

# Špecifiká a princípy farmakoterapie v geriatrici

MUDr. Ján Rajec, PhD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Farmakoterapia v geriatrici sa stáva vzhľadom na neustály trend starnutia populácie aktuálnym medicínskym problémom. Geriatrickí pacienti so svojimi špecifikami tak predstavujú významnú časť liečených pacientov. Ide o vysoko vulnerabilnú skupinu pacientov so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov a potenciálneho iatrogénneho poškodenia. Aplikovanie princípov dôkazovej medicíny je problematické, pretože údaje z klinických štúdií pre uvedenú vekovú kategóriu sú limitované. Okrem poznania princípov geriatrickej farmakoterapie je potrebné sa vyhnúť častej polypragmázii. Dôležitý je aspekt kvality života, nezriedka negatívne ovplyvnený aplikovanou liečbou. Je potrebné uplatňovanie individuálneho prístupu a stanovenie terapeutických cieľov pred začatím každej farmakoterapie.

**Kľúčové slová:** geriatrický pacient, princípy farmakoterapie, iatrogénne poškodenie.

## Specific features and principles of geriatric pharmacotherapy

The geriatric pharmacotherapy is due to continual population ageing becoming an actual medicinal problem. Geriatric patients with their specifics thus represent the meaningful part of treated patients. Those are highly frail group of patients with the increased risk of side effects and potential iatrogenic harm. The application of Evidence Based Medicine principles is because of limited data from clinical trials for this age group difficult. Except for knowing the principles of geriatric pharmacotherapy it is necessary to avoid frequent polypharmacy. The aspect of quality of life, not rarely negatively influenced by the applied treatment is also important. It is necessary to employ an individual attitude and to state therapeutic goals before initiating any pharmacotherapy.

**Key words:** geriatric patient, the principles of pharmacotherapy, iatrogenic harm.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(5): 318–320

## Úvod

Vzhľadom na neustále sa predlžujúcu strednú dĺžku života, a tým i starnutie populácie je nevyhnutné poznať základné princípy a špecifiká farmakoterapie u geriatrického pacienta. Ľudia v geriatrickom veku ( $\geq 65$  rokov) reprezentujú v súčasnosti približne 15 % populácie a ukazuje sa, že v blízkej budúcnosti sa bude najviac zvyšovať zastúpenie populácie vo veku  $\geq 85$  rokov. Rast incidencie väčšiny nádorových ochorení možno čiastočne pripísať aj tomuto trendu. Tak ako to pozorujeme pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ktoré sú naďalej hlavnou príčinou mortality v rozvinutých krajinách, stúpa incidencia väčšiny malígnych ochorení vekom. Je preto zrejme, že geriatrickí pacienti so svojimi špecifikami predstavujú významnú časť liečených onkologických pacientov. Celkové náklady na farmakologickú liečbu uvedenej vekovej podskupiny dosahujú v Slovenskej republike približne tretinu všetkých financií vynaložených na lieky. Uplatňovanie farmakoterapie na základe rešpektovania princípov dôkazovej medicíny (EBM – evidence based medicine) však býva v tejto populácii problematické. Treba tu zdôrazniť známy, aj keď niekedy podceňovaný fakt, že väčšina klinických štúdií nezahŕňa dostatočný počet pacientov vysokého veku (podobne ako i deti a gravidné ženy) ani pacientov s viacerými závažnými komorbiditami, prípadne významnou poruchou eliminačných orgánov. Uplatňovanie EBM postupov v terapii

geriatrického pacienta má preto svoje limitácie a vyžaduje individuálny a komplexný prístup s dôsledným zvážením pomeru benefit/riziko ako prevencie iatrogénneho poškodenia. Významnú úlohu tu zohráva aj otázka očakávaného benefitu terapie pri zohľadnení expektácie života polymorbídneho pacienta. Napokon treba spomenúť aj dôležitý aspekt kvality života, nezriedka negatívne ovplyvnený medicínskou liečbou.

