

Špecifiká liečby cytostatikami u geriatrických pacientov

Characteristics of cytostatic therapy in geriatric patients

Oláh P., Rejleková K.

II. onkologická klinika LFUK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Chemoterapia je jednou z kľúčových terapeutických modalít v liečbe nádorových ochorení. Hoci predstavuje účinný nástroj v liečbe týchto ochorení, súčasne je liečbou toxickou, ktorá so sebou prináša množstvo nežiaducich účinkov najmä u pacientov fragilných, akými sú mnohí pacienti v geriatrickom veku. Jednou z príčin nepriaznivej prognózy starších pacientov s nádorovými ochoreniami, sú nežiaduce následky cytostatickej liečby, ktoré vedú nevyhnutne k oddialeniu podania terapie, redukcii dávok protinádorovej liečby alebo až k predčasnému ukončeniu terapie. Vyššia náchylnosť geriatrických pacientov na toxické účinky chemoterapie vyplýva z ich osobitných charakteristík. Alterácia farmakokinetiky protinádorových liečiv v staršom veku je jedným z hlavných mechanizmov toxicity chemoterapie u týchto pacientov. Prítomnosť komorbidít rovnako zvyšuje riziko nežiaducich účinkov a zhoršuje toleranciu organizmu na liečbu. Dôsledkom môže byť zvýšená náchylnosť na orgánovo špecifickú toxicitu cytostatík. V súvislosti s komorbiditami sa stretávame u starších pacientov často s polyfarmáciou, ktorá predstavuje ďalší rizikový faktor chemotoxicity. Dôvodom je vyššia pravdepodobnosť liekových interakcií na farmakodynamickej a farmakokinetickej úrovni. Identifikácia rizikových pacientov pomocou komplexného geriatrického hodnotenia a skórovacích systémov umožňuje objektivizovať riziká podávanej chemoterapie s možnosťou individualizovania terapie a minimalizovaním rizika toxicity. **Cieľ:** Článok sa zaoberá rozborom jednotlivých mechanizmov toxicity chemoterapie u starších pacientov, resp. faktormi, ktoré prispievajú k ich zraniteľnosti, ako aj možnosťami bezpečného podávania cytostatík so zachovaním ich terapeutického účinnosti v tejto populácii pacientov.

Kľúčové slová

sénium – malignita – chemoterapia

Summary

Background: Chemotherapy is a key therapeutic modality in the treatment of malignant diseases. While it represents an effective tool in managing these conditions, it is simultaneously a toxic treatment associated with numerous adverse effects, particularly in fragile patients, such as the elderly. Adverse effects of cytotoxic therapy are among the key factors contributing to the poor prognosis of older cancer patients, often resulting in treatment delays, dose reductions, or even premature termination of therapy. The increased susceptibility of geriatric patients to the toxic effects of chemotherapy arises from their unique characteristics. Alterations in the pharmacokinetics of anticancer drugs in elderly patients represent one of the main mechanisms of chemotherapy toxicity in this patient population. The presence of comorbidities further elevates the risk of adverse effects and diminishes the body's tolerance to treatment. As a consequence, there may be an increased vulnerability to organ-specific toxicity of cytotoxic agents. Due to the presence of multiple comorbidities, older patients are often exposed to polypharmacy, which represents an additional risk factor for chemotoxicity due to the increased likelihood of drug interactions at both the pharmacodynamic and pharmacokinetic levels. Identifying at-risk patients through the application of comprehensive geriatric assessment and scoring tools provides an approach to evaluating chemotherapy-related risks, thereby supporting the personalization of treatment and the reduction of toxicity. **Aim:** The article provides an analysis of the various mechanisms of chemotherapy toxicity in elderly patients, the factors contributing to their vulnerability, as well as the possibilities for safely administering cytotoxic agents while preserving their therapeutic efficacy in this patient population.

Key words

elderly – malignancy – chemotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Patrik Oláh

II. onkologická klinika LFUK a NOÚ
Klenová 1

833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: patrik.olah@nou.sk

Obdržané/Submitted: 25. 6. 2025

Prijaté/Accepted: 29. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025368

Úvod

Incidencia a mortalita zhubných nádorov na Slovensku zostáva aj v súčasnosti vysoká, pričom predstavuje populácia osôb vo veku ≥ 65 rokov majoritný podiel prípadov i úmrtí. Napriek istým pozitívnym trendom pri niektorých nádoroch, napr. v podobe poklesu vekovo-štandardizovanej miery incidence a mortality malígnych nádorov prostaty

u mužov, pretrvávajú nepriaznivý vývoj pri iných nádoroch, kedy bol zaznamenaný rast incidence i mortality nádorov priedušiek a pľúc u pacientov v seniorskom veku. Tieto zistenia zdôrazňujú potrebu posilnenia primárnej prevencie a zlepšenia účasti na skriningových programoch, ktoré sú predpokladom na zvládnutie rastúcej onkologickej záťaže v starnúcej populácii [1].

Starostlivosť o týchto pacientov si však vyžaduje aj určitú mieru individualizácie onkologickej liečby [1]. Onkologickí pacienti v staršom veku predstavujú skupinu ľudí náchylnejších na toxické účinky chemoterapie. Vysoké riziko toxicity býva pritom výsledkom komplexného pôsobenia viacerých faktorov, ktorých existencia je častým nálezom vo vyššom veku (obr. 1) [2]. Ich identifikácia



Obr. 1. Rizikové faktory a dopad toxicity chemoterapie v staršom veku (upravené podľa [2]).

je predpokladom individualizácie podávanej liečby pacientom s cieľom znížiť riziko výskytu komplikácií spojených s protinádorovou liečbou [3].

Komplikácie spojené s protinádorovou liečbou môžu prispievať k nepriaznivej prognóze nádorových ochorení, a to viacerými spôsobmi. Okrem priameho efektu v podobe možného trvalého poškodenia funkčnosti orgánov (napr. zlyhania obličiek) a v prípade vážnych nežiaducich účinkov aj spôsobenia smrti, môže predstavovať chemotoxicita podávanej liečby príčinu odkladu terapie, redukcie dávky alebo ukončenia liečby. Taktiež býva dôvodom k častejším hospitalizáciám a vzniku post hospitalizačného syndrómu, kedy sú pacienti viac náchylní k rozvoju nových zdravotných problémov [2].

