

Obsah

Specifika farmakoterapie ve stáří..... 1

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ

Úvod

Celosvětově i v České republice stoupá průměrný věk populace - v roce 2001 činil podíl seniorů na celkové populaci v ČR asi 14 %, ale v roce 2050 by měl představovat téměř 29 % (ČSÚ). Současně roste i počet užívaných léků s věkem, a to o něco málo více u žen než u mužů. Český senior užívá denně průměrně 4 až 6 léků, hospitalizovaní senioři a nemocní v dlouhodobé péči samozřejmě více, a sice 5 až 8 druhů léčiv^{1/}.

S počtem užívaných léčiv logicky stoupá i riziko lékových interakcí (jak u starších, tak i u mladších pacientů). Jako hranice, kdy se razantně zvyšuje riziko nevhodné lékové interakce, se pokládá již užívání 4 léčiv současně^{2/}. Dle některých zdrojů je riziko interakce 7 % při užívání více než 6 léčiv, při užívání více než 10 léčiv je toto riziko již 15 %, a při užívání více než 15 léčiv je toto riziko dokonce přes 40 %^{3/}. Vyšší počet léčiv s sebou nese i vyšší riziko chyby v užívání. Postupem času navíc četnost polypragmatie v populaci stoupá^{4/}.

Polymorbidita spojená s vyšším věkem s sebou nese vyšší počet užívaných léčiv, avšak nemusí jít vždy nutně o polypragmatii. Starší nemocní jsou také citlivější k nežádoucím účinkům a tyto jsou u nich častější - a to až 2x v porovnání s pacienty pod 65 let^{5/}.

Ke změnám fyziologických funkcí a biochemických pochodů u starších nemocných samozřejmě dochází, nicméně v praxi není jednoduché odlišit, zda jde čistě o změny např. v aktivitě enzymů a transportérů, změny v receptorové denzitě, senzitivitě a signalizaci způsobené stárnutím, nebo souhrou těchto faktorů, nebo zda je změna účinku léčiv dána spíše přítomností komorbidit a polypragmatie. Sociální faktory, jako jsou osamělost, izolace, odloučení nebo nižší ekonomický status seniorů (tedy i nižší ochota a schopnost doplácat na léky), mohou také negativně ovlivnit compliance. Zhoršení kognitivních schopností, zraku a obratnosti pak může negativně postihnout schopnost zacházet správně s různými aplikačními pomůckami (např. inhalátory, automatickými dávkovači apod.), popř. správně aplikovat subkutánní injekce nebo ovlivnit schopnost přesně odměřit dávku léčiva. To vše může vyústit v selhání terapie, ale i v toxicitu léčiv.

Tento materiál se věnuje výhradně faktorům ovlivňujícím farmakokinetiku a farmakodynamiku, přestože i ostatní výše zmíněné faktory mohou zásadně ovlivnit celkový účinek léčiva, a je třeba brát tyto faktory při preskripci v potaz. Cílem zde tedy není sumarizovat nebo tabelárně předkládat seznamy léčiv nevhodných v seniu; tato léčiva lze snadno dohledat v níže citovaných doporučeních. Cílem je spíše snaha shrnout obecné změny ve farmakokinetice i farmakodynamice, ke kterým ve stáří dochází, a které přispívají k odlišné reaktivitě na farmakoterapii.

Faktory ovlivňující odpověď na podání léčiva a jeho bezpečnost s ohledem na věk^{6/}:

- věkem podmíněné fyziologické změny orgánových funkcí
 - důsledky pro farmakokinetiku
 - důsledky pro farmakodynamiku
- polymorbidita, atypické projevy onemocnění
- polypragmatie, „preskripční kaskáda“
- omezená soběstačnost (pokles kognice, zhoršená pohyblivost a obratnost, poruchy zraku)
- sociální faktory (osamělost, odloučení, ekonomické aspekty)
- nižší compliance

