

Trávicí trakt a vlivy stárnutí na účinnost a bezpečnost léčiv

Dříve se za zlomový věk považovalo 65 let.

Z odborných publikací se můžeme dovědět, že demografové i lékaři berou stáří jako fenomén přicházející po zdárně prožitém středním věku a pragmaticky jej klasifikují rozdělením do tří věkových skupin:

*** 60 - 74 let**

vyšší (starší) věk, mladé stáří

*** 75 - 89 let**

pokročilý věk, vlastní stáří, zralé stáří

*** 90 a více let** dlouhověkost

Stáří je také možno označit jako pozdní fázi ontogeneze. Vedle fyziologických změn podle stáří se přihlíží k individuálnímu životnímu stylu. Ten potřebný a žádoucí může být nepříznivě ovlivněn např. kouřením, nevhodnými stravovacími zvyklostmi, nadváhou, abúzem alkoholu, stresem a nemocemi (diabetes, záněty, nádory). V průběhu stárnutí dochází u jednotlivců v různé míře k zhoršování adaptačních schopností i orgánových funkcí. Pro stáří je příznačná i multimorbidita, tedy současný výskyt více chorob. Se stoupajícím věkem také seniory postihují ve větší míře chronická a degenerativní onemocnění. Stárnoucí a starý organismus může odlišně reagovat na běžně užívané léky. S tím souvisí výskyt polékových reakcí, nežádoucích účinků léků (především jejich závažnějších forem) a častější snížená compliance v užívání léků. Pacienti dosti často podléhají polypragmazi, tedy současnému podávání několika léčiv, a to může přispívat k zvýšení rizika lékových interakcí. K tomu může přispívat i seniorova zapomnětlivost. Hledání klíčů a brýlí nemusí být tolik problémové ve srovnání se zmatečnou aplikací nebo vynecháním podání léků. Spotřeba léčiv starými lidmi stále narůstá, ať již jsou na lékařský předpis, nebo volně prodejné, jež pacient hradí sám. Ve vyspělých zemích představují lidé ve věku nad 65 let 12 až 15 % z celkové populace, jejich podíl na spotřebě léků je však 33 %.

Přitom je zřejmé, že s ohledem na prodlužující se věk bude zastoupení starších lidí v populaci stoupat. Úkolem medicíny je, aby léčení seniorů bylo racionální, individualizované a bezpečné, s co nejmenším počtem podávaných léků a s co nejnižšími

ním biologické dostupnosti a zpomalením nástupu účinku léčiv, ve vyšší ustálené hladině hydrofilních léčiv v krvi či v kumulaci lipofilních léčiv v tukové tkáni spolu



PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava



náklady (protože ne každý nemocný senior je finančně dostatečně zajištěn).

Věkově (stářím) podmíněné biologické a fyziologické změny ve struktuře a funkci orgánů spolu s přidruženými chorobami ovlivňují farmakokinetiku podaných léčiv. Změny se projevují ve fázích absorpce, distribuce, metabolismu a také eliminace léčiva. Dopady změn se projevují ovlivně-

s prodloužením jejich plazmatického poločasu. Ke změnám absorpce léčiv vede zvýšení pH v žaludku, snížené prokrvení splanchnické oblasti a též atrofie povrchu intestina (příkladem může být zpomalení nástupu účinku furosemidu nebo H₂-blokátorů či nesteroidních protizánětlivých léčiv). O snížené motilitě trávicího traktu může svědčit např. sklon k zácpě při léčbě anticholinergiky, neuroleptiky, spasm-



lytiky, antihistaminiky. Tzv. retardované lékové formy s prodlouženou dobou uvolňování léčiva se polymorbidním seniorům s potřebou užívat více léků doporučuje podávat s velkou opatrností.

U seniorů dochází i ke změnám na úrovni distribuce. Jde o snížení prokrvení tkání, kumulaci lipofilních léčiv (tricyklických antidepresiv, neuroleptik, benzodiazepinů, beta-blokátorů ve zvýšeném množství tukové tkáně spolu s její redistribucí). Dále se může jednat o snížení zastoupení svalové tkáně a snížení plazmatické hladiny albuminu. Změny v metabolismu podmíněné zvyšujícím se věkem mohou probíhat např. jako následek snížení hmotnosti jater a tím i průtoku krve játry. Podíl má i pokles funkce isoformy CYP3A4 a také snížená glukuronidace (zejména u velmi starých osob). To vše vede k mírnému zpomalení biotransformace, ke zvýšení rizika nežádoucích účinků léčiv (především v důsledku lékových interakcí při současném podávání více léčiv).

