

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNEJ A KLINICKEJ FARMÁCIE**



DIPLOMOVÁ PRÁCA

**Racionalita užívania inhibítorov protónovej pumpy
u geriatrických pacientov v Českej republike**

**The rational use of proton pump inhibitors among
geriatric patients in the Czech Republic**

Vedúci katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2021

Ivana Geletová

Prehlásenie

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové dňa 12.05.2021

Ivana Geletová

Podakovanie

Ďakujem školiteľke doc. PharmDr. Daniele Fialovej, Ph.D. za odborné rady, metodickú pomoc a cenné poznatky, ktoré mi poskytla počas písania mojej diplomovej práce. Taktiež ďakujem aj RNDr. Jindře Reissigovej, Ph.D. za pomoc pri štatistickej analýze dát.

Rada by som poďakovala aj svojej rodine i priateľom za podporu a trpezlivosť počas štúdia a písania diplomovej práce.

ABSTRAKT

Inštitúcia/Katedra: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Katedra sociálnej a klinickej farmácie

Názov diplomovej práce: Racionalita užívania inhibítorov protónovej pumpy u geriatrických pacientov v Českej republike

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Autor: Ivana Geletová

Úvod: Dynamický proces starnutia vyžaduje dostatočnú pozornosť na celosvetovej úrovni, najmä v oblasti zabezpečovania dôkladnej zdravotnej starostlivosti. Starnutie je špecifické významnými involučnými zmenami a často komplikované vysokou polymorbiditou a polyfarmakoterapiou. V rámci liečby je preto potrebné eliminovať negatívne dopady možných liekových i neliekových rizikových faktorov a zabezpečiť racionálne užívanie liečiv. Medzi veľmi často užívané farmakologické skupiny u starších pacientov patria i inhibítory protónovej pumpy (IPP), indikované predovšetkým k liečbe ochorení gastrointestinálneho traktu (GIT), spojených s vyššou sekréciou kyseliny chlorovodíkovej a/alebo poškodením sliznice GITu alebo ako preventívna liečba možných poliekových a iných gastropatií. Táto diplomová práca sa zamerala na hodnotenie prevalencie užívania liečiv zo skupiny IPP u geriatrických pacientov v akútnom, ambulantnom a lekárenskom prostredí zdravotnej starostlivosti v Českej republike (ČR) v rámci projektu EUROAGEISM H2020 (ESR7) a na zhodnotenie vybraných základných aspektov racionality užívania IPP.

Metodika: Zber analyzovaných dát prebiehal v rokoch 2018 – 2020 v rámci ESR7 projektu európskeho programu EUROAGEISM H2020 (november 2017 – apríl 2022). Do prebiehajúcej štúdie bolo v ČR zaradených celkovo 1452 pacientov vo vekovej kategórii 65 rokov a viac. Na území ČR boli pacienti vyšetrení v geriatrických ambulanciách (N=563, zahŕňajúc Brno, Hradec Králové, Opavu a Prahu), na akútnych geriatrických klinikách (N=589, zahŕňajúc Brno, Hradec Králové, Opavu a Prahu) a v prostredí lekárenskej zdravotnej starostlivosti (N=300, v tejto diplomovej práci zahŕňajúc Holešov a Hradec Králové) prostredníctvom validovaného dotazníku štúdie. Údaje všetkých zapojených účastníkov boli poskytnuté anonymne, po súhlase etickej komisie a po podpísaní informovaného súhlasu. Dáta pochádzajúce z lekárenského súboru boli získané iba štruktúrovaným rozhovorom s pacientom, v ostatných prostrediach starostlivosti boli zohľadnené i dáta zo zdravotnej dokumentácie a rozhovor so

zdravotníckym personálom. U užívateľov IPP sme v tejto práci s pomocou deskriptívnej štatistickej analýzy stanovili prevalencie sledovaných charakteristík a faktorov. Priemerný vek seniorov vyšetrených v jednotlivých prostrediach zdravotnej starostlivosti sa porovnával analýzou rozptylu a rozdelenie veku Kruskalovým-Wallisovým testom. Štatisticky významné rozdiely medzi zdravotníckymi zariadeniami ($p < 0,05$) boli stanovené aplikovaním Chí-kvadrát a Fisherovho exaktného testu.

Výsledky: Do štúdie sa zapojilo 1452 účastníkov (66,5 % žien a 33,5 % mužov) s priemerným vekom 79,1 (smerodajná odchýlka (SD) \pm 8,8) rokov, pričom IPP užívalo 41,0 % geriatrických pacientov. Najčastejšie podávaným liečivom bol omeprazol (22,7 %), ďalším pantoprazol (16, 2 %). Užívanie IPP bolo časté pri liečbe gastroezofageálneho refluxu (5,9 %), aktívnej vredovej choroby gastroduodena (5,6 %) a v gastropreventívnych poliekových indikáciách (14,1 %). Silne gastrotoxické liečivo bez súčasného podávania IPP užívalo 14,7 % pacientov. Terapia (viac ako jeden rok) bola zaznamenaná u 64,5 % užívateľov IPP, naopak najmenej pacientov (7,9 %) sa liečilo v rozmedzí 2 mesiace až 1 rok. Z potenciálnych komplikácií liečby prevládali u pacientov užívajúcich IPP: hypochromná anémia (28,6 %), osteoporóza (25,0 %) a malnutrícia (21,3 %).

Záver: Analýza českého súboru pacientov zúčastňujúcich sa projektu EUROAGEISM H2020 poukázala na časté a dlhodobé podávanie IPP u starších ľudí. Predpisované boli prevažne štandardné dávky. Presnejšie stanovenie rizík IPP by v súčasnej klinickej praxi vyžadovalo longitudinálne dáta, ktoré v projekte EUROAGEISM H2020 neboli zbierané, príp. zhodnotenie aspoň prierezovou multivariačnou analýzou, ktorá bude realizovaná až po dokončení zberu dát. V základných analýzách boli medzi potenciálnymi komplikáciami/rizikami liečby zdokumentované hypochromná anémia, osteoporóza a malnutrícia.

Kľúčové slová: racionálna farmakoterapia v geriatrickej praxi, nevhodné predpisovanie liekov, inhibitory protónovej pumpy, riziká farmakoterapie

Podpora:



Tento projekt získal financovanie z výskumného a inovačného programu Európskej Únie Horizon 2020 na podklade grantovej dohody Marie Skłodowska-Curie číslo 764632.

Podporili ho aj ďalšie granty výskumnej skupiny pod názvom “Starnutie, polyfarmácia a zmeny terapeutickkej hodnoty liekov u ľudí v staršom veku” (výskumná skupina KSKF-2, vedúci: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., vedecký program Progress Q42, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika), SVV program 260 551, START projekt číslo START/MED/093 CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935 a ICARE4 OLD Horizon 2020 projekt ID: 965341.

ABSTRACT

Institution/department: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Social and Clinical Pharmacy

Title of diploma thesis: The rational use of proton pump inhibitors among geriatric patients in the Czech Republic

Supervisor: Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.

Author: Ivana Geletova

Introduction: The dynamic process of ageing requires adequate attention at a global level, mainly in the area of providing a proper healthcare. Ageing process is specific by significant involuntional changes and is often complicated by higher polymorbidity and polypharmacotherapy. Therefore, it is necessary to eliminate the negative impact of possible drug-related and nondrug-related risk factors and to ensure the rational use of medicines. Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most frequently prescribed classes of drugs in older adults, administered especially for the treatment of gastrointestinal tract (GIT) disorders associated with increased secretion of gastric acid and/or impairment of GIT or as a preventive treatment of potential drug-related and other gastropathies. This diploma thesis focused on evaluating the prevalence of use of PPIs among geriatric patients in acute, ambulatory and pharmacy settings of healthcare in the Czech Republic, in the EUROAGEISM H2020 project, and also on evaluating of selected basic aspects of the rationality of use of PPIs.

Methodology: The collection of analysed data was conducted in 2018 – 2020 in the ESR7 project of the European programme EUROAGEISM H2020 (November 2017 – April 2022). Into ongoing study in the Czech Republic were involved 1452 patients aged 65 years and older. Patients were examined by a validated research protocol in geriatric outpatient clinics (N=563, including Brno, Hradec Kralove, Opava and Prague), in acute geriatric clinics (N=589, including Brno, Hradec Kralove, Opava and Prague) and in the pharmacy healthcare setting (N=300, in this diploma thesis including Holesov and Hradec Kralove).

Data of all involved participants were provided anonymously, with the consent of the ethics committee and after signing an informed consent. Data coming from a pharmacy setting were obtained only by a structured interview with the patient. In other settings of care, data from medical records and interviews with the healthcare professionals were taken into an account. The prevalence of evaluated categories among the PPIs users

was stated by using descriptive statistic analysis. Analysis of variance was conducted to compare an average age, while a Kruskal-Wallis's test compared the age categories. Statistically significant differences between healthcare facilities ($p < 0,05$) were determined by applying a Chi-squared test and a Fisher's exact test.

Results: The study involved 1452 participants (66,5 % of women and 33,5 % of men) with an average age of 79,1 (standard deviation (SD) \pm 8,8) years, whereas 41,0 % of geriatric patients used PPIs. The most commonly used drug was omeprazole (22,7 %) and the next one was pantoprazole (16, 2 %). The usage of PPIs was most frequent during gastroesophageal reflux disease treatment (5,9 %), during active gastroduodenal ulcer disease (5,6 %) and drug-related gastroprotective indications (14,1 %). 14,7 % of patients received a strongly gastrototoxic drug without the concurrent use of the PPI. Long-term therapy (more than one year) was documented in 64,5 % of PPIs users. On the other hand, the lowest number of patients (7,9 %) were treated in the period of time between 2 months up to 1 year. Hypochromic anemia (28,6 %), osteoporosis (25,0 %) and malnutrition (21,3 %) were the most common potential complications of drug therapy among users of PPI.

Conclusion: Analysis of the Czech sample of patients participating in the EUROAGEISM H2020 project pointed out the frequent and long-term administration of the PPIs among older adults. Mostly standard dosages were prescribed. A more accurate assessment of PPI risks in current clinical practice would require longitudinal data that were not collected in the EUROAGEISM H2020 project, or evaluation of at least multivariate logistic regression analysis which will be conducted after the termination of data collection. In the baseline analysis, hypochromic anemia, osteoporosis and malnutrition were documented among potential complications/risks of treatment.

Key words: rational geriatric pharmacotherapy, inappropriate drug prescribing, proton pump inhibitors, risks of pharmacotherapy

Support:



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632.

It has also been supported by other grants of the Research group "Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged" (KSKF-2, Chair: Assoc. Prof. PharmDr. Daniela Fialova, Ph.D.), namely Scientific Program Progress Q42, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic, SVV program 260 551, START project No START/MED/093 CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935 and ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341.

OBSAH

1	ÚVOD	12
2	CIEĽ PRÁCE	14
3	TEORETICKÁ ČASŤ	15
3.1	Svetové starnutie populácie	15
3.2	Špecifické rysy racionálnej geriatrickej farmakoterapie	16
3.3	Základné fyziologické, patologické a farmakologické zmeny v starobe	18
3.3.1	Zmeny fyziologických funkcií v starobe.....	18
3.3.2	Patologické zmeny organizmu v starobe.....	19
3.3.3	Farmakologické zmeny sprevádzajúce starnutie.....	19
3.4	Starnutie organizmu a zmeny na úrovni gastrointestinálneho traktu	21
3.4.1	Najčastejšie fyziologické zmeny GIT	22
3.4.2	Významné patologické zmeny GIT.....	23
3.5	Racionálne užívanie inhibítorov protónovej pumpy	27
3.5.1	Mechanizmus pôsobenia a vlastnosti IPP	27
3.5.2	Hlavné indikácie IPP	29
3.5.3	Dĺžka podávania a dávkovacie schémy IPP	30
3.5.4	Základné princípy bezpečného užívania IPP.....	32
4	PRAKTICKÁ ČASŤ	36
4.1	METODIKA PRÁCE	36
4.2	VÝSLEDKY PRÁCE	42
4.2.1	Základné charakteristiky súboru pacientov v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti.....	42
4.2.2	Prevalencia užívania rôznych IPP v prostrediach zdravotnej starostlivosti	43
4.2.3	Dávkovacie schémy IPP predpísané seniorom v sledovanom súbore	44
4.2.4	Subjektívna dĺžka podávania IPP v celkovom súbore a v hodnotených prostrediach zdravotnej starostlivosti.....	49
4.2.5	Prevalencia pacientov s diagnózami najčastejšie vyžadujúcimi podávanie antisekrečných liečiv a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti.....	50
4.2.5.1	Prevalencia pacientov s diagnózou VCHGD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti.....	51
4.2.5.2	Prevalencia pacientov s diagnózou GERD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti.....	52

4.2.5.3	Prevalencia pacientov s diagnózou GERD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti.....	53
4.2.6	Užívanie gastrotoxických liečiv v hodnotenom súbore a krytie farmakoterapie gastrotoxickými liečivami s pomocou IPP	54
4.2.7	Prevalencia užívania rôznych kombinácií gastrotoxických liečiv.....	58
4.2.8	Prevalencia ďalších neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity v sledovanom súbore.....	63
4.2.9	Sledovanie prevalence ďalších diagnóz, symptómov a klinických problémov, ktoré môžu súvisieť s negatívnymi dôsledkami podávania IPP.....	65
5	DISKUSIA.....	67
6	ZÁVER.....	73
7	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY.....	75
8	ZOZNAM TABULIEK.....	90
9	ZOZNAM OBRÁZKOV A GRAFOV	91
10	ZOZNAM SKRATIEK	92

1 ÚVOD

Podiel seniorov vo svete neustále rastie v dôsledku predlžujúcej sa dĺžky dožitia a klesajúcej pôrodnosti. S pribúdajúcim vekom sa objavuje množstvo zdravotných komplikácií s čím súvisí i zvýšená spotreba liekov ako i samotné náklady na liečbu. Navyše sa pri farmakoterapii vyskytujú rôzne problémy, jednak v oblasti racionality liekovej preskripcie, ale i s užívaním liekov samotnými pacientami, ktoré môže byť sprevádzané častými chybami, ktoré je tiež potrebné eliminovať. Predovšetkým je potrebné zaistiť kvalitné poskytovanie zdravotných služieb vrátane zabezpečovania racionálnej terapie s cieľom zlepšiť kvalitu života seniorov. [1, 3, 5, 6]

Jednou z najčastejšie predpisovaných liečiv v starobe sú i inhibítory protónovej pumpy (IPP), ktoré sa vyznačujú silným antisekrečným účinkom. Používané sú jednak v terapeutických, ale i profylaktických indikáciách. [46, 47] Napriek tomu, že sa vyznačujú vysokou bezpečnosťou (majú vysoký terapeutický index), predovšetkým pri dlhodobom užívaní a hlavne u seniorov môžu navodiť i rozličné komplikácie (napr. zhoršenie osteoporózy, nový výskyt alebo zhoršenie anémie, hypomagnezémie, riziko malnutrície atď.). Práve u geriatrických pacientov je spotreba IPP vysoká, v mnohých prípadoch sú podávané vysoké dávky alebo príliš dlhé režimy podávania, či naopak liečba IPP nie je nasadená v prípade, že je nevyhnutná. Esenciálne je racionalizovať terapiu IPP práve u rizikových skupín chorých, ku ktorým seniori patria.

