyocytoch (21, 25–27).

Dôkazy pre opodstatnenosť používania nižších dávok digoxínu v terapii srdcového zlyhania prinášajú výsledky analýzy Ahmeda a kol. (28). Autori zhodnotili prínosy podávania digoxínu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo vzťahu ku jeho koncentrácii v krvnom sére. Vychádzali z údajov súboru pacientov štúdie „The Digitalis Investigation Group“ (29). V ich súhrnnej analýze dospeli k záveru, že podávanie digoxínu vedie k redukcii mortality a hospitalizovanosti u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním práve pri nízkych sérových koncentráciách (0,5–0,9 ng/ml). Tieto priaznivé dlhodobé účinky neboli potvrdené pri vyšších koncentráciách. Na dosiahnutie koncentrácie digoxínu ≥ 1 ng/ml predisponujú podľa publikovanej analýzy nasledovné faktory: užívanie digoxínu v dávkach $\geq 0,25$ mg/deň, renálna insuficiencia, stáza v malom krvnom obeh, užívanie diuretik, zvyšujúci sa vek a ženské pohlavie. U chorých s kombináciou týchto charakteristík autori štúdie odporúčajú začať terapiu nízkymi dávkami 0,0625 mg/deň. Digoxín je indikovaný u pacientov so systolickým srdcovým zlyhaním, u ktorých pretrvávajú symptómy napriek liečbe ACE inhibítormi (alebo antagonistami AT1-receptorov) a β -blokátormi.

Tiklopidín

Tiklopidín v dávke 500 mg/deň významne redukoval riziko rekurentnej cievej mozgovej príhody ako aj riziko úmrtia na toto ochorenie (30). Multicentrická štúdia CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) potvrdila nielen zníženie rizika opakovanej cievej mozgovej príhody, ale aj infarktu myokardu a vaskulárnej smrti (31).

Najväčšie riziko tiklopidínu predstavuje jeho hematotoxické pôsobenie. Najčastejšie sú popísané prípady neutropénie až agranulocytózy. Vyskytli sa aj aplastická anémia, trombocytopenia a pancytopenia (21). Podľa Ibaneza a kol. bol tiklopidín najčastejšou príčinou liekom indukovanej agranulocytózy. Vyšší vek bol asociovaný so zvýšeným rizikom tohto závažného NÚ (32).

U starších pacientov sú farmakokinetika a farmakodynamika tiklopidínu veľmi ťažko predvídateľ-

né. Plazmatické koncentrácie materskej látky ako aj aktívneho metabolitu 2-hydroxytiklopidínu dostatočne nekorelujú s jeho antiagregačným účinkom. Biologický polčas liečiva sa predlžuje pri dlhodobom podávaní z 8 h až na 30–50 h. Po vysadení liečiva trvá eliminácia 10–14 dní. Preto je potrebné monitorovanie krvného obrazu nielen počas liečby, ale aj 2–3 týždne po ukončení jeho podávania. U starších ľudí sa odporúča použitie antiagregancia klopogrelu ako bezpečnejšej alternatívy tiklopidínu (21, 33).

Klasické antipsychotiká

Do Beersovho zoznamu z roku 2003 boli zo skupiny konvenčných antipsychotík zaradené tioridazín a mesoridazín (15). Ich antagonistické pôsobenie na D_2 receptory vedie k relatívnemu deficitu dopamínu v nigrostriálnej oblasti mozgu s následným vysokým rizikom extrapyramídových NÚ (parkinsonizmus, dystónia, akatízia). Komplikácie dlhodobej liečby – tardívne dyskinezy sa môžu u geriatrických pacientov objaviť už v prvom mesiaci terapie a pretrvávajú dlhodobo aj po vysadení liečby. Antihistaminová aktivita zodpovedá za sedatívne pôsobenie. Spolu s hypotenzným α_1 -sympatolytickým pôsobením sa podieľa na zvýšenom riziku pádov. Anticholinergické pôsobenie klasických antipsychotík môže okrem periférnych vegetatívnych symptómov (tachykardia, obštipácia, retencia moču, xerostómia, porucha akomodácie, znížené potenie a následne poruchy termoregulácie) spôsobiť zhoršenie kognitívnych funkcií, či vyvolať delirantný stav. Ich arytmogénny potenciál môže viesť k predĺženiu PR, QRS a QT intervalov na EKG. Pre starších pacientov sú bezpečnejšie atypické antipsychotiká (napr. tiaprid, risperidón, quetiapín) (34–36).