Změny v eliminaci (vylučování) léčiv mohou mít původ ve snížení průtoku krve ledvinami, v poklesu glomerulární filtrace a ve snížení tubulární sekrece. Klinický důsledek se projevuje jako nebezpečí toxicity (jakoby fyziologickému, ale právě

věkem podmíněnému) poklesu glomerulární filtrace u léčiv vylučovaných ledvinami. Patří sem celá plejáda známých léčiv, mezi nimi amilorid, digoxin, pindolol, sotolol, norfloxacin, ofloxacin, cimetidin, famotidin, ranitidin, ramipril, triamteren, tetracyklin, vancomycin aj.). Je potřebné se stručně zmínit o farmakodynamice, chápáné jako citlivost cílových tkání na léčivo, která je dána množstvím a citlivostí receptorů a přítomností patologie v cílovém orgánu nebo i v orgánech vzdálených. S přibývajícím věkem dochází k zhoršení homeostatických mechanismů, např. udržujících vzpřímený stoj, oběhovou reakci na ortostázu, termoregulaci, funkci hladkých svalů, odpověď na hypoxii a třeba i integritu kognitivních funkcí. Ve spojení s polymorbiditou tyto změny dláždí cestu ke zvýšenému riziku nežádoucích a neočekávaných reakcí.

Malý výčet klinických problémů souvisejících se základními změnami provázejícími stárnutí a s negativními vlivy podávaných léků: ortostatická hypotenze; posturální nestabilita a rizika pádů a zlomenin; riziko extrapyramidových příznaků a tardivní dyskineze; pokles kognitivních funkcí, častější výskyt poruch chování, deliria; zácpa; močová retence/inkontinence; riziko hypotermie; sklon k dehyd-

rataci; riziko hyponatremie; erektilní dysfunkce; gynekomastie. S pohledu změn na receptorové úrovni ve stáří lékaři zmiňují: zvýšenou citlivost na warfarin a heparin, k nežádoucím účinkům digoxinu, na centrálně působící léčiva v CNS. Stárnoucí mozek je citlivější na sedativa a léky s vysokým anticholinergním potenciálem. Snížená citlivost beta-receptorů podmiňuje sníženou účinnost beta-blokátorů. Změny ve farmakokinetice i ve farmakodynamice umožňují u některých léčiv podávat seniorům nižší dávky, než jsou ty běžné pro dospělou populaci. Lékaři mluví o nízkodávkových režimech. Ostatně, mají zkušenosti s tím, že léčbu seniorů zahajují nízkou (asi poloviční) dávkou a tu postupně pomalu zvyšují („start low, go slow“). Využívá se výsledků farmakokinetických studií, v nichž se potvrdily vyšší plazmatické koncentrace léčiv u starých osob. Na druhé straně existují seznamy léků potenciálně nevhodných ve stáří. Jejich předepisování vyžaduje zvýšené sledování. Jsou mezi nimi psychofarmaka, kardiovaskulární léčiva, analgetika, nesteroidní antirevmatika a řada dalších: spasmolytika a myorelaxancia, anticholinergika, antiemetika, dlouhodobě podávaná laxativa, estrogeny bez gestagenů, nitrofurantoin. Biologická dostupnost léčiv se může měnit i v závislosti na přijaté

potravě, aktivitě trávicích procesů, motilitě střev apod.

JAK JE TO S VÝŽIVOU TĚLA VE STÁŘÍ?

Potrava je přijímána prostřednictvím řady orgánů trávicí soustavy. Jejím úkolem je dodávat tělu živiny. Výživa seniorů

drom dráždivého tračníku nevzniká nově, ale z dlouhodobých potíží. Příznaky může zhoršovat řada léčiv. Na SDT vhodný lék neexistuje, využívají se spíše režimová, dietní, psychoterapeutická a behaviorální opatření. Se zvyšujícím se věkem narůstá řada příznaků vlivem kumulace faktorů

dysbalance. Změny v trávicím traktu mohou u většiny nemocných vést k snižování příjmu potravy a stále výraznějšímu zužování spektra přijímané potravy, což může vést k proteino-energetické malnutrici. Je zajímavé, že asi 16 % starších nemocných má ve vlastním prostředí kalorický



se vyznačuje vícero zvláštnostmi, které souvisejí se zdravotním stavem starých lidí. Mívají oslabeny všechny smysly, tedy i čich. V ústech jde též o poruchy chruvu a dásní, zhoršení chuťových vjemů a pocitu žízně. Produkce slin stárnutím neklesá. Xerostomii vyvolává, případně zhoršuje celá řada léků. V oblasti jícnu se stářím zhoršují poruchy polykání. Modulační v jícnu mohou vést ke gastroezofageálnímu refluxu a pyróze. Mezi poruchami žaludeční činnosti způsobenými stárnutím jsou takové, které jsou charakterizovány zpomaleným vyprazdňováním. Podílí se na nich zvýšený pocit sytosti, ztráta chuti k jídlu a nedokonalé rozmělnění stravy rozkousáním. Projevují se gastritidy a případně vředová choroba gastroduodena. V tenkém střevě se mění architektura klků a dochází k redukci neuronů myenterického plexu. Bakteriální dysbalance je změnou, jež je podporována hypochlorhydrií, diabetem a divertikulózou. Syn-