## Charakteristika geriatrického pacienta

Geriatrický pacient má viaceré charakteristiky vyplývajúce z prirodzených morfológických a funkčných zmien spojených s procesom starnutia. Patria sem: biologický vek, polymorbidita,

zmenená symptomatika a priebeh chorôb, často prítomná polyfarmácia a polypragmázia, vyššie riziko nežiaducich účinkov liečiv (NÚL) a interakcií, špecifické geriatrické syndrómy, sklon k adaptáčnemu zlyhaniu a napokon sociálny rozmer ochorenia v starobe. Zvlášť treba zdôrazniť často prítomné kognitívne a senzorycké deficity spolu so znížením manuálnej zručnosti. Náročná je aj diferenciálna diagnostika geriatrických syndrómov. Príkladom je často pozorovaná zmätenosť, ktorá môže byť zapríčinená podávaním liečiv (psychofarmaká, anticholinergiká, digoxín, antidiabetiká, glukokortikoidy), dehydratáciou, hypotenziou, febrilitami, poruchou vnútorného prostredia alebo ochorením, prípadne postihnutím CNS.

**Tabuľka 1.** Faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku vo vyššom veku

Farmakokinetické parametre	Fyziologické zmeny vo vyššom veku	Patologické zmeny	Vonkajšie faktory
absorbpcia	vyššie pH žalúdočnej šťavy, menšia resorbčná plocha, znížená črevná motilita	achlórhydria, obštipácia, hnačky, gastrektómia, malabsorbčný syndróm, pankreatitída	antacidá, anticholinergiká, liekové interakcie
distribúcia	↓ minútový objem srdca, hypovolémia, ↑ podiel tukového tkaniva, ↓ albumín	srdcové zlyhávanie, dehydratácia, edémy, ascites, hepatopatia, malnutrícia, renálna insuficiencia	liekové interakcie
biotransformácia	involúcia pečene so zníženou aktivitou enzýmov, ↓ perfúzia pečene	hepatopatia, horúčka	
eliminácia	↓ perfúzia obličiek, ↓ glomerulárna filtrácia, ↓ tubulárna sekrécia	hypovolémia, renálna insuficiencia	liekové interakcie

## Špecifiká v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv

Jedným z najdôležitejších faktorov determinujúcich špecifiká farmakoterapie u geriatrického pacienta sú zmeny v oblasti farmakokinetiky liečiv. Zmeny farmakokinetických parametrov vyplývajú z fyziologických zmien organizmu v priebehu starnutia, z prítomných patologických procesov a vonkajších vplyvov (tabuľka 1). Týkajú sa procesov absorpcie, distribúcie, biotransformácie a exkrécie.

Absorpcia sa vekom môže meniť pod vplyvom viacerých faktorov. Ide o atrofiu črevnej sliznice, spomalenie gastrointestinálnej (GI) motility, redukciu splanchnického krvného prietoku a napokon zníženie sekrécie tráviacich enzýmov. Negatívnymi prídavnými faktormi sú pridružené chronické ochorenia GI traktu, prípadne prekonané resekčné GI operácie.

Rastúcim vekom sa mení aj distribučný objem liečiv ( $V_d$ ). Zastúpenie telesného tuku v pomere k celkovej hmotnosti sa približne zdvojnásobuje (z 15 na 30 %) a znižuje sa aj obsah intracelulárnej vody (asi z 42 % u priemerného 25-ročného jedinca približne na 33 % u priemerného 75-ročného jedinca).  $V_d$  hydrofilných liečiv sa týmto znižuje, čo môže viesť k vyšším plazmatickým hladinám, k predĺženému eliminačnému polčasu a následnej vyššej toxicite. Častý je aj výskyt hypoalbuminémie, čím sa zvyšuje voľná, farmakologicky aktívna frakcia liečiva, taktiež s rizikom potenciálne závažnej toxicity (z cytotostatik napríklad ifosfamid a etopozid). V procese distribúcie niektorých liečiv zohráva dôležitú úlohu aj koncentrácia erytrocytov. Anémia, často prítomná u onkologických pacientov, sa opisuje ako nezávislý rizikový faktor myelotoxicity cytotostatik s vysokou afinitou k erytrocytom (napr. antracyklíny, inhibítory topoizomeráz). Opisuje sa aj zvýšená priepustnosť hematoencefalickej bariéry s následnou zvýšenou penetráciou liečiv do mozgu.