Tricyklické antidepresíva a fluoxetín

V Beersovom zozname z roku 2003 sú z tricyklických antidepresív uvedené amitriptylín a doxepín (15). Zvýšené riziko ich používania u starších pacientov vyplýva z ich neselektívneho pôsobenia na viaceré mediátorové systémy. Anticholinergické pôsobenie môže byť podobne ako v prípade klasických antipsychotík príčinou nielen vegetatívnych príznakov, ale aj porúch kognitívnych funkcií. Z tricyklických antidepresív majú sekundárne amíny (nortriptylín, desipramín) relatívne slabšie anticholinergické účinky v porovnaní s terciárnymi amínmi (imipramín, amitriptylín) (37). α_1 -sympatolytické pôsobenie môže viesť k ortostatickej hypotenzii a následne k pádom. Riziková sú pacienti, u ktorých pri zmene z horizontálnej do vertikálnej polohy dochádza k poklesu tlaku o viac ako 10–15 mm Hg. Môžu pôsobiť proarytmogénne (supraventrikulárne a ventrikulárne arytmie). Používanie liečiv z tejto skupiny prichádza do úvahy u geriatrických pacientov v terapii neuropatickej bolesti. Dávky, ktoré sa používajú v tejto indikácii, sú nižšie v porovnaní

s dávkovaním pri liečbe depresie (20). Avšak v tejto indikácii sú bezpečnejšie novšie antiepileptiká gabapentín a pregabalin.

Predstavitel' skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) fluoxetín má psychostimulačné účinky, môže spôsobiť poruchy spánku, nekľud, úzkosť a akatíziu. Má dlhý biologický polčas – viac ako 24 h a jeho aktívny metabolit norfluoxetín až 15 dní. Disponuje interakčným potenciálom na úrovni metabolizmu izoenzymami CYP 2D6 a CYP3A4. Z uvedených dôvodov sa jeho pravidelné podávanie starším pacientom neodporúča. Zo skupiny SSRI je pre geriatrických pacientov vhodnejší citalopram a sertralín (38, 39).

Benzodiazepíny

Beersov zoznam z roku 2003 zahŕňa dlhodobo pôsobiace, silno lipofilné benzodiazepíny: chlórdiazepoxid, diazepam, quazepam, halazepam a klorazepát (15). U starších ľudí sa zväčšuje distribučný priestor pre tieto liečivá, spomaľuje sa ich biotransformácia v pečeni, predlžuje sa biologický polčas. Lahko tak dochádza ku kumulácii týchto látok. Farmakologická odpoveď sa dostavuje už pri nižších plazmatických hladinách. Zvýrazňujú sa ich NÚ v zmysle prolomagovanej a prehĺbenej sedácie, porúch kognitívnych funkcií a zvyšuje sa riziko pádov. Nebezpečný je aj možný rozvoj závislosti. U starších chorých sa odporúča uprednostnenie bezpečnejších hydrofilných benzodiazepínov s kratším biologickým polčasom, pričom sa nesmú prekročiť odporúčané dávky. Vyššie dávkovanie krátkodobo pôsobiacich benzodiazepínov sa považuje za potenciálne nevhodné pre starších pacientov (lorazepam > 3 mg; oxazepam > 60 mg; alprazolam > 2 mg; temazepam > 15 mg; triazolam > 0,25 mg) (15, 40, 41).

Nesteroidové antiflogistiká (NSA)

Zvýšené riziko spojené s užívaním NSA u starších ľudí je dané viacerými faktormi. Prevažne ide o lipofilné látky, pre ktoré sa vekom zväčšuje distribučný priestor. Pokles plazmatického albumínu vedie k zvýšeniu ich voľnej neviazanej frakcie. Redukcia renálnych funkcií znižuje klírens týchto liečiv. Zvyšuje sa riziko interakcií najmä s perorálnymi antikoagulanciami. Podľa Pipera a kol. sa pravdepodobnosť krvácania z GITu pri liečbe NSA zvyšuje pri súčasnom podávaní perorálnych antikoagulancií až 12-krát (42). Pacienti, ktorí užívajú viac ako 10 mg/deň prednizónu spolu s NSA majú 7-krát zvýšené riziko hemorágie z hornej časti GITu (43). Nebezpečenstvo predstavuje aj častý asymptomatický priebeh NSA-indukovanej vredovej choroby u starších chorých (44).

