

ZAKAJ JE LAHKO UČINEK ZDRAVIL PRI STAROSTNIKIH DRUGAČEN?

WHY DRUGS ACT DIFFERENTLY IN ELDERLY?

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm,
izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomaz.vovk@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Farmakoterapija starostnikov predstavlja poseben izziv, ker se starostniki razlikujejo od ostale populacije. Staranje je fiziološki proces, ki ga običajno opredelimo z oslavljenimi adaptivnimi in homeostatskimi mehanizmi. Staranje vodi do sprememb v telesni sestavi in funkciji organov, kar zmanjša sposobnost prilaganja organizma (1). S staranjem povezane spremembe, ki se kažejo v srčno-žilnem sistemu,

POVZETEK

Za starostnike so značilne spremembe v telesni sestavi in funkciji organov, polimorbidnost in posledično zdravljenje s številnimi zdravili. Farmakoterapija starostnikov je zapletena, saj lahko omenjene spremembe spremenijo tako učinkovitost kot varnost zdravil. Med farmakokinetičnimi procesi se najbolj spremeni metabolizem in izločanje skozi ledvice, vendar pa naj bi bile spremembe bolj posledica sočasnih obolenj kot pa fiziološkega staranja. S staranjem povezane spremembe lahko vodijo tudi do spremenjene farmakodinamike zdravil, ki se lahko pojavi na nivoju receptorjev, prevajanja signalov ali homeostatskih mehanizmov. V prispevku so najprej predstavljene glavne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe pri starostnikih, v nadaljevanju pa je opisan njihov vpliv na farmakoterapijo nekaterih obolenj, ki so pri starostnikih pogosto prisotna.

KLJUČNE BESEDE:

starostniki, farmakokinetika, farmakodinamika, farmakoterapija

ABSTRACT

Besides changes in body composition and organs' function, polymorbidity and polypharmacy are typical for elderly patients. In elderly, pharmacotherapy is challenging as the above mentioned changes influence drugs' efficacy and safety. Metabolism and renal excretion of drugs are the pharmacokinetic processes that are influenced the most. However, changes are more influenced by comorbidity than physiological aging. In addition, observed changes can influence drug pharmacodynamics at the level of drug receptor interaction, postreceptor signalling or homeostatic mechanisms. In the article, we first summarize the most important pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly, and then we describe their influences on pharmacotherapy of some diseases, often present in elderly patients.

KLJUČNE BESEDE:

elderly, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotherapy

zmanjšani masi ledvic, jeter in mišic ter degeneraciji možganov in hrbtenjače, so lahko vzrok za povečanje smrtnosti. Proces staranja spremeni fiziološke in patološke pro-



cese ter odgovor organizma na zdravljenje z zdravili (2). Poleg funkcijskega upada je za starostnike značilen tudi upad kognitivnih sposobnosti (3). Za starostnike je značilna tudi polimorbidnost ter posledično zdravljenje z mnogimi zdravili hkrati, kar še dodatno oteži njihovo farmakoterapijo (4, 5). Farmakoterapija starostnikov zato zahteva individualen pristop.

V prispevku se bomo najprej osredotočili na glavne farmakokinetične in farmakodinamične spremembe, ki se pojavijo pri starostnikih in lahko pomembno vplivajo na farmakoterapijo. Navedena tematika je bila že podrobneje obravnavana v Farmaceutskem vestniku (6), zato bodo v prispevku glavne ugotovitve le na kratko povzete in dopolnjene. Za izbrane skupine zdravil, ki se pogosteje uporabljajo pri starostnikih, bomo opozorili na posebnosti njihove uporabe pri starostnikih.

2 STARANJE IN ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

2.1 KRONOLOŠKA IN BIOLOŠKA STAROST TER SINDROM KRHKOST

Starostnike najpogosteje opredelimo na osnovi njihove kronološke starosti, kot ljudi starejše od 65 let. Ker je kronološka starost slab pokazatelj s staranjem povezanih sprememb, ki vplivajo na farmakoterapijo starostnikov, lahko proces staranja opredelimo tudi na osnovi biološke starosti ali sindroma krhkosti (3).

Biološka oz. funkcionalna starost nima splošno sprejete definicije. Opredeljuje se kot hitrost staranja ali pa kot indeks krhkosti. Bistvo biološke starosti je opredelitev fizioloških razlik med posamezniki z enako kronološko starostjo, npr. v primeru slabšega zdravstvenega stanja je izračunana biološka starost večja kot kronološka starost. Za oceno biološke starosti uporabljamo sočasno različne biološke kazalnike, kar omogoča boljše ovrednotenje s staranjem povezanih fizioloških sprememb, pri čemer ni enotnega mnenja kateri kazalniki najboljše opredelijo biološko starost in kako so med seboj povezani (3).