Farmakokinetika protinádorových liečiv v staršom veku

Starnutie predstavuje značne individuálny proces, priebeh ktorého je zložitý predpovedať. Toxicita liečby v staršom veku pritom môže byť výsledkom zúženého terapeutického okna zapríčineného farmakokinetickými a farmakodynamickými odchýlkami podávaných liečiv, ako aj fyziologickými zmenami modifikujúcimi toleranciu tkanív [3].

Rozloženie liečiv, vrátane protinádorových farmakoterapeutík, v organizme za určitý časový úsek popisujú farmakokinetické parametre, ktorými sú absorpcia, distribúcia, metabolizácia a exkrécia. Uvedené parametre pre jednotlivé liečivá však podliehajú určitému stupňu variability medzi pacientmi, ktoré sú dané aj procesom starnutia. Dôsledkom sú odlišnosti v systémovej expozícii daných liečiv, a to aj za predpokladu použitia rovnakej dávky prepočítanej na povrch tela [4]. Dôsledkom zmien farmakokinetických vlastností protinádorových liečiv je následne zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov, ktoré je až 3–10 násobne vyššie u pacientov v staršom veku v porovnaní s mladšími jedincami [3].

Absorpcia

Prietok krvi v splanchnickej oblasti, ako aj gastrointestinálna motilita a sekrečná aktivita žliaz podliehajú so stúpajúcim vekom zmenám v podobe ich reduk-

cie. Súčasne dochádza aj k atrofii slizníc, čím sa znižuje plocha črevného lúmenu potrebná pre absorpciu liečiv, akými sú perorálne podávané cytostatiká (napr. metotrexát) [4,5]. Klinická relevancia uvedených skutočností zostáva však otázná vzhľadom na relatívne malé množstvo protinádorových liečiv, ktoré sú zmenami v rozsahu absorpcie ovplyvnené. Zvyšujúca sa tendencia používania perorálne podávaných cytostatík u starších pacientov by však mohla predstavovať potrebnú vyššiu dostupnosť klinických dát o vplyve zmien v gastrointestinálnej fyziológii na ich absorpciu [6]. Taktiež možno pozorovať vekom podmienené zmeny pH žalúdka s variabilným vplyvom na absorpciu protinádorových liečiv, kedy naopak možno očakávať zvýšenie absorpcie inhibítorov tyrozínkináz, ale napríklad aj kapecitabínu so zvýšením pH žalúdka [7].

Distribúcia

Jedným z faktorov ovplyvňujúcich toxicitu cytostatík je ich distribučný objem, ktorý závisí od objemu telovej vody a percenta tukového tkaniva organizmu [3]. Vo všeobecnosti dochádza v staršom veku k zvýšeniu podielu tukového tkaniva na úkor celkového objemu telovej vody a svalovej hmoty, ktoré sú redukované [8]. Zníženie množstva intracelulárnej vody vedie k zmenšeniu distribučného objemu liečiv rozpustných vo vode, zatiaľ čo dochádza k relatívnemu zvýšeniu distribúcie lipofilných liečiv [3,6]. Výsledkom môže byť predĺženie polčasu hydrofilných liečiv u starších pacientov v porovnaní s mladšími, pričom by uvedené tvrdenie čiastočne vysvetľovalo vyššie riziko kardiotoxicity doxorubicínu, distribučný objem ktorého sa znižuje u pacientov v pokročilom veku [3,6,7].

Distribučný objem protinádorových liečiv je ovplyvnený aj plazmatickou hladinou albumínu, kedy sa jej zníženie môže odraziť vo zvýšení voľnej frakcie liečiv, akými sú napr. cisplatina, etopozid, metotrexát, melfalan či taxány [3]. Aj napriek tomu, že hypoalbuminémia nie je priamym dôsledkom starnutia, na čo poukazujú hladiny albumínu v jeho fyziologickom rozhraní u zdravých seniorov, býva hypoalbuminémia relatívne

častým laboratórnym nálezom u onkologických pacientov. Jej pozadie možno hľadať predovšetkým v nutričnom stave ľudí v staršom veku, resp. v chronickej malnutrícii, ktorá je dôsledkom reducie prívodu bielkovín v strave [9]. V prípade metotrexátu bol u hematoonkologických pacientov s hypoalbuminemiou zaznamenaný podstatne dlhší klírens uvedeného cytostatika v porovnaní s pacientmi s normálnym sérovým albumínom. U spomenutých pacientov bola tiež zaznamenaná výrazne dlhšia doba hospitalizácie a zvýšená hladina bilirubínu avšak bez výrazných rozdielov vo výskyte toxických prejavov liečby metotrexátom [10].

Vzhľadom na to, že k transportu vybraných cytostatík, menovite etopozidu, taxánov a antracyklínov, dochádza aj po ich väzbe na erytrocyty, predstavuje anémia ďalší faktor modifikujúci distribučný objem uvedených liečiv. Úprava anémie je teda vyžadovaným terapeutickým zásahom pred zahájením liečby danými cytostatikami predovšetkým u starších pacientov [3].

Eliminácia

Hepatálna eliminácia

Za elimináciu liečiv zodpovedajú pečeň a obličky. Jednou zo zmien, ktorá je charakteristická pre vyšší vek je redukovaný prietok krvi pečeňou, ktorý má za následok zníženie eliminácie liečiv, ktorých odstraňovanie z organizmu je primárne viazané na hepatálnu cirkuláciu. Vzhľadom na to, že pečeň je ústredným orgánom metabolizmu liečiv, nielen cytostatík, možno predpokladať, že u starších pacientov s komorbiditami, ktorí sú liečení mnohými farmakoterapeutikami z rôznych indikácií, a teda častou polyfarmáciou sa stretneme častejšie s liekovými interakciami [3]. Dôsledkom interakcií liečiv predovšetkým metabolizovaných systémom CYP450 (cytochróm P450), najmä CYP3A4 (napr. taxány, cyklofosamid, vinkristín, vinblastín), môže byť alterácia ich účinnosti, resp. navýšenie ich toxicity [3,6]. Hepatálna dysfunkcia u starších pacientov, ktorým sú podávané uvedené cytostatiká si väčšinou vyžaduje úpravu (redukciu) ich dávky [11]. Hepatálna cesta eliminácie liečiv, resp. ich metabolitov z organizmu,

vrátane antracyklínov, v konečnom kroku spočíva v biliárnej exkrécii, ktorá sa však zdá byť ovplyvnená priamo procesom starnutia len minimálne [6].