Skupinu NSA nemožno celkovo hodnotiť ako nevhodnú pre starších ľudí. V modifikovanom Beersovom zozname z roku 2003 sú explicitne uvedené indo-

Tabuľka 2. Najčastejšie predpisované potenciálne nevhodné liečivá v súbore pacientov zo štúdie autorov Wawrucha a kol. (19) zo SR

Liečivo	Výskyt (% z n = 600)
digoxín*	6,5
tiklopidín	3,8
amiodaron	3,2
chlórdiazepoxid	1,5
diazepam	1,2
karizoprodol	1,2
fluoxetín	0,8
metylidopa	0,8
indometacín	0,5
prometazín	0,5

*v dávke > 0,125 mg/deň, s výnimkou liečby predsieňových arytmií

metacín, ketorolak a dlhodobo podávané plné dávky neselektívnych NSA s dlhým biologickým polčasom: naproxén, oxaprozín a piroxikam (15). Príčinou potenciálnej nevhodnosti je riziko navodenia gastrotoxických NÚ, renálnej insuficiencie a artériovej hypertenzie. Dôvodom nevhodnosti indometacínu sú taktiež nepriaznivé účinky na CNS: bolesti hlavy, závraty, spavosť a depresie. Ostatné NSA by sa mali používať iba v opodstatnených situáciách a v čo najnižších dávkach. Pacientom, ktorí sú riziková z hľadiska gastrotoxického pôsobenia NSA, možno preventívne podávať inhibítory protónovej pumpy, H₂-blokátory alebo prostaglandínový analóg misoprostol. Z klasických NSA má relatívne nižší gastrotoxický potenciál ibuprofén. Selektívne inhibítory cyklooxygenázy-2 nemožno považovať za bezpečnejšie alternatívy klasických neselektívnych inhibítorov. Vzhľadom na absenciu antiagregačného účinku bolo ich užívanie spojené s rizikom tromboembolických príhod. Pokiaľ nie je žiaduce dosiahnutie antiflogistického efektu, je vhodné uprednostniť paracetamol alebo slabé opioidy (tramadol, dihydrokodeín). Prevenciou nefrotoxického pôsobenia NSA je dostatočná hydratácia a pravidelné monitorovanie laboratórnych parametrov renálnych funkcií (20, 45, 46).

Opioidové analgetiká

Podľa Beersovho zoznamu z roku 2003 je u starších ľudí potrebné vyhýbať sa použitiu pentazocínu, propoxyfenu a petidínu (15). Pentazocín môže znižovať záchvatový prah, sú popísané halucinácie po jeho podaní a v porovnaní s morfiom častejšie spôsobuje dysfóriu. Propoxyfén vyznel ako nedostatočne analgeticky účinný v porovnaní s paracetamolom, ibuprofénom a diflunizalom. Navyše môže znižovať záchvatový prah, pôsobiť hepatotoxicky, kardiotoxicky a jeho podávanie je spojené so zvýšeným rizikom pádov. U starších pacientov sa častejšie manifestujú NÚ petidínu – úzkosť, tremor a generalizované kŕče. Zvýšená citlivosť geriatrických pacientov je spôsobená dlhším biologickým polčasom liečiva, zvýšeným distribučným objemom a poklesom podielu viazanej frakcie

Tabuľka 3. Najčastejšie predpisované potenciálne nevhodné liečivá v súbore pacientov zo štúdie autorov Fialovej a kol. (47) z ČR

Liečivo	Výskyt (% z n = 428)
diazepam	5,6
amiodaron	4,0
digoxín*	3,5
chlórdiazepoxid	3,3
fluoxetín	2,1
piroxicam	1,9
doxazosín	1,2
oxybutinín	0,9
amitriptylín	0,5
tiklopidín	0,2
dipyridamol	0,2
nifedipín (neretardovaný)	0,2

*v dávke > 0,125 mg/deň, s výnimkou liečby predsieňových arytmií

liečiva. Za mnohé NÚ je zodpovedný hlavný metabolit norpetidín, ktorého analgetická aktivita je podstatne nižšia v porovnaní s materskou látkou (4, 20).

