

Specifika farmakoterapie v gerontopsychiatrii

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

U osob vyššího věku vyžaduje farmakoterapie specifický přístup. Častěji se vyskytuje snížený podíl vody v těle oproti mladšímu věku. Na druhou stranu bývá vyšší podíl tuku. Staří lidé častěji trpí různými poruchami, které alterují farmakokinetiku (např. renální insuficience, jaterní insuficience, chronická obstipace a další). Je obecná zásada, která u psychofarmak platí dvojnásob, že máme začínat léčbu malými dávkami a stoupat k účinným dávkám.

Jsou rozebrány jednotlivé skupiny psychofarmak a uvedena jejich specifika při použití u starších osob.

Klíčová slova: antidepresiva, antipsychotika, farmakokinetika, gerontopsychiatrie, kognitiva, nežádoucí účinky.

The specificity of pharmacotherapy in gerontopsychiatry

Pharmacotherapy in old age requires specific approach. We can see more frequently lower portion of water in body tissue in comparison with younger age. On the other hand there is usually higher amount of fat. Older people suffer often from different disorders that alter pharmacokinetics (for instance renal or hepatic insufficiency, chronic constipation and others). There is one general principle, especially in psychopharmacotherapy – „start low, go slow”.

Author analyses particular groups of psychopharmaceutics and introduces the specifics of their use in old age persons.

Key words: adverse events, antidepressants, antipsychotics, cognitive drugs, gerontopsychiatry, pharmacokinetics.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(2): 52–55

Úvod

Farmakoterapie v seniorském věku má svá specifika oproti farmakoterapii v mladším a středním věku. U osob vyššího věku se mění podstatně farmakokinetika. To je dáno změnami souvisejícími se stárnutím organismu. U starších lidí bývá vyšší výskyt nežádoucích účinků farmak, tyto lidé jsou náchylnější k nepříznivým efektům polypragmatie. Navíc ve stáří se zvyšuje polymorbidita, která s sebou polypragmatii přináší.

Zvláštnosti farmakokinetiky osob vyššího věku

Se zvyšujícím se věkem dochází ke změnám farmakokinetických charakteristik organismu. Objevují se změny vstřebávání léčiva, změny jeho transportu, v jeho distribuci v tkáních, v biotransformaci farmak (probíhá především v játrech) i změny v exkreci farmak a jejich metabolitů (1). Ke změnám ve farmakokinetice přispívají podstatnou měrou následující faktory:

- Obvykle se s věkem snižuje množství vody v organismu (hydratace).
- Zvyšuje se množství tukové tkáně.
- Snižuje se hladina plazmatického albuminu.
- Distribuci farmaka ovlivňuje celkové množství cirkulující tekutiny, dané m.j. snížením minutového srdečního volumu.
- Snižuje se krevní průtok různými částmi těla, např. mozkem, v souvislosti se změnami ve vaskularizaci a v elasticitě cévních stěn.

- Obvykle se snižuje bazální metabolismus. (To je podmíněno souhrou více faktorů, např. nižší konzumací kyslíku v tkáních, nižšími obsahy některých enzymů, nižší dechovou frekvencí a dalšími faktory).
- Ve stáří obvykle klesá počet buněčných receptorů.
- Ve stáří se zvyšuje polymorbidita a různé patologické stavy různými způsoby modifikují reaktivitu na farmaka (2).
- Spolu s polymorbiditou se zvyšuje polypragmatie, a tak dochází k častějším lékovým interakcím než v mladším věku. Jednotlivá farmaka mohou ovlivňovat reaktivitu organismu na jiná farmaka.
- Resorpce farmak ze zažívacího traktu bývá snížena snížením motility střev, změnami pH v žaludku.
- Na zhoršené biotransformaci farmak se podílí snížení průtoku krve játry, involuční změny jater, snížená aktivita enzymů (3).
- Eliminace farmak je ztížena m. j. sníženou renální perfuzí, která je následována nižší glomerulární filtrací a sníženou tubulární sekrecí.