Renálna exkrécia

V staršom veku dochádza tiež k redukcii renálnych funkcií, podkladom ktorých je pokles prietoku krvi obličkami a glomerulárnej filtrácie [3]. Význam uvedenej skutočnosti u geriatrických pacientov sa odráža na náleze zvýšenej pravdepodobnosti toxicity v súvislosti s chemoterapiou o 12 % na každých 10 ml/min zníženia klírensu kreatinínu, a to nezávisle od použitia cytostatík vyžadujúcich, resp. nevyžadujúcich si úpravu dávkovania v súvislosti so zníženými renálnymi funkciami [12]. Klírens kreatinínu u pacientov v staršom veku na určenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, vypočítaný napríklad podľa Cockcroft-Gaulta, je pritom vhodnejším prediktorom renálnych funkcií u týchto pacientov ako jednoduché stanovenie sérového kreatinínu [5,12]. Sérová koncentrácia kreatinínu sa totiž odvíja aj od hmotnosti kostrového svalstva, pričom u starších pacientov je zaznamenaný jej pokles o približne 1 % ročne so stúpajúcim vekom [5].

Pokles obličkových funkcií u starších pacientov sa spája so zvýšeným rizikom toxicity prednostne renálne vylučovaných cytostatík, resp. ich metabolitov, predovšetkým platinových derivátov, alkylačných látok, kapecitabínu, purínových analógov, antimetabolitov, kamptotecínov či etopozidu. Pri uvedených cytostatík môže byť táto skutočnosť dôvodom na úpravu dávky, resp. i kontraindikáciou ich podania [11]. Porucha funkcie obličiek, ale aj znížená schopnosť vychytávania voľných radikálov a súčasné zníženie funkčných rezerv pľúc predstavujú tiež rizikové faktory pľúcnej toxicity bleomycínu u geriatrických pacientov [13].

Komorbidity a špecifiká toxicity chemoterapie v staršom veku

So stúpajúcim vekom platí, že určité tkanivá, akými sú kostná dreň, sliznice, myokard či tkanivo nervového systému, sa vyznačujú zvýšenou citlivosťou na účinky chemoterapie [3]. Súčasne starší

pacienti majú mnohé ďalšie pridružené ochorenia, pravdepodobnosť ktorých s vekom prudko narastá [6]. Postihnuté môžu byť pritom viaceré orgány, resp. orgánové systémy, najčastejšie sa stretávame s ochoreniami obličiek, srdca, pľúc, latentnými infekciami či so zníženou funkciou kostnej drene a z toho resultujúcim zníženým počtom krviniek v periférnej krvi. U onkologických pacientov v staršom veku sú komorbidity spojené s nepriaznivou prognózou základného ochorenia z dôvodu obmedzených terapeutických možností, s nepriaznivým vplyvom na toleranciu a zvýšeným rizikom toxicity protinádorovej liečby [5,6]. Vysoká prevalencia diabetu, dyslipidémie, hypertenzie a ischemickej choroby srdca v tejto skupine pacientov sa tak tiež považuje za problematickú vzhľadom na to, že býva častou príčinou polyfarmácie [5].

Aj keď jedným z najčastejších akútnych nežiaducich účinkov chemoterapie je nauzea a vracanie, paradoxne nimi seniori trpia menej často. Naopak však bývajú častejšie vystavení vyššiemu riziku nežiaducich účinkov podpornej antiemetickej terapie, kedy napr. antagonisti receptorov 5-hydroxytryptamínu 3 (5-HT₃) môžu spôsobovať predĺženie QTc (korigovaný QT) intervalu, a teda zvýšiť arytmogénny potenciál týchto liekov, ktorý je problematický predovšetkým u pacientov s preexistujúcim srdcovým ochorením. Na druhej strane riziko hnačiek ako častého nežiaduceho účinku 5-fluorouracilu (5-FU), kapecitabínu alebo irinotekanu, sa s vekom zvyšuje vzhľadom na starnutie kmeňových buniek a atrofiu intestinálnej sliznice u geriatrických pacientov [14].