Táto diplomová práca (DP) je zameraná na hodnotenie racionality užívania IPP u geriatrických pacientov v ambulantných, akútnych a lekárenských zariadeniach zdravotnej starostlivosti na území Českej republiky (ČR), ktoré sa zúčastnili za ČR zberu dát v európskom projekte EUROAGEISM H2020 (ESR7) (november 2017 – apríl 2022).

Teoretická časť tejto DP popisuje celosvetovú problematiku starnúcej populácie, uvádza špecifické rysy geriatrickej populácie a zameriava sa i na popis zmien sprevádzajúcich starnutie gastrointestinálneho traktu (GIT). Podrobne popisuje vlastnosti liečiv zo skupiny IPP (liečiv blokujúcich sekréciu kyseliny chlorovodíkovej), ich podávanie v hlavných indikáciách, dávkach, racionálnu dĺžku užívania a potenciálne komplikácie súvisiace s ich podávaním.

Praktická časť detailne charakterizuje prevalenciu sledovaných premenných (užívanie jednotlivých liečiv, dávok, dĺžky podávania, rizikové faktory a komplikácie), súvisiacich s racionalitou podávania IPP medzi sledovanými súbormi pacientov v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti v ČR v projekte EUROAGEISM H2020 (ESR7), využitím adekvátnych deskriptívnych štatistických metód. Popisuje najmä podávanie vyšších než doporučených geriatrických denných dávok, potenciálne nevhodnú dĺžku terapie podľa prevalencie rôznych gastrointestinálnych ochorení a prehľadne sú spracované i ďalšie analýzy zamerané na mieru užívania gastrotoxických liečiv v sledovaných súboroch, rizikové faktory a potenciálne komplikácie liečby IPP.

Vypracovať DP na danú problematiku som sa rozhodla najmä kvôli častej (i nadmerne dlhodobej) preskripcii IPP u geriatrických pacientov v našich podmienkach, pričom som sa zamerala najmä na bližšiu analýzu základnej racionality užívania týchto liečiv.

2 CIEĽ PRÁCE

Ciele diplomovej práce boli zamerané

A/ v Teoretickej časti diplomovej práce na:

1/ Popis starnutia celosvetovej populácie, popis všeobecných zmien sprevádzajúcich starnutie organizmu a popis fyziologických a patologických zmien v starobe súvisiacich so zmenami na úrovni GITu.

2/ Základné charakteristiky liečiv zo skupiny IPP, hlavné otázky ich racionálnych indikácií, dávkovania, dĺžky podávania a bezpečnosti v starobe.

B/ v Praktickej časti diplomovej práce sme sa zamerali na:

1/ Zhodnotenie základných charakteristík súboru seniorov vyšetrených v rámci projektu EUROAGEISM H2020 ESR7 (2017 – 2022) v lekárenských, ambulantných a akútnych zdravotníckych zariadeniach v ČR a ďalej na sledovanie indikácií IPP, podávaných dávok a dĺžky užívania.

2/ Zhodnotenie prevalencie podávania gastrotoxických liečiv (monoterapia i kombinácie), ich krytie IPP; zhodnotenie rizikových faktorov gastrotoxicity (liekových a neliekových) a ich krytie IPP a zhodnotenie prevalencií potenciálnych komplikácií farmakoterapie IPP.

3 TEORETICKÁ ČASŤ

3.1 Svetové starnutie populácie

Obdobie starnutia je považované za etapu života jednotlivca, ktorá je sprevádzaná podstatnými zmenami vo funkciách jednotlivých orgánov, a to ako v dôsledku involučných zmien sprevádzajúcich starnutie, tak i v dôsledku patologických zmien súvisiacich s častými ochoreniami v starobe. [1] Starnutie prebieha na biologickej, psychickej i sociálnej úrovni. [2]

Vďaka stúpajúcemu trendu predlžovania strednej dĺžky života, poklesu pôrodnosti, lepšej životnej úrovni pre rozvoj „anti-ageing“ prístupov v medicíne a prevahe „zachraňujúcej medicíny“ (najmä vo vyspelých krajinách), podiel seniorov celosvetovo neustále narastá. Na zvyšujúce sa zastúpenie staršej populácie poukazujú aj Svetová zdravotnícka organizácia (WHO, z angl. World Health Organisation), Organizácia Spojených Národov (OSN), ako aj mnohé ďalšie. Dôkazom je zrovnanie vekovej skupiny nad 60 rokov za uplynulé roky. V roku 1980 túto skupinu reprezentovalo 382 miliónov obyvateľov, pričom v roku 2017 hodnota stúpla na 962 miliónov ľudí. Zaujímavosťou je očakávanie do roku 2050, v ktorom by mal počet ľudí v už spomínanej vekovej kategórii dosiahnuť až 2,1 biliónov. [3, 4]

Podiel seniorov sa v jednotlivých oblastiach sveta líši. Vo väčšine krajín Európy predstavoval v roku 2017 menej ako 20 %, naopak v Taliansku výraznejších 29 %. Vo svete, mimo krajín Európy, dominovalo v uvedenom roku Japonsko, kde populácia seniorov činila 33 %. Je dôležité spomenúť, že demografické analýzy predpokladajú do roku 2050 v strednej a východnej Európe vyššie zastúpenie seniorov (do 30 %), v ČR a Poľsku dokonca až 30,6 %. [3]

S predlžovaním veku a následne vyšším podielom populácie vo svete je kľúčové dbať na zvýšený dôraz pri poskytovaní kvalitných zdravotných služieb a na zabezpečenie dôkladnej terapie. [1] Lieky užívajú najčastejšie práve seniori, ktorí spotrebujú viac ako jednu tretinu nákladov na zdravotnú starostlivosť. [3]

3.2 Špecifické rysy racionálnej geriatrickej farmakoterapie

Za geriatrických pacientov sa považujú spravidla ľudia v kategórii 65 rokov a viac (príp. podľa klasifikácie WHO platnej i pre rozvojové krajiny ľudia nad 60 rokov). Táto veková hranica je charakteristická už častejším výskytom viacerých ochorení, ktoré môžu viesť k rozvoju častých zdravotných komplikácií až polymorbidity a polyfarmakoterapie (označovanej v literatúre tiež polypragmázia). Z tohto dôvodu dochádza spolu s rastúcim zastúpením seniorov i k nárastu v spotrebe liekov, čím sa zvyšujú celkové náklady na liečbu, ktorá predstavuje ekonomickú záťaž pre pacientov i spoločnosť. [5]

Pri uplatňovaní zásad bezpečného užívania liečiv je neoddeliteľnou súčasťou edukácia pacienta, pretože farmakoterapiu v starobe sprevádza rada komplikácií. Starší pacienti sú často nonadherentní k liečbe, neuplatňujú správne zásady aplikácie liekových foriem, chybujú v správnom užívaní liekov. Je nutné zdôrazniť aj neadekvátne užívanie doplnkov stravy a nevhodný príjem potravy v kombinácii s niektorými účinnými látkami, kde sú významné interakcie liekov s potravou. Niektorí pacienti podceňujú a iní zase nadhodnocujú niektoré doprovodné symptómy a nevykazujú dostatočnú spoluprácu pri dodržiavaní pokynov lekára. Štúdie poukazujú na skutočnosť, že nonadherencia pri užívaní farmakoterapie je prítomná až u 30 – 50 % seniorov. [1, 3]

Problematika liekových pochybení sa okrem farmakoterapeutických aspektov zaoberá aj ekonomickými, sociálnymi faktormi, napr. sensorickým alebo kognitívnym deficitom u seniorov, sebestačnosťou pacientov a vplyvom i týchto faktorov racionalitou užívania liekov. Mnoho faktorov v starobe môže podmieňovať zmenu terapeutickú hodnotu užívaných liečiv a preto je dôležité pristupovať k jednotlivcom veľmi špecificky. [7]

Značný problém pri kombinácii viacerých liečiv pre pacienta predstavuje aj nedostatočne prispôsobená (individualizovaná) farmakoterapia. [3] V geriatrickej medicíne je preto nutné minimalizovať problémy, ktoré zahŕňajú nevhodnú preskripciu liekov, nadmerné či naopak nedostatočné užívanie niektorých farmakoterapeutických postupov. [6]

Polyfarmakoterapia, teda súčasné užívanie 5 a viac liekov, vzniká často na podklade polymorbidity pacienta a vedie k liekovým interakciám. [1, 6] Kombinovaná liečba môže spôsobiť kvalitatívne i kvantitatívne zmeny v odozve organizmu a tak

vystaviť pacienta liekovému riziku. [1] Je dokázané, že pri priemernom užívaní viac ako šiestich druhov liekov sa prejaví u každého desiateho pacienta nežiadúce účinky.

So zvyšujúcim sa počtom užívaných liekov exponenciálne rastie aj výskyt liekových interakcií. [4] Preto je podstatné prispôbiť liekový režim konkrétnemu pacientovi v snahe zabrániť možným poliekovým komplikáciám. [3]

Pri voľbe racionálnej terapie geriatrického pacienta sa uplatňuje široká škála faktorov. Zásadným krokom je určiť správnu diagnózu s jasnými prioritami a terapeutickým cieľom. Následne je strategické uplatňovať jednoduché liekové schémy na hlavné klinické problémy a dobu nevyhnutnú, navyšovať dávku liečiva postupne, využitím stratégie „start low, go slow“, a dôkladne zvážiť preskripciu ďalších liekov. Monitoruje sa aj terapeutická odpoveď na liečbu a výskyt nežiadúcich účinkov. Je dôležité o liečbe dostatočne informovať pacienta i rodinných príslušníkov. Pokiaľ to zdravotný stav pacienta umožňuje a je možné použiť rôzne terapeutické stratégie, odporúča sa využiť v rámci terapie benefit nefarmakologických prístupov. Adekvátne zvolené rehabilitačné postupy, vhodná diéta, sociálna či psychoterapeutická podpora taktiež skvalitňujú život pacienta. Esenciálnym faktorom bezpečnej a vhodnej farmakoterapie v starobe je pristupovať k pacientom individuálne, zamerať sa na komplexné zhodnotenie zdravotného stavu a tiež analyzovať pomer prínos/riziko terapie v súčasnosti i s pohľadom do budúcnosti. [1, 4, 8,] Kľúčovou stratégiou je teda zvoliť efektívny, racionálny a čo najmenej rizikový farmakologický prístup za účelom zlepšenia kvality života geriatrického pacienta. [1]

3.3 Základné fyziologické, patologické a farmakologické zmeny v starobe

Stálosť vnútorného prostredia starnúceho organizmu sa prejavuje značnou krehkosťou. [4] Spravidla vyšší vek (65 rokov a viac) súvisí už s mnohými anatomickými i funkčnými zmenami na úrovni orgánov a orgánových systémov. [3] Je známe, že výskyt chronických porúch (napr. kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus) s vekom stúpa, pričom približne u 80 % pacientov vo vekovej kategórii 65 rokov a viac sa vyskytuje jedno alebo viac chronických ochorení. [9] Fyziologické a patologické zmeny v starobe stále nie sú v bežnej preskripčnej praxi dostatočne rešpektované. [10]

3.3.1 Zmeny fyziologických funkcií v starobe

Proces starnutia sa vyznačuje špecifickými zmenami vo funkciách orgánov a tkanív. [8] Popri týchto dejoch sa zhoršujú aj adaptačné procesy a regulačné mechanizmy v organizme. Signifikantnú rolu v geriatrii zohráva oslabenie mobility pacienta, pokles výkonnosti, redukovaná tolerancia na záťaž či meniace sa termoregulačné a homeostatické mechanizmy. Rozsah zmien je daný i klesajúcim podielom svalovej hmoty a celkovej telesnej vody, naopak podiel tukového tkaniva pribúda. [11-13]

Meniaci sa kardiovaskulárny systém podmieňuje znížená pružnosť ciev a znížené prekrvenie tkanív. Klesá citlivosť baroreceptorov, v dôsledku ktorej stúpa tendencia k riziku rozvoja ortostatickej hypotenzie a pádov. Involúcia sa prejavuje i v zníženej glomerulárnej filtrácii a tubulárnej sekrécii. Mimo iné sú pacienti v dôsledku zníženého pocitu smädu náchylnejší k dehydratácii. Úbytok celkovej vody v tele je 15 – 20 %. Na vyššie straty vody má vplyv zvýšená koncentrácia kationov sodíka v renálnych tubuloch a nižší spätný návrat sodíka. [2, 3, 8, 13]

Komplikáciou je rozvoj kognitívnych dysfunkcií súvisiacich s poklesom dopaminergného prenosu a zníženou aktivitou cholinergného systému. [3]

Komunikácia s okolím je narušená zmenou percepcie spravidla v dôsledku vekom podmienenej alebo patologickkej očnej a sluchovej degenerácie. Procesom starnutia môžu byť podmienené i častejšie výkyvy emócií, častejší výskyt depresie a ďalšie psychické problémy (anxieta, podráždenosť, častejšie sklony k delirantným stavom). [11]

Problém nedostatočného príjmu živín u seniorov a malnutrícia sprevádzajúca úbytok hmotnosti pacienta môže vznikáť prítomnosťou fyziologických, patologických i poliekových problémov v tráviacom trakte. Vplyv na kvalitu nutrície má aj stav zubov či znížená pohyblivosť pacienta. [14]

3.3.2 Patologické zmeny organizmu v starobe

V náväznosti na zmenu fyziologických funkcií rastie prevalencia chorobnosti geriatrických pacientov, ktorá je často sprevádzaná polymorbiditou. Týka sa hlavne kardiovaskulárnych, metabolických, tráviacich, urogenitálnych ochorení, problémov s pohybovým aparátom a dysfunkciou ďalších systémov. [4,15]

Medzi významné ochorenia, ktorými spomínaná populácia trpí, patrí ateroskleróza, vysoký tlak krvi, ischemická choroba srdca (ICHS) či diabetes mellitus typu 2. V súvislosti s častou prevalenciou ICHS bol u pacientov vo vekovej kategórii 65 rokov a viac zaznamenaný i nárast incidencie zlyhania srdca. S vekom rastie aj výskyt fibrilácie predsiení, ktorá je považovaná za najčastejšiu arytmiu u starých ľudí. Typické sú zápchy a hnačky, ktorých vznik môže byť podmienený multifaktoriálnymi procesmi. V neposlednom rade je organizmus vystavený problémom s dehydratáciou, prítomnosťou edémov, renálnym zlyhaním či močovou inkontinenciou, ktorá je typickým geriatrickým syndrómom. Uvádza sa aj predispozícia k sensorickej dysfunkcii a neurodegeneratívnym ochoreniam. Taktiež tromboembolická choroba participuje na multimorbidite geriatrického pacienta. Zahrňuje hlbokú žilnú trombózu, ktorá môže byť skomplikovaná stavom život ohrozujúcej pľúcnej embólie. [4, 16–20]