V seniorském věku výrazně stoupá počet i intenzita nežádoucích účinků farmak. Je známo, že ve stáří jsou větší problémy s dodržením compliance než ve středním věku. K tomu může přispívat např. kognitivní deficit pacientů, deprese, časté střídání léků, poruchy smyslu

(zejména slepota), poruchy motoriky, compliance se zhoršuje s počtem ordinovaných léků. Nejhorší compliance bývá u osaměle žijících starších lidí. Může být zhoršována také abúzem alkoholu.

Je známo, že v seniorském věku nebývají vždy vhodně volena psychofarmaka, často jsou používána psychofarmaka vhodná spíše pro mladší a střední věk (4).

Ve farmakoterapii osob seniorského věku by měly být dodržovány určité zásady (5):

- Farmaka bychom měli ordinovat teprve po stanovení klinické diagnózy. Někdy však toto není možné, musíme ordinovat již po stanovení diagnózy na syndromologické úrovni (např. depresivní syndrom).
- Lékař by měl být obeznámen s lékovou anamnézou pacienta, měl by vědět, jak pacient reagoval na dříve ordinovaná farmaka, zda se objevily projevy alergie nebo jiné nežádoucí účinky farmak, jak byla podávána farmaka účinná.
- Lékař by měl dobře znát farmakologický profil ordinovaného farmaka – jeho mechanismus působení, farmakokinetiku, interakce farmaka a výskyt a typy nežádoucích účinků.
- Ordinující lékař by měl být ve styku se všemi dalšími lékaři, kteří pacienta léčí a předepisují mu léky.
- Kombinace farmak by měla být volena s rozvahou. Měli bychom dávat přednost monoterapii, kombinace volit jen tam, kde

monoterapie nestačí. Měli bychom se varovat polypragmatie.

- Neměli bychom podávat současně dvě nebo více farmak se stejným působením, z jedné lékové skupiny (např. selektivní inhibitory reuptake serotoninu).
- Pokud se rychle nedostavuje očekávaný efekt, neměli bychom spěchat s výměnou farmaka; musíme počítat s latencí nástupu některých farmak (např. antidepresiv).
- Měli bychom preferovat farmaka s krátkým poločasem působení, a pokud možno ta, která nevytvářejí aktivní metabolity (neplatí však absolutně).
- Pacient by měl být podrobně informován o efektu podávaného farmaka i o jeho možných nežádoucích účincích a lékových interakcích. Stejně tak by měli být informováni nejbližší příbuzní a pečovatelé pacienta (obzvláště u lidí trpících demencí).
- **Důležitá zásada ve farmakoterapii starších osob je nezačínat vysokou dávkou, ale začít nižší dávkou farmaka a postupně zvyšovat tak, aby bylo dosaženo žádoucího klinického efektu a nebyly navozeny nežádoucí účinky („start low, go slow“)** (6).

Velký problém ve farmakoterapii seniorů mohou působit také volně prodejně léky, které v řadě případů nevhodně interagují s léky předepsanými lékařem. Staří lidé bývají zvýšeně sugestibilní a snáze se nechávají přesvědčit laiky, aby některé léky nebrali (většinou s odůvodněním, že jsou to jedy, aby jedli přírodní látky apod.). Měla by platit zásada, že pacienti budou užívat volně prodejně přípravky jen s vědomím ošetřujícího lékaře. Další zásada je, že lékaři různých oborů, starající se o polymorbidního pacienta, by spolu měli komunikovat a vzájemně preskripci farmak konzultovat.

Byly vypracovány registry farmak potenciálně rizikových ve stáří, které jsou průběžně inovovány (7).