Porovnanie používania potenciálne nevhodných liečiv v Slovenskej a Českej republike

V Českej a Slovenskej republike, ako aj v iných „postkomunistických“ krajinách strednej a východnej Európy, zatiaľ neboli publikované zoznamy potenciálne nevhodných liečiv. Koncepcia potenciálnej nevhodnosti farmák pre starších ľudí nie je štandardnou súčasťou pregraduálnej a postgraduálnej edukácie lekárov. Preto hodnotenie používania takýchto liečiv viac odráža vnímanie ich rizika u starších pacientov preskribovanými lekármi. Toto vnímanie vyplýva najmä z poznatkov, zo skúseností a z preskripčných zvyklostí lekára (19).

Ojedinelé štúdie pochádzajúce z Českej a Slovenskej republiky, ktoré sa venovali problematike používania potenciálne nevhodných liečiv u starších pacientov použili na identifikáciu potenciálne nevhodných liečiv poslednú modifikáciu Beersovho zoznamu z roku 2003 (19, 47, 48).

Štúdia Wawrucha a kol. pochádzajúca zo Slovenskej republiky hodnotila používanie potenciálne nevhodných liečiv u 600 pacientov vo veku ≥ 65 rokov hospitalizovaných na Internom oddelení Nemocnice s poliklinikou v Považskej Bystrici v období od 1. decembra 2003 do 31. marca 2005 (19). Súbor, analyzovaný v štúdiu Fialovej a kol. z Českej republiky, zahŕňal reprezentatívnu skupinu pacientov v domácej starostlivosti v Prahe (n = 428, európsky projekt AdHOC- Aged in Home Care, Seniori v domácej starostlivosti), sledovanú v období od septembra 2001 do januára 2002 (47). Vinšová a kol. hodnotila databázu liečivých prípravkov, vydaných na lekárske predpis poisťovňou zamestnaneckej poisťovne Škoda – Mladá Boleslav v období január 1997 až december 2001 (123 485 predpísaných balení) (48).

Tabuľka 4. Najčastejšie predpisované potenciálne nevhodné liečivá z analýzy preskripčnej databázy autorov Vinšovej a kol. (48) z ČR

Liečivo	Výskyt (% z 123 485 balení)
benzodiazepíny s dlhým polčasom	21
metylidopa	20
ergot mesyloids	19
nifedipín (neretardovaný)	11
indometacín	7
nitrofurantoin	7
oxybutinín	3
tiklopidín	3
prometazín	2
doxazosín	2

Poznámka: Liečivá, ktorých potenciálna nevhodnosť u starších ľudí je definovaná v Beersovom zozname z roku 2003 prekročením stanoveného dávkovacieho limitu (napr. digoxín), neboli v analýze Vinšovej a kol. (2006) hodnotené. Analyzovaná databáza neumožňovala zistiť predpísanú dávku jednotlivého liečiva.

V súbore hospitalizovaných pacientov zo SR bola zistená 21% prevalencia používania potenciálne nevhodných liečiv pri použití Beersovho zoznamu z roku 2003 (19). V štúdiu Fialovej a kol. boli rovnakou metódou zaznamenané takéto farmaká u 25,2% chorých (47). Vinšová a kol. popísala užívanie nevhodných liečiv u 40% ambulantných pacientov v roku 1997 a u 30% v roku 2001 (48).

V štúdiách realizovaných na súboroch starších pacientov Wawrucha a kol. a Fialovej a kol. patrili k najčastejšie predpisovaným potenciálne nevhodným liečivám digoxín v dávke > 0,125 mg/deň (okrem liečby predsieňových arytmií) a amiodaron (19, 47). Frekvenciu výskytu digoxínu možno vysvetliť častou prítomnosťou srdcového zlyhania u starších ľudí. Otázkou je však vhodnosť predpisovanej dávky. Výsledok oboch štúdií poukázal na pretrvávajúcu preskripciu tohto farmaka seniorom vo vyšších dávkach ako sú odporúčané a to v oboch krajinách.