3.3.3 Farmakologické zmeny sprevádzajúce starnutie

Významné zmeny v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky v starobe sa prejavujú v dôsledku fyziologických a patologických zmien sprevádzajúcich starnutie organizmu. Je dôležité uvedomiť si tieto prebiehajúce procesy, nakoľko sú neoddeliteľnou súčasťou pri voľbe účinnej farmakoterapie pacienta. Obzvlášť ich znalosť chráni geriatrického pacienta pred niektorými nežiadúcimi komplikáciami farmakoterapie. [2, 7, 8]

Farmakokinetické parametre zahrňujú absorpčné, distribučné, metabolické a exkretčné deje. Starnutím sa spomaľuje vstrebávanie liečiv kyslej povahy a rastie

žalúdočné pH. Znižuje sa aj motilita žalúdka, spomaľuje sa jeho vyprázdňovanie, ktoré môže znepríjemniť život pacienta častejším a dlhším dráždením liečiv pri dlhodobom zotrúvaní v žalúdku. Niekedy sa vyskytuje aj slizničná atrofia GITu. Štúdie poukazujú na spomalenie prekrvenia v oblasti splanchiku o 20 – 50 % vo veku 80 rokov a viac v porovnaní s pacientami stredného veku. V absorpcii hrajú rolu aj tráviace enzýmy, ktorých vylučovanie s rastúcim vekom klesá. [2, 7–9]

Zmena v distribúcii liečiv súvisí s viacerými faktormi. Ide hlavne o zmeny v objeme extracelulárnej i intracelulárnej vody, množstve tukového a svalového tkaniva v organizme. [7] Zaujímavosťou je aj pokles srdcového výdaja, ktorý po 30. roku života klesá približne o 1 % za rok a v 65. rokoch môže dosahovať zníženie o 30 – 40 % oproti maximálnemu srdcovému výdaju v strednom veku. Zvýšený účinok liečiv ako napríklad digoxínu, nesteroidných antiflogistík (NSAID, z angl. non-steroidal anti-inflammatory drug), fenytoínu či warfarínu je daný klesajúcou koncentráciou albumínu v sére kvôli vyššiemu podielu voľnej frakcie liečiva a poklesom eliminačných mechanizmov. U niektorých z vyššie uvedených liečiv je čiastočne zapríčinený i vyššou farmakodynamickou senzitivitou starnúceho organizmu k ich pôsobeniu. [2]

Oslabené metabolické procesy poukazujú na pokles enzýmovej aktivity. Udáva sa pokles aktivity enzýmov 1. fázy – oxidačných a demetylačných dejov. Reakcie v 2. biotransformačnej fáze sa výrazne nemenia, avšak v staršom veku (nad 85 rokov) sa môže vyskytnúť pokles aktivity glukuronyltransferázy. S pribúdajúcim vekom sa znižuje prekrvenie venae portae, ktoré úzko súvisí so znížením hepatálnej clearance. Tento pokles sa prejavuje hlavne u liečiv s vysokým first-pass efektom, čím dochádza k nárastu biodostupnosti liečiv o 30 – 50 %. [7, 8, 16] Príkladom je atorvastatín, simvastatín či morfín. Mení sa aj aktivita enzýmov cytochromu P450, konkrétne izoformy CYP3A4, ktorá u starších žien po menopauze klesá. [2]

Vek zohráva rolu i v exkrečných procesoch. Fyziologická funkcia obličiek je znížená a glomerulárna filtrácia dosahuje v 80. rokoch oproti strednému veku hodnôt až o 50 % nižších. Je dôležité zdôrazniť aj pokles sekrečných a reabsorpčných dejov prebiehajúcich v renálnych tubuloch. [2, 7-9]

Farmakodynamické deje popisujú vzájomné interakcie liečiv s cieľovými receptormi alebo mediátorovými systémami a inými cieľovými miestami pôsobenia liečiv. So stúpajúcim vekom sa pozmeňuje citlivosť cieľových tkanív k podávaným liekom, v niektorých tkanivách sa redukuje aj počet cieľových receptorov (napr. je pozorovaná

nižšia senzitivita baroreceptorov, nižšia výbava dopaminových D2 receptorov atď.). Okrem uvedených parametrov sa zvyšuje penetrácia cez hematoencefalickú bariéru. Starnutie sprevádza aj významná senzitivita geriatrických pacientov k sedatívnym liečivám (napr. k benzodiazepínom), k anticholinergným liečivám (napr. k spazmolytikám) a naopak menšia miera citlivosti na propranolol, ktorý patrí do skupiny betablokátorov a pod. [9, 16]

S rastúcim vekom sa stupňuje tendencia k rozvoju ortostatickej hypotenzie, ktorú môžu prehlbovať napríklad vazodilatancia (nitráty) či centrálne antihypertenzíva (metyldopa a iné centrálne antihypertenzíva). Častejší je aj výskyt pádov a fraktúr. V neposlednom rade niektoré liečivá zo skupiny klasických neuroleptík (haloperidol), antidepresív (amitryptilín) či spazmolytík (oxybutinín) pre svoje anticholinergné nežiaduce účinky môžu potencovať výskyt cholinergného deficitu. Medzi anticholinergné nežiaduce účinky patrí napr. obstipácia, retencia moču, glaukom s uzavretým uhlom, tachykardia či útlm sekrécie mazových a slinných žliaz. Rastie aj riziko rozvoja kognitívnych porúch, demencie, zmätenosti, ale tiež aj riziko prejavu delírií, ktoré spolu s ostatnými dysfunkciami majú negatívny vplyv na kvalitu života pacienta. [2, 7, 9, 21]

3.4 Starnutie organizmu a zmeny na úrovni gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálny trakt predstavuje komplexný systém rady orgánov. Z hľadiska štruktúry sa delí na horný a dolný tráviaci trakt. Vzájomné pôsobenie hormonálnych, nervových a parakrinných činiteľov sa podieľa na riadení špecifických funkcií a oblastí tráviaceho traktu. Medzi hlavné funkcie patrí príjem potravy, trávenie a vstrebávanie prijímaných živín a tekutín. Trávenie zahŕňa komplexný proces sekrécie tráviacich enzýmov s následnou absorpciou látok cez steny GITu. Aby bol proces trávenia efektívny, je nevyhnutá koordinácia centrálného nervového systému a enterického nervového systému. Dôležitou súčasťou GITu sú aj enteroendokrinné bunky, ktoré produkujú hormóny (serotonín, histamín, gastrín, somatostatín) a okrem riadenia funkcií GITu regulujú aj metabolizmus. Uvádza sa, že za jeden deň tráviaci systém vylúči až 9 litrov tekutiny, ktorá obsahuje ióny, žlč, vodu, hlien a tráviace enzýmy. [22]

S pribúdajúcim vekom sa považuje za bežné, že je organizmus náchylnejší k zmenám vo fyziologických funkciách. Poruchy GITu patria k častým komplikáciam a prejavujú sa bolesťou brucha, zápalom, hnačkou, zápchou a mnohými ďalšími abnormalitami, ktoré môžu zneprijemniť až ohroziť život pacienta. [22]

3.4.1 Najčastejšie fyziologické zmeny GIT

Prirodzene, vek zohráva rolu aj v procesoch GITu od absorpcie, cez trávenie, motilitu, sekréciu hormónov a enzýmov po zmeny metabolizmu rôznych látok. [23]

U pacientov má starnutie vplyv na zhoršenie prežúvania potravy. Pocit sucha v ústnej dutine (xerostómia) je spojený so zníženou funkciou slinných žliaz. Často je vyvolaný anticholinergnými liečivami zo skupiny napr. tricyklických antidepresív, antiparkinsoník, spazmolytík. Xerostómia je aj súčasťou systémového ochorenia, ktoré označujeme ako Sjögrenov syndróm. [23, 24]

Fyziologické modifikácie v pažeráku zahŕňajú spomalenú relaxáciu svalov súvisiacu s prehĺtaním, neúplnú relaxáciu horného zvierača, dilatáciu pažeráka či redukovanú amplitúdu peristaltických vln, ktorá predlžuje refluxné epizódy. Štúdie odhalili aj stratu neurónov v pažeráku či pokles tlaku v hornom a dolnom pažerákovom sfinkteri (LES, z angl. lower esophageal sphincter). [23, 25] Na mierne zmeny v LES tlaku a relaxácii v spojitosti s vekom poukázala štúdia Besanko a kol. z roku 2014. [101]

Spomalené vyprázdňovanie žalúdka patrí medzi pohybovú zmenu v tráviacom procese. [26] Štúdie odhalili, že po prijatí pokrmu s vysokým obsahom tukov, predovšetkým u ľudí s nízkou telesnou aktivitou, sa vyprázdňovanie žalúdka spomaľuje. [25] Ďalšia štúdia, konkrétne Madsen a kol., 2004 porovnávala motilitu tenkého čreva a žalúdka medzi zdravými jedincami vo veku 81 rokov s kontrolným subjektom vo veku 24 rokov. Výsledok ukázal, že v tomto prípade sa u starších pacientov redukcia motility neprejavila. [102]

Bazálne i stimulované vylučovanie žalúdočnej šťavy u ľudí bez prítomnosti atrofickej gastritídy je zachované. Naopak, u pacientov s prítomnosťou spomínaného ochorenia, kedy je žalúdočná sliznica narušená, sa sekrécia HCl (kyselina chlorovodíková) redukuje. Podľa epidemiologických štúdií sa prevalencia tejto choroby pohybuje v populácii seniorov v rozmedzí 50 – 70 %. [25] Redukované množstvo HCl znamená zvýšenie hodnoty pH v žalúdku a môže indukovať zhoršenie (spravidla spomalenie) biodostupnosti liekov (najmä liekov kyslej povahy). [4]

Medzi ďalšiu zmenu patrí znížená syntéza protektívnych prostaglandínov. Nižšia koncentrácia najmä prostaglandínu E2 oslabuje ochrannú hlienovú bariéru a znižuje

proliferáciu buniek v stene žalúdka. [25, 26] Cirkulácia GITu sa tiež znižuje. Vzhľadom k tomu má výstelka tráviaceho traktu sklon k nižšej schopnosti regenerácie. [4]

Vek má vplyv aj na produkciu tráviacich hormónov. Stúpa hladina gastrínu, ktorý je zodpovedný za stimuláciu vylučovania HCl. Z iných hormónov klesá množstvo somatostatínu, cholecystokinínu či motilínu, ktorý potencuje motilitu a vyprázdňovanie žalúdka. Fyziologicky klesá produkcia enzýmov – lipázy, trypsínu, fosfolipázy a bikarbonátov v pankrease. Pečeň a žlčník sa vyznačuje redukovaným vylučovaním žlčových kyselín, naopak hladina cholesterolu stúpa. [25–27]

U starších pacientov je neprimerané zastúpenie minerálov a vitamínov podmienené malabsorbciou mikroživín, ktorá je ovplyvnená ich zníženým vstrebávaním a biologickou dostupnosťou. [24] Nedostatočný príjem vitamínu B12, označovaný ako perniciózna anémia, vyplýva z deficitu vnútorného faktoru (IF, z angl. intrinsic factor). Starnutím sa redukuje vstrebávanie vitamínu D, vápniku, proteínov, triglyceridov či folátu. [27]

3.4.2 Významné patologické zmeny GIT

Zmeny na úrovni GIT uvedené v predchádzajúcej kapitole je možné pokladať za fyziologický fenomén, ktorý súvisí s pribúdajúcim vekom. Napriek tomu v porovnaní s mladšími ľuďmi, prevláda výskyt ochorení a funkčných porúch tohto systému u starších ľudí. Podľa zistení gastroenterológov sa u starnúcej populácie často vyskytujú dysfunkcie tráviaceho systému ako dyspepsia, dysfágia, anorexia či zápchy. Medzi funkčné poruchy patrí aj gastroezofageálny reflux (GERD, z angl. Gastroesophageal Reflux Disease) či syndróm dráždivého čreva. [25, 26]

Dysfágia je veľmi častou poruchou v priebehu starnutia u viac ako 13 % ľudí vo veku 65 rokov a viac. Z hľadiska kategórií sa člení na orofaryngeálnu a ezofageálnu dysfágiu. [29] Prejavuje sa ťažkosťami pri prehĺtaní potravy a obtiažnym transportom prijatej potravy cez pažerák. Pramení zo zmien v koordinácií neuromuskulárnych procesov. Rizikové faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku orofaryngeálnej dysfágie zahŕňujú diabetes mellitus, aterosklerózu, sklerózu multiplex, myasténiu gravis či cievnú mozgovú príhodu (CMP), ktorá je bežnou manifestáciou Parkinsonovej choroby. [23, 25] Metaanalýza publikovaná autormi Martino a kol. v roku 2005, uvádza, že u 51 – 55 % pacientov s CMP sa prejavili klinické symptómy dysfágie. [103] Ezofageálna dysfágia

môže byť podmienená sklerodermou, achaláziou, mechanickou obštrukciou, kompresiou okolitých tkanív či infekčnými príčinami. [23]

Znížený perorálny príjem na podklade viacerých faktorov (problémy s prežúvaním potravy, anorexia) vedie u pacientov k rozvoju malnutrie a dehydrácie, ktoré sú dôsledkom dysfágie. Vzhľadom k uvedeným dôsledkom hrozí riziko rozvoja imunodeficitu, sarkopénie či dokonca smrti. Uvádza sa, že aspiračná pneumónia je spojená s vysokou mortalitou u starších ľudí a jej prevalencia s vekom stúpa. [28]

Funkčná dyspepsia predstavuje skupinu ochorení a pomocou Rímskych kritérií IV je definovaná niekoľkými symptómami. Prejavuje sa najmenej jedným zo symptómov, medzi ktoré patrí bolesť a pálenie v epigastriu, pocit včasnej sýtosti a postprandiálnej plnosti, ktorá sa vyskytuje opakovane. Súčasťou sú aj dve kategórie syndrémov a to syndrém epigastrickej bolesti a tzv. postprandiálny distress syndrém, ktorý súvisí s dyspeptickými obtiažami v súvislosti s príjmom potravy. Patofyziologická predispozícia dyspepsie vzniká pravdepodobne prítomnosťou infekcie baktérie *Helicobacter pylori* (HP), poškodenej mikrofóry či narušenej motility žalúdka. [30–32]