Kardiotoxicity chemoterapie vo vyššom veku

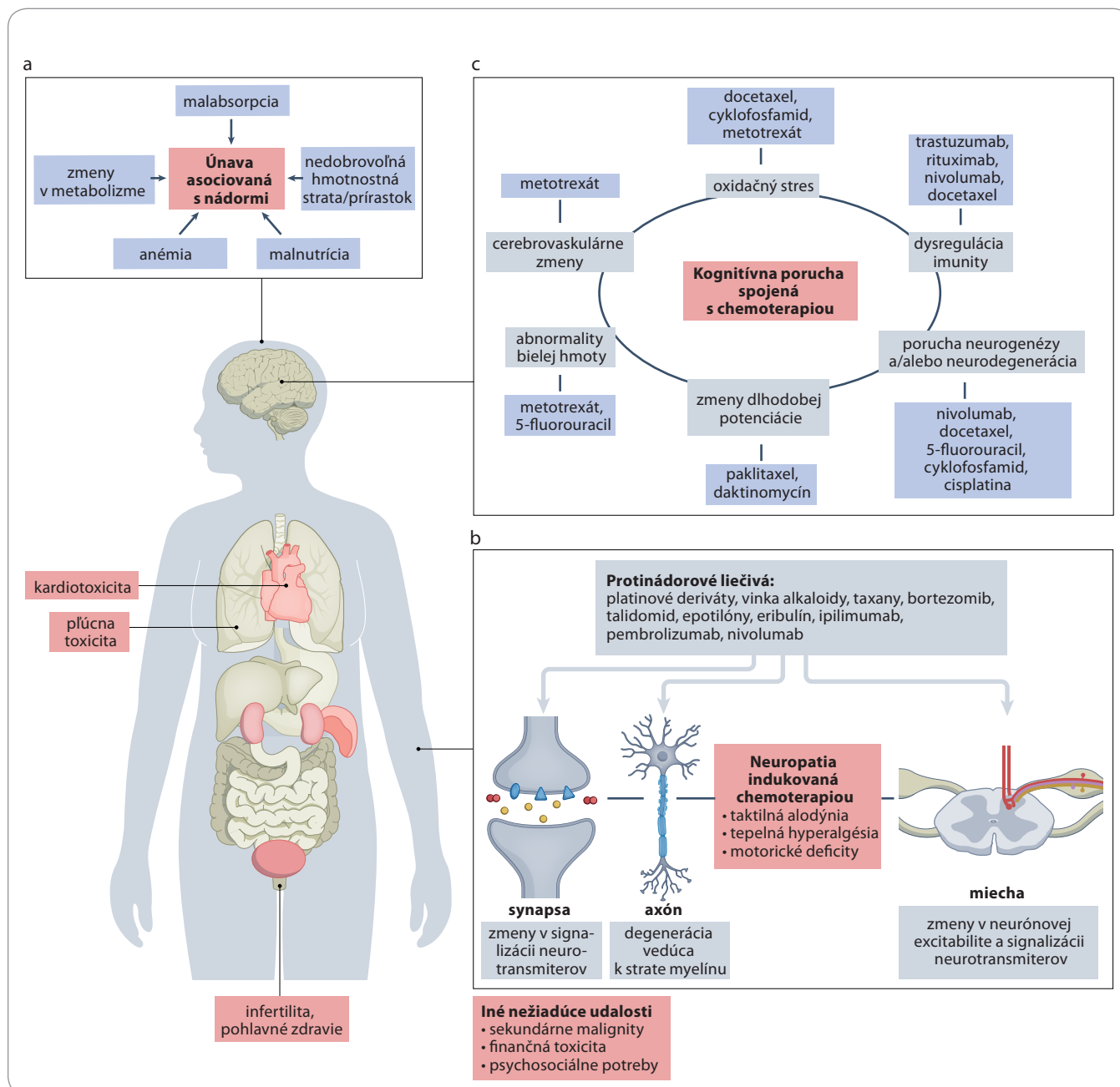
V súlade s vyššie uvedeným pozorujeme vyššiu náchylnosť na kardiotoxicitu indukovanú 5-FU u starších pacientov s preexistujúcim ochorením srdca v porovnaní s pacientmi bez anamnézy kardiálneho ochorenia. Podobne u týchto pacientov s chronickými ochoreniami obličiek, resp. so zhoršenými renálnymi funkciami je podanie 5-FU spojené so zvýšeným rizikom i kardiotoxicity [15]. Taktiež u týchto pacientov je prítomná

vyššia prevalencia kardiovaskulárnych rizikových faktorov, akými sú hyperlipidémia, hypertenzia, diabetes mellitus či fajčenie u pacientov s kardiotoxicitou indukovanou fluoropyrimidínmi [16].

Kardiotoxicity predstavuje rovnako závažnú komplikáciu liečby antracyklínmi (akým je napríklad doxorubicín) a to v predovšetkom v podobe dilatárnej kardiomyopatie vznikajúcej na podklade kumulatívneho poškodenia kardiomyocytov pri oxidačnom strese indukovanom uvedenými liečivami. V konečnom dôsledku môže dôjsť k rozvoju systolickej dysfunkcie s kongestívnym zlyhaním srdca. Zvýšenú náchylnosť pacientov v staršom veku k rozvoju srdcového zlyhania pri liečbe doxorubicínom by mohlo vysvetliť preexistujúce poškodenie srdca u geriatrických pacientov. Diferenciálna diagnostika kardiálnych nežiaducich účinkov antracyklínov v tejto skupine pacientov však býva značne sťažená pomerne širokým spektrom klinických prejavov, akými sú dušnosť, únava či edémy dolných končatín. Tieto klinické prejavy sú nešpecifické a neraz maskované prejavmi z pridružených komorbidít seniorov, akými sú napríklad chronická obštrukčná choroba pľúc, obezita či vaskulárne edémy. Zaznamenanie a monitorovanie kardiálneho statusu v tejto skupine pacientov si vyžaduje presné monitorovanie laboratórnych hodnôt najmä troponínu I a N-terminálneho natriuretického mozgového peptidu (NT-proBNP) v kombinácii so zobrazovacími modalitami, akými sú echokardiografia, rádionuklidová ventrikulografia resp. meranie ejekčnej frakcie srdca. V tejto skupine pacientov na zníženie rizika kardiotoxicity preto používame preferenčne lipozomálne antracyklíny [17].

Hematologická toxicita chemoterapie vo vyššom veku

Proces starnutia je spojený s už s spomínaným poklesom rezervy i kostnej drene, čím sa zvyšuje riziko chemoterapiou indukovanej myelosupresie a z nej resultujúcej život ohrozujúcej onkologickej emergencie, výskytu febrilnej neutropénie [18]. Zároveň, ako už bolo uvedené, anémia, ako často sa vyskytujúci klinický stav u starších onkologických pacien-



Obr. 2. Etiológia a patogenéza únavy asociovej s nádormi, kognitívnej poruchy a neuropatie indukovanej chemoterapiou (upravené podľa [20]).

to, môže súčasne znižovať distribučný objem niektorých cytostatík spojený so zvýšením ich toxicity. Anémia súčasne zhoršuje celkový funkčný stav staršieho pacienta a môže prispievať k dekompenzácií jeho pridružených komorbidít [3,14].