z celoživotního stylu stravování a také vlivem chronických chorob přetrvávajících do vyššího věku (ulcerózní kolitida, divertikulóza tračníku, polypóza, karcinom tračníku). U seniorů se poměrně často vyskytují zácpa a průjem. Názory seniorů na tyto fenomény bývají někdy podivné. Polovina postižených jako zácpu považuje i nižší frekvenci vyprazdňování, pětina pak započítává příliš tuhou nebo obtížně odcházející stolicí, stejný podíl připadá na ty, kteří mají pocit neúplného vyprázdnění. Lékaři je poučují o podstatě zácpy a usilují o nefarmakologická řešení. Podobně je to s náhledy seniorů na průjem. Z 24 hodinového časového úseku vyplývá, že jim nejvíce vadí ty, které je budí v noci. Průjmy mohou vznikat pro hypo- nebo achorhydrii a sníženou obranyschopnost střevní sliznice. Také vlivem infekčních agens, parazitů a dysfunkcí orgánů. Je třeba vždy řešit sekundární následky průjmu – dehydrataci a iontové

příjem nižší než 1000 kcal/den, ale stejně je tomu u 17 % až 65 % hospitalizovaných a u 5 % až 59 % nemocných v institucionalizovaných zařízeních. Lékaři uvádějí, že např. samotná demence nemusí vést ke snížení příjmu potravy, pokud je zajištěna adekvátní péče, bez níž někdy nemocný senior zapomíná sníst připravené jídlo. Pokles BMI pod 21 kg/m² je jasným signálem problému v oblasti výživy a pokles sérové koncentrace albuminu pod 32 g/litr může být předzvěstí konce v jakékoli další epizodě. S poklesem příjmu potravy obvykle dochází i k poklesu příjmu tekutin. Příčinou bývá ztráta pocitu žízně způsobená snížením sekrece hormonu adiuretinu.

Nepříznivým důsledkem dlouhodobých změn v příjmu potravy jsou avitaminózy. To lze napravit vitamínovými preparáty pro seniory, pokud možno se složkami z přírodních zdrojů. Musí být dobře vstře-

batelné a neškodné. Jejich podávání a dávkování musí být jednoduché. Je potvrzeno, že u starších lidí se potřeba celkové energie lehce snižuje, ale potřeba živin naopak stoupá. Vstřebávání a využití živin je u této skupiny lidí zhoršeno. Perorální příjem potravy může být ovlivněn faktory somatickými, psychickými i sociálními (zvýšená potřeba živin, stravovací zvyklosti, zdravotní stav, tělesná aktivita, sociální a ekonomické faktory, psychologický stav, problémy dopravy a možnosti přípravy stravy či využití cateringu nebo služeb pečovatelských institucí). S poklesem celkové tělesné aktivity klesá klidový metabolismus, zmenšuje se i množství přijaté stravy. Stává se, že seniorům chybí určité látky, kterých nemohou sníst dostatečné množství, nebo se nemohou tyto látky dostatečně vstřebávat. Přitom nároky na kvalitní a nutričně hodnotnou stravu ve stáří stoupají. Zejména se to týká kvalitních bílkovin (měly by zpomalovat odbourávání bílkovin ze svalů a kostí seniorů) a také např. zvýšeného přívodu vápníku. Mírně se ve stáří zvyšuje i potřeba příjmu vitaminů skupiny B. Seniori mají často nedostatek vitaminu D, neboť ne vždy mohou využít k jeho získání slunění, protože i sama schopnost využít dobrodiní v podobě slunečního UVB záření, jež v kůži vitamin D biosyntetizuje, je ve stáří podstatně snížena. Nejsou tu ty schopnosti, které tělo mělo v mládí. Seniori by potřebovali doplnit asi 10 mikrogramů (400 I.U.) vit. D denně. I vitaminu E potřebují více, asi 12 mg denně. Seniori potřebují i více minerálních látek. Vedle vápníku jsou to hlavně hořčík a zinek. Zajímavé je, že potřeba vitaminu A u seniorů je menší než u mladé generace. Seniori by měli dbát, aby při snížené činnosti trávicí trubice neopomněli zvýšit v přijímané potravě zastoupení tzv. pomalých sacharidů a vlákniny.