Zápcha je charakterizovaná ako pokles frekvencie vyprázdňovania menej ako trikrát do týždňa. Kontinuálne znížená črevná peristaltika s následnými poruchami vyprázdňovania vedie k chronickej zápche. U starších ľudí je indukovaná poklesom v príjme vlákniny a tekutín, zmenami v stravovaní, redukovanou sekréciou žalúdočnej kyseliny, prokinetických hormónov a poklesom mobility. Na zvýšenú prevalenciu má vplyv aj multimorbidita spojená s polypragmáciou. Sekundárnu zápchu spôsobujú organické ochorenie kolorekta (stenózy, hemoroidy), metabolické ochorenia (diabetes mellitus), endokrinologické dysfunkcie (hypotyreóza), neurologické poruchy, depresie a iné. Treba zdôrazniť aj farmakologické skupiny liečiv, ktoré svojimi vedľajšími účinkami negatívne vplyvajú na organizmus a spôsobujú zápchu. Jedná sa hlavne o anticholinergné liečivá, ópoidy, antidepresíva, hypnotiká, blokátory vápnikových kanálov, antacída či NSAID. [23, 25]

Gastroezofageálny reflux sa manifestuje spätným návratom žalúdočného obsahu (refluxát) naspäť do pažeráka, pričom refluxát nemusí, ale môže poškodiť sliznicu pažeráka. Zároveň sa môžu, ale nemusia prejaviť komplikácie. Regurgitácia spôsobuje nerovnováhu medzi protektívnymi a agresívnymi činiteľmi. Výsledkom je podráždenie sliznice. Bežné príznaky ochorenia v geriatrickej populácii zahŕňujú dysfágiu, zvracanie, dyspepsiu, chrapot a kašeľ či problémy s dýchaním. Menej typický je výskyt kyslej

regurgitácie a pálenia žáhy. Refluxát je tvorený HCl a pepsínom, čiže má kyslé vlastnosti. [25, 33, 34] Z hľadiska prevalencie sa podľa publikovanej štúdie GERD vyskytuje približne u 23 % starších ľudí. [23] Iné štúdie ukázali, že GERD súvisí s nadmernou citlivosťou pažeráka. S vekom klesá produkcia slín, je oslabená bránica a ezofageálna motilita. Z ďalších procesov sa redukuje sekrécia bikarbonátov a tlak LES. Uvedené patofyziologické deje vplyvajú na zvýšený výskyt GERD u starších ľudí. [35] U polymorbídnych pacientov môže prítomnosť viacerých ochorení (hlavne diabetes mellitus a Parkinsonova choroba) ovplyvniť funkciu pažeráka. Výskyt GERD podmieňujú aj rizikové faktory, hlavne obezita, ale aj gastroparéza, ktorá predstavuje typickú komplikáciu diabetu. Komplikácie GERD zahrňujú erozívnu ezofagitídu, Barrettov pažerák či adenokarcinóm pričom starší pacienti sú k uvedeným ochoreniam náchylnejší. [36]

S prítomnosťou HP je asociovaná vredová choroba gastroduodena (VCHGD), ktorá sa vyznačuje výskytom peptických vredov narúšajúcich sliznicu tráviaceho systému. VCHGD zahŕňa vredy žalúdka aj dvanástnika, ktoré sa u starších ľudí objavujú v rovnakej miere. Na vzniku vredov má podiel aj zvýšené užívanie NSAID či aspirínu, vzácné aj hyperparatyreóza či Zollinger-Ellisonov syndróm (ZES). [23, 37]

HP potencuje riziko vzniku chronickej atrofickej gastritídy. Znížené množstvo HCl (tzv. hypochlórhydria) alebo neprítomnosť HCl (tzv. achlórhydria) sú následkom straty žliaz v žalúdočnej sliznici. Komplikáciu predstavuje rakovina žalúdka. [23]

Sideropenická anémia je podľa viacerých štúdií spojená s výskytom HP, ktorý využíva a zároveň zvyšuje vychytávanie železa. Medzi patogenetické deje patrí napríklad chronická gastritída, pri ktorej sa poklesom sekrécie HCl znižuje vstrebávanie železa. [38]

Akútne gastrointestinálne krvácanie v geriatrickej populácii predstavuje významný problém, ktorý často končí smrťou. Príčinou je výskyt duodenálnych či žalúdočných vredov, krvácanie z pažeráka i užívanie NSAID. [39] Bolesť brucha, nadúvanie či hlien v stolici môžu signalizovať syndróm dráždivého tračníka. Je spojený napríklad aj s pocitom úzkosti či depresie. [25]

Diagnostika celiakie je u ľudí vo veku 65 rokov a viac zvyčajne oneskorená a vyznačuje sa neprítomnosťou typických symptómov ako chronická hnačka či úbytok váhy. Fínska štúdia uvádza, že vzhľadom k nešpecifickým dyspeptickým príznakom sa

celiakia potvrdila iba u 0,7 % pacientov. Naopak symptómom celiakie u seniorov je pravdepodobne deficit mikroživín. Poukazuje na to skutočnosť, že sideropenickou anémiou trpí až 80 % ľudí, ktorí majú súčasne diagnostikovanú celiakiu. [23, 39]

Znížený príjem kalórií je okrem fyziologických funkcií ovplyvnený aj patologickými procesmi. U starších pacientov má na anorexiu dopad najmä stav depresie, multimorbidita spojená s medikáciou či prítomnosť malígnych ochorení. [26]

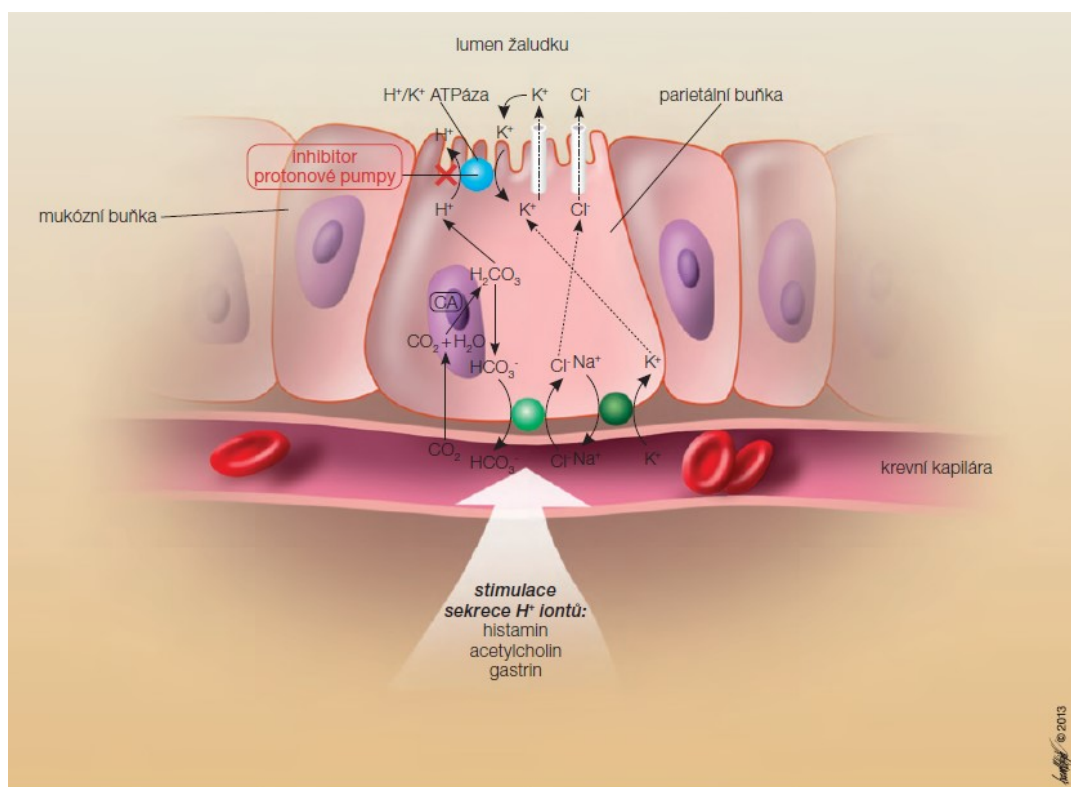
So starnutím organizmu je asociovaná aj divertikulóza vyskytujúca sa u 60 – 65 % subjektov vo veku 65 rokov a viac. [23] Až u 15 % ľudí v tejto vekovej skupine je diagnostikované zápalové ochorenie čriev zahŕňajúce ulceróznu kolitídu a Crohnovu chorobu. Podľa najnovších zistení Crohnovou chorobou trpia viac staršie ženy, naopak mužom je diagnostikovaná ulcerózna kolitída. [40]

3.5 Racionálne užívanie inhibítorov protónovej pumpy

3.5.1 Mechanizmus pôsobenia a vlastnosti IPP

Protónová pumpa (H^+/K^+ -ATPáza), zložená z alfa a beta podjednotiek, je lokalizovaná na vrchnej membráne parietálnych buniek. Funguje na princípe aktívneho prenosu protónu (H^+) do lumen žalúdka výmenou za kation draslíka (K^+), ktorý putuje do bunky sliznice žalúdka. Protóny s prítomnými aniónmi chlóru (Cl^-) tvoria HCl. Uvedenému prenosu zabraňujú práve IPP, z hľadiska chemickej štruktúry deriváty benzimidazolu. K jednotlivým zástupcom patria omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol a dexlansoprazol. Najnovší imidazopyridín, tenatoprazol (IPP s predĺženým poločasom), zatiaľ nebol schválený pre klinické použitie. Jedná sa o slabé zásady akumulované v kyslom prostredí parietálnych buniek v žalúdku vo forme proliečiva. Disociačná konštanta (pK_a) IPP sa pohybuje v rozmedzí 3,9 (pantoprazol) – 5 (rabeprazol). Pre aktiváciu molekuly liečiva je nevyhnutá práve acidita prostredia, dochádza tu k tvorbe sulfenamidov – aktívnych foriem. Tie sa viažu kovalentnou väzbou na sulfhydrylové skupiny aminokyseliny cysteínu (lokalizovanej na α -podjednotke pumpy). Uvedeným procesom sa protónová pumpa irreverzibilne zablokuje. [41–43]

Obrázok č. 1 Mechanizmus účinku IPP a sekrécia HCl



[uverejnené so súhlasom redakcie, dňa 18.01.2021] [44]

Rýchlosť blokovania protónovej pumpy je odlišná. Omeprazol a lansoprazol inhibujú H⁺/K⁺-ATPázu za 30 minút, pantoprazol až za 90 minút. Rýchlejšia inhibícia sa preukázala u nestabilného rabeprazolu (pKa= 5 ; 5 minút). Uvádza sa, že je v porovnaní s ostatnými IPP až desaťnásobne silnejší inhibítor a dokáže atakovať viac protónových púmp. Štúdia p. Pantoflíčkovej zistila, že patrí medzi najúčinnější z IPP (pričom esomeprazol nebol zahrnutý do testovania) už počas prvého dňa podávania. Súčasné podávanie rabeprazolu spolu s jedlom spomalí jeho vstrebávanie (uvádza sa o 1,7 hodiny). Do tzv. druhej generácie IPP patrí práve rabeprazol s biodostupnosťou 52 % a esomeprazol, ktorý je S-enantiomérom omeprazolu (80 – 90 %). [41, 44, 45]

Omeprazol sa vstrebáva rýchlo, avšak kvôli labilitě v kyslom prostredí je nutná acidorezistentná modifikácia. Potrava či antacída nemajú vplyv na biologickú dostupnosť tohto liečiva (64 %). Rýchla absorpcia je pozorovaná aj u pantoprazolu, jeho biodostupnosť činí 77 %. U lansoprazolu dosahuje 85 %, avšak súčasné užívanie antacid vplyva negatívne na jeho vstrebávanie. Pre všetky IPP je typická rýchla absorpcia do cirkulácie krvi. [41, 45]

Metabolické deje IPP prebiehajú na úrovni enzýmov cytochromu P450, pričom metabolity sú odstraňované stolicou či obličkami. Vzhľadom k polymorfizmu CYP2C19, sú pozorované značné zmeny v metabolizme IPP. Farmakokinetika niektorých IPP je odlišná u rýchlych a pomalých metabolizátorov. Uvádza sa, že u pomalých metabolizátorov sa plocha pod krivkou (AUC, z angl. area under the curve) zvyšuje približne päťkrát a to v prípade užívania omeprazolu, pantoprazolu a lansoprazolu. Na druhej strane u rýchlych metabolizátorov je efekt liečby IPP znížený. Špecificky sa vyznačuje metabolizmus rabeprazolu a to prednostne tzv. neenzymatickou cestou na thioéter, pričom CYP2C19 a CYP3A4 sa podieľajú na metabolizme iba čiastočne. Rabeprazol je teda génovým polymorfizmom ovplyvnený v minimálnej miere. [41, 45]

3.5.2 Hlavné indikácie IPP

Inhibítory protónovej pumpy patria medzi jednu z najčastejšie predpisovaných farmakologických skupín vo svete. [46] Vysoká účinnosť v inhibícii produkcie žalúdočnej kyseliny umožňuje používanie IPP v terapeutických i protektívnych indikáciách. [47]

Patrí sem krátkodobá liečba GERD, peptická vredová choroba, funkčná dyspepsia, eozinofilná ezofagitída či Barrettov pažerák. Použitie je významné aj v súvislosti s eradikačnou liečbou HP v kombinácii s antibiotikami. Terapia IPP zahŕňa aj výnimočne sa vyskytujúci ZES, ktorý je spôsobený kontinuálnou sekréciou gastrínu z nádoru v tráviacom trakte. [42, 46, 48]

Gastroprotektívne podávanie IPP je časté u pacientov užívajúcich NSAID z hľadiska rizika gastrointestinálnych komplikácií a to najmä peptických vredov a krvácania do GIT. [47] Zároveň užívanie kyseliny acetylsalicylovej (ASA, z angl. acetylsalicylic acid) predstavuje v starobe riziko vzniku gastroduodenálnych lézií a IPP sú prvou voľbou v ich sekundárnej prevencii. [48]

Gastrotoxické liečivá, medzi ktoré patria hlavne NSAID, predstavujú značné komplikácie. Približne u 30 % užívateľov NSAID je potrebný zásah lekára vzhľadom k potenciálnej toxicite GITu. [49] Liečivá svojím toxickým pôsobením narúšajú sliznicu. Na gastroпатиu indukovanú NSAID majú vplyv aj rizikové faktory ako vek 65 rokov a viac, ženské pohlavie, fajčenie, príjem alkoholu, anamnéza či prítomnosť peptického vredu, zvýšená konzumácia kávy, steroidné látky, antikoagulanciá, užívanie niekoľkých NSAID či kombinácie NSAID s ASA. Uvádza sa, že u užívateľov NSAID kvôli prítomnej infekcii HP je až 3,3-násobne vyššie riziko rozvoja vredov. [50–52]

Asociované s gastrointestinálnym krvácaním sú v starobe aj ďalšie farmakologické skupiny, zahrňujúce napr. selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI, z angl. Selective Serotonine Reuptake Inhibitors), antikoagulačné liečivá (heparín, warfarín, nové orálne antikoagulanciá) či kortikosteroidy. [53, 54] Kohortová štúdia v Kanade tiež potvrdila, že vyššie riziko krvácania do horného GITu bolo pozorované prvých 120 dní počas užívania bisfosfonátov u pacientov s anamnézou žalúdočného vredu a u ľudí nad 80 rokov. [55]