Zvláštnosti psychofarmakoterapie osob vyššího věku

Antidepresiva

U osob vyššího věku jsou kontraindikována farmaka s anticholinergním efektem. Takovými farmaky jsou tricyklická antidepresiva (thymoleptika 1. generace) – imipramin, amitriptylin, dosulepin a další i některá antidepresiva 2. generace (maprotilin, viloxazin aj.). Antidepresivy první volby u seniorů jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Tyto jinak

bezpečné látky však mají také své výjimky. Fluoxetin a paroxetin jsou inhibitory cytochromů CYP2D6, podílejících se na odbourávání řady farmak (např. donepezilu). Tím může dojít k projevům toxicity těchto látek, které pak nejsou dostatečně odbourávány. Fluoxetin má navíc dlouhý poločas a u lidí vyššího věku může působit nežádoucí excitaci. Nejbezpečnější přípravky ze skupiny SSRI ve stáří se jeví citalopram, escitalopram a sertralin. Rovněž je možno použít antidepresiva IV. generace. Z nich je nejbezpečnější milnacipran, neovlivňující podstatně systém CYP450. Mirtazapin může působit nežádoucí ospalost, venlafaxin zase nežádoucí excitaci. Z dalších antidepresiv je výhodný tianeptin, prostrádající anticholinergní efekt, a v některých případech i trazodon, který může zlepšovat spánek a chování pacientů, ale na druhou stranu může působit nežádoucí ospalost. Dobře je většinou tolerován reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy A moclobemid.

Antipsychotika

Je nezbytné vyhýbat se antipsychotikům s anticholinergními efekty. K takovým náleží především antipsychotika 1. generace – chlorpromazin, levomepromazin, chlorprothixen a další. Kromě anticholinergního efektu (zvýšení tepové frekvence, sucho v ústech, zácpa, poruchy akomodace oční čočky aj.) mají tato farmaka i efekty antihistaminové (nežádoucí sedace) a anti-alfa-adrenergní (kolapsové stavy – pády). Je u nich podstatně vyšší potenciál ke vzniku extrapyramidových nežádoucích efektů, především hypertonicko-hypokinetického syndromu než u antipsychotik II. a III. generace. Antipsychotika II. a III. generace se ale příliš neliší od antipsychotik I. generace ve zvyšování produkce prolaktinu. Přes to však tato antipsychotika u seniorů preferujeme oproti antipsychotikům I. generace (vyjma melperonu). Poměrně široké užití má tiaprid, látka ze skupiny substituovaných benzamidů. Je někdy označován jako antipsychotikum bez antipsychotického efektu – používá se především v léčbě delirií, agitovanosti pacientů trpících demencí, k mírnění neklidu u úzkostných a depresivních pacientů. Nemá efekty na psychotické příznaky, jako jsou poruchy vnímání nebo produkce bludů. Quetiapin má dobré antipsychotické působení a poměrně málo navozuje nežádoucí extrapyramidovou symptomatiku typu hypertonicko-hypokinetického syndromu. Proto se užívá především u psychotických poruch spojených s Parkinsonovou chorobou, u demencí s Lewyho tělisky, při léčbě poruch s bludy a organických poruch s bludy aj.

Risperidon je rovněž používán u seniorů s výskytem psychotické symptomatiky, ale častěji navozuje nežádoucí extrapyramidové účinky. Olanzapin je velmi dobré antipsychotikum u pacientů vyššího věku, avšak používá se výjimečně tam, kde jiná antipsychotika neměla dostatečný efekt nebo nebyla tolerována. Nesmí se používat u diabetiků pro riziko zvýšení glykemie ani u jiných pacientů s rysy metabolického syndromu (obezita, hypercholesterolémie aj.). Ještě vzácněji je používán clozapin, a to u lidí s Parkinsonovou chorobou a parkinsonským syndromem při výskytu psychotické symptomatiky, která nebyla dostatečně zlepšena po podání jiných uvedených antipsychotik. Melperon náleží k antipsychotikům 1. generace, ale svými vlastnostmi se blíží antipsychotikům 2. generace. Může však vyvolávat kolapsové stavy a extrapyramidovou symptomatiku.