Sindrom krhkost (angl. *syndrom frailty*) je stanje povečane občutljivosti na zunanje stresorje, kar vodi do povečanega tveganja za slabše izide zdravljenja (7). Kaže se lahko v obliki nespecifičnih znakov kot so ekstremna utrujenost, izguba telesne mase, pogoste infekcije, padci, zmedenost in omejena mobilnost. Krhkost lahko merimo na različne načine. Prvi način je s fenotipsko krhkostjo, ki je značilna

ALI STE VEDELI?

- Za starostnike so značilne variabilne fiziološke spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, sočasna obolenja ter polifarmakoterapija.
- Starost, neodvisno od sočasnih obolenj ali polifarmakoterapije, vpliva na vzdrževalni odmerek varfarina in sicer se z vsakim desetletjem starosti odmerek zmanjša za 10%.
- Zmanjšanje ledvične funkcije pri starostnih poveča plazemske koncentracije dabigatrana in s tem tveganje za krvavitve. Rivaroksaban in apiksaban se v manjši meri izločata z urinom in sta zato manj podvržena navedeni spremembi.
- Starostnikov s kroničnim srčnim popuščanjem, ki se zdravijo z diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, so v večji meri podvrženi ortostatski hipotenziji, motnjam elektrolitov in dehidraciji.
- Zdravila izbora za zdravljenje depresije pri starostnikih so selektivni zaviralci privzema serotonina, ker imajo manj neželenih učinkov kot triciklični antidepresivi.

za posameznike, ki imajo več kot tri izmed petih lastnosti: izguba telesne mase, izčrpanost, šibak stisk roke, počasna hoja in majhna fizična aktivnost (8). Drug način merjenja sindroma krhkosti je s pomočjo indeksa krhkosti, ki ga izračunamo s kumulativnim modelom primanjkljaja (9). Večji kot je indeks, bolj izražen je sindrom krhkosti (7).

Biološka starost in sindrom krhkosti omogočata obravnavo starostnikov ne le na osnovi posameznega obolenja, temveč upoštevata hkratno prisotnost več obolenj, kar je pogosta značilnost starostnikov. Prav zato lahko omogočita pravočasno identifikacijo bolj ogroženih starostnikov, ustrezno ukrepanje in s tem izboljšanje izidov zdravljenja.

2.2 VPLIV STARANJA NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO ZDRAVIL

S staranjem povezane spremembe fizioloških procesov lahko vplivajo na **farmakokinetiko zdravil** pri starostnikih, pri čemer je vpliv odvisen od lastnosti učinkovin, sočasnih obolenj in sočasne terapije (2).

Starejše raziskave, ki so proučevale vpliv starosti na **absorpcijo**, so poročale o zmanjšani produkciji sline, zmanjšanjem izločanju želodčne kisline, upočasnjeni gastrointestinalni motiliteti, upočasnjenem pretoku krvi skozi črevo in zmanjšani absorpcijski površini črevesa, kar naj bi zmanj-

šalo absorpcijo učinkovin. Novejše raziskave dokazujejo, da zgoraj opisanih sprememb pri zdravih starostnikih ne opazimo, saj pri njih niso uspeli dokazati zmanjšane absorpcije paracetamola, acetilsalicilne kisline in lorazepam (2-4, 10).

Starost lahko vpliva tudi na **porazdeljevanje** učinkovin, saj se s staranjem povečuje količina maščob (20 – 40%), zmanjša količina telesnih tekočin in puste telesne mase (10 – 15%) (4). Povečanje telesnih maščob lahko poveča volumen porazdelitve in podaljša biološko razpolovno dobo lipofilnih učinkovin (npr. diazepam, lidokain, tiopental), medtem ko se volumen porazdelitve polarnih učinkovin (npr. digoksin, teofilin, aminoglikozidi) zmanjša. Ne glede na to, da starost spremeni telesno sestavo, pa se porazdelitev večine učinkovin ne spremeni (10, 11). Na porazdeljevanje učinkovin lahko vpliva tudi spremenjena koncentracija plazemskih proteinov. Pri zdravih starostnikih ostane koncentracija albuminov nespremenjena, medtem ko se pri krhkih starostnikih zmanjša (12). Spremembe v vezavi kislih učinkovin (npr. fenitoin, varfarin, digoksin, valprojska kislina), ki se močno vežejo na albumine in imajo majhen terapevtski indeks, se le redko klinično izrazijo. Izrazijo se lahko le pri učinkovinah, ki imajo poleg majhnega terapevtskega indeksa še visoko ekstrakcijsko razmerje in se aplicirajo intravensko npr. lidokain, še redkeje pa se izrazijo po peroralni aplikaciji (13). Koncentracija alfa 1 kislih glikoproteinov se lahko s staranjem zveča, vendar pa so tudi te spremembe s kliničnega vidika manj pomembne. Podobno kot pri albuminih je ta sprememba verjetno posledica sočasnih obolenj in ne fiziološkega staranja (11).