Neutropénia ako častý nežiaduci následok podávanej chemoterapie u starších pacientov sa spája s nepriaznivou prognózou na podklade vysokého rizika ťažkých až život ohrožujúcich infek-

cií, a súčasne z dôvodu nutnosti odkladov podávanej liečby či redukcii dávok predovšetkým v adjuvantnej intencii s nepriaznivým vplyvom na prognózu pacienta. Podkladom myelotoxicity cytostatík, najmä alkylačných látok resp. ich metabolitov pritom môžu byť zmeny ich metabolizmu spojené s vekom. Náchylnosť tejto skupiny pacientov na rozvoj myelotoxicity chemoterapie zvyšujú, okrem obmedzenej rezervy hematopoe-

tických kmeňových buniek aj ich pridružené komorbidity. Prítomnosť komorbidít, vek pacienta > 65 rokov, intencia protinádorovej liečby, ako aj anamnéza predchádzajúcej neutropénie s ohľadom na riziko rozvoja febrilnej neutropénie, by sa mali vždy vziať do úvahy pri rozhodovaní o profylaktickom použití rastových faktorov, granulocyty-stimulujúcich faktorov využívaných v terapii [14].

Neurotoxická chemoterapie vo vyššom veku

Podobne ako v prípade toxicity chemo-terapie pri iných orgánových systémoch, je u seniorov zaznamenaná taktiež vyššia náchylnosť neurotoxických nežiaducich účinkov vybraných cytostatík, najmä platinových derivátov, taxánov či vinkristínu. Uvedené cytostatiká vyvolávajú vo vyššom percente liečených pacientov periférnu neuropatiu predovšetkým u starších ľudí s preexistujúcim neurologickým ochorením, akým je diabetická nefropatia rozšírená v tomto veku (obr. 2) [14,19]. Periférna neuropatia môže mať za následok poruchu chôdze a rovnováhy a byť tak príčinou zvýšeného rizika pádov u týchto pacientov. V súlade s týmito faktami bola zaznamenaná výrazne vyššia miera úrazov spôsobených pádmi u starších pacientov liečených dvojkombináciami neurotoxických cytostatík v porovnaní s pacientami liečenými jednou alebo žiadnou neurotoxickou látkou [19]. Riziko pádov je u starších pacientov vysoké aj v súvislosti s ototoxickými účinkami cisplatiny, na ktoré nesmieme zabúdať [14].

Únava súvisiaca so samotnou nádorovou chorobou je závažnou komplikáciou následnej cytostatickej liečby. Obvykle intenzita únavy u starších pacientov narastá počas liečby s opakovaným cyklickým podávaním cytostatík s následnou úpravou počas niekoľkých mesiacov po jej ukončení, čo však nemusí byť pravidlom. Etiológia únavy je komplexná, pričom predpokladá súhrn viacerých rizikových faktorov, spomedzi ktorých možno vyzdvihnúť predovšetkým únavu po predchádzajúcom cykle chemoterapie. Za komplexnú možno považovať aj patogenézu kognitívnych porúch súvisiacich s liečbou cytostatikami, ktorá zahŕňa stratu pamäte, schopnosti učenia sa ako aj poruchu rýchlosti spracovania informácií. Zvýšené riziko poruchy kognitívnych funkcií sa dáva do súvislosti s niektorými cytostatikami, akými sú napr. taxány, antracyklíny, metotrexát či 5-FU (obr. 2) [20].

Polyfarmácia

Polyfarmácia je definovaná ako súčasné užívanie 5, resp. viacerých liekov, vrátane liekov viazaných na predpis ako aj voľno-

predajných liečiv [21]. Riziko výskytu polyfarmácie u starších onkologických pacientov je dané s vekom podmienenými komorbiditami, ako aj komplexnou protinádorovou terapiou, ktorá zahŕňa užívanie nielen cytostatík, ale zároveň liečiv zahrnutých do podpornej liečby pacienta, akými sú antiemetiká, prokinetika či analgetiká. V starostlivosti o starších pacientov sa považuje užívanie viacerých liekov za problematické vzhľadom k tomu, že zvyšuje riziko výskytu liekových interakcií, nežiaducich účinkov podávaných cytostatík ako aj zvýšeného rizika neplánovaných hospitalizácií z dôvodu neočakávaných komplikácií liečby, predčasného ukončenia protinádorovej terapie a v neposlednom rade predčasného úmrtia geriatrických pacientov [18,22].

Prevalencia polyfarmácie u starších pacientov je medzi jednotlivými krajinami sveta pomerne široká. Napriek tomu možno na základe dostupných dát predpokladať, že veková skupina starších jedincov je najviac zasiahnutá, resp. je preukázaná jej priama súvislosť medzi výskytom polyfarmácie a stúpajúcim vekom v populácii [21]. V kategórii starších pacientov s onkologickými ochoreniami bol zaznamenaný napríklad 57 % nárast prevalence užívania 5 alebo viacerých liekov, pričom bola polyfarmácia asociovaná so zhoršenou fyzickou funkciou týchto pacientov [23]. U pacientov vo veku > 65 rokov, ktorým bola podávaná systémová protinádorová liečba, bola navyše preukázaná aj 69,4 % prevalence užívania potenciálne nevhodných liečiv [22].

Ako už bolo uvedené, liekové interakcie predstavujú jeden z hlavných problémov polyfarmácie u geriatrických pacientov, pričom môžu dva alebo viac súčasne užívaných liečiv interagovať medzi sebou na úrovni farmakodynamiky, a teda mechanizmu ich účinku alebo na úrovni ich farmakokinetických vlastností [18]. Popísaný bol pritom výskyt potenciálnych liekových interakcií až u 75,4 % pacientov liečených chemoterapiou vo veku ≥70 rokov, s preukázanou súvislosťou medzi množstvom užívaných liečiv a celkovým počtom interakcií [24].

Ako príklad mechanizmu liekových interakcií z farmakodynamických príčin, možno uviesť ototoxicitu potencovanú

súčasným podávaním cisplatiny a furosemidu [24]. Z hľadiska liekových interakcií z dôvodu zmeny metabolizmu liečiv sú najdôležitejšie zmeny aktivity enzymatického systému CYP450, a to v podobe inhibície alebo indukcie liečivami. Nežiaducim dôsledkom zmeny metabolizácie protinádorových liečiv, na eliminácii ktorých sa podieľajú predovšetkým izoenzyémy CYP3A4, CYP1A2 a CYP2D6, môže byť zmena ich klírensusu [18]. Chemotoxicita na podklade inhibície izoenzymov CYP s následným zvýšením plazmatickej hladiny cytostatík bola preukázaná pri cyklofosfamide a vinkristíne. Iný mechanizmus, ktorý môže viesť k toxicite liečby, konkrétne metotrexátu, spočíva v jeho interakcii s nesteroidnými protizápalovými liečivami spôsobujúcimi zníženie jeho renálnej exkrécie [24].

