



Specifika farmakoterapie seniorské populace v intenzivní péči

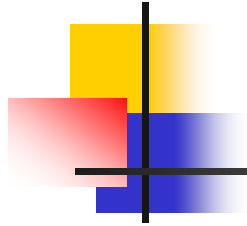
PharmDr. Šárka Erbanová
Klinická farmacie ON Náchod





Problematika seniorské populace

- Častá skupina na ICU
- Není jasná věková hranice
- Heterogenní skupina
- BEErsova kritéria 2012
- Polyfarmakoterapie
- Komorbidity, vyšší morbidita, mortalita
- nezbytnost individuálního přístupu



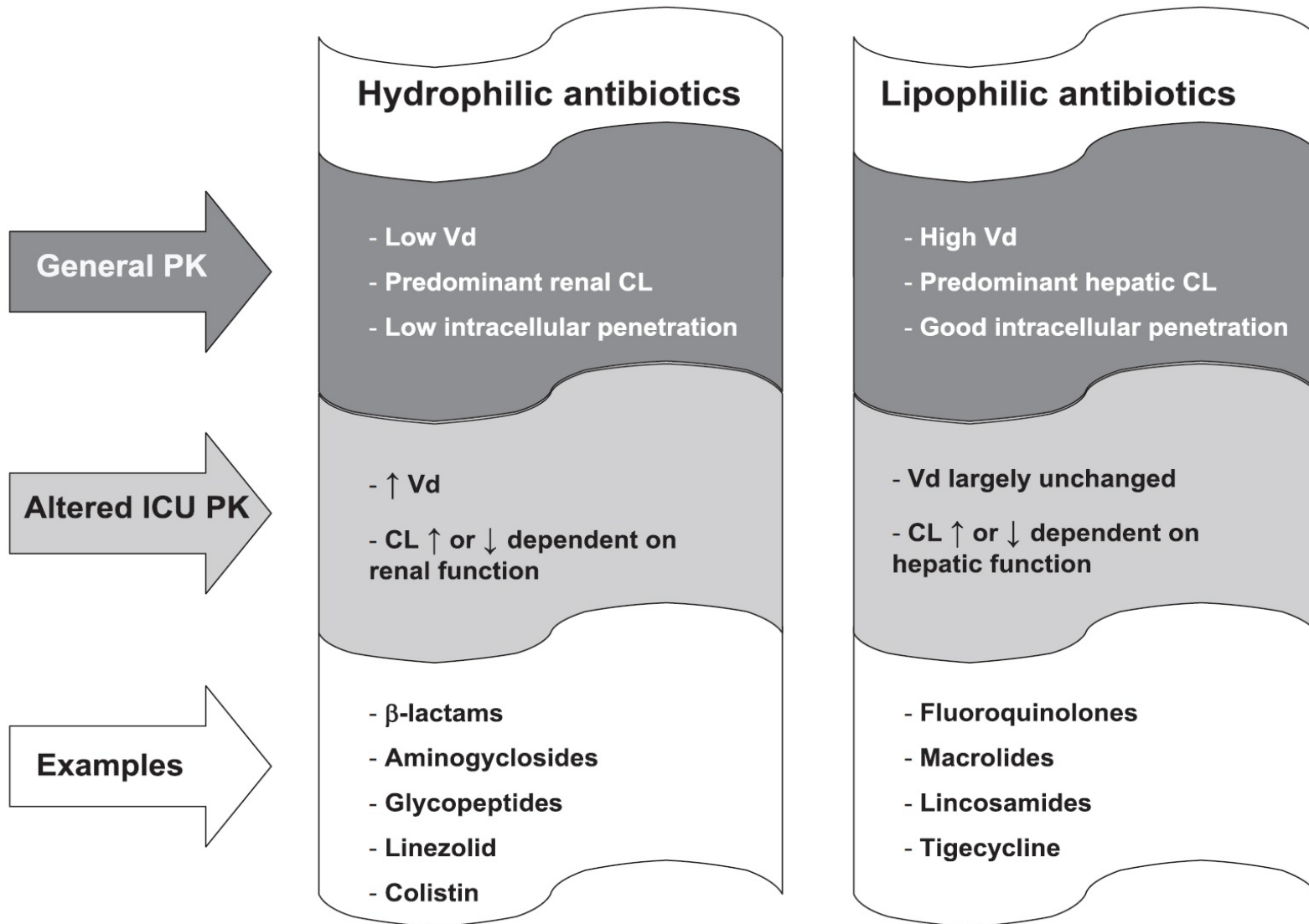
- Narušení homeostázy
- Snížení viability a zvýšení vulnerability
- Změny FK a FD způsobené patofyziologií stáří
- Změny FK a FD způsobené akutními stavy