Benzodiazepiny, další anxiolytika a hypnotika

Benzodiazepiny zvyšují tonus gama-aminomáselné kyseliny (GABA), neurotransmiteru působícího tlumivě. GABAergní systém inhibuje systém acetylcholinergní, který je velmi důležitý pro paměť a jiné kognitivní funkce. Chronické užívání benzodiazepinů, zvláště s dlouhým poločasem (diazepam), může zhoršovat kognitivní funkce, především pozornost a paměť. Zvýšení tonu kyseliny gamaaminomáselné, ke kterému dojde při užívání benzodiazepinů, následně inhibuje acetylcholinergní systém, důležitý pro kognitivní funkce. I u seniorů může docházet k závislosti na benzodiazepinech. Z tohoto hlediska je výhodnější použít k léčbě úzkosti buspiron nebo některá antidepresiva, ev. na velmi krátkou dobu i hydroxyzin (může však působit nežádoucí antihistaminové příznaky).

Kognitiva

Mezi kognitiva řadíme inhibitory mozkových acetyl- a butyrylcholinesteráz a modulátor ionotropních receptorů excitačních aminokyselin typu NMDA (N-metyl-D-aspartátových) memantin. Butyrylcholinesterázy výrazně inhibuje rivastigmin. Galantamin a donepezil také ovlivňují alostericky některé nikotinové receptory, čímž se podílejí na zlepšení centrální acetylcholinergní transmise. Kognitiva působí převážně centrálním, mozkovým mechanismem, ale i minimální periferní působení může vyvolat závažné nežádoucí efekty. Jsou to především efekty gastrointestinální – nauzea, vomitus, průjemy, dyspepsie, nechutenství. Dále může dojít k zpomalení tepové frekvence, a to zvláště u lidí užívá-

jících současně dioxin nebo beta-sympatolytika. Méně často se vyskytují křeče, cefalgie (8). Aby se předešlo těmto nežádoucím efektům, jsou vyvíjeny např. náplastové formy těchto farmak. Bylo prokázáno, že transdermální forma (patch) rivastigminu je oproti perorální – kapslové formě při shodné účinnosti spojena s mnohem menšími výskyty nežádoucích účinků, obzvláště gastrointestinálních (9). Kognitiva spolu s memantinem náleží k dosud jediným farmakům, jejichž užití je založeno na důkazech (evidence-based) v léčbě Alzheimerovy choroby (10). Memantin, který je na rozdíl od kognitiv užívaný k léčbě pokročilejších stadií Alzheimerovy choroby, má minimum nežádoucích efektů, obecně je dobře tolerován. Metaanalýza šesti rozsáhlých klinických studií s memantinem u střední až pokročilé Alzheimerovy choroby ukázala nižší výskyt nežádoucích efektů po memantinu než po placebo (11).

Závěr

Farmakoterapie ve stáří představuje specifický problém, který se dále prohlubuje, pokud

se jedná o použití psychofarmak nebo kombinaci psychofarmak a farmak používaných v interní medicíně i jiných oborech medicíny. Farmakoterapie seniorů vyžaduje specifické znalosti klinické farmakologie, především znalosti o účinku, interakcích a nežádoucích efektech ordinovaných léčiv.

Literatura

1. Květina J. Gerontofarmakologie. In Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, a kol. Geriatrie a gerontologie. Grada Publishing, Praha 2004: 365–375.
2. Crone C. Elder people and new medicine. Int Journ Pharmacol Med. 1998; 12: 207–210.
3. Hegyi L. Klinické aspekty užívání liekov staršími ľuďmi. In Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, a kol. Geriatrie a gerontologie. Grada Publishing, Praha 2004: 375–382.
4. Linden M, Bär T, Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE). Internat Psychogeriatrics, 2004; 16: 461–480.
5. Raboch J, Jiráček R, Paclt I. Psychofarmakologie pro praxi. 2., rozšířené a přepracované vydání. Triton, Praha 2007: 167.
6. McLean AJ, Le Couteur G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Reviews 2004; 56(2): 163–184.
7. Fisk 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.

8. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Galen, Praha, 2004: 335.

9. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24: 20–27.

10. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, et al. Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. Drugs & Aging 2005; 22(Suppl. 1): 1–26.

11. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. Intern Journ Geriatr Psychiatry 2007; 22: 456–467.

Vzniklo za podpory VZ MSM 0021620849.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2
fatty@centrum.cz