Predikcia toxicity chemoterapie

Na odhad zraniteľnosti starších pacientov, respektíve odhad rizika komplikácií či úmrtia, sa v geriatrickej praxi používa komplexné geriatrické hodnotenie (comprehensive geriatric assessment – CGA). CGA pozostáva z viacerých parametrov, ktorých posúdenie má význam v terapeutickom rozhodovaní, a ktorými sú funkčný status (hodnotený napr. pomocou Karnofského skóre), komorbidity, polyfarmácia, psychický stav, sociálna podpora, výživa a kognitívne funkcie. Umožňuje teda rozdeliť starších pacientov do troch skupín, kedy sú pacienti s najnižšími fyziologickými rezervami, a teda najzraniteľnejší vzhľadom na možné nežiaduce účinky chemoterapie, zaradovaní do skupiny tzv. krehkých pacientov. Títo sú charakterizovaní slabosťou, zníženou fyzickou odolnosťou a kapacitou, pomalou chôdzou či neúmyselnou stratou hmotnosti [3].

V súlade s existenciou určitých faktorov spájajúcich sa s vyšším rizikom toxicity chemoterapie u starších pacientov, prebehli mnohé štúdie za účelom identifikácie tých faktorov, ktoré sú z daného hľadiska najviac rizikové. Na ich základe boli následne zostavené schémy predikujúce riziko toxicity cytostatickej liečby u jednotlivých pacientov, cieľom ktorých je vyhľadávanie zraniteľných jedincov a vytvorenie najvhodnejšej terapeutickkej stratégie [25–27].

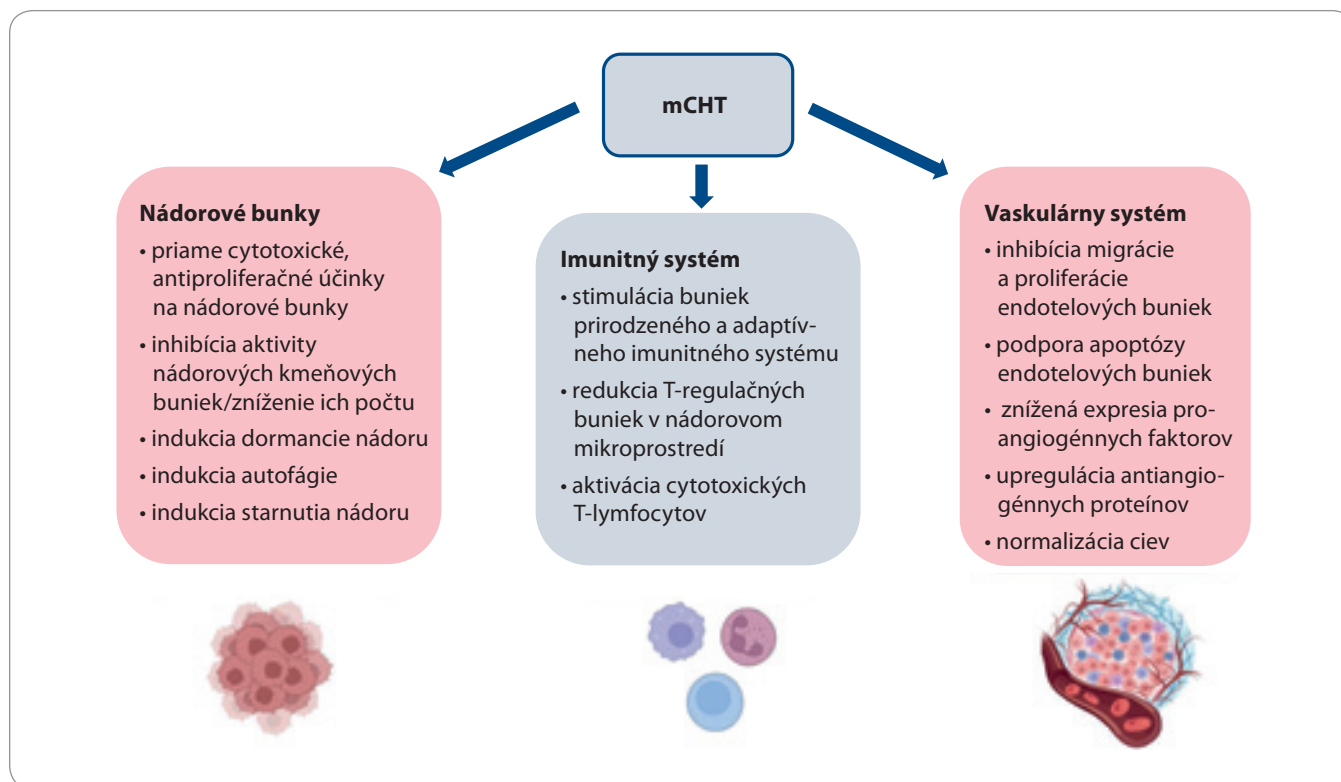
Ako príklad možno uviesť štúdiu vykonanú u onkologických pacientov > 65 rokov, výstupom ktorej bol vytvorený skórovací systém posudzujúci riziko toxicity chemoterapie, a to na základe identifikovaných rizikových faktorov (tab. 1). Okrem vysokého veku (vek $\geq$ 72 rokov) zahŕňa typ nádoru, štandardné dávkovanie chemoterapie, kombinovanú cytostatickú liečbu, nižšiu koncentráciu hemoglobínu (< 11 g/dl u mužov a < 10 g/dl u žien), klírens kreatinínu < 34 ml/min, poruchu sluchu a faktory odrážajúce kvalitu života, akými sú počet pádov, obmedzenie chôdze, potrebu pomoci pri užívaní liekov ako aj zníženie sociálnych aktivít z dôvodu zmien fyzického alebo duševného zdravia. Pacienti s gastrointestinálnymi a urogenitálnymi nádormi pritom predstavovali najviac rizikovú skupinu pacientov s ohľadom na výskyt nežiaducich účinkov liečby cytostatikami. Príčinou by mohlo byť používanie odlišných cytostatík pri jednotlivých typoch nádorov [25]. Iná štúdia poukázala na vyššie riziko toxicity naopak u pacientov s negastrointestinálnymi nádormi, vy-

Tab. 1. Skórovací systém rizika toxicity chemoterapie (upravené podľa [25]).