Pečeň je ústredný orgán metabolizmu liečiv. Metabolické reakcie fázy I zahŕňajú oxidáciu liečiv prostredníctvom izoforiem cytochrómu P-450 (CYP-450) v mikrozómoch. Vekom sa znižuje objem pečene, ako aj počet hepatocytov je redukovaný hepatálny krvný prietok a opisuje sa aj zníženie aktivity enzýmov CYP-450. Zníženie fenoménu prvého prechodu pečťou (tzv. first pass effect) zvyšuje biologickú dostupnosť perorálne podávaných liečiv. Uvedené zmeny hepatálnych funkcií spolu s pridruženými ochoreniami pečene majú za následok vyššiu plazmatickú hladinu viacerých liečiv a ich aktívnych metabolitov, s potenciálnym negatívnym vplyvom na riziko toxicity. Metabolické reakcie fázy II (najmä konjugácia) ostávajú nezmenené. Problém je, že na rozdiel od renálnych funkcií nemáme k dispozícii presnejší laboratórny parameter na posúdenie miery hepatálneho klírensu

a následnej adekvátnej modifikácie dávky liečiva s cieľom prevencie toxicity. V klinickej praxi sa väčšinou orientačne riadime hladinou aminotransferáz a bilirubínu.

Aj v prípade obličkových funkcií zaznamenáme fyziologický, vekom podmienený pokles glomerulárnej filtrácie (GFR – ročný pokles približne o 1 ml/min. od 40. roku života), s následným znížením renálneho klírensu liečiv. Okrem toho sú vo vyššom veku časté pridružené ochorenia obličiek ako diabetická nefropatia a hypertenzná nefroskleróza. Znížená perfúzia obličiek pod vplyvom zníženého plazmatického objemu alebo srdcového zlyhávania ďalej znižuje GFR. Treba spomenúť aj fyziologický pokles tubulárnej sekrécie, ktorá takisto participuje na eliminácii viacerých liečiv (napr. metotrexát). Časté je aj nadužívanie potenciálne nefrotoxickej liečiv, nezriedka vo forme samoliečiteľstva (napr. voľnopredajné nesteroidové antiflogistiká- NSA). Treba zdôrazniť, že vzhľadom na postupný úbytok svalovej hmoty nie je hladina sérového kreatinínu dostatočne senzitivný indikátor poklesu renálnych funkcií u pacienta vyššieho veku. Najpresnejší parameter na posúdenie renálnej funkcie a prípadnej modifikácie dávky liečiva je klírens endogénneho kreatinínu, ktorý však tiež má svoje limitácie.

Zmeny v oblasti farmakodynamiky modifikujú reakciu organizmu na liečivo. Týkajú sa zmenenej citlivosti cieľových tkanív na liečivá. Zmena v kvantite i kvalite účinku liečiva môže byť následkom zníženého počtu aktívnych receptorov. Je známe, že starší pacienti reagujú na niektoré liečivá citlivejšie (napr. benzodiazepíny, digoxín, silné opioidy) a na iné, naopak, menej senzitivne (napr. betablokátory).

## Nežiaduce účinky liečiv a interakcie

Najzávažnejší problém farmakoterapie v geriatrickej praxi je vyššie riziko NÚL podávaných liečiv.