Riziko krvácania do horného GITu je asociované aj s warfarínom. U pacientov užívajúcich warfarín v kombinácii s NSAID alebo antiagregačnými látkami je podľa doporučených postupov vhodné podávať IPP. Uvádza sa, že antiagreganciá sú predpisované u 66 % pacientov vo veku nad 75 rokov. [53] Gastroprotektívny účinok je v tomto prípade esenciálny, nakoľko uvedené skupiny liečiv potencujú gastrointestinálne krvácanie. [56]

Preskripcia IPP u pacientov vo veku nad 80 rokov je okolo 30 %, u mladšej populácie pod 40 rokov menej ako 10 %. Z tvrdenia vyplýva, že predpisovanie IPP s pribúdajúcim vekom stúpa. Geriatrickí pacienti sú náchylnejší k riziku krvácania z peptických vredov, rozvoju Barrettovho pažeráka, adenokarcinomu a v neposlednom rade aj k tendencii dlhodobého užívania NSAID. [46]

3.5.3 Dĺžka podávania a dávkovacie schémy IPP

Racionálne používanie IPP sa líši v dávkach aj indikáciách. [57] Protónová pumpa má najvyššiu aktivitu po dlhodobom lačnení, vzhľadom k čomu je vhodné blokovať jej účinok podávaním IPP ideálne 30 – 60 minút ráno pred prvým jedlom. Uvádza sa, že pH v žalúdku je vyššie ako 4,0 približne nasledujúcich 15 – 21 hodín, pričom u H₂-antihistaminík iba 8 hodín. [42]

Večer pred jedlom je možné užiť ešte jednu dávku v prípade nedostatočného účinku. [58] Požadovaný efekt, teda pokles sekrécie žalúdočnej kyseliny, v porovnaní s H₂-antihistaminikami je zvýšený a obvykle trvá i niekoľko dní. Prerušenie terapie IPP vedie k plnému obnoveniu žalúdočnej sekrécie za 1 – 2 dni. [41, 57, 59]

Jednotlivé liečivá sa podávajú perorálnou formou, pričom omeprazol a pantoprazol môže byť podávaný aj intravenózne. [59] Najčastejšie štandardné dávkovanie, ktoré sa uplatňuje v praxi, zahŕňa rabeprazol v dávke 20 mg/deň, omeprazol 20 mg/deň, esomeprazol 20 mg/deň, lansoprazol 30 mg/deň, pantoprazol 40 mg/deň. [57, 60]

Dlhodobé užívanie IPP je možné v indikáciách, ku ktorým patrí Barretov pažerák, ZES, GERD či profylaxia krvácania u rizikových pacientov. [48] Je dôležité podotknúť, že dlhodobá terapia IPP neustále potlačuje tvorbu HCl, čo vedie k významným rizikám hypochlórhydrie až achlórhydrie. [59]

Terapia refluxnej choroby pažeráka je iniciovaná podaním omeprazolu 2 x 20 mg alebo pantoprazolu 2 x 40 mg, lansoprazolu 2 x 30 mg či rabeprazolu 2 x 20 mg denne. Esomeprazol v dávke 40 mg/deň sa používa v terapii ťažkých či opakujúcich sa prípadoch. Krátkodobá terapia je v rozmedzí 4 – 8 týždňov. Udržovacia liečba je zahájená po 6 – 12 týždňoch, kedy sú dávky znížené na polovicu. V prípade neúspešnej liečby je možné IPP kombinovať s prokinetikami. Uvádza sa, že 36 – 82 % osôb trpí opakovaným výskytom GERD pri absencii udržovacej liečby. Terapia ZES sa pohybuje v dávkovom rozmedzí 60 mg/deň omeprazolu, 60 – 120 mg/deň lansoprazolu, 80 – 160 mg/deň pantoprazolu a 80 – 240 mg/deň esomeprazolu. V prípade výskytu gastropatie navodenej NSAID sa podávajú primárne IPP v obvyklej dennej dávke, v prípade omeprazolu 4 – 8 týždňov, lansoprazolu 8 týždňov. Antisekrečné liečivá majú význam i v dlhodobej terapii, napríklad podávanie pantoprazolu 6 mesiacov v dávke 20 – 40 mg/deň. [52, 61]

Po zahojení gastroduodenálnych vredov, kedy terapia trvá obvykle 4 – 8 týždňov, sa u rizikových pacientov (infekcia HP, opakované vredy) doporučuje udržiavať terapiu až 12 mesiacov. [42, 61]

Pri eradikačnej liečbe HP sa v prvej línii podáva 7 dní trojkombinácia IPP (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol) spoločne s amoxicilínom (2 x 1000 mg) a klaritromycínom (2 x 500 mg), príp. metronidazolom (2 x 500 mg). O niečo účinnejšia sekvenčná terapia (o 10 – 20 %) zahrňuje 5-dňovú kombináciu IPP + amoxicilín. Nasledujúcich 5 dní sa podáva IPP + klaritromycín + metronidazol. V druhej línii je vhodné podať IPP + amoxicilín + doplňujúce antibiotikum podľa stanovenia citlivosti. [62]

3.5.4 Základné princípy bezpečného užívania IPP

Problematika nadmernej preskripcie a užívania IPP je často spojená s neracionálnou indikáciou. Prekážkou sú aj interakcie medzi inými liečivami a IPP, či ich vedľajšie účinky najmä u rizikovej – staršej populácie. Je dôležité zvážiť ich relevanciu a skutočnú potrebu najmä v dlhodobej terapii. [63, 64] Z hľadiska bezpečnej terapie je potrebné dôkladne zohľadniť dávku liečiva, dĺžku podávania a adekvátnu indikáciu. Správny čas užitia liečiva je často podceňovaný, no na druhej strane vysoko esenciálny. Poukázalo sa, že užívanie IPP ráno (– jednu hodinu pred jedlom) nedodržiava okolo 50 % pacientov. [42]

Je vhodné, aby bol pacient dostatočne informovaný o dávkovacej schéme, pričom dĺžka terapie by mala byť naplánovaná. Pri dlhodobej terapii sa odporúča aplikovať čo najnižšie dávky, zároveň však treba zvážiť individuálny pomer medzi rizikom a prospešnosťou liečby. Pred úplným ukončením terapie IPP by malo byť podávanie liečiva postupne redukované. Vzhľadom ku komorbiditám a polyfarmakoterapii, hlavne u starších pacientov, prichádza do úvahy aj monitorovanie nežiadúcich účinkov. [65] Vyššia adhérenca pacientov k liečbe súčasne s nižšou ekonomickou záťažou môže byť podmienená tzv. „on demand“ terapiou, počas ktorej pacienti užívajú IPP v prípade opakovaného výskytu symptómov a po ich vymiznutí užívanie liečiva ukončia. [66] Podľa doporučených postupov je ideálne uplatniť krátkodobú terapiu pri profylaxii stresových vredov, eradikácii HP či liečbe peptickej vredovej choroby. Dlhodobá liečba má uplatnenie v terapii ZES, Barretovho pažeráku a v neposlednom rade aj pri udržovacej terapii GERD. [67] V prípade, že sú IPP v liečbe neúčinné, treba ukončiť ich podávanie a zamerať sa na alternatívne postupy a kontrolu vyvolávajúcich ochorení. Je podstatné upozorňovať pacientov na skutočnosť, že dodržovanie životosprávy (pohyb, strava) v terapii GERD je dôležité a nenahrádza medicínske zásahy. [68] K uvedenej liečbe prispieva aj strata hmotnosti (u obéznych pacientov), vyšší príjem vlákniny, absencia fajčenia, obmedzenie kávy, citrusov, čokolády či konzumácie jedla v neskorých hodinách. [69]

3.5.5 Riziká užívania IPP, hlavné nežiadúce účinky a liekové interakcie

Tolerancia, bezpečnosť i efektívnosť IPP sú vo všeobecnosti na veľmi dobrej úrovni. Je však dôležité podávať IPP pri jasných indikáciách v úvodnej, ale i v dlhodobej terapii. V prípade pochybností v racionalite podávania IPP je vhodné nepokračovať, aby sa zabránilo možným rizikám, ktoré plynú z dlhodobého užívania. [64, 70]

Medzi časté nežiadúce účinky vyskytujúce sa u viac ako 1 zo 100 pacientov až menej ako 1 z 10 pacientov patrí zápcha, hnačka, bolesti brucha, plynatosť, nauzea či zvracanie. [71]

Dlhodobé podávanie IPP je asociované s možným rozvojom komplikácií, medzi ktoré patrí aj deficit vitamínu B12 (kobalamín). Je to vo vode rozpustný vitamín viažúci sa na proteíny. V žalúdku je uvoľňovaný za pomoci pepsínu a žalúdočnej šťavy s následnou väzbou na R faktor. Pankreatické enzýmy v tenkom čreve vytvorený komplex narušia a tak sa B12 sa naviaže na IF, ktorý je potrebný pre absorpciu vitamínu v tenkom čreve. Vzhľadom k užívaniu blokátorov protónovej pumpy je produkcia HCl suprimovaná a tento dej vedie následne k malabsorbácii vitamínu B12. Štúdie zistili, že nedostatkom kobalamínu trpia najmä dlhodobo chorí pacienti a seniorská populácia, pričom u jedincov v dobrom zdravotnom stave pri užívaní štandardných dávok IPP deficit nebol preukázaný. [70, 72, 73]

Nízka hladina horčíku v asociácii s podávaním IPP je podľa aktualizovaného systematického prehľadu a metaanalýzy z roku 2019 nejednoznačná, avšak kvôli rôznorodosti štúdií nebolo možné stanoviť finálne závery. [74] Metaanalýzy navrhujú ukončiť terapiu IPP v prípade výskytu hypomagnezémie. Predpokladá sa priama súvislosť medzi metabolizmom magnézia a IPP, nakoľko vysadením IPP sa po 1 – 2 týždňoch hladina horčíku ustálila na hodnoty v norme, avšak po opätovnej terapii IPP nastal deficit. [72] Štúdie poukazujú aj na možnú spojitosť užívania IPP v kombinácii s diuretikami ako aj výskytom chronickej renálnej insuficiencie. [75]

Žalúdočná kyselina napomáha absorpcii železa vo forme soli. Zároveň sa podieľa na redukcii železitých iónov na železnaté. Pri pH nad 3 je redukcia na železnaté ióny nedostatočná a absorpcia železa klesá. Zo štúdií vyplýva, že dlhodobá terapia IPP má potenciálny vplyv na pokles v absorpcii železa pričom deficitom sú ohrození najmä seniori. [70, 72, 73, 76]

Riziko fraktúr je ovplyvnené multifaktoriálnymi procesmi. Spojitosť medzi IPP a zlomeninami podmieňuje malabsorbcia vitamínu B12 a vápnika. Podiel má aj hypergastrinémia, ktorá vedie k zvýšenej sekrécii parathormónu. [72, 73] Metaanalýza poukázala, že užívanie IPP i po dobu kratšiu ako 1 rok viedlo k vyššiemu riziku zlomenín bedrového kĺbu, chrbtice a zlomenín na ktorejkoľvek strane. Navyše je vhodné upriamiť pozornosť na pacientov náchylnejších k zlomeninám pri chronickej liečbe IPP. [72]

Súčasnú užívanie IPP a statínov či NSAID vedie k metabolickým procesom na úrovni CYP3A4, cez ktorý sú statíny metabolizované. IPP uvedený enzým inhibujú a výsledkom procesu je rabdomyolýza, ktorá sa prejavuje myopatiou. [73]

Diskutuje sa o potenciálnych rizikách spojených s dlhodobou terapiou IPP, medzi ktoré patrí aj chronické poškodenie obličiek. Bez ohľadu na užívanie klopidogrelu bol zaznamenaný nárast rizika infarktu myokardu pri dlhodobej liečbe IPP. [48] Potenciálne komplikácie sú asociované aj s pneumóniou, žalúdočnými polypami i rakovinou žalúdka. [72] Výsledky štúdií zaoberajúce sa výskytom demencie u starších ľudí by nemali navodiť znepokojenie v súvislosti s užívaním IPP. [75]

K rizikám patrí aj infekcia *Clostridium difficile* (CD). Hypochlórhydria navodená IPP oslabuje ochrannú bariéru a vedie ku kolonizácii uvedeného mikroorganizmu v GIT. Významný vzťah súvisiaci s rizikom rozvoja infekcie CD a užívateľmi IPP naznačila súhrnná analýza až 50 štúdií. Je dôležité podotknúť, že na vzniku infekcie sa okrem antisekretornej terapie podieľa aj multimorbidita či polyfarmácia. [59, 72, 77, 78]

Hlavne u starších ľudí a u pacientov užívajúcich liečivá s úzkym terapeutickým oknom je vhodné zvážiť voľbu IPP s nízkym potenciálom liekových interakcií. [79] Znížená absorpcia liečiv závislých na kyslom prostredí je významná u ketokonazolu, posakonazolu, itrakonazolu, nelfinaviru či železa v súvislosti s antisekretornými liečivami. [61, 70] Metabolizmus IPP prebieha na izoformách CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2. Omeprazol je inhibítorom P- glykoproteínu a spolu s esomeprazolom a lansoprazolom i inhibítorom CYP2C19. Významné je proliečivo klopidogrel (antiagregans) aktivujúce sa na účinnú látku cez CYP2C19. Aktiváciu liečiva znemožňujú práve inhibítory CYP2C19 (omeprazol, lansoprazol a esomeprazol) a tento dej vedie k možnému zlyhaniu protidoštičkového účinku.

Rizikom je i podanie IPP s metotrexátom, ktorého eliminácia klesá a zvyšuje sa výskyt nežiadúcich účinkov. Podanie flukonazolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu omeprazolu a tak nie je vhodné podávať maximálne dávky tohto IPP. Interakcia omeprazolu a diazepamu (nevhodný najmä u starších pacientov) môže predĺžiť útlm centrálnej nervovej sústavy. Omeprazol významne interaguje aj s klozapínom, moklobemidom či antiepileptikom karbamazepínom, u ktorého je preto dôležité monitorovať toxicitu. Riziko nefrotoxicity môže byť zvýšené interakciou takrolimu (imunosupresivum) s omeprazolom (inhibíciou P-glykoproteínu a CYP3A4). Napriek negatívnym liekovým interakciám je efektívnou kombináciou podanie omeprazolu s klaritromycínom v eradikačnej liečbe HP. [70]

4 PRAKTICKÁ ČASŤ

4.1 METODIKA PRÁCE

Dáta zozbierané a následne využité pre vypracovanie praktickej časti tejto diplomovej práce sú súčasťou európskeho projektu EUROAGEISM H2020 ESR7 (november 2017 – apríl 2022) s názvom „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe“. Cieľom programu je poukázať na aplikáciu odlišných prístupov v uplatňovaní racionálnej geriatrickej farmakoterapie naprieč krajinami a zároveň zvýšiť povedomie o problematike starnutia populácie v rámci nevhodného predpisovania a nadmerného užívania liečiv. Do projektu je okrem ČR zapojených ďalších 10 európskych krajín a to konkrétne Srbsko, Estónsko, Bulharsko, Írsko, Španielsko, Chorvátsko, Belgicko, Etiópia, India a Turecko.