Častý výskyt amiodaronu možno v štúdiu Wawrucha a kol. zdôvodniť tým, že na hospitalizáciu do nemocnice sú prijímaní chorí s arytmiami, u ktorých nebola účinná prvotná antiarytmická liečba, alebo ju pacient netoleroval (19). V takýchto prípadoch je podanie amiodaronu opodstatnené (49). Vysoká preskripcia bola zaznamenaná aj u pacientov v domácej starostlivosti v Českej republike (47).

Na vysokej preskripcii tiklopidínu v súbore zo SR sa podieľajú limitácie zdravotných poisťovní pre klopidogrel, keďže klopidogrel je finančne nákladnejší oproti tiklopidínu. Podobná situácia existovala v ČR v dobe, keď bola prevedená štúdia Fialovej a kol. (47).

V oboch analýzach z ČR ako aj v štúdiu pochádzajúcej zo SR patrili k najčastejšie predpisovaným potenciálne nevhodným liečivám benzodiazepíny s dlhým biologickým polčasom (19, 47, 48). Frekvencia preskripcie benzodiazepínov opäť predstavuje pretrvávajúcu preskripčnú zvyklosť v podmienkach oboch

štátov (**tabuľky 2, 3 a 4**). Rozdiely v preskripcii nevhodných liečiv v porovnávaných krajinách vyplývajú najmä z rozdielov v dostupnosti registrovaných farmák. Ako príklady možno uviesť oxybutinín a neretardovaný nifedipín, ktoré sa vyskytli v oboch štúdiách z ČR a neboli predpísané pacientom v súbore zo SR. V SR nie je dostupný prípravok s neretardovaným nifedipínom. Neprítomnosť oxybutinínu v súbore zo SR (napriek tomu, že v SR sú spazmolytiká obsahujúce oxybutinín registrované) možno zdôvodniť regionálnou preferenciou spazmolytík s inými účinnými látkami.

Podobnosť výsledkov v súboroch z Českej a Slovenskej republiky možno vysvetliť jednotným systémom medicínskeho vzdelávania až do rozdelenia Československej federácie v roku 1993. Aj po rozdelení spoločného štátu lekári z oboch nástupníckych republík spoločne organizujú vzdelávacie podujatia, konferencie a kongresy. V súčasnosti študuje na českých lekárske fakultách nezanedbateľný podiel študentov zo Slovenska, čo v budúcnosti môže prispieť

k udržaniu trendu podobnosti preskripcie v oboch krajinách. Výsledky hodnotených súborov poukazujú na potrebu väčšej propagácie tejto témy v kruhoch odbornej zdravotníckej verejnosti. Skutočnosť, že zoznamy zohľadňujú regionálnu dostupnosť liečiv, akcentuje požiadavku tvorby podobných zoznamov v regióne Českej a Slovenskej republiky.

Záver

Starší pacienti predstavujú vysoko vulnérabilnú časť populácie z hľadiska farmakologickej liečby. Farmakoterapia tejto časti populácie má aj sociálny a etický rozmer. Snahy regulačných orgánov o šetrenie finančných prostriedkov by nemali viesť k poklesu kvality farmakologickej liečby a v konečnom dôsledku k zníženiu kvality života starších ľudí. Preferencia lacnejších terapeutických alternatív môže mať za následok manifestáciu NÚ, ktorých liečba vedie k zvyšovaniu nákladov na zdravotnícku starostlivosť. Koncepcia potenciálne nevhodných liečiv a jej propagovanie môže

významnou mierou prispieť k zvýšeniu bezpečnosti farmakoterapie starších ľudí.

Práca bola podporená grantami VEGA 0314, GA UK 138/2004 a Európskym Sociálnym Fondom.

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.