Zmanjšana masa (20 – 30%) in prekrvavljenost jeter (20 – 50%), ki sta posledica staranja, lahko zmanjšata **metabolizem** učinkovin pri starostnikih (2, 4, 11, 14). Vpliv je največji pri učinkovinah z visokim jetrnim ekstrakcijskim razmerjem (visok intrinzični očistek in majhna vezava v plazmi), saj je v tem primeru metabolizem odvisen le od prekrvavljenosti jeter. Metabolizem učinkovin z nizkim jetrnim ekstrakcijskim očistkom je odvisen od aktivnosti encimov, ki pa se s staranjem spremeni manj kot prekrvavljenost (4). Reakcije prve faze metabolizma potekajo pri starostnikih verjetno počasneje, vendar pa so rezultati raziskav nasprotujoči. Nekatere raziskave kažejo, da aktivnost citokroma P450 (CYP) ni znižana, temveč je manjša hitrost reakcij posledica manjše mase jeter ter prekrvavljenosti. V nekaterih novejših raziskavah pa so ugotovili, da lahko sindrom krhkosti zniža aktivnost CYP2D6 za približno 20 % (15). Reakcije druge faze se pri starostnikih ne spremenijo (4). Prav tako starost verjetno ne vpliva na procese indukcije ter inhibicije encimov, zato interakcije med zdravili, ki so

posledica teh dveh procesov, potekajo pri starostnikih v enakem obsegu kot pri ostali populaciji (2).

Za **izločanje** skozi ledvice je dolgo veljalo, da se s kronološko starostjo zmanjšuje. S staranjem se masa ledvic zmanjša za 25 – 30%, prekrvavljenosti se po 40. letu zmanjša za 1% letno, glomerulna filtracija (GF) pa za 0,75 – 1,05 mL letno (3, 4, 11). Novejše raziskave pa dokazujejo, da našete spremembe ne zmanjšajo ledvičnega izločanja pri vseh starostnikih v enakem obsegu. Pri približno eni tretjini zdravih starostnikov se ledvična funkcija ne zmanjša, saj naj bi bila za upad odgovorna predvsem sočasna obolenja, kot so hipertenzija, srčno popuščanje in sladkorna bolezen, ki so pogostejša pri starostnikih. Drugi pomemben dejavnik zmanjšane ledvične funkcije pri starostnikih je uporaba nefrotoksičnih učinkovin, kot so npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (2). Nekateri raziskovalci so opozorili, da je pri zdravih starostnikih sicer ohranjena osnovna funkcija ledvic, vendar pa da se ledvice starostnikov slabše prilagajajo povečani obremenitvi, kar naj bi imelo za posledico povečano občutljivost na akutno ledvično odpoved, počasnejšo povrnitev ledvične funkcije po akutni odpovedi in večjo verjetnost ledvičnih obolenj med starostniki (16). Tudi sindrom krhkosti verjetno zmanjša ledvično funkcijo starostnikov. Ugotovili so, da je pri starostnikih s sindromom krhkosti izločanje gentamicina zmanjšano za 12% v primerjavi s starostniki brez sindroma krhkosti (17).

S staranjem povezane spremembe v **farmakodinamiki zdravil** se lahko pojavijo zaradi sprememb na nivoju receptorja (spremenjeno število receptorjev ali afinitete do učinkovine), prevajanju signala in homeostatskih mehanizmi. Pri starostnikih so farmakodinamične spremembe najbolj raziskane v centralnem živčnem (CŽS) in kardiovaskularnem sistemu (KVS) (4).