Zber analyzovaných dát prebiehal počas augusta 2018 – novembra 2020 v troch sektoroch zdravotnej starostlivosti (ambulantnej, akútnej a lekárenskej) v ČR s cieľom porovnať výstupy v jednotlivých súboroch. Počas uvedeného obdobia bolo do štúdie zaradených celkovo 1452 pacientov. Prostredie ambulantnej starostlivosti tvorilo 563 pacientov vyšetrených v lokalitách Brno, Hradec Králové, Opava a Praha. Pacienti v rámci akútneho sektoru (N=589) pochádzali z Brna, Hradca Králové, Opavy a Prahy. Pre účely tejto diplomovej práce mi boli v rámci analýzy českého súboru poskytnuté údaje od študentov, ktorí sa venovali zberu dát v období 2018 – 2019 (z ambulantného a akútneho sektoru). Tieto dáta boli následne analyzované spoločne so sektorom lekárenskej starostlivosti, v ktorom bolo vyšetrených 300 pacientov a to v lokalitách v Holešov (N=150) a Hradec Králové (N=150). Keďže počas spracovávania údajov neboli kompletne vyčistené a sfinalizované dáta z Kroměřížu, analýza pacientov vyšetrených v lekárňach bola limitovaná uvedenými dvoma lokalitami.

Dáta z akútneho a ambulantného súboru boli získané s pomocou protokolu projektu EUROAGEISM H2020, ktorý bol vytvorený ku komplexnému zhodnoteniu zdravotného stavu seniorov pre všetky tri prostredia zdravotnej starostlivosti. Dáta boli zbierané v ambulantnej a akútnej starostlivosti prospektívnym vyšetrením pacientov a na základe spolupráce s lekármi s využitím zdravotnej dokumentácie i poprípade rozhovorom s ďalšími zdravotníckymi pracovníkmi (napr. sestrami). Do projektu EUROAGEISM H2020 neboli zaradení pacienti, ktorých zdravotný stav vyžadoval intenzívnu

starostlivosť, ktorí mali ťažkú poruchu kognitívnych funkcií diagnostikovanú lekárom, alebo ktorí sa pre závažné poruchy sluchu alebo reči nemohli plne zúčastniť osobného rozhovoru s výskumníkom. Zapojenie jednotlivých zdravotníckych zariadení (ZZ) do štúdie bolo schválené Etickou komisiou Univerzity Karlovej, Farmaceutickej fakulty v Hradci Králové a etickými komisiami príslušných ZZ.

Lekárenský súbor pacientov v rámci projektu EUROAGEISM H2020 analyzovaný v tejto práci predstavuje najaktuálnejšie dáta spomedzi všetkých sektorov, a to za obdobie apríl 2020 – november 2020. Pre účely zberu dát bola individuálne zvolená jedna lekárka (zvlášť v Holešove a v Hradci Králové), ktorá umožnila časovo i priestorovo vyšetrovať pacientov pre vypracovanie DP s následným využitím dát v európskom projekte. Vybrala som si lekárku v Hradci Králové lokalizovanú priamo v mestskej časti Moravské Předměstí s pomerne vysokou koncentráciou seniorov vzhľadom k dostupnosti špecializovaných lekárov i rozličných služieb.

Celkové prevedenie zberu dát vyžadovalo pravidelné návštevy lekárne počas sledovaného obdobia. Vyšetrovaní boli všetci pacienti vo veku 65 rokov a viac, zdatní komunikovať a odpovedať na požadované oblasti bližšie špecifikované v jednotlivých sekciách protokolu. Do štúdie neboli podľa podmienok európskeho projektu zahrnutí pacienti s terminálnym štádiom ochorenia, ťažkou rečovou, sluchovou alebo ťažkou kognitívnou poruchou. Dôležitým kritériom pre účasť v štúdiu bolo podpísanie informovaného súhlasu (IS) pred samotným začiatkom vyšetrenia. Pacienti boli oboznámení s priebehom konzultácie, anonymným zberom a hodnotením dát (bez uvedenia osobných údajov), celkovou podstatou a cieľom štúdie s následným využitím poskytnutých údajov iba pre vedecké účely.

Personál lekárne bol veľmi milý a ochotný vyhovieť mi jednak priestorovo (dostupný stôl, stolička), odborne (zvýšiť povedomie pacientov o priebehu štúdie) tak i ľubovoľným časom, počas ktorého som sa mohla venovať vyšetrovaniu pacientov počas otváraciej doby lekárne. Vzhľadom k protiepidemickým opatreniam kvôli pandémii spôsobenej ochorením COVID-19, bol v priestoroch lekárne obmedzený počet pacientov. Daná situácia bola síce pre potreby konzultácie s pacientami náročná, ale zvládnuteľná, čomu nasvedčuje 150 aktívne zapojených jedincov v projekte.

Samotný proces zberu dát vyžadoval komunikačné zdatnosti oboch zúčastnených strán. Strategicky som oslovovala a oboznamovala pacientov v lekárni o účasti v projekte EUROAGEISM H2020 zameraným na neintervenčné vyšetrenie zdravotného stavu seniorov. Po podpísaní IS pacientom nasledoval štruktúrovaný, približne 20 – 30 minútový rozhovor a popis údajov zameraný na oblasti podľa definovaného dotazníku.

Všetky získané údaje boli zapísané do dotazníku a databázy anonymne, pričom bol počas rozhovoru každému účastníkovi pridelený kód, ktorý garantoval, že identita daného pacienta nebude rozpoznaná.

Všetky získané dáta v štúdiu boli hodnotené prostredníctvom komplexného dotazníka, ktorý je zároveň chráneným inštrumentom a súčasťou projektu EUROAGEISM H2020. Je členený do niekoľkých sekcií zahŕňajúce základné sociodemografické charakteristiky, záznamy o životnom štýle a nutričnom stave pacienta, špecifické funkčné vyšetrenia v geriatrickej (testy zamerané na mobilitu a fyzickú zdatnosť, test stareckej krehkosti, test sebestačnosti v aktivitách denného života (tzv. ADL test z angl. Activities of Daily Living) či test kognitívnych funkcií a nálady). Ďalšie oblasti sledovali hodnotenie bolesti a pádov príslušných účastníkov štúdie, subjektívne zhodnotenie zdravotného stavu i frekvenciu využívania zdravotných služieb. Časť dotazníku je zameraná na výskyt symptómov (za posledných 7 dní), diagnóz, užíwanej medicíny a výsledkov základných laboratórnych vyšetrení (výsledky boli zaznamenané, iba ak pacienti poznali výsledky svojich posledných vyšetrení – či sú v norme, nad alebo pod povolenou hranicou). Zaznamenávali sa aj orientačné údaje o tlaku krvi, centrálnej obezite a celkovej spokojnosti pacienta s poskytovanou starostlivosťou v lekární. Pre potreby zberu dát v českom súbore pacientov bol dotazník následne preložený do českého jazyka. Po skončení ESR7 programu projektu EUROAGEISM H2020 bude archivácia písomnej i elektronickej dokumentácie podľa náležitostí európskeho projektu a zároveň európskej smernice o ochrane osobných údajov GDPR (z angl. General Data Protection Regulation) zachovaná 5 rokov.

Po zhromaždení údajov od 150 pacientov z lekárenskej starostlivosti, ktorých zberom som prispela do celého projektu, boli dáta z dotazníkov v písomnej podobe prevedené do digitálnej verzie tabuľkového softvéru Microsoft Excel. V tomto programe bola okrem uvedených náležitostí dotazníku vyčlenená samostatná sekcia pre zadávanie medicíny podľa viacerých požiadaviek. Zaznamenala sa účinná látka, obchodný názov, lieková forma, jednotlivá dávka, konkrétna sila jednotky liekovej formy (napr. 1 tbl), počet užívaných jednotiek liekovej formy v rôznych denných dobách (t.j. dávkovací režim), orientačná dĺžka terapie (podľa výpovede pacienta) a orientačná indikácia (podľa výpovede pacienta). Súčasne bol každému evidovanému liečivu pridelený špecifický ATC kód (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) podľa anatomicko-terapeuticko-chemickej klasifikácie. Počas rozhovoru s účastníkmi štúdie sa zaznamenávali aj možné príčiny neužívania predpísaných liekov (vysoká cena, málo dôvery, fyzické ťažkosti atď.) a orientačné

problémy s nonadherenciou, ktoré sa v rámci tejto DP ďalej neanalyzovali. Po digitálnom zdokumentovaní dotazníkov všetkých pacientov nasledovalo viacnásobné čistenie a kontrola správnosti zadaných dát. Tak bol súbor definitívne pripravený k štatistickej analýze.

Základná analýza sa zamerala na popis základnej charakteristiky pacientov v celkovom súbore i jednotlivých zariadeniach zdravotnej starostlivosti (zloženie podľa veku a pohlavia). Cieľom tejto práce boli základné deskriptívne analýzy zamerané na zhodnotenie užívania IPP v súbore pacientov vo veku 65 rokov a viac v troch analyzovaných prostrediach starostlivosti (v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti) a orientačné zhodnotenie racionality podávania týchto liečiv (použité štatistické analýzy sú popísané nižšie).

Pre prezentáciu zložitejších výstupov boli využité prehľadné tabuľky, zatiaľ čo jednoduchšie výstupy boli spracované do grafickej podoby.

Vo výstupoch bola hodnotená prevalencia najčastejšie užívaných liečiv z farmakologickej skupiny IPP (všetkých známych ATC kódov) a ďalej bolo analyzované, či sú liečivá podávané v denných dávkach „bežných“ u seniorov alebo skôr vo vyšších denných dávkach. Za bežné denné dávky boli podľa geriatrických štandardov považované u omeprazolu, rabeprazolu a esomeprazolu dávky 20 mg/deň, lansoprazolu 30 mg/deň a pantoprazolu 40 mg/deň. [60] Za vyššie denné dávky boli považované všetky dávkovacie schémy prevyšujúce denným dávkovaním tieto hranice. Posúdená bola aj dĺžka liečby v sledovanom súbore zaznamenaná iba podľa subjektívnych odpovedí účastníkov, čo je významným limitom hodnotenia.

Nakoľko u sledovaných pacientov boli hodnotené veľmi podrobne i všetky minulé a stále aktívne diagnózy, v tabuľkách mohli byť uvedené i prevalencie ochorení, na ktoré môžu byť indikované IPP. Zoznam týchto ochorení sme vytvorili podľa klinických gastroenterologických guidelinov. [52, 60] V deskriptívnych tabuľkách sme popísali výskyt týchto diagnóz v sledovaných súboroch vrátane informácie, či bola alebo nebola pacientom podávaná antisekrečná liečba (viď. tab. č. 5 – 8). Vo výsledkoch sme popísali i užívanie liečiv s rôznym potenciálom gastrotoxicity (jednak samotných gastrotoxických liečiv, jednak v kombináciách), a to u pacientov s rizikovými diagnózami súvisiacimi s poškodením GITu, a či užitie týchto liečiv bolo kryté podávaním IPP alebo nie. Rozdelenie liečiv podľa stupňa gastrotoxicity v tejto DP vychádzalo z diplomovej práce P. Masarykovej, obhájenej na Katedre sociálnej a klinickej farmácie, Univerzity Karlovej, Farmaceutickej fakulty v Hradci Králové v septembri 2019 (vedúci práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.). [80]

Hodnotené boli aj rizikové faktory (liekové i neliekové) vo vzťahu k opodstatnenému podávaniu najsilnejších gastroprotektívnych liečiv (napr. užívatelia NSAID, ASA, VCHGD v anamnéze atď.). [52, 81]

Ďalšie popisné analýzy sa zamerali na hodnotenie prevalencie možných problémov, symptómov a ochorení, ktoré by mohli byť spojené s komplikáciami liečby IPP (napr. osteoporóza, hypochromná anémia, strata chuti k jedlu atď.). K vytvoreniu zoznamu týchto ochorení boli použité nasledovné publikácie: Eusebi a kol., 2017; Vaezi a kol., 2017; Prokeš a kol., 2014 ako i upozornenia zaradené v súhrne údajov o prípravkoch IPP. [70-73] Samozrejme z prierezoých dát nebolo možné zistiť, či sú tieto problémy skutočným následkom terapie IPP alebo boli prítomné už pred ich nasadením a patria skôr k rizikám liečby. V tejto prierezovej štúdii nebol známy časový interval v súvislosti s počiatkom výskytu danej komplikácie a nasadením medikácie. Zámerom tejto DP bolo teda previesť deskriptívne analýzy súvisiace s hlavnými oblasťami racionálneho podávania IPP v sledovaných súboroch akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti a tieto súbory boli medzi sebou štatisticky porovnávané.

V tejto DP bolo v rámci analytického spracovania dát použitých niekoľko štatistických metód. Štatistická deskriptívna analýza dát bola zameraná na porovnanie základných charakteristík pacientov užívajúcich IPP medzi jednotlivými sektormi zdravotnej starostlivosti (ambulantný, akútny, lekárenský). Priemerný vek bol porovnávaný analýzou rozptylu a rozdelenie veku Kruskalovým-Wallisovým testom. Rozdiely v relatívnych početnostiach kategorizovaných premenných (napr. pohlavie) boli vyhodnotené Chi-kvadrát testom (ak všetky tzv. očakávané početnosti boli >5) alebo Fisherovým exaktným testom (ak aspoň jedna očakávaná početnosť bola ≤ 5). Rozdiely sa považovali za štatisticky významné, ak dosiahnutá hladina významnosti „ p “ bola menšia než $0,05$ ($p < 0,05$). Počas tejto základnej analýzy boli porovnávané hrubé relatívne početnosti, t.j. nezisťovalo sa, či prípadné významné rozdiely medzi relatívnymi početnosťami neboli spôsobené iným faktorom (napr. vekové zloženie, pohlavie). Pre spracovanie dát bol využitý štatistický softvér R (verzia 4.0.3.). Výsledky DP predstavujú prvý stupeň popisných analýz pre formulovanie ďalších štatistických hypotéz pre vykonávanie zložitejších viacrozmerných štatistických analýz v ďalších fázach spracovania dát.

Vo výsledkovej časti sú vždy uvedené denominátory (N), z ktorých bolo vypočítané príslušné percentuálne zastúpenie v jednotlivých súboroch. Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,05$). Označenie hviezdikou (*) je priradené skresleným p -hodnotám tzv. „chybou malých čísel“ kvôli nízkemu počtu

pacientov v danej analýze. Označenie dvoma hviezdikami (**) uvádza, že analýza dát v príslušnej kategórii vychádzala z dostupných hodnôt.

Hladina významnosti „p“ je vo výsledkoch prečiarknutá („-“) v tých analýzach, kde na základe nulových hodnôt jednej z porovnávaných charakteristík v sledovaných súboroch nebolo možné hladinu významnosti stanoviť. V tabuľke č. 12 (názov tabuľky: Prevalencia rizikových liekov a liekových kombinácií v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP) boli pre účely analýzy vylúčené lokálne formy NSAID i kortikosteroidov (KS).