**Tabuľka 3.** Silné induktry a inhibítory CYP3A4 a 2D6

	Inhibítory	Induktry
CYP3A4:	azolové antimykotiká*	rifampicín
	makrolidy – erytromycín, klaritromycín, telitromycín	
	AE – fenytoín, karbamazepín, fenobarbital	
	metronidazol	dexametazón
	BKK – verapamil, diltiazem	ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum)
	inhibítory HIV proteáz	
	grapefruitový džús	
	nefazodón*	
CYP2D6:	Inhibítory	Induktry
	AD – SSRI* (okrem fluvoxamínu)	neznáme
	AD – bupropion, duloxetín	

*Vysvetlivky: azoly\* – ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol; AE – antiepileptiká; AD – anti-depresíva; SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu; SSRI\* – citalopram, escitalopram, fluoxetín, paroxetín, sertralín; BKK – blokátory kalciového kanála; nefazodón\* – antidepressívum, u nás neregistrovaný*

**Tabuľka 2.** Príčiny vyššieho rizika NÚL v starobe

Hlavné faktory	Sprievodné faktory
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ komorbidita</li> <li>■ polypragmázia</li> <li>■ zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike</li> <li>■ vyššia incidencia liekových interakcií</li> <li>■ non-kompliancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vek</li> <li>pohlavie</li> </ul>

*Vysvetlivky: NÚL – nežiaduci účinok liečiv*

Diskutovaných prírodných faktorov je viacero, aj keď zvlášť sa zdôrazňuje význam polyfarmácie a polypragmázie (tabuľka 2). Polyfarmácia je užívanie viacerých liečiv u jedného pacienta, ktorých indikácia je však správna a vyplýva z prítomnej polymorbidity. Pod polypragmáciou rozumieme neracionálnu kombináciu viacerých liečiv u jedného pacienta. Je známe, že počtom konkomitantne užívaných liečiv stúpa riziko NÚL. Uvádza sa, že 20 – 25 % hospitalizácií pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov je následok NÚL. Prevenciou polievkového poškodenia je dávkovanie so zohľadnením funkcie eliminačných orgánov, vyhýbanie sa polypragmácii, dôsledné klinické monitorovanie pacienta, obmedzenie používania rizikových liečiv a v prípade vybraných liečiv s úzkou terapeutickou šírkou terapeutické monitorovanie hladín (tzv. TDM – therapeutic drug monitoring, napr. digoxín, aminoglykozidy, vankomycín, imunosupresíva, metotrexát, atď). V snahe obmedziť výskyt NÚL boli v USA vypracované viaceré zoznamy potenciálne nevhodných liečiv pre geriatrických pacientov. Najznámejší je tzv. Beersov zoznam. Zoznamy však nemožno chápať ako absolútny zákaz preskripcie uvedených liečiv. Ide len o odporúčanie obmedziť podávanie týchto liečiv u geriatrických pacientov, ak je to možné. Tieto by mali byť použité len v prípade, keď bezpečnejšie alternatívy nie sú dostupné, dostatočne účinné alebo tolerované. Príkladom sú digoxín v dávke  $\geq 0,125$  mg/deň s výnimkou liečby predsieňových

**Tabuľka 4.** Najčastejšie prekážky v optimálnej liečbe starších pacientov

- nepresná diagnostika
- polypragmázia
- neznalosť optimálneho dávkovania liečiv
- nesprávny výber liečiv
- neznalosť interakcií
- nespolupráca (non-kompliancia) pacienta

**Tabuľka 5.** Hlavné princípy geriatrickej farmakoterapie

1. Určenie zásadných problémov pacienta a skutočnej potreby medikácie pred liečbou
2. Stanovenie priority liečby a terapeutických cieľov
3. Uprednostniť kauzálnu liečbu pred symptomatickou
4. Posúdenie aktuálnej medikácie vždy pred modifikáciou liečby z aspektu rizika interakcií
5. Znalosť farmakokinetiky, farmakodynamiky, terapeutického indexu liečiva a vekom podmienenú zmenu uvedených vlastností
6. Individuálne určenie dávky liečiva (iniciálne nižšia, postupná titrácia)
7. Najkratšie možné trvanie farmakoterapie, dočasné prerušenie liečby
8. Vyhnutie sa polypragmázii a interakciám
9. Čo najjednoduchší dávkovací režim (optimálne 1-krát denne)
10. Dostatočná informovanosť pacienta, príbuzných
11. Zohľadnenie kognitívnych funkcií pacienta
12. Zohľadnenie možného negatívneho vplyvu farmakoterapie na kvalitu života
13. Liečba jedného ochorenia môže zhoršiť iné pridružené ochorenie
14. Dôsledné monitorovanie liečby a jej nežiaducich účinkov
15. V prípade možnosti aplikácia nefarmakologickej terapie
16. Zohľadnenie veku (kalendárneho, biologického) a príslušného rizika/benefitu farmakoterapie