Staranje je povezano s povečano občutljivostjo CŽS na delovanje benzodiazepinov, kar se kaže s povečano sedacijo, zmedenostjo, ataksijo, motnjami kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij starostnikov. S kliničnega stališča je to pomembno, saj starostniki pogosto dlje časa uporabljajo benzodiazepine, njihova uporaba pa se povezuje s povečanim številom padcev in posledično zlomov (4). Starostniki imajo lahko že brez uporabe zdravil motnje ravnotežja, kar se z uporabo benzodiazepinov še poveča. Povečana občutljivost starostnikov na delovanje benzodiazepinov naj bi bila posledica spremenjenega števila ter strukture GABA receptorjev (18) oz. spremenjenega porazdeljevanja benzodiazepinov v CŽS (19). Prisotno naj bi bilo tudi oslABLJENO delovanje holineričnega in dopaminergičnega sistema, zato so pri starostnikih povečani antiholinergični učinki tricikličnih antidepressivov (4, 18, 20) in



ekstrapiramidni simptomi pri uporabi klasičnih antipsihotikov (18, 20).

S staranjem povezane spremembe delovanja KVS so povezane z oslavitvijo delovanja adrenergičnega beta sistema, medtem ko deluje adrenergični alfa sistem nespremenjeno (4). Za KVS so značilne še s staranjem povezane spremembe v homeostatskih mehanizmih, kjer velja izpostaviti povečano občutljivost starostnikov na ortostatsko hipotenzijo (18).

3 POSEBNOSTI V FARMAKOTERAPIJI NEKATERIH BOLENIJ STAROSTNIKOV

Farmakoterapija starostnikov je za številne skupine zdravil različna od ostale populacije. Predstavili bomo le nekatere skupine zdravil, ki se pogosteje uporabljajo za zdravljenje izbranih obolenj KVS in ČŽS.

3.1 ANTIKOAGULACIJSKA ZDRAVILA

Prevalenca atrijske fibrilacije (AF) in tveganje za možgansko kap in embolijo z leti narašča. Zdravljenje starostnikov z antikoagulacijskimi zdravili je velik izziv, saj imajo ti bolniki povečano tveganje za trombozo in za krvavitve, hkrati pa imajo ta zdravila majhen terapevtski indeks. V klinične raziskave z antikoagulacijskimi zdravili je vključenih relativno malo starostnikov starejših od 75 let, medtem ko starostnikov s sindromom krhkosti praviloma sploh ne vključujejo (21).

3.1.1 Varfarin

Uporaba varfarina pri bolnikih z AF, zlasti starejših od 75 let, predstavlja velik izziv. Vzrok je povečano tveganje za krvavitve, ki z leti narašča, ter dejstvo, da številni dejavniki vplivajo na spremenljiv terapevtski odziv. Pri bolnikih z AF, starejših od 80 let, je bila ocenjena kumulativna incidenca večjih krvavitev 13,1/100 oseb letno, pri mlajših od 80 let pa 4,7. Pri bolnikih z velikim tveganjem za padce je antitrombotična terapija kontraindicirana, saj je pri njih povečano tveganje za znotraj možganske krvavitve. Po drugi strani so izračunali, da bi moral bolnik z AF, ki prejema varfarin, v enem letu pasti 295-krat, da bi bilo tveganje za krvavitve zaradi padca utemeljen vzrok za nepredpisovanje varfarina (21-23).

Starost, neodvisno od sočasnih obolenj ali polifarmakoterapije, vpliva na vzdrževalni odmerek varfarina in sicer se z vsakim desetletjem starosti odmerek zmanjša za 10%.

Npr. pri 30 letnem bolniku je povprečen vzdrževalni odmerek varfarina približno 6 mg, pri 70 letniku 4 mg in pri 80 letniku 3 mg. Manjši odmerek varfarina je potreben tudi pri bolnikih z nižjo telesno maso in s sočasnimi obolenji kot so kongestivno srčno popuščanje, jetrne okvare in hujše ledvične okvare. Povečana občutljivost starostnikov na varfarin je lahko posledica starostno pogojenih sprememb v farmakokinetiki, npr. spremenjenega metabolizma v jetrih (predvsem zaradi slabše prekrvavljenosti) ter sprememb v telesni sestavi (relativno povečanje maščevja ter zmanjšanje celokupne telesne tekočine in puste telesne mase). Tudi akutna stanja kot so vročina ali diareja zahtevajo manjši vzdrževalni odmerek. Pri starostnikih so spremembe na nivoju farmakodinamike varfarina redko preučevane, a bi lahko bile povezane z manjšim vnosom vitamina K s hrano, njegovo manjšo absorpcijo ali s spremenjeno kapaciteto vitamina K pri sintezi faktorjev strjevanja. Poleg tega lahko številna zdravila, ki jih uporabljajo starostniki, potencirajo terapevtski učinek varfarina, npr. amiodaron, azolski antimikotiki, makrolidi, kinoloni, nesteroide protivnetne učinkovine (tudi selektivni koksibi), drugi antitrombotiki, omeprazol, statini, selektivni zaviralci privzema serotonina.... Pri hospitaliziranih bolnikih, starejših od 85 let, so bili azolski antimikotiki, protimikrobne učinkovine in amiodaron najpogostejša sočasna zdravila navedena kot najverjetnejši vzrok za prekomeren antikoagulacijski učinek varfarina (21, 24).