Rizikový faktor	Skóre
vek > 72 rokov	2
typ nádoru: gastrointestinálny/urogenitálny	2
počet cytostatík/polychemoterapia	2
štandardné dávkovanie chemoterapie	2
hemoglobín: muži < 11 g/dl, ženy < 10 g/dl	3
klírens kreatinínu: < 34 ml/min	3
porucha sluchu	2
počet pádov (1 a viac) za posledných 6 mesiacov	3
potreba pomoci/neschopnosť užiť lieky	1
obmedzená chôdza	2
znížená sociálna aktivita pre fyzické/emocionálne zdravie	1
nízke riziko: 0–5 bodov	
stredné riziko: 6–9 bodov	
vysoké riziko: > 10 bodov	

svetlenie čoho by však mohlo spočívať v odlišnej aktivite CYP2A6 u pacientov z Číny, keďže v danej štúdii bola hodnotená ázijská populácia starších pacien-

tov, a teda v odlišnostiach metabolizmu fluoropyrimidínov používaných v liečbe gastrointestinálnych nádorov v tejto populácii pacientov. Skórovací systém zo-



Obr. 3. Mechanizmus protinádorového účinku metronomickej chemoterapie (upravené podľa [30]).

Tab. 2. Toxicita metronomickej chemoterapie (mCHT) pri jednotlivých nádoroch (upravené podľa [30]).

Typ nádoru	Liečivo mCHT	Toxicita v štúdiách
karcinóm prsníka	vinorelbín, kapecitabín	asténia, nauzea, bolesť brucha, hnačka; nízka incidencia: neuropatie, neutropénia
	cyklofosfamid	najčastejšie: hypertenzia, kardiotoxicita, fraktúry a bolesti kostí; asténia, únava, hnačka, tromboembolické príhody
karcinóm prostaty	vinorelbín	najčastejšie: anémia, vracanie, zápcha
	cyklofosfamid	anémia, trombocytopenia; bez kardiotoxicity
nemalobunkový karcinóm pľúc	vinorelbín	anémia, únava; relatívne vysoká incidencia: neutropénia; aj prípady bez toxicity
gastrointestinálne nádory: karcinóm žalúdka, kolorektálny karcinóm,	kapecitabín	hematologická toxicita: neutropénia; stomatitída, syndróm ruka-noha
non-Hodgkinove lymfómy	kombinácie cytostatík: prednizón, etopozid, vinorelbín, cyklofosfamid	hematologická toxicita: neutropénia a febrilná neutropénia; iné infekcie vrátane pneumónie
malígny melanóm	cyklofosfamid	reverzibilné nežiadúce účinky: nevoľnosť, kašeľ, pneumónia, pancytopenia, abdominálny diskomfort, eryzipel
sarkómy mäkkých tkanív	trofosfamid	výskyt vážnej toxicity v porovnaní s doxorubicínom nízky; dyspnoe a únava

stavený v tejto štúdii taktiež vychádza z identifikovaných rizikových faktorov vrátane spomenutého typu nádoru, prítomných komorbidít, body mass indexu (BMI) < 20 kg/m², výkonnostného stavu podľa Karnofského skóre < 90 %, kombinovanej cytostatickej liečby ako aj štandardného dávkovania cytostatík. Taktiež boli súčasne hodnotené a zahrnuté laboratórne parametre, a to hypoalbuminémia, hladina kreatinínu, anémia a nízky počet leukocytov respektíve trombocytov [26]. Alternatívnym prediktívnym modelom kombinovaných skórovacích systémov je aj škála Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) založená na hodnotení odlišných rizikových faktorov hematologickej a nehematologickej toxicity [27].

Metronomická chemoterapia

Metronomická chemoterapia (mCHT) predstavuje spôsob pravidelného podávania cytostatík v nízkych dávkach počas dlhšej doby bez prestávok v terapii. Predpokladá sa pritom odlišný mechanizmus protinádorového účinku v porovnaní s konvenčným spôsobom podávania cytostatík, kedy mCHT ovplyvňuje nádorové bunky primárne nepriamo,

a to zmenami, ktoré indukuje v nádorovom mikroprostredí. Jej účinok teda spočíva najmä v potlačení angiogenézy nádorov a indukciu imunitnej odpovede voči jeho bunkám, respektíve v mechanizmoch nad rámec jednoduchého pôsobenia cytostatík voči nádorovým bunkám (obr. 3) [28,29].

V porovnaní so štandardnými chemoterapeutickými režimami, priamy cytotoxický účinok ktorých spočíva v prerušovanom podávaní cytostatík v najvyšších tolerovaných dávkach, možno nízkymi pravidelnými dávkami cytostatík v schémach mCHT dosiahnuť ich konštantné plazmatické hladiny [28,30]. Dôsledkom môže byť nižšia miera toxicity pri zachovaní protinádorovej účinnosti, čo predstavuje výhodu pri jej použití u krehkých pacientov s obmedzenými fyziologickými rezervami, akými sú neraz pacienti v staršom veku. Bezpečnostný profil jednotlivých cytostatík, ako aj ich účinnosť boli pritom hodnotené u starších pacientov s rôznymi nádormi (tab. 2) [30]. Ďalšia výhoda mCHT spočíva v používaní perorálne podávaných cytostatík, akými sú napr. cyklofosfamid, metotrexát, kapecitabín či vinorelbín, podanie ktorých si nevyžaduje návštevu nemocničného

zariadenia, čo by mohlo zvyšovať adhérenciu starších pacientov k cytostatickej liečbe [29,30].