Problematické preskripce u starších nemocných se věnuje hned několik iniciativ. Beers list^{7-9/} byl první - jedná se o konsenzuální seznam potenciálně nevhodných léků (Potentially Inappropriate Medication, PIM, později definovaný i v rámci mnohých jiných iniciativ) pro starší pacienty. Byl poprvé publikován Markem H. Beersem v roce 1991. Hlavním cílem bylo eliminovat nebo minimalizovat nežádoucí účinky léků u seniorů. Tento seznam tedy upozorňoval na nevhodná léčiva, nicméně v původní podobě nenabízel vhodnější alternativy. Nyní je spravován American Geriatrics Society a poslední aktualizace proběhla koncem roku 2019. Následovala mnohá další kritéria a vodítka pro předepisování léčiv ve stáří, nicméně každá vodítka mají své výhody a nevýhody, které jsou pěkně shrnuty v některých přehledových článcích^{10/}. Jako příklad lze uvést např. Improved Prescribing in the Elderly Tool (IPET)^{11/}, který byl vyvinut Kanadským odborným panelem v roce 2000; ovšem ani tento neřeší nedostatečné předepisování (underprescribing) a tento nástroj nebyl prospektivně sledován v rámci randomizovaných kontrolovaných studií, zda se jedná o efektivní intervenci k optimalizaci předepisování.

Další podobnou iniciativou je STOPP-START. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) zahrnují léčiva nevhodná v seniu (což odpovídá PIMs), ale zároveň START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment criteria) obsahuje i seznam léčiv, která by v dané klinické situaci měla být použita. Na rozdíl od Beersových kritérií zohledňují nevhodnost léčiv při současném posouzení chronických onemocnění pacienta^{12,13/}.

Dalším je EURO-FORTA^{14/} (Fit FOR The Aged, původně FORTa, z roku 2012), která kategorizuje léčiva do čtyř skupin: A - nepostradatelná, jednoznačný benefit, B - výhodná, s omezeným rozsahem účinku a/nebo s ohledem na bezpečnost, C - sporná - s pochybným profilem účinnosti/bezpečnosti u starších osob, kterým je třeba se vyhnout nebo je třeba je vnechat v případě, že je přítomno příliš mnoho léků, chybí jim výhody nebo se objeví nežádoucí účinky; prozkoumat alternativy, D - zásadně nepoužívat, hledat jinou alternativu.

Změny farmakokinetiky ve stáří

Absorpce

Ve stáří dochází k řadě fyziologických změn, z nichž některé mohou ovlivnit farmakokinetické děje, a tím potažmo i účinek léčiv. Absorpce některých léčiv začíná již v dutině ústní a například snížené množství slin u seniorů může ovlivnit solubilizaci lékové formy. Dilatace jícnu, relaxace dolního sfinkteru jícnu, neefektivní kontrakce (nevypužují sousto distálně) mohou zkomplikovat polykání tablet a podobně jako dilatace jícnu vést k nevolnosti až emezi, a tím snížené absorpci léčiv. Seniori mají také sníženou tvorbu žaludeční kyseliny až o 35 % v porovnání s mladými dospělými, a tím pádem vyšší pH a prodloužené vyprazdňování žaludku^{15,16,17/}.

Tyto změny jsou však svou intenzitou menší než změny navozené farmakologicky^{18/} – ať už se jedná o zvýšení pH (antacida, inhibitory protonové pumpy, anticholinergika) nebo zpomalení peristaltiky (anticholinergika, opioidy, konopí). Zvýšené pH v žaludku snižuje logicky absorpci léčiv kyselého povahy, na druhou stranu může zvýšit absorpci léčiv zásaditých, jako je methyldopa, deriváty amfetaminů nebo celá řada alkaloidů^{19/}.

U starších osob také klesá až o 50 % prokrvení splanchniku, na čemž se podílí snížený srdeční výdej. Ve stáří také dochází ke zpomalení motility gastrointestinálního traktu (GIT) a k prodloužení doby vyprazdňování žaludku. Sliznice obecně podléhá změnám – v průběhu celého GIT dochází k atrofii slizničního povrchu, poklesu perfuze, úbytku Peyerových plaků, fibrotizaci, proliferaci amylové tkáně, atrofii střevních žláz, častěji také vznikají depozita amyloidu v submukóze. V důsledku výše uvedeného se snižuje absorpční plocha pro pasivní transport léčiv a klesá i počet přenašečů pro aktivní transport^{15/}.

Na druhou stranu ve stáří klesá intenzita presystémové eliminace vlivem snížené metabolické aktivity intestinálních a jaterních biotransformačních enzymů^{20,21/}, a tím dochází ke zvýšení biologické dostupnosti u řady léčiv.