3.1.2 Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila

Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (NA) imajo v primerjavi z varfarinom manj spremenljivo biološko uporabnost in s tem bolj predvidljiv terapevtski odziv, manjši obseg klinično pomembnih interakcij z zdravili in hrano, hkrati pa redno spremljanje učinka terapije ni potrebno. V več randomiziranih kliničnih raziskavah so dokazali, da so NA z vidika varnosti in učinkovitosti primerljivi ali superiorni glede na varfarin pri preprečevanju in zdravljenju venske tromboembolije ali preprečevanju embolije pri AF, tveganje za znotraj možganske krvavitve pa je manjše. Zaradi pomankljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti NA pri starejših starostnikih, še posebej tistih s sindromom krhkosti, je njihova uporaba manjša od pričakovane (23, 24).

Dabigatraneteksilat je predzdravilo, ki se hitro pretvori v aktivno obliko, ki se v 80% izloči z urinom. S staranjem se metabolizem prvega prehoda zmanjša, predvsem na račun manjše prekrvavljenosti jeter. Aktivnost CYP se pri starostnikih ohrani, bolj izražena pa je njihova genetska variabilnost. Glede na mlajše bolnike so pri bolnikih starih 65 do

75 let koncentracije dabigatrana povečane 1,3-krat in pri starejših od 75 let 1,7-krat, kar sovпада z zmanjšanjem ledvične funkcije zaradi starosti. Na osnovi farmakokinetičnih modelov se predvideva 11% povečanje izpostavljenosti (površina pod plazemsko krivuljo) dabigatrana za vsako zmanjšanje GF za 10 mL/min. Pri GF 15-30 mL/min je FDA sicer odobrila uporabo 75 mg dabigatrana dvakrat dnevno, a se zaradi mejnih kliničnih izidov njegova uporaba pri GF manj kot 30 mL/min ne priporoča. Telesna masa nima klinično pomembnega vpliva na koncentracije dabigatrana v stacionarnem stanju (21, 24, 25).

Rivaroksaban ima pri bolnikih starih od 20-45 let razpolovni čas 5-9 ur, pri starostnikih pa 11-13 ur. Le tretjina rivaroksabana se izloča nespremenjenega z urinom, zato je vpliv zmanjšanja ledvične funkcije manj izrazit kot pri dabigatranu. Preostanek rivaroksabana se metabolizira v jetrih in potem izloči z urinom ali žolčem. Pri GF nad 30 mL/min odmerjanja rivaroksabana ni potrebno prilagoditi, pri GF 15-29 mL/min pa je potrebna previdnost, še zlasti pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana. Pri GF manjši od 15 mL/min je uporaba rivaroksabana odsvetovana. Z modeliranjem je bilo določeno, da lahko le v primeru starosti več kot 90 let in zmanjšanju puste telesne mase na 30 kg teoretično pričakujemo plazemske koncentracije rivaroksabana nad 90% intervalom zaupanja za povprečnega bolnika. V modelu zmanjšanje ledvične funkcije ni značilno povečalo plazemskih koncentracij rivaroksabana (25).

Apiksaban se deloma metabolizira s CYP3A4, 70% se ga izloči z blatom in 25% z urinom. Zaradi več poti izločanja, je njegova farmakokinetika neodvisna od spola, starosti in telesne mase (25).

Zmanjšanje ledvične funkcije torej poveča plazemske koncentracije NA, zlasti dabigatrana, in s tem se poveča tveganje za krvavitve. Več kot polovica bolnikov z AF, starejših od 80 let, naj bi imela zmerno zmanjšano GF. Hkrati so klinične izkušnje s temi bolniki omejene, saj starostnike z zmerno ali hudo ledvično odpovedjo praviloma izključujejo iz kliničnih raziskav. Ledvična odpoved se pri starostnikih lahko hitro razvije tudi kot posledica infekcije, sprememb v sočasni terapiji, povečane izgube telesnih tekočin zaradi znojenja ali prebavnih težav. Ledvično funkcijo naj bi pri starostnikih, ki so na terapiji z NA, preverjali na 6 mesecev, za oceno GF pa je Cockcroft-Gault enačbe prednostna pred enačbama MDRD ali CKD-EPI (21, 24, 25).