Odborníci varují před tím, aby se staří lidé v jídle neodobývali, protože na množství živin přijatých v potravě závisí jejich zdravotní stav a kondice. Ve starším věku je velmi důležitý pitný režim. Tekutiny podporují transport živin k orgánům, mají vliv na kvalitu trávení, krevní oběh, činnost mozku. Příjem tekutin by se měl za den pohybovat aspoň v rozsahu 1,5 či lépe 2 litrů. Jde o čistou vodu bez sycení a slazení, a také o bylinkové a detoxikační čaje. Nic nebrání seniorům vybrat si jídla s použitím těch „správných“ tuků, masa, ryb, drůbežního masa. Z osvěty vědí, že k živočišným bílkovinám potřebují i bílkoviny rostlinné a že se mají vyhýbat konzumaci tučných jídel a uzenin. Přispívají si tím k prevenci nemocí GIT a k snížení rizika nádorových onemocnění.

Společnost musí brát na vědomí určitá tělesná omezení seniorů, jako je omezená manuální zručnost, ztráta paměti, snížená mobilita, inkontinence. K tomu i psychosociální obtíže, jako finanční problémy, nepřiměřené bydlení, samota a zapomnětlivost seniorů. To vše a další komplikace ovlivňují přísun živin u seniorů. Někteří ze seniorů jsou schopni zvládat péči o sebe sami, jiní potřebují pomoc bližních, někteří využívají služeb k tomu specializovaných institucí. Seniorům je možno nabídnout, aby po konzultaci s lékařem vyzkoušeli doplňky stravy určené pro seniory. Zdravá a vyvážená strava spolu s doplňky stravy může u nich vykonat divy na cestě za vitalitou, posílením imunity a lepším zdravím. Jejich boj s problémy se bude odvíjet tak, jak se o to sami a za pomoci společnosti přičiní. Každému by mělo záležet na tom, aby se pokusil oddálit dopady stárnutí, bránil se nemocem, potlačil bolesti, cítil se fit a naplněn energií se mohl těšit z každého dne.

ZAJÍMAVOST

Aspirin v prevenci kardiovaskulárních chorob a karcinomu kolorekta

U některých nemocných může být prospěšné podstoupení rizika nežádoucích účinků plynoucího z dlouhodobého užívání kyseliny acetylsalicylové (ASA), byť v nízké dávce, za účelem zlepšení kardiovaskulárního rizika nebo i karcinomu kolorekta, jak o tom ostatně vypovídají závěry nově publikované práce v časopise *Annals of Internal Medicine*.

Pracovní skupina USPSTF totiž nedávno vyzvala vědeckou veřejnost k objektivnímu zhodnocení poměru přínosu a rizik u uvedených rizikových skupin nemocných. Dostalo se jí celkem třech vyjádření, ze kterých je zřejmý příznivý vliv ASA na nižší výskyt infarktu myokardu a ischemické cévní příhody; s odkazem na jednu studii je možné očekávat též snížení rizika karcinomu kolorekta. Současně je v souvislosti s užíváním ASA potvrzeno riziko krvácení do trávicího traktu či hemoragické formy CMP.

Závěrem USPSTF uvádí, že pro většinu osob je dlouhodobé užívání ASA se zahájením ve věku mezi 50-69 lety provázeno zlepšením celkové kvality života či sníženou nemocností v případě, že nejsou jinak ve zvýšeném riziku krvácení.

Zdroj: Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016 Apr 12. doi: 10.7326/P16-9015.

Dětský pláč - komunikační nástroj, kterému se stále učíme porozumět

Jakkoliv jsme dnes indoktrinováni o rovnosti obou pohlaví, pro muže i pro ženy jsou stále typické určité vzorce chování, které u opačného pohlaví nalézáme jen výjimečně. Nová zjištění jsou s tímto zcela v souladu a jdou dokonce ještě dále, když tvrdí, že pro pohlaví specifické stereotypy se začínají rozvíjet již ve věku kolem 3 měsíců. Typ pláče se tak stává předzvěstí odpovědi ze strany pečujícího rodiče.

Níže položený pláč je častěji připisován chlapcům, zatímco výše položený naopak děvčatům, a to i navzdory absenci zásadního rozdílu v barvě hlasu. Autoři nedávno publikované studie dokonce uvádějí, že čím je pláč vyšší, tím více v nás vzbuzuje pocit ženského pohlaví a totéž platí naopak. Vědci dále soudí, že výše položený pláč v nás evokuje výraznější neklid a že dospělí muži častěji vnímají takový chlapecký pláč jako nepříjemný. Současně dodávají, že máme tendenci částečně přehlížet vysoký pláč děvčátek ve srovnání s obdobně položeným pláčem chlapců. Děti jsou tak schopny nejenom intenzitou pláče, ale i hlasovou frekvencí nepřímo sdělit informaci o míře jejich aktuálního nepohodlí.

Zdroj: Reby D, Lévéro F, Gustafsson E, Mathevon N. Sex stereotypes influence adults' perception of babies' cries. *BMC Psychol*. 2016; 4:19.