Štúdia bola ovplyvnená aj limitujúcimi faktormi, a to hlavne chýbajúcim počtom (N=150) pacientov z Kroměřížu v lekárenskom prostredí zdravotnej starostlivosti. Pre zatiaľ nedostupné údaje z tejto lokality nebolo možné do analýz v dobe spracovania DP zahrnúť ešte tento súbor, ktorý bude zahrnutý až v ďalšom kole analýz. Dĺžka terapie vychádzala iba zo subjektívnej výpovede pacienta a nemohla byť objektívne overená. Ďalším príkladom limitu analýz je napr. dĺžka podávania IPP u chorých pacientov s VCHGD v historickej osobnej anamnéze. Dostupné údaje neumožnili identifikovať časovú súvislosť, t.j. pred akou dlhou dobou pacient VCHGD trpel a ako posudzovať príliš dlhé podávanie IPP. Limity boli zaznamenané aj vo výsledkoch tab. č. 13 (názov tabuľky: Prevalencia neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity v celkovom súbore a v rôznych prostrediach zdravotnej starostlivosti), kde boli percentá pre kategóriu „Krvácanie z GIT v minulosti“ vypočítané iba z dostupných hodnôt (viď. údaje uvedené pod tabuľkou). Rovnaká situácia nastala i v analýzach kategórií „hypokalcémia“ a „hypomagnezémia“ v tab. č. 14 (názov tabuľky: Prehľad klinických problémov s potenciálnou súvislosťou s komplikáciami užívania IPP (v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP)).

4.2 VÝSLEDKY PRÁCE

4.2.1 Základné charakteristiky súboru pacientov v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti

Celkový súbor v ČR tvorilo 1452 pacientov, z ktorých 300 bolo vyšetrených v lekárenskom prostredí, 563 v ambulantnom prostredí a 589 v akútnom prostredí zdravotnej starostlivosti. Priemerný vek pacientov v celkovom súbore bol 79,1 (\pm 8,8 SD) rokov, pričom viac ako $\frac{1}{3}$ (35,8 %) zahŕňala pacientov mladšieho seniorského veku vo vekovej kategórii 65 – 74 rokov a v ďalších vekových kategóriách boli seniori zastúpení tiež približne v jednej tretine. V lekárenskej starostlivosti prevažovala najmladšia veková kategória seniorov, v ambulantnej starostlivosti naopak seniori nad 85 rokov. Najvyššie percentuálne zastúpenie v celkovom súbore predstavovali ženy (66,5 %).

Tabuľka č. 1 Základné charakteristiky – zloženie súboru podľa veku a pohlavia

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
VEK	Priemer (SD*)	79,1 (8,8)		72,2 (6,3)		82,8 (8,5)		79,1 (8,1)		<0,001
	Medián	79,0		71,0		84,0		79,0		<0,001
	65 – 74	520	35,8	210	70,0	117	20,8	193	32,8	<0,001
	75 – 84	468	32,2	72	24,0	169	30,0	227	38,5	
	85 +	464	32,0	18	6,0	277	49,2	169	28,7	
POHLAVIE	Muži	486	33,5	111	37,0	119	21,1	256	43,5	<0,001
	Ženy	966	66,5	189	63,0	444	78,9	333	56,5	

*SD – smerodajná odchýlka (z angl. standard deviation)

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekárenskú starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

Tabuľka č.1 zobrazuje presné počty a percentuálne zastúpenie pacientov v sledovanom súbore a poukazuje na štatisticky významné rozdiely vo vekovom zložení i pohlaví. Značné odlišnosti boli zaznamenané medzi jednotlivými prostrediami zdravotnej starostlivosti, nakoľko v každom z nich dosahovala najvyššie percentuálne zastúpenie iná veková kategória. V lekárenskom prostredí bolo až 70,0 % pacientov vo veku 65 – 74 rokov, v ambulantnom prostredí 49,2 % pacientov vo veku 85 + v porovnaní s významne nižším zastúpením tejto kategórie v lekárenskom prostredí (iba 6,0 %).

V akútnom prostredí bolo najvyššie percento pacientov vyšetrené vo vekovej kategórii 75 – 84 rokov, a to 38,5 %. Zastúpenie žien prevládalo vo všetkých kategóriách, s najvyššou prevalenciou 78,9 % v ambulantnom prostredí. Naopak vyššie zastúpenie mužov oproti iným prostrediam bolo zaznamenané v akútnej starostlivosti (43,5 %).

4.2.2 Prevalencia užívania rôznych IPP v prostrediach zdravotnej starostlivosti

Z celkového počtu vyšetrených osôb v ČR (1452) užívalo 595 pacientov (41,0 %) akýkoľvek IPP. V lekárňach bolo zaznamenaných 16,7 % užívateľov IPP, v ambulanciách 38,9 % a najpočetnejšie prostredie predstavovala akútna starostlivosť s prevalenciou 55,3 % pacientov.

Tabuľka č. 2 Počet užívateľov IPP v sledovanom súbore (podľa účinných látok a počtu IPP)

Inhibitory protónovej pumpy	Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
OMEPRAZOL	329	22,7	33	11,0	107	19,0	189	32,1	<0,001
PANTOPRAZOL	235	16,2	11	3,6	90	16,0	134	22,7	<0,001
LANSOPRAZOL	15	1,0	2	0,7	10	1,7	3	0,5	0,119*
RABEPRAZOL	4	0,3	2	0,7	2	0,4	0	0,0	0,117*
ESOMEPRAZOL	12	0,8	2	0,7	10	1,8	0	0,0	0,001*
CELKOM (aspoň 1 IPP)	595	41,0	50	16,7	219	38,9	326	55,3	<0,001
PRÁVE 1 IPP	590	40,6	50	16,7	218	38,7	322	54,7	<0,001
PRÁVE 2 IPP	5	0,4	0	0,0	1	0,2	4	0,6	<0,001

IPP – inhibitory protónovej pumpy

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). (*) počet pacientov v danom prostredí je nízky, výsledky p-hodnoty sú skreslené tzv. „chybou malých čísel“. Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekárska starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

Podľa výsledkov analýzy sa ukázalo, že preskripcia omeprazolu dominovala vo všetkých prostrediach zdravotnej starostlivosti a druhým najčastejším predpisovaným IPP bol opäť vo všetkých hodnotených prostrediach pantoprazol (vid' tab. 2). Napriek bezpečnejšiemu profilu pre pantoprazol u seniorov (najmä s ohľadom na problematickejšiu farmakokinetiku omeprazolu, nedostupnosť nízkodávkových seniorských liekových foriem a významnému interakčnému profilu omeprazolu v liekových kombináciách) bol omeprazol častejšie predpisovaný pravdepodobne s ohľadom na dlhodobý preskripčný zvyk. Medzi hodnotenými prostrediami boli pozorované štatisticky významné rozdiely v užívaní IPP (s odstupňovanou najvyššou

prevalenciou v akútnej a najnižšou prevalenciou v lekárenskej starostlivosti). V tabuľke č. 2 je zobrazené aj percentuálne užívanie ostatných, veľmi málo preskribovaných IPP (lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol), kde celkové užívanie týchto IPP dosahovalo maximálnu prevalenciu 3,9 % v ambulantnom prostredí.

Práve 1 IPP užívalo 40,6 % pacientov (590) z celkového súboru, avšak vyskytli sa aj 5 pacienti s práve 2 liečivami z tejto skupiny (0,4 %). V akútnom prostredí bolo prítomných najviac, a to 54,7 % užívateľov 1 IPP. S výrazne nižším zastúpením bol 1 IPP podávaný 16,7 % pacientom v lekárenskom prostredí.

4.2.3 Dávkovacie schémy IPP predpísané seniorom v sledovanom súbore

Denná dávka pacientov (nezávisle na tom, či bola rozdelená do dvoch dávok alebo podaná v jednej dávke), ktorí užívali IPP je prehľadne zobrazená v tabuľke č. 3. Výsledky zahrňujú jednak percentuálne zastúpenie užívateľov z celkového súboru a v jednotlivých prostrediach starostlivosti (kde denominátorom výpočtu bol počet pacientov v celkovom súbore alebo v jednotlivých typoch starostlivosti) i percento užívateľov daného dávkovacieho režimu vzťahované na užívateľa konkrétneho liečiva (IPP) – opäť v celkovom súbore a v jednotlivých typoch starostlivosti. Najčastejšie boli v súbore podávané denné dávky 20 mg omeprazolu, 40 mg pantoprazolu a u IPP veľmi málo preskribovaných 30 mg lansoprazolu. Z tabuľky je zrejmé častejšie užívanie vyšších dávkovacích schém omeprazolu (smerom od lekárenského k akútnemu prostrediu). Pre porovnanie, v lekárenskom prostredí užívalo omeprazol v intenzívnejšej dennej dávke 40 mg 6,0 % pacientov zo súboru užívateľov IPP, zatiaľ čo v ambulanciách 9,2 % a v akútnom prostredí bolo pozorované najvyššie zastúpenie týchto vyšších denných dávok s podielom 18,6 % pacientov. Rovnaké rozdiely boli zdokumentované aj v prípade pantoprazolu a dennej dávky 20 a 40 mg. V lekárenskom prostredí užívalo dennú dávku 40 mg 12,0 % pacientov v porovnaní s ambulantným prostredím (18,3 %) a akútnym prostredím (21,7 %).

V nízkodávkovom režime (10 mg) užívalo omeprazol veľmi málo geriatrických pacientov a to iba 5 pacientov (0,8 %) z celkového súboru. Naopak 228 užívateľov omeprazolu (38,6 %) poberalo bežnú dávku 20 mg denne. U pantoprazolu bolo najčastejšie indikovanou dennou dávkou 20 – 40 mg denne, skôr nižšiu dávku (20 mg) užívalo v našom súbore 86 geriatrických pacientov (14,6 %).

V tabuľke je prehľadne zaznamenaný aj percentuálny podiel užívateľov daného liečiva. Je možné vidieť, že 70,4 % geriatrických pacientov z celkového súboru užívateľov omeprazolu (324) poberalo dennú dávku 20 mg a o niečo menej pacientov (25,6 %) 40 mg denne. V prípade pantoprazolu (235 užívateľov) takmer polovica (49,4 %) poberala dávku 40 mg denne a dokonca 12,3 % pacientov vysokú dennú dávku 80 mg.

Je dôležité komentovať, že v celkovom súbore bolo prítomných málo užívateľov veľmi vysokých dávok. V seniorskom veku sa za tieto dávky považuje omeprazol 80 mg, ktorý celkovo užívalo 7 pacientov (1,2 %), jeden pacient užíval dávku 120 mg (0,2 %). Uvedené dávky sa vyskytovali hlavne u vyšetrovaných pacientov v akútnom prostredí. Z tabuľky teda vyplýva, že so stúpajúcou intenzitou prostredia zdravotnej starostlivosti sa používali skôr vyššie denné dávky. Konkrétne v lekárenskom prostredí pacienti s veľmi vysokými dennými dávkami omeprazolu (80 – 120 mg) neboli prítomní vôbec, zatiaľ čo v akútnom prostredí zastúpení boli. Pomerne vysoké dávky pantoprazolu 80 mg denne boli pozorované u 29 pacientov (4,9 %) z celkového súboru. Jednalo sa o 13 pacientov (6,0 %) z ambulantného prostredia a 16 pacientov (5,0 %) z akútneho prostredia.

Tabuľka č. 3 Predpísané denné dávky užívateľov IPP v sledovanom súbore

Inhibitor protónovej pumpy	Denná dávka (mg)	Celkový súbor (N=590)			Lekárske starostlivosť (N=50)			Ambulantná starostlivosť (N=218)			Akútna starostlivosť (N=322)			p-hodnota (zrovnanie starostlivostí)	p-hodnota (zrovnanie starostlivostí pre druhý stĺpec % hodnôt)
		Počet	% z celkového súboru už IPP (N=590)	% z už. daného liečiva v celkovom súbore	Počet	% zo súboru už IPP v lekárskej starostlivosti (N=50)	% z už. daného liečiva v lekárskej starostlivosti	Počet	% zo súboru už IPP v ambulantnej starostlivosti (N=218)	% z už. daného liečiva v ambulantnej starostlivosti	Počet	% zo súboru už IPP v akútnej starostlivosti (N=322)	% z už. daného liečiva v akútnej starostlivosti		
OMEPRAZOL	10	5	0,8	1,5	1	2,0	3,0	2	0,9	1,9	2	0,6	1,1	0,002	0,011
	20	228	38,6	70,4	29	58,0	87,9	83	38,1	78,3	116	36,0	62,7		
	40	83	14,1	25,6	3	6,0	9,1	20	9,2	18,9	60	18,6	32,4		
	80	7	1,2	2,2	0	0,0	0,0	1	0,5	0,9	6	1,9	3,2		
	120	1	0,2	0,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,3	0,5		
	CELKOM	324	54,9	100,0	33	66,0	100,0	106	48,6	100,0	185	57,5	100,0		
PANTOPRAZOL	20	86	14,6	36,6	5	10,0	45,5	36	16,5	40,0	45	14,0	33,6	0,265	0,733
	40	116	19,7	49,4	6	12,0	54,5	40	18,3	44,4	70	21,7	52,2		
	80	29	4,9	12,3	0	0,0	0,0	13	6,0	14,1	16	5,0	11,9		
	120	4	0,7	1,7	0	0,0	0,0	1	0,5	1,1	3	0,9	2,2		
		CELKOM	235	39,8	100,0	11	22,0	100,0	90	41,2	100,0	134	41,6		
LANSOPRAZOL	15	3	0,5	20,0	0	0,0	0,0	3	1,4	30,0	0	0,0	0,0	0,018*	0,418*
	30	11	1,9	73,3	2	4,0	100,0	7	3,2	70,0	2	0,6	66,7		
	60	1	0,2	6,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,3	33,3		
		CELKOM	15	2,5	100,0	2	4,0	100,0	10	4,6	100,0	3	0,9		
RABEPRAZOL	20	3	0,5	75,0	2	4,0	100,0	1	0,5	50,0	0	0,0	-	0,008*	0,999*
	40	1	0,2	25,0	0	0,0	0,0	1	0,5	50,0	0	0,0	-		
		CELKOM	4	0,7	100,0	2	4,0	100,0	2	0,9	100,0	0	0,0		
ESOMEPRAZOL	20	3	0,5	25,0	2	4,0	100,0	1	0,5	10,0	0	0,0	-	<0,001*	0,045*
	40	4	0,7	33,3	0	0,0	0,0	4	1,8	40,0	0	0,0	-		
	80	5	0,8	41,7	0	0,0	0,0	5	2,3	50,0	0	0,0	-		
		CELKOM	12	2,0	100,0	2	4,0	100,0	10	4,6	100,0	0	0,0		

Už. - užívatelia; Tabuľka sa týka už. práve 1 IPP z uvedených. Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely (p <0,050).
 (*) počet pacientov v danom prostredí je nízky, výsledky p- hodnoty sú skreslené tzv. „chybou malých čísel“. Denominátorom pre výpočet % z celkového súboru už IPP je N=590, zo súboru už. IPP v lek. starostlivosti N=50, zo súboru už. v ambul. star. N=218 a zo súboru už. IPP v akút. star. N=322.
 Denominátorom pre výpočet % z už. daného liečiva (IPP) v celkovom súbore a jednotlivých starostlivostiach je pre:
 omeprazol: celkový súbor N=324, lek. N=33, ambul. N=106, akút. starostlivosť N=185
 pantoprazol: celkový súbor N=235, lek. N=11, ambul. N=90, akút. starostlivosť N=134
 lansoprazol: celkový súbor N=15, lek. N=2, ambul. N=10, akút. starostlivosť N=3
 rabeprazol: celkový súbor N=4, lek. N=2, ambul. N=2, akút. starostlivosť N=0
 esomeprazol: celkový súbor N=12, lek. N=2, ambul. N=10, akút. starostlivosť N=0

Tabuľka č. 4 zaznamenáva frekvenciu podávania liečiv počas dňa pre konkrétne denné dávky a podáva tak doplnkové informácie k tabuľke č. 3.