Interakcije NA s sočasnimi zdravili so v primerjavi z varfarinom redkejša, a vseeno je potrebno imeti v mislih, da se nekateri NA, npr. rivaroksaban, deloma tudi apiksaban, metabolizirajo s CYP3A4. Poleg tega so vsi NA substrati

P-glikoproteina. Amiodaron in verapamil, ki sta inhibitorja P-glikoproteina, se v terapiji starostnikov pogosto uporabljata. V kakšni meri navedene interakcije vplivajo na varnost zdravljenja z NA še ni popolnoma jasno (21, 23).

3.2 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Kronično srčno popuščanje je eno izmed najpogostejših srčno-žilnih obolenj starostnikov. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so opazili s staranjem povezano progresivno zmanjšanje srčnega pulza in povečanje sistemskega žilnega upora (26). Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci) in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (antagonisti beta) so temeljna zdravila za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (27). Uporaba teh učinkovin pri starostnikih poveča tveganje za ortostatsko hipotenzijo, zmanjšanje ledvične funkcije, dehidracijo in motnje elektrolitov. Slednja dva simptoma lahko vodita do delirija. Pomembno je redno spremljanje ledvične funkcije in elektrolitov. Pri starostnikih je večje tveganje za resnejše dehidracije, saj imajo že fiziološko zmanjšan celokupni volumen telesnih tekočin. Skupaj z zmanjšano žejo, zmanjšanim vnosom tekočin in kardiovaskularnih refleksov, lahko hipovolemija prispeva k zmanjšanju prekrvavljenosti vitalnih organov (18, 26, 28). Povečana občutljivost starostnikov na ortostatsko hipotenzijo je lahko vzrok za sinkopo in padec starostnika. Ortostatska hipotenzija je posledica s starostjo povezanega oslabiljenega delovanja baroreceptorskega refleksa, zmanjšanim renin-angiotenzinskim odzivom, zmanjšanim povratkom venozne krvi in limfe, pomanjkanjem vode in soli v organizmu ter z nakopičenjem krvi v splahnličnem obtoku po obroku. Pri starostnikih naj bi bilo 11% sinkopov povzročenih z zdravili, tudi tistimi, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (18, 29).

3.2.1 Diuretiki

Pri starostnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je pomembno redno spremljanje ledvične funkcije in elektrolitov. Tiazidni diuretiki in diuretiki Henlejeve zanke (HZ) povečajo izločanje natrija za 10 oz. 25%. V primerjavi z mlajšimi je pri starostnikih, zlasti ženskah, pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov in diuretikov HZ povečano tveganje za hiponatriemijo, hipokaliemijo in predledvične azotemio. Zmanjšana prekrvavljenost ledvic zmanjša ledvični očistek tiazidnih diuretikov in diuretikov HZ. S tem se zmanjša njihov diuretikični in natriuretikični učinek, ki ni odvisen od plazemske koncentracije, pač pa od koncentracije v lumnu led-



vičnih tubulov, saj je njihovo primarno mesto delovanja luminalna celična membrana ledvičnih tubulov. Posledica manjšega ledvičnega očistka teh učinkovin pri starostnikih so višje plazemske koncentracije in sistemsko toksičnost. Tiazidni diuretiki najverjetneje niso učinkoviti pri GF manj kot 30 mL/min, diuretiki HZ pa pri GF manj kot 10 mL/min (18, 28).

3.2.2 Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Zaradi zmanjšanega izločanja renina pri starostnikih je lahko terapevtski učinek ACE zaviralcev zmanjšan. Učinkovine iz te skupine so pogosto predzdravila. Njihova pretvorba v aktivne metabolite v jetrih je manjša v primeru hujšega srčnega popuščanja in jetrne kongestije. Večina se jih izloča v ledvicah z GF in tubulno sekrecijo in v primeru ledvičnih okvar so njihove plazemske koncentracije višje. Odmerek je potrebno prilagoditi, še posebej če je GF manj kot 30 mL/min. Nekateri novejši ACE zaviralci kot so benazepril, fozinopril, spirapril in zofenopril se izločajo tudi z žolčem, kar lahko kompenzira zmanjšano ledvično izločanje pri starostnikih (18, 26, 28).