Distribuce

Podstatný vliv na distribuci mají jednak změny složení tělních tektin, zastoupení proteinů, ale také aktivita některých transportérů a změny v aktivitě některých regulačních a homeostatických mechanismů^{20/}. Jak již bylo zmíněno, pokles minutového srdečního výdeje u starších pacientů se projeví zhoršenou perfuzí, a tím pádem dochází k distribuci a redistribuci léčiv pomaleji, než je tomu u mladých dospělých^{18,20/}. Podobný vliv má i nárůst periferní rezistence, ke které dochází jednak změnami pružnosti cévní stěny, a dlema také vlivem kompenzatorního zvýšení tonu sympatiky v důsledku sníženého srdečního výdeje. Jako jedna z nejpodstatnějších změn, která se promítne do změn v distribuci léčiv, je snížení množství vody v těle o přibližně 10 až 15 %, a naopak podstatný vzestup podílu tělesného tuku. U žen tak dochází mezi 15. a 65. rokem věku k vzestupu podílu tělesného tuku z 33 % na 48 %, u mužů z 18 % na 36 %^{20/}. V důsledku toho je nižší obsah tzv. lean body mass (beztuková tělesná hmotnost), v důsledku čehož dochází k vzestupu koncentrací hydrosolubních léčiv, naopak může dojít k redistribuci, a tudíž k poklesu koncentrace (především C_{max}) lipofilních léčiv (amiodaron, cyklosporin, hydroxychlorochin). Dále dochází u většiny starších lidí k poklesu plazmatického albuminu, na čemž se podílí jednak vliv výživy, jednak relativně menší fyzická aktivita seniorů. Naopak stoupá podíl gammaglobulinu i alfa1-kyselého glykoproteinu. Podstatný je především pokles albuminu, a tím úbytek vazebných míst léčiv povahy slabých kyselin (např. warfarin, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy, peniciliny) a spíše lipofilních léčiv (cyklosporin A, acitretin). Na albumin se ovšem vážou i některé bazické látky (benzodiazepiny) i neutrální léčiva a anionty. Literární údaje o vzestupu α1-kyselého glykoproteinu

ve stáří se různí, udává se nejen jeho vzestup (z 0,6 na 0,7 g/l), ale také žádné změny. Jisté však je, že dochází k jeho vzestupu u různých typů onemocnění (až na hodnoty okolo 1,5 g/l) – největší vzestup je u infekčních onemocnění nebo nádorového bujení; jedná se totiž o protein akutní fáze^{22,23/}. Případné změny v koncentraci plazmatického α1-kyselého glykoproteinu ovlivní vazbu především léčiva povahy slabých bazí (kationty), jako jsou např. chlorpromazin, verapamil, dipyridamol, vinkristin, tricyklická antidepresiva, imatinib, β-blokátory, digoxin nebo primachin.

Nicméně jiné fyziologické změny, jako je snížení renální funkce, nárůst tukové hmoty, zpomalení jaterní eliminace a snížený srdeční výdej, obecně způsobují klinicky významnější změny v distribuci léčiv než změny navozené odlišnostmi vazby na plazmatické proteiny^{24/}. Mimo jiné proto se například při potřebě rychlé digitalizace (nutnosti podat nárazovou dávku digoxinu) má tato dávka odvozovat od lean body mass (která je nižší v porovnání s mladými)^{25/}. Změny distribučního objemu (V_d) v důsledku ovlivní i clearance – zvýšení V_d prodlouží i eliminaci léčiv.

Biotransformace

To, že u starších nemocných dochází ke zpomalení metabolismu léčiv, je všeobecně známý fakt. K tomuto zpomalení však nedochází u všech léčiv nebo alespoň nikoli ve stejné míře.

Příčiny můžeme hledat v atrofii jaterní tkáně, snížené jaterní perfuzi, a pak také v poklesu metabolické aktivity některých enzymů, zejména různých forem cytochromu P450 a po 8. deцениu také glukuronidáz. Pokles celkového objemu a hmotnosti jater je patrný právě u osob nad 65 let věku, do té doby nedochází k podstatným změnám. Poté však klesá hmotnost jater každý rok o 0,3 až 1,5 %^{20/}.