Farmakologický ústav
Lekárska fakulta Univerzity Komenského
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: wawruch@hotmail.com

Literatúra

1. Sčítanie obyvateľov, domov a bytov 2001. <http://www.statistics.sk/webdata/slov/scitanie/tab/zu.htm>.
2. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2004. Veková štruktúra obyvateľstva. Dostupné na: www.uzis.sk/publikacie/pdf/roccen-04.pdf.
3. Zdravotnícka ročenka Českej republiky. Praha 2004: ÚZIS ČR.
4. Hegyi L, Krajčík Š. Priority farmakoterapie vo vyššom veku. *Geriatría* 2002; 8: 101–113.
5. Fialová D, Topinková E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. *Postgrad Med* 2004; 6 (Suppl 3): 5–12.
6. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.
7. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847–2851.
8. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564–1577.
9. Květina J. Gerontofarmakologie. In: Kalvach Z. (Ed.) *Geriatría a gerontologie*. Praha: Grada-Avicenum, 2004, 365–375.
10. Magulová L. Monitorovanie rizík kardiotoxickej liečby v staršom veku. Dizertačná práca. Bratislava, 1999, 128.
11. Topinková E, Fialová D, Carpenter GI, Bernabei R. Mezinárodní srovnání lékové compliance a faktorů ovlivňujících non-complianci u seniorů s polyfarmakoterapií. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 726–732.
12. Hegyi L. Compliance vo vyššom veku. *Geriatría* 2005; 11: 78–82.
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825–1832.
14. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531–1536.
15. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724.
16. McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385–391.
17. Zhan C, Sangl J, Bierman AS et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. *JAMA* 2001; 286: 2823–2829.
18. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725–731.
19. Wawruch M, Zikavská M, Wsolova L et al. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 829–834.
20. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW et al. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122–139.
21. Fialová D, Topinková E. Koncept liečiv nevhodných vo staršom veku – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia* 2005; 15: 410–417.
22. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007; In press.
23. Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ* 2000; 321: 425–428.
24. Topinková E, Fialová D. Geriatrická farmakoterapie – léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* 2006; 8, mimořádná příloha; 28–35.
25. Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS et al. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109: 2959–2964.
26. Magulová L, Kriška M, Göbbová M, Ruttkay A. Klinická významnosť farmakokinetických interakcií digoxínu v staršom veku. *Geriatría* 1999; 5: 41–45.
27. Magulová L. Terapeutické monitorovanie hladín liečiv. *Metodický list ÚKRFaLP MZ SR* 2001; 5: 1–8.
28. Ahmed A, Rich MW, Love TE et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–186.
29. DIG. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
30. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group*. *N Engl J Med* 1989; 321: 501–507.
31. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215–1220.
32. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 869–874.
33. Weinberger J. Adverse effects and drug interactions of antithrombotic agents used in prevention of ischaemic stroke. *Drugs* 2005; 65: 461–471.
34. Goldberg RJ. Tardive dyskinesia in elderly patients: An update. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4(Suppl 2): 32–42.
35. Jiráček R, Zemková P. Psychofarmaka pro pacienty vyššího věku. *Remedia* 2002; 12: 425–432.
36. Kořínková V. Hypnotiká. In: Kriška M (Ed). *Memoria klinické farmakologie a liekov*. Bratislava; Slovak Academic Press, 2006: 509–514.
37. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
38. Plevová J, Boleloucký Z. Psychofarmakoterapie vyššího věku. 2. vyd. Praha; Grada Publishing, 2000: 162.
39. Kořínková V, Kolibáč E, Novotný V. Význam vyššího věku pre výber antidepressív. *Čes a slov Psychiat* 2003; 99: 311–316.
40. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008; 25: 61–70.
41. French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Bulat T, Luther SL. Drugs and falls in community-dwelling older people: a national veterans study. *Clin Ther*. 2006; 28: 619–630.
42. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–740.
43. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665–1670.
44. Swift CG. Clinical pharmacology and therapeutics. In: Pathy MSJ (Ed). *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 3rd ed. Chichester; Wiley, 1998: 251–267.
45. Day RO, Graham GG. The vascular effects of COX-2 selective inhibitors. *Aust Prescr* 2004; 27: 142–145.
46. Dugowson CE, Gnanashanmugam P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17: 347–354.
47. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348–1358.
48. Vinšová J, Fialová D, Topinková E, Vlček J, Wawruch M, Vításek Z. Prevalence a vývojové trendy v preskripcii liečiv potenciálne nevhodných vo staršom veku v Českej republike. *Prakt Lek* 2006; 86: 722–728.
49. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. *Drugs Aging* 2003; 20: 445–463.