Záver

Chemoterapia predstavuje efektívnu, ale aj potenciálne toxickú liečebnú modalitu používanú v onkológii. Jej toxické účinky znamenajú výzvu najmä v prípade liečby starších pacientov vzhľadom na to, že sa jedná o jedincov náchylnejších na vznik nežiaducich účinkov protinádorových liečiv. Podávanie cytostatík u nich môže viesť k zhoršeniu kvality života, ale aj k predčasnému ukončeniu terapie alebo zníženiu dávky liečiva na základe výskytu významných nežiaducich účinkov, čo sa však môže negatívne prejaviť na prognóze ochorenia. Zraniteľnosť starších pacientov v súvislosti s podávaním chemoterapie je pritom podmienená určitými faktormi.

Vekovo podmienené zmeny farmakokinetiky významne ovplyvňujú toxicitu chemoterapie. Starnutie a komorbidity znižujú funkčnú rezervu orgánov, čo mení absorpciu, distribúciu a elimináciu liečiv. Zmeny v telesnom zložení, hypoalbuminémia a anémia zvyšujú voľnú frakciu liečiv, zatiaľ čo zhoršená funkcia

pečene a obličiek znižuje ich elimináciu. Komorbidity a polyfarmácia zvyšujú riziko orgánovo špecifickej toxicity a liekových interakcií. Vysoká citlivosť tkanív starších pacientov si vyžaduje individualizovaný terapeutický prístup. Nástroje ako CGA a skórovacie systémy pomáhajú identifikovať rizikových pacientov. Alternatívou štandardnej liečby je metronomická chemoterapia s nižšou toxicitou pri zachovanej účinnosti. Individualizácia liečby zvyšuje bezpečnosť a efektívnosť onkologickej starostlivosti u geriatrických pacientov.

Literatúra

- Ondrušová M, Vándor Svidová S, Blažová A et al. Cancer in the elderly in Slovakia. *Klin Onkol* 2025; 38(3): 177–184. doi: 10.48095/ccko2025177.
- Bhatt VR. Cancer in older adults: understanding cause and effects of chemotherapy-related toxicities. *Future Oncol* 2019; 15(22): 2557–2560. doi: 10.2217/fon-2019-0159.
- Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 131: 16–23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.008.
- Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997; 13(1): 169–183. doi: 10.1016/S0749-0690(18)30188-5.
- Hohenegger M. Pharmacokinetic considerations in geriatric cancer patients. *Magaz Eur Med Oncol* 2021; 14(1): 11–14. doi: 10.1007/s12254-020-00668-z.
- He X, Clarke SJ, McLachlan AJ. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011; 2011: 628670. doi: 10.1155/2011/628670.
- Crombag MR, Joerger M, Thurlimann B et al. Pharmacokinetics of selected anticancer drugs in elderly cancer patients: focus on breast cancer. *Cancers (Basel)* 2016; 8(1): 6. doi: 10.3390/cancers8010006.
- Elmadfa I, Meyer AL. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Ann Nutr Metab* 2008; 52(Suppl 1): 2–5. doi: 10.1159/000115339.
- Cabrero S, Cuadras D, Gomez-Busto F et al. Serum albumin and health in older people: review and meta analysis. *Maturitas* 2015; 81(1): 17–27. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009.
- Reiss SN, Buie LW, Adel N et al. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95(12): 2009–2015. doi: 10.1007/s00277-016-2795-7.
- Lichtman SM, Boparai MK. Anticancer drug therapy in the older cancer patient: pharmacology and polypharmacy. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9(2–3): 191–203. doi: 10.1016/j.pupt.2005.01.007.
- Peterson LL, Hurria A, Feng T et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2017; 8(2): 96–101. doi: 10.1016/j.jgo.2016.10.004.
- Azambuja E, Fleck JF, Batista RG et al. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(5): 363–366. doi: 10.1016/j.pupt.2005.01.007.
- Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(4): 457–467. doi: 10.1007/s12094-019-02167-y.
- Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58(4): 487–493. doi: 10.1007/s00280-005-0178-1.
- Raber I, Warack S, Kanduri J et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study. *Oncologist* 2020; 25(3): e606–e609. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0762.
- Aapro M. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recommendations for anthracycline use in the elderly. *Hematol Rep* 2011; 3(3s): e6. doi: 10.4081/hr.2011.s3.e6.
- Jørgensen TL, Hallas J, Land LH et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly cancer patients: the significance on treatment outcome and tolerance. *J Geriatr Oncol* 2010; 1(2): 87–102. doi: 10.1016/j.jgo.2010.06.003.
- Ward PR, Wong MD, Moore R et al. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(1): 57–64. doi: 10.1016/j.jgo.2013.10.002.
- Lustberg MB, Kuderer NM, Desai A et al. Mitigating long-term and delayed adverse events associated with cancer treatment: implications for survivorship. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(8): 527–542. doi: 10.1038/s41571-023-00776-9.
- Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med* 2021; 12(3): 443–452. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- Bandidwattanawong C, Rattanaserikulchai P, Jetsadavanit N. Polypharmacy and potentially inappropriate medications are prevalent in the elderly cancer patients receiving systemic cancer therapy and they co-relate with adverse outcomes. *BMC Geriatr* 2023; 23(1): 775. doi: 10.1186/s12877-023-04471-3.
- Turner JP, Shakib S, Singhal N et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 1727–1734. doi: 10.1007/s00520-014-2171-x.
- Popa MA, Wallace KJ, Brunello A et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(3): 307–314. doi: 10.1016/j.jgo.2014.04.002.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3457–3465. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7625.
- Hua Y, Zou Y, Guan M et al. Predictive model of chemotherapy-related toxicity in elderly Chinese cancer patients. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1158421. doi: 10.3389/fphar.2023.1158421.
- Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118(13): 3377–3386. doi: 10.1002/cncr.26646.
- Bocci G, Kerbel RS. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 659–673. doi: 10.1038/nr-clinonc.2016.64.
- Cazzaniga ME, Cordani N, Capici S et al. Metronomic chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(9): 2236. doi: 10.3390/cancers13092236.
- Bandini A, Calabro PF, Banchi M et al. Metronomic chemotherapy in elderly patients. *Curr Oncol Rep* 2024; 26(4): 359–376. doi: 10.1007/s11912-024-01505-w.