Ve věku 65 let je snížení krevního toku přibližně 40%^{18/}; snížená perfuze včetně v. portae se projeví více u léčiv s vysokým extrakčním poměrem/významným first pass efektem (betablokátory, statiny, benzodiazepiny, kalciové blokátory, opioidy). Extrakce těchto léčiv z krve bude tedy nižší a s ohledem na nižší hladinu albuminu také volná frakce vyšší. U některých léčiv a citlivějších jedinců může dojít k pocitu nárazového, silnějšího účinku, zvláště v období prvotního nasazování léčiva do terapie.

Na aktivitu enzymů CYP má také vliv vzestup hladiny prozánětlivých cytokinů, jejichž hladiny jsou ve stáří častěji zvýšené. Ke zpomalení biotransformace dochází u benzodiazepinů, barbituratů, některých tricyklických antidepresiv, antagonistů kalciových kanálů, betablokátorů, theofylinu, cyklosporinu^{1,26/}.

Co se týče změn týkajících se jednotlivých enzymů CYP, většina publikovaných studií je preklinická; efekt byl sledován nejčastěji na potkanech. Zatímco množství některých izoform, jako jsou CYP1A2 a CYP2C, zůstává v průběhu stárnutí víceméně stálé, množství celkového P450, stejně jako CYP2E1 a CYP3A, je ve vyšším věku sníženo^{25/}. Důležitější z hlediska praxe je však metabolická aktivita – ta je (měřeno ne vždy zcela selektivními substráty jednotlivých forem CYP) snížena v případě CYP1A2 a CYP2C19, snížena nebo nezměněna v případě CYP2C9, CYP3A4 a CYP2A a nezměněna v případě CYP2D6^{18,25/}.

Mezi léčiva, u kterých prokazatelně dochází ke zpomalení biotransformace, patří především substráty CYP1A2 (theofylin, ropinrol, R-warfarin) a CYP3A4 (alprazolam, amiodaron, amitriptylin, amlodipin, cyklosporin, diazepam, diltiazem, felodipin, granisetron, chinidin, imipramin*, karbamazepin, klaritromycin, lidokain, midazolam, nifedipin, paroxetin, pethidin*, propranolol, R-warfarin, trazodon, triazolam, verapamil*, zolpidem)^{1,18,27/}. Naopak substráty CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19 se u starších nemocných

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ

metabolizují nezměněnou rychlostí. Výjimkami jsou indometacin, naproxen, S-warfarin (substráty CYP2C9), imipramin* a omeprazol (CYP2C19), propranolol*, amitriptylin* a trazodon (CYP2D6). U léčiv označených hvězdičkou je však zpomalení metabolismu nejspíše z větší části vlivem snížené jaterní perfuze^{1,18,27}.

Inducibilita enzymů CYP může být s věkem také snížena, nicméně data nejsou zcela konzistentní²⁵. Podobně i aktivita NADPH reduk-tázy je s rostoucím věkem také nižší.

Na druhou stranu v případě proléčiv může dojít k opačnému fenoménu, kdy vlivem sníženého first pass efektu nedochází k dostatečné bioaktivaci léčiva. Příkladem jsou inhibitory ACE (perindopril, enalapril)^{27,28}.

Pokles aktivity konjugčních enzymů nebývá tak výrazný jako u enzymů fáze I a pokud k poklesu dochází, tak až u velmi starých osob (po 8. deceniu). Proto je v některých případech na místě nahradit léčiva intenzivně metabolizovaná enzymy CYP jinou alternativou, která prochází pouze II. fází biotransformace, např. oxazepam namísto diazepamu nebo alprazolamu. Přestože např. glutathion-transferáza je ve stáří podobně aktivní jako u mladých, tak nedostatek substrátu glutathionu může konjugaci zpomalit. K tomuto nedostatku nicméně může docházet z nutričních důvodů nejen u starých osob^{29,30}.