3.2.3 Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Terapevtski odziv na antagoniste beta se z leti manjša, saj se s staranjem zmanjša funkcija adrenergičnih receptorjev beta. Celokupno število receptorjev naj bi bilo ohranjeno ali upadlo, zmanjša pa se sinteza cikličnega AMP po stimulaciji receptorjev. Manjša aktivnost receptorjev je tudi posledica povečane koncentracije serumskega noradrenalina zaradi zmanjšane presinaptične aktivnosti alfa-2-adrenergičnih receptorjev in povečanega sproščanja noradrenalina. Zmanjšan antihipertenzivni učinek antagonistov beta pri starostnikih je lahko tudi posledica manjših koncentracij renina (18, 26, 30). Lipofilni antagonisti beta (npr. metoprolol) prehajajo krvno možgansko bariero in pri starostnikih v večji meri povzročajo neželene učinke v CŽS, zato bi bila pri njih smiselnejša uporaba bolj hidrofilnih učinkovin iz te skupine (28).

Na Fakulteti za farmacijo UL smo preučevali farmakokinetiko bisoprolola pri starostnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Ugotovili smo, da je očistek bisoprolola odvisen od ledvične funkcije bolnika in da bi bilo pri zmernem ali hujšem poslabšanju ledvične funkcije potrebno prilagajati njegove odmerke. Na farmakokinetiko bisoprolola vpliva tudi telesna sestava. Bolniki z nizko telesno maso ali nizkim indeksom skeletne miškulature imajo lahko zaradi manjšega volumna porazdelitve bisoprolola večja nihanja koncentracij in večje maksimalne koncentracije bisoprolola v plazmi (31).

3.3 ANTIDEPRESIVI

Med starostniki je prevalenca hude depresije med 4,6 in 9,3%, medtem ko je prevalenca depresivne motnje pri starejših od 75 let še bistveno večja in znaša med 4,5 in 37,4% (32). Farmakoterapija depresije pri starostnikih je še posebej težavna zaradi s staranjem povezanih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, sočasnih obolenj in polifarmakoterapije.

3.3.1 Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi (TCA) so učinkovita zdravila za zdravljenje depresivnih motenj, vendar imajo številne neželene učinke in relativno majhen terapevtski indeks in zato niso zdravila prvega izbora. Njihova uporaba pri starostnikih je še posebej težavna zaradi antiholinergičnih, sedativnih in kardiovaskularnih učinkov ter interakcij z drugimi zdravili. Ker je pri starostnikih zmanjšano število holinergičnih nevronov in receptorjev ter upočasnjeno prevajanje holinergičnega sistema, se antiholinergično delovanje TCA poveča (4, 18, 20). Če jih sočasno uporabljamo s fenotiazini in antiparkinsoniki se antiholinergično delovanje še dodatno poveča. Sočasna terapija z zaviralci CŽS kot so barbiturati, benzodiazepini, antihistaminiki in antipsihotiki lahko oslabi psihomotorično in kognitivno funkcijo, kar je še posebej nevarno pri starostnikih. TCA upočasnijo prevajanje električnih impulzov v srčni mišici, ki je že fiziološko upočasnjeno pri starostnikih (26). Posledično se poveča verjetnost nastanka aritmij. Če TCA sočasno uporabljamo z zdravili, ki vplivajo na prevodnost srčne mišice, kot so antiaritmiki, antihipertenzivi in peroralna antikoagulacijska zdravila, se verjetnost pojava aritmij še poveča. Poleg naštetih farmakodinamičnih interakcij z drugimi zdravili lahko TCA povzročajo tudi farmakokinetične interakcije. Inhibitorji CYP1A2 (npr. fluvoksamin in ciprofloksamin), CYP2D6 (npr. kinidin, fluvoksamin in bupropion) ter CYP3A4 (npr. azolski antimikotiki in makrolidni antibiotiki) lahko zvečajo koncentracije TCA in s tem verjetnost nastanka neželenih učinkov. Sočasna uporaba s protiepileptičnimi učinkovinami z indukcijskim delovanjem lahko zniža koncentracije TCA in vodi v slabšo učinkovitost (20).

3.3.2 Selektivni zaviralci privzema serotonina

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) so zaradi dobre učinkovitosti in relativno dobre varnosti najpogostejše predpisani antidepresivi. So tudi zdravila izbora za zdravljenje depresivnih motenj pri starostnikih (18, 20). Čeprav so med antidepresivi predvsem TCA tisti, ki povzročajo učinke na srčni mišici, pa posamezni primeri opisujejo aritmije in celo smrtne primere tudi za SSRI (20). Tako je tudi

FDA izdala opozorilo, da so visoki odmerki citaloprama lahko povezani z aritmijami. Tudi padci in zlomi, ki so jih povezovali predvsem z uporabo TCA, so opisani tudi pri uporabi SSRI. Uporaba SSRI z drugimi zdravili se lahko pri starostnikih izrazi v klinično pomembnih interakcijah, saj so SSRI inhibitorji predvsem CYP2D6, CYP1A2 in CYP2C19. Inhibitorni potencial *in vitro* je predvsem velik za fluvoksamin, fluoksetin in paroksetin, medtem ko je manjši za sertralin, citalopram in escitalopram (33). Zato se pri souporabi SSRI z drugimi zdravili pri starostnikih svetuje previdnost.