Tabulka 2

Věkem podmíněné změny ve farmakokinetice léčiv a klinické důsledky		
Farmakokinetická fáze	Věkem podmíněné změny	Klinické důsledky
Absorpce	snížené prokrvení splachniku a periferie, snížená motilita GIT, pokles absorpční plochy, vzestup pH žaludku	mírné prodloužení absorpční fáze u p. o. podávaných kyselých léčiv a i.m. podaných léčiv (zpomalení nástupu účinku léčiv)
Distribuce	pokles celkové tělesné vody, zvýšení celkového tělesného tuku, pokles % zastoupení svalové tkáně, hypalbuminémie	zvýšení plazmatických hladin hydrosolubilních léčiv, riziko toxicity při kumulaci liposolubilních léčiv v tukové tkáni, zvýšení volné frakce léčiv s vazbou na albumin
Metabolismus	atrofie jaterní tkáně a snížení průtoku krve játry, pokles aktivity CYP3A4 enzymů (starší ženy) a snížená glukuronidace u velmi starých osob (80 let a více)	zpomalení biotransformace, zvýšené riziko NŮL především v důsledku lékových interakcí při polypragmarii, významný pokles metabolismu léčiva při prvním průchodu játry
Renální eliminace	snížení průtoku krve ledvinou a pokles glomerulární filtrace, snížená aktivní tubulární sekrece	nebezpečí toxicity již při „fyziologickém“ tj. věkem podmíněném poklesu glomerulární filtrace u léčiv významně vylučovaných ledvinami



J.A. Roberts, B.Pharm – Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient, Crit Care med, 2009, Vol.37, No 3



Jak s antibiotiky?

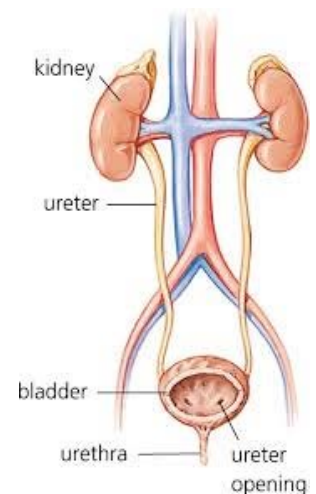
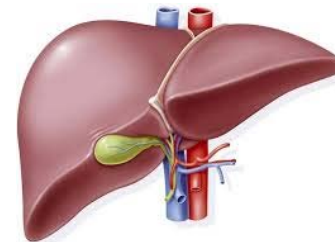


- V první fázi – 24 – 48 hod. plnou dávkou s ohledem k FK vlastnostem ATB široké spektrum



Hit hard = start high + go fast

- Poté zohlednění FK změn u seniora (clearance léčiva)





Renální eliminace vs stáří

- Klesá počet funkčních glomerulů
- Snižuje se GF (v 80-ti letech dosahuje 35 -50% původní hodnoty)
- Pokles tub. sekrece
- Snižuje se renální produkce aldosteronu a schopnost renálních BB zpětně reabsorbovat Na^+
- **Riziko ARI**
 - ✓ Obstrukce – onemocnění prostaty
 - ✓ Chronická onemocnění ledvin
 - ✓ Kardiorenální syndromy
 - ✓ sepse