Exkrece

Patrně nejvíce je známo o poklesu rychlosti eliminace renálně eliminovaných léčiv. Snížení renálních funkcí u starších osob, zvláště pokles glomerulární filtrace, ovlivňuje clearance mnoha léčiv, především (ale nejen) těch, která nejsou metabolizována a vylučují se v nezměněné formě. Největší klinický dopad má toto snížení u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Mezi 20. a 80. rokem věku dochází k poklesu celkového objemu ledvin až o 20 %, ke ztrátě až 35 % funkčních glomerulů a 30% poklesu počtu nefronů. Dohromady

s poklesem renální perfuze to znamená pokles glomerulární filtrace asi o 0,5 až 1 ml/min, a tak u osob nad 85 let je přibližně poloviční renální eliminační schopnost ledvin ve srovnání s mladými dospělými²⁰. Ke změnám dochází jak u léčiv vylučovaných tubulární sekrecí (betalaktamy), tak i glomerulární filtrací (aminoglykosidy). Dalšími léčivy, která se vylučují renálně jako parentní molekuly, jsou některá diuretika, nesteroidní antiflogistika, digoxin, hydrofilní antibiotika (aminoglykosidy, vankomycin), hydrofilnější beta blokátory nebo lithium²⁷. Ke zpomalení eliminace dochází i u antivirotik (aciklovir, ganciklovir, famciklovir), chinolonů (ciprofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin), inhibitorů ACE (enalapril, kaptopril, chinapril, ramipril), ale i dalších léčiv (amilorid, baklofen, flukonazol, pamidronát)^{1,18,27}.

Expres P-glykoproteinu (P-gp) na hematoencefalické bariéře se s věkem snižuje, nicméně neznamená to nutně, že tomu tak je i na jiných místech organismu³¹. Není tedy známo, že by exprese P-gp byla příčinou změn v rychlosti vylučování léčiv v seniu.

Účinky věku na exkreci žlučí nebyly doposud prozkoumány tak podrobně jako změny renálních eliminačních mechanismů, navíc spíše opět na zvířecích modelech, jejichž výsledky nemůžeme přímo extrapolovat na člověka. U potkanů se exprese P-glykoproteinu s věkem v lymfocytech a játrech zvyšuje, naopak v ledvinách snižuje, ve střevě a na hematoencefalické bariéře se nemění³². Nicméně hlodavci obecně nejsou ideální model pro výzkum vlivu stárnutí na farmakokinetiku, nehledě na odlišnosti lidských a potkaních/myších proteinů rodiny ABC.

Především z důvodu poklesu jaterních funkcí, stejně jako poklesu perfuze splanchniku u starších lidí, je pravděpodobné, že se biliární clearance s věkem rovněž snižuje. V tabulce 2 jsou uvedena léčiva, u nichž nebyly pozorovány prokazatelné změny v rychlosti eliminace. Výčet je ilustrativní; u některých léčiv jsou v literatuře k nalezení i protichůdné informace.

Tabulka 1. Přehled nejvýznamnějších změn ve farmakokinetice léčiv u starších nemocných^{1,18,20,27}

	Důsledek	Nejvíce ovlivněná farmakokinetická fáze
Snížená produkce HCl, Snížená perfuze GIT i periferie Zpomalení peristaltiky	prodloužení Tmax, zpomalení nástupu účinku (především slabé kyseliny)	Absorpce
Slizniční atrofie, snížená plocha Peyerových plaků	zpomalení a snížení absorpce, opožděný nástup účinku	
Snížení Lean body mass (zvýšení zastoupení tuku na úkor vody)	kumulace lipofilních léčiv, zvýšení koncentrace hydrofilních léčiv	Distribuce
Hypoalbuminémie, relativní vzestup α 1-kyselého glykoproteinu	zvýšení volné frakce léčiv vázaných extenzivně na albumin, vyšší dostupnost léčiv pro CNS	
Snížená jaterní perfuze (až o 40 %)	zvýšení biologické dostupnosti (snížení first pass efektu), zvýšení plazmatické koncentrace, prodloužení T1/2, vyšší riziko nežádoucích účinků (NÚ), toxicity, interakcí	Absorpce, biotransformace
Atrofie jaterní tkáně (-25 až -35 %), snížená metabolická aktivita enzymů CYP (individuálně, jen některé CYP)		
Snížená kapacita konjugace (po 8. deceniu)		Biotransformace, exkrece
Pokles eGFR, zpomalení tubulární sekrece, snížená renální perfuze	vyšší riziko NÚ, toxicity, interakcí (léčiva eliminovaná především renálně, bez biotransformace)	Exkrece
Snížená aktivita P-gp	Prodloužení T1/2, vyšší riziko NÚ, toxicity, interakcí	Biotransformace, exkrece