4 SKLEP

Kljub temu da danes že dokaj dobro poznamo s starostjo povezane spremembe v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, ostaja farmakoterapija starostnikov zapletena. S stališča farmakokinetike vpliva staranje predvsem na metabolizem in izločanje učinkovin, vendar pa so spremembe v delovanju zdravil bolj posledica sočasnih obolenj. Med farmakodinamičnimi spremembami so najbolj raziskane spremembe delovanja zdravil v kardiovaskularnem in centralnem živčnem sistemu. Farmakoterapija starostnikov le na osnovi kronološke starosti ne vodi k optimalnim kliničnim izidom. Novejši kazalniki staranja, kot sta biološka starost in sindrom krhkosti, bodo morda lahko pripomogli k boljši farmakoterapiji starostnikov, hkrati pa bi bilo potrebno starostnike v večji meri vključevati v klinične raziskave.

5 LITERATURA

- 1 Fedarko NS. *The biology of aging and frailty*. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 27-37.
- 2 Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. *Alterations in drug disposition in older adults*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (4): 491-508.
- 3 Singh S, Bajorek B. *Pharmacotherapy in the ageing patient: The impact of age per se (A review)*. *Ageing Res Rev* 2015; 24 (Pt B): 99-110.
- 4 Shi S, Morike K, Klotz U. *The clinical implications of ageing for rational drug therapy*. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (2): 183-199.
- 5 Petek Šter M, Cedilnik Gorup E, Klancic D. *Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov*. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 231-240.
- 6 Vovk T. *Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili*. *Farm Vest* 2010; 61: 221-226.
- 7 Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. *Lancet* 2013; 381 (9868): 752-762.
- 8 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146-156.
- 9 Rockwood K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62 (7): 722-727.
- 10 Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. *Medication prescribing in frail older people*. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (3): 319-326.
- 11 Shi S, Klotz U. *Age-related changes in pharmacokinetics*. *Curr Drug Metab* 2011; 12 (7): 601-610.
- 12 Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, et al. *Inflammation and frailty measures in older people*. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (9B): 3103-3109.
- 13 Benet LZ, Hoener BA. *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (3): 115-121.
- 14 Wynne H. *Drug metabolism and ageing*. *J Br Menopause Soc* 2005; 11 (2): 51-56.
- 15 O'Connell MB, Frye RF, Matzke GR, et al. *Effect of conjugated equine estrogens on oxidative metabolism in middle-aged and elderly postmenopausal women*. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (11): 1299-1307.
- 16 Schmitt R, Coca S, Kanbay M, et al. *Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (2): 262-271.
- 17 Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, et al. *The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (5): 549-555.
- 18 Turnheim K. *When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly*. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-853.
- 19 Bowie MW, Slattum PW. *Pharmacodynamics in older adults: a review*. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5 (3): 263-303.
- 20 Sultana J, Spina E, Trifiro G. *Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (6): 883-892.
- 21 Siguret V, Gouin-Thibault I, Gaussem P, et al. *Optimizing the use of anticoagulants (heparins and oral anticoagulants) in the elderly*. *Drugs Aging* 2013; 30 (9): 687-699.
- 22 Scowcroft AC, Lee S, Mant J. *Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009*. *Heart* 2013; 99 (2): 127-132.
- 23 Stollberger C, Finsterer J. *Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation*. *Drugs Aging* 2013; 30 (12): 949-958.
- 24 White PJ. *Patient factors that influence warfarin dose response*. *J Pharm Pract* 2010; 23 (3): 194-204.
- 25 Strunets A, Mirza M, Sra J, et al. *Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: safety issues in the elderly*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6 (6): 677-689.
- 26 Mangoni AA, Jackson SH. *Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (1): 6-14.
- 27 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute*



- and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891-975.
- 28 Ayan M, Pothineni NV, Siraj A, et al. Cardiac drug therapy-considerations in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13 (12): 992-997.
- 29 Kyung-Hwan C, Michel JP, Bludau J. *Textbook of geriatric medicine international*. Argos, Seoul, Korea, 2010.
- 30 McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 (2): 163-184.
- 31 Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72 (7): 813-822.
- 32 Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, et al. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord* 2011; 129 (1-3): 126-142.
- 33 Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3 (1): 13-37.