Tab. 2 LÉČIVA (popř. jejich aktivní metabolity*) SE SIGNIFIKANTNÍ RENÁLNÍ SLOŽKOU ELIMINACE, JEJICHŽ CLEARANCE MŮŽE BÝT VE STÁŘÍ SNÍŽENÁ

acebutolol	enalapril*	norfloxacin
acetazolamid	ethambutol	ofloxacin
aciclovir	famciclovir*	pamidronát
allopurinol*	famotidin	pindolol
amantadin	fosinopril	procainamid*
amilorid	fluconazol	pyridostigmin
aminoglykosidy	flucytosin	quinapril*
atenolol	fluorid sodný	ramipril*
baclofen	gabapentin	ranitidin
bisoprolol	ganciclovir	risperidon*
captopril	jodid draselný	sotalol
chlorpropamid*	lisinopril	tetracyclin
cimetidin	lithium	triamteren*
ciprofloxacin	lomefloxacin	vancomycin
clonidin	metformin	
digoxin	methotrexat	
disopyramid*	nadolol	

podle [2,21] – Delafuente
a kol., 2001



Biotransformace

- *Klinický význam* – průtok krve venou portae – snížení hepatální clearance u LČ s **vysokým first-pass efektem**
- Př. BB, CaB, triazolam, midazolam, morfin, omeprazol, zolpidem, lovastatin, fluvastatin, propofol, TCA
- **Start low, go slow**- zahajování dávkou $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$, navyšování pomalu

- ovlivněna zvl. 1.fáze biotransformace(demethylační enzymy) – diazepam, amitriptylin
- Mírný pokles CYP 3A4
- 2. fáze biotransformace - téměř neovlivněna
- Senioři >85 let – ovlivněna glukuronidace



Farmakodynamické změny

- Zhoršení homeostatických mechanismů
 - termoregulace
 - oběhová reakce na ortostázu
 - integritu kognitivních funkcí
 - kontrolu posturálních reflexů
- Změna citlivosti a počtu receptorů
- Beersova kritéria 2012

Pravidlo start low, go slow (v intenzivní péči hlavně u léčiv ovlivňujících CNS)

Tab. 4 LÉČIVA, KTERÁ MOHOU NAVOZOVAT ZMATENOST, DELIRIA A POKLES KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ

léková skupina	léčiva schopná navodit zmatenost, demence a deliria u seniorů
psychofarmaka	tricyklická antidepresiva, lithium, neuroleptika, benzodiazepiny, barbituráty, chloralhydrát
antiparkinsonika	levodopa, carbidopa, amantadin
antiepileptika	phenytoin, carbamazepin, kyselina valproová
β-blokátory	metoprolol, timolol, atenolol
analgetika	opioidy, tramadol, indometacin
antihypertenziva	clonidin, reserpin, methyldopa, dihydralazin
další kardio- vaskulární léčiva	digoxin, atropin, nifedipin, furosemid
spasmolytika	scopolamin, papaverin a deriváty papaverinu, oxybutynin, propiverin, trospium
antihistaminika	dimetinden
H ₂ -blokátory	cimetidin, ranitidin
antibiotika	cefalosporiny (cefuroxim, cefalexin), gentamicin, fluorochinolony, metronidazol
další léčiva	theophyllin, metoclopramid, perorální antidiabetika, kortikosteroidy

upraveno podle [1,7] – Shetty a kol., 1999 a Topinková 2000

Benzodiazepiny

- FD - vyšší citlivost k sedativním účinkům
paradoxní reakce (riziko návyku, poruch kognice)
 - FK -kumulace v tukové tkáni
zvýšený distribuční objem →
snížená clearance → prodloužení T1/2,
 - Beersova kritéria 2012 – snaha se vyvarovat BDZ s dlouhým T1/2(diazepam, chlordiazepoxid) a vysokým dávkám BDZ s středně dlouhým či krátkým T1/2
 - Délka užití, co nejkratší.
- CAVE! Rebound fenomén** – nutno pomalu vysazovat
i.v. midazolam – iniciální dávka jen 0,5 – 1 mg
protažení intervalu k podání další dávky

Digoxin



FD změny

- ✓ Vyšší senzitivita myokardiální Na^+/K^+ pumpy k působení digoxinu

■ *FK změny*

- ✓ menší svalová hmota – V_d , u imobilních sval.hmota ještě klesá
nasycovací dávka – redukována o cca 20%

- ✓ snížená GF, tub. sekrece - eliminace

T1/2 může být prodloužen o 50% i více – riziko kumulace
stady state- často až 12 dní

udržovací dávka – s ohledem na clearance - TDM

- NÚ se odhadují kolem 20% (poruchy rytmu a vedení vzruchu
nauzea, zvracení, zmatenost..)