dystrytmií, dlhodobo pôsobiace benzodiazepíny (diazepam, chlórdiazepoxid) alebo amitriptylín zo skupiny tricyklických antidepresív.

Z polypragmázie a polyfarmácie priamo vyplýva aj vyššie riziko liekových interakcií. Počet potenciálnych liekových interakcií narastá exponenciálne s počtom ordinovaných liečiv. Rozoznávame interakcie farmakodynamické, farmakokinetické (na úrovni absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie) a farmaceutické. Z hľadiska klinickej významnosti bývajú najzávažnejšie interakcie farmakokinetické, a to najmä na úrovni hepatálneho CYP-450. Z jeho viacerých izoformiem je najdôležitejšia izoforma 3A4, ktorou sa biotransformuje viac ako 50 % liečiv, menej významná je izoforma 2D6. Liečivo môže vystupovať ako substrát, induktor alebo inhibítor CYP-450 (tabuľka 3). Výsledkom indukcie enzýmu je urýchlenie metabolizmu liečiva, v prípade inhibície dochádza k zvýšeniu plazmatických koncentrácií, a tým i rizika vzniku NÚL. Riziko interakcie, ako aj NÚL ďalej stúpa pri používaní liečiv s úzkou terapeutickou šírkou (aj terapeutický index), čo je rozdiel medzi

terapeutickou a toxickou hladinou. Príkladom sú warfarín, digoxín, teofylín, antiepileptiká, imunosupresíva, aminoglykozidové antibiotiká a iné. V prípade indikácie niektorého z uvedených liečiv sa odporúča už spomínané monitorovanie hladín. Príkladom závažnej farmakodynamickej interakcie je krvácanie pri súčasnom použití liečiv s antikoagulačným a antiagregačným účinkom (napr. warfarín, heparíny, aspirín a iné NSA).

### Non-kompliancia

Nevyhnutným predpokladom úspešnej a bezpečnej farmakoterapie je dobrá kompliancia (niekedy aj compliance). Pod týmto pojmom rozumieme ochotu pacienta dodržiavať pokyny lekára, v užšom slova zmysle pravidelné užívanie predpísaných liečiv v stanovenom režime. Rozoznávame viaceré formy non-kompliancie: zneužívanie liečiv vo forme samoliečiteľstva, nesprávna dávka alebo dávkovací interval. Miera non-kompliancie sa pri potrebe pravidelného užívania liečiv na základe rôznych štúdií pohybuje v rozmedzí 25 – 50 % a výrazným spôsobom tak vplýva na efektívnosť i bezpečnosť terapie. Ide najmä o chronické, často asymptomatické ochorenia, ako sú artériová hypertenzia alebo dyslipidémia. K najčastejším príčinám non-kompliancie patria nedostatočná informovanosť pacienta o význame liečby, spôsobe užívania liečiv a očakávaných NÚL, obavy z NÚL po prečítaní príbalových informácií, samoliečiteľstvo, konzultácia s laikmi alebo viacerými odborníkmi súčasne, polypragmázia, polyfarmácia a nedostatok finančných zdrojov. V geriatrickej sa navyše často stretávame s tzv. sociálnou non-komplianciou vyplývajúcou z osamelosti alebo imobilizácie. Okrem toho treba spomenúť aj ďalšie nepriaznivé faktory, častejšie sa vyskytujúce vo vyššom veku, akými sú poruchy zmyslových funkcií (najmä zraku) a organický psychosyndróm (demencia, zmätenosť, atď.). Boli formulované viaceré prekážky v optimálnej farmakoterapii u geriatrických pacientov (tabuľka 4). Základné princípy geriatrickej farmakoterapie pacientov vyššieho veku sú zhrnuté v tabuľke 5.