Tabulka 2. Příklady léčiv s nezměněnou rychlostí eliminace ve stáří^{1,18,20,27/}

CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	GSH-transferáza	GLcA-transferáza	NAT
Celecoxib	fluoxetin	alfentanil	paracetamol	k. (acetyl)salicylová**	izoniazid
Diklofenak	nortryptilin	sertralin			
Citalopram	propranolol*				
Irbesartan	risperidon				
Fenytoin	venlafaxin				

GSH-transferáza – glutathiontransferáza
GLcA-transferáza – glukuronyltransferáza
NAT – N-acetyltransferáza

* metabolismus propranololu cestou CYP2D6 je nezměněn, nicméně snížená perfuze jater i ledvin se ve výsledku v celkové rychlosti eliminace projeví

** glukuronidaci podléhá metabolit acetylsalicylové kyseliny, tedy kyselina salicylová

Literatura

- Červený R, Topinková E. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. In: Býma S, Fialová D, Jurašková B, Matějovská-Kubešová H, eds: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2014:1-32.
- Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(3):197-202.
- May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22(3):322-328.
- Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185-1196.
- Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.
- Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In: Schmadler KE, ed: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2021.
- Swagerty D, Brickley R, Association AMD, Pharmacists ASoc. American Medical Directors Association and American Society of Consultant Pharmacists joint position statement on the Beers List of Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2005;6(1):80-86.
- Cateau D, Bugnon O, Niquille A. Evolution of potentially inappropriate medication use in nursing homes: Retrospective analysis of drug consumption data. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(4):701-706.
- Panel BtAGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria* for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694.
- O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):437-452.
- Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(6):617-626.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
- Topinková E, Mádllová P, Fialová D, Klán J. [New evidence-based criteria for evaluating the appropriateness of drug regimen in seniors. Criteria STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment)]. *Vnitř Lek.* 2008;54(12):1161-1169.
- Pazan F, Weiss C, Wehling M, FORTA. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging.* 2018;35(1):61-71.

- D'Souza AL. Ageing and the gut. *Postgrad Med J.* 2007;83(975):44-53.
- Evans MA, Triggs EJ, Cheung M, Broe GA, Creasey H. Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. *J Am Geriatr Soc.* 1981;29(5):201-205.
- Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric Emptying in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(3):339-353.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843-853.
- Merfeld AE, Mlodozienec AR, Cortese MA, Rhodes JB, Dressman JB, Admidon GL. The effect of pH and concentration on alpha-methyl dopa absorption in man. *J Pharm Pharmacol.* 1986;38(11):815-822.
- Olguín HJ, Medina RA, Asseff IL. The influence of oldness on pharmacokinetics and drug disposition. In: Juárez OH, Lares AI, eds. *Optimization of Drug Prescribing in Elderly.* Nova Science Publishers, Inc; 2016:109-124.
- Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly: increased oral bioavailability and reduced renal clearance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8(6):515-520.
- Paxton JW, Briant RH. Alpha 1-acid glycoprotein concentrations and propranolol binding in elderly patients with acute illness. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18(5):806-810.
- Veering BT, Burm AG, Souverein JH, Serree JM, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29(2):201-206.
- Grandison MK, Boudoin FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(3):271-290.
- Wauthier V, Verbeeck RK, Calderon PB. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem.* 2007;14(7):745-757.
- Dostálek M, Juřica J, Janoščíková E, Pistorčáková J. *Farmakokinetika. Vol 1:* Grada; 2006.
- 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.
- Todd PA, Fitton A. Perindopril. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs.* 1991;42(1):90-114.
- Lang CA, Naryshkin S, Schneider DL, Mills BJ, Lindeman RD. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J Lab Clin Med.* 1992;120(5):720-725.
- Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(1):61-66.
- Chiu C, Miller MC, Monahan R, Osgood DP, Stopa EG, Silverberg GD. P-glycoprotein expression and amyloid accumulation in human aging and Alzheimer's disease: preliminary observations. *Neurobiol Aging.* 2015;36(9):2475-2482.
- Warrington J, Greenblatt D, von Moltke L. The effect of age on P-glycoprotein expression and function in the Fischer-344 rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004;309(2):730-736.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