Zvýšená citlivost k NÚ (již při terapeutických hladinách)

dalš. rizikem: hypokalémie, hypomagnezémie, hypoxémie -
LI



Furosemid inj.

FK

- V_d u seniorů nezměněn
- Cl renální snížena
- $T_{1/2}$ prodloužen

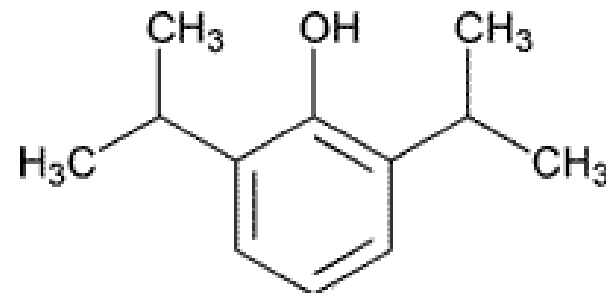
FD

- Snížený efekt - snížené tubulární sekreci u seniorů

Akutní stavy

- hypoalbuminémie
- snížením GFR

Propofol



Zvýšený efekt, riziko hypotenze (snížená citlivost baroreceptorů, přítomnost hypovolémie, komorové dysfunkce)

Iniciálně nižší V_d , následně pomalejší redistribuci

Iniciální dávka – redukce o 40 – 50% (1 mg/kg až 1,75 mg/kg), podávat bolus pomalu – přes 30s

Udržovací dávka (infuze) – redukce o 30 – 50%

Clearance – snižená

O 30% vyšší citlivost k účinku

$E_H > 0,7$



■ Opioidy:

Průměrně 2x účinnější - zvýšená senzitivita(FD)

Remifentanyl – i změny FK($\downarrow V_d \downarrow Cl$) – podávat 1/2 dávky bolusu.

Morphin - $\uparrow V_d, \downarrow Cl$ (i aktivního metabolitu - morphin 6- glukuronid)

cave: RI

■ Periferní myorelaxans

\downarrow Jaterní metabolismus, \downarrow clearance renální – prodloužení účinku (pancuronia, vecuronia, rocuronia)

Malý vliv věku na myorelaxans - atracurium, cisatracurium – eliminace esterová hydrolýza, hofmanova degradace

Upřednostnění krátkodobých derivátů

Prodloužený nástup účinku všech myorelaxans –

- ✓ prokrvení svalové tkáně
- ✓ \downarrow snížení srdečního výdeje



Table 3. Suggested regimen for the prescription of heparins in elderly patients with renal failure #.

Creatinine clearance (CrCl)	Prophylactic anticoagulation	Therapeutic anticoagulation
>50 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux • LMWH 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux • LMWH
30-50 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux without dose reduction • LMWH without dose reduction 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux for a limited duration of treatment (caution in case of prolonged treatment if CrCl is at the lower limit of the range because of the risk of accumulation) • LMWH without dose reduction, anti-Xa level after 3d or 4th dose, anti-Xa monitoring +/- dose reduction if tendency to accumulation. N.B. dose reduction can be considered if CrCl is at the lower limit
<30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> • UFH • LMWH with dose reduction (1/2 dose), anti-Xa level if prolonged treatment (to make sure there is no accumulation)* • Fondaparinux contra-indicated 	<ul style="list-style-type: none"> • UFH • UFH • LMWH with dose reduction (1/2 dose), anti-Xa level after the 2nd dose, and minimum twice weekly thereafter* • Fondaparinux contra-indicated



erbanova.sarka@nemocnicenachod.cz