### Záver

Farmakoterapia v geriatrickej patrí vzhľadom na viaceré špecifiká pacientov vyššieho veku k najzložitejším medicínskym problémom. Pre limitáciu dostupných údajov na úrovni EBM sa zvlášť zdôrazňuje potreba individuálneho a komplexného prístupu. Pred začatím každej liečby je nevyhnutné individuálne zhodnotenie pomeru benefit/riziko, stanovenie terapeutických cieľov a súčasné rešpektovanie osobitostí pacienta vyššieho veku.

### Literatúra

1. Kriška M, a kol. Memorix klinickej farmakológie a liekov. SAP Bratislava 2006; 610 s.
2. Novotny J. Specific issues in pharmacotherapy of the elderly. J Health Sci Man Pub Health 2006; 7: 81–93.
3. Fügen I. Der ältere Patient, Urban and Schwarzenberg, 2nd ed., München-Wien-Baltimore 1996: 745 s.
4. Lichtman SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. Cancer Control 2003; 10: 445–453.
5. Hegyi L, Krajčík Š. Geriatria pre praktického lekára. 1. vyd. HERBA Bratislava 2004: 298 s.
6. Plevová J. Zvláštnosti klinické farmakologie vyššieho veku. IDV PZ Brno 1992: 96 s.
7. Vestal RE, Dawson GW. Pharmacology and Aging. In: Finch CE, Schneider EL: Handbook of the biology of aging, New York: Van Nostrand Reinhold 1985; 744–819.
8. Ellsworth AJ, et al. Mosby's 2004 Medical Drug Reference. C. V. Mosby 2003: 1248 s.
9. Wawruch M, Fialová D, Žikavská M, et al. Používanie potenciálne nevhodných liečiv pre starších pacientov v regióne bývalého Československa. Klin Farmakol Farm 2008; 22: 81–85.
10. Beijer HJ, de Blay CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002; 24: 46–54.
11. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 1997; 157: 1531–1536.
12. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716–2724.
13. Rockwood K, Stadnyk K, Mac Knight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. Lancet 1999; 343: 205–206.
14. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. Ann Intern Med 1999; 130: 945–950.
15. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990; 6: 257–267.
16. Schrijvers D. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 779–791.
17. Tatro DS. Drug interactions facts. Volters Kluwer comp. St. Luis, 2002: 1499 s.
18. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 41–57.
19. Blower P, de Wit Ronald, Goodin S, et al. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? Clinical Reviews in Oncology/Hematology 2005; 55: 117–142.
20. Magulová L, Božeková L, Kriška M, a kol. Interakcie liečiv v klinickej praxi. SAP Bratislava 2004: 333 s.
21. Cardas P. Non-compliance – Some Myths, Some Facts. Čas Lék čes 2004; 143: 556–559.
22. Gajdošík J, Brukkerová D, Kriška M et al. Poznáme dostatočne ochotu pacienta dodržiavať pokyny lekára? Prakt Lék 2007; 87: 103–107.
23. Grundmann M. Compliance. Klin farmakol farmac 1999; 13: 3–5.
24. Hegyi L. Compliance vo vyššom veku. Geriatria 2005; 11: 77–81.
25. Osterberg L, Blaschke T. 2005. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–497.
26. Hegyi L, Krajčík Š. Geriatria. Herba Bratislava 2010: 608 s.
27. Heppner HJ, Christ M, Gosch M. Polypharmacy in the elderly from the clinical toxicologist perspective. Gerontol Geriatr 2012; 45: 473–478.

**MUDr. Ján Rajec, PhD.**

II. onkologická klinika NOÚ a LF UK  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
jan.rajec@fmed.uniba.sk