V prípade omeprazolu je zrejmé, že dávkou 40 mg bolo liečených v celkovom súbore 12,0 % pacientov, a to v dvoch denných dávkach (2 x 20 mg), zatiaľ čo 2,0 % pacientov z celkového súboru užívalo 40 mg omeprazolu jednorázovo.

Režim užívania 2 x 20 mg u pantoprazolu bol prítomný u 2,9 % pacientov, avšak významnejší bol výsledok pre dávkovanie 1 x 40 mg, ktoré bolo predpísané 16,8 % pacientom z celkového súboru. Uvedené jednorázové podanie prevládalo najmä u seniorov vyšetrených v akútnom prostredí (18,9 %). Ako je možné vidieť v súhrnej tabuľke, vysoké dávky (80 – 120 mg) boli v prípade omeprazolu i pantoprazolu podávané v režime 2 x 40 mg a 3 x 40 mg, pričom u pantoprazolu bolo identifikovaných 4,9 % užívateľov dávky 2 x 40 mg v celkovom súbore.

Ako už bolo uvedené, napriek nízkemu zastúpeniu užívateľov zvyšných IPP nemožno čakať významné výsledky. Vysoké denné dávky esomeprazolu (40 mg) sa vyskytli aj u 3 pacientov ako užitie jednorázovej dávky a u jedného pacienta (2 x 20 mg) v ambulantnom prostredí. Dávkou 80 mg denne (2 x 40 mg) bolo liečených 5 ambulantných pacientov.

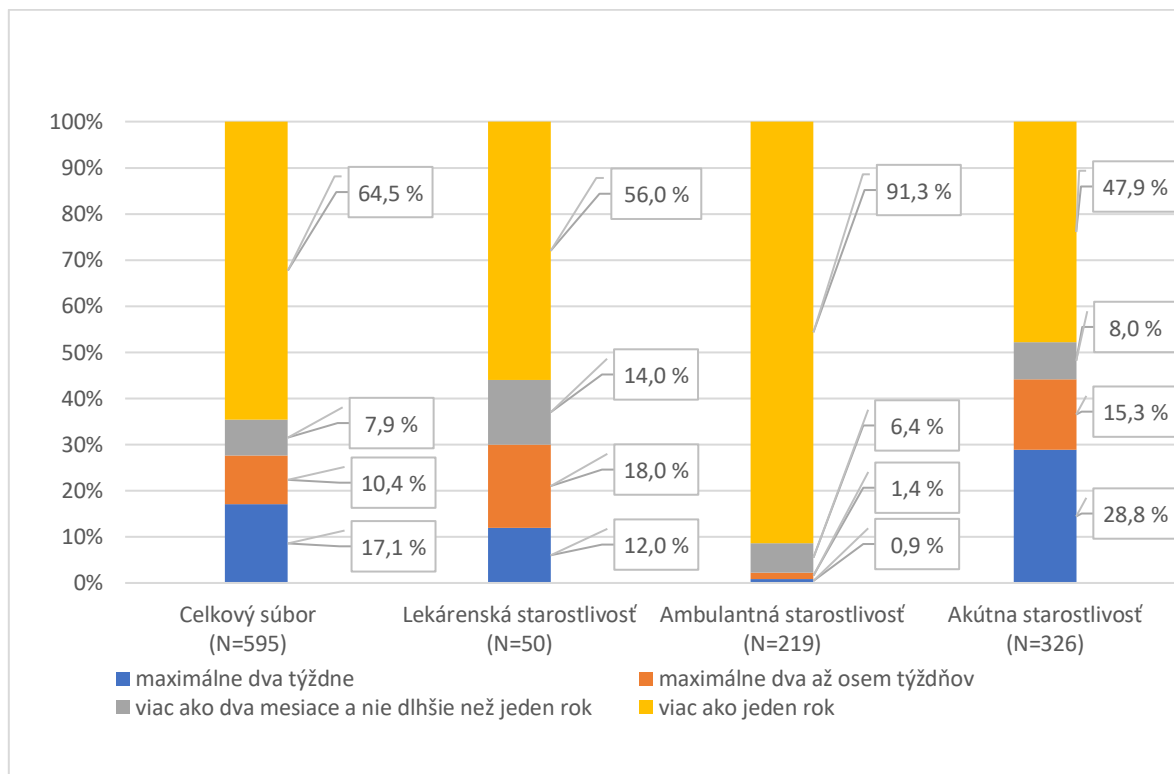
Tabuľka č. 4 Frekvencia a dávkovanie IPP počas dňa pri ich užívaní v sledovanom súbore

Inhibitor protónovej pumpy	Denná dávka (mg)	Frekvencia užívania	Celkový súbor (N=590)			Lekárska starostlivosť (N=50)			Ambulantná starostlivosť (N=218)			Akútna starostlivosť (N=322)			p-hodnota (zrovnanie starostlivostí)	p-hodnota (zrovnanie starostlivostí pre druhý stĺpec % hodnôt)
			Počet	% z celkového súboru už. IPP (N=590)	% z už. daného liečiva v celkovom súbore	Počet	% zo súboru už. IPP v lekárskej starostlivosti (N=50)	% z už. daného liečiva v lekárskej starostlivosti	Počet	% zo súboru už. IPP v ambulantnej starostlivosti (N=218)	% z už. daného liečiva v ambulantnej starostlivosti	Počet	% zo súboru už. IPP v akútnej starostlivosti (N=322)	% z už. daného liečiva v akútnej starostlivosti		
OMEPRAZOL	10	1 x 10	5	0,8	1,5	1	2,0	3,0	2	0,9	1,9	2	0,6	1,1	0,005	0,024
	20	1 x 20	228	38,6	70,4	29	58,0	87,9	83	38,1	78,3	116	36,0	62,7		
	40	1 x 40	12	2,0	3,7	0	0,0	0,0	1	0,5	0,9	11	3,4	5,9		
		2 x 20	71	12,0	21,9	3	6,0	9,1	19	8,7	17,9	49	15,2	26,5		
	80	2 x 40	7	1,2	2,2	0	0,0	0,0	1	0,5	0,9	6	1,9	3,2		
	120	3 x 40	1	0,2	0,3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,3	0,5		
	CELKOM		324	54,9	100,0	33	66,0	100,0	106	48,6	100,0	185	57,5	100,0		
PANTOPRAZOL	20	1 x 20	86	14,6	36,6	5	10,0	45,5	36	16,5	40,0	45	14,0	33,6	0,298	0,652
	40	1 x 40	99	16,8	42,1	4	8,0	36,4	34	15,6	37,8	61	18,9	45,5		
		2 x 20	17	2,9	7,2	2	4,0	18,2	6	2,8	6,7	9	2,8	6,7		
	80	2 x 40	29	4,9	12,3	0	0,0	0,0	13	6,0	14,4	16	5,0	11,9		
	120	3 x 40	4	0,7	1,7	0	0,0	0,0	1	0,5	1,1	3	0,9	2,2		
	CELKOM		235	39,8	100,0	11	22,0	100,0	90	41,3	100,0	134	41,6	100,0		
LANSOPRAZOL	15	1 x 15	3	0,5	20,0	0	0,0	0,0	3	1,4	30,0	0	0,0	0,0	0,018*	0,418*
	30	1 x 30	11	1,9	73,3	2	4,0	100,0	7	3,2	70,0	2	0,6	66,7		
	60	2 x 30	1	0,2	6,7	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	0,3	33,3		
	CELKOM		15	2,5	100,0	2	4,0	100,0	10	4,6	100,0	3	0,9	100,0		
RABEPRAZOL	20	1 x 20	3	0,5	75,0	2	4,0	100,0	1	0,5	50,0	0	0,0	-	0,008*	0,999*
	40	2 x 20	1	0,2	25,0	0	0,0	0,0	1	0,5	50,0	0	0,0	-		
	CELKOM		4	0,7	100,0	2	4,0	100,0	2	0,9	100,0	0	0,0	-		
ESOMEPRAZOL	20	1 x 20	3	0,5	25,0	2	4,0	100,0	1	0,5	10,0	0	0,0	-	<0,001*	0,182*
	40	1 x 40	3	0,5	25,0	0	0,0	0,0	3	1,4	30,0	0	0,0	-		
		2 x 20	1	0,2	8,3	0	0,0	0,0	1	0,5	10,0	0	0,0	-		
	80	2 x 40	5	0,8	41,7	0	0,0	0,0	5	2,3	50,0	0	0,0	-		
	CELKOM		12	2,0	100,0	2	4,0	100,0	10	4,6	100,0	0	0,0	-		

Už.- užívateľa; Tabuľka sa týka už. práve 1 IPP z uvedených. Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely (p < 0,050).
 (*) počet pacientov v danom prostredí je nízky, výsledky p- hodnoty sú skreslené tzv. „chybou malých čísel“. Denominátorom pre výpočet % z celk.súboru už. IPP je N=590, zo súboru už. IPP v lek. starostlivosti N=50, zo súboru už. v ambul. star. N=218 a zo súboru už. IPP v akút. star. N=322.
 Denominátorom pre výpočet % z už. daného liečiva (IPP) v celkovom súbore a jednotlivých starostlivostiach je pre:
 omeprazol: celkový súbor N=324, lek. N=33, ambul. N=106, akút. starostlivosť N=185
 pantoprazol: celkový súbor N=235, lek. N=11, ambul. N=90, akút. starostlivosť N=134
 lansoprazol: celkový súbor N=15, lek. N=2, ambul. N=10, akút. starostlivosť N=3
 rabeprazol: celkový súbor N=4, lek. N=2, ambul. N=2, akút. starostlivosť N=0
 esomeprazol: celkový súbor N=12, lek. N=2, ambul. N=10, akút. starostlivosť N=0

4.2.4 Subjektívna dĺžka podávania IPP v celkovom súbore a v hodnotených prostrediach zdravotnej starostlivosti

Graf č. 1 Subjektívna dĺžka užívania IPP v celkovom súbore a v jednotlivých typoch zdravotnej starostlivosti



IPP – inhibítory protónovej pumpy

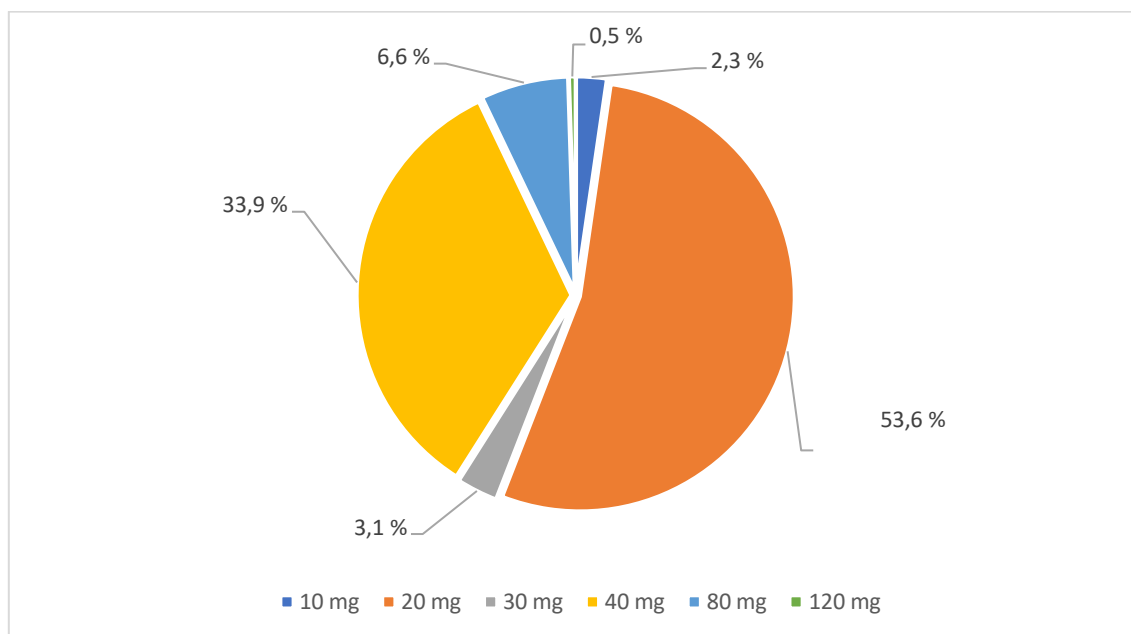
V zátvorkách sú uvedené odpovedajúce počty pacientov. Denominátorom pre výpočet % v uvedenom grafe sú užívatelia IPP a to pre celkový súbor N=595, lekárenskú starostlivosť N=50, ambulantnú starostlivosť N=219 a akútnu starostlivosť N=326 pacientov, každý stĺpec sa vzťahuje k uvedenému prostrediu. V danej analýze ($p < 0,001$) boli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi prostrediami pre všetky dĺžky užívania IPP.

Prehľadné výsledky približnej dĺžky terapie IPP uvádza graf č. 1. Na základe uvedených výsledkov v každom analyzovanom prostredí dominovali pacienti s dlhodobou liečbou (*viac ako jeden rok*). Jednoznačne najvyššia prevalencia tohto javu – 91,3 % bola zaznamenaná v prostredí ambulantnom, nadpolovičnú väčšinu dosiahla u 56,0 % pacientov vyšetrených v lekárňach a 47,9 % z týchto užívateľov pochádzalo z akútneho prostredia. Naopak najnižšia prevalencia 7,9 % bola popísaná pre užívateľov IPP v rozmedzí „*viac ako dva mesiace a súčasne nie dlhšie než jeden rok*“. Je dôležité zdôrazniť, že dĺžka liečby bola analyzovaná podľa subjektívneho odhadu pacientov, a tak môžu byť dané výsledky štúdie skreslené.

Z výsledkov analýzy prezentovanej v grafe č. 2 je možné interpretovať, že najčastejšie užívaná dlhodobá denná dávka (*viac ako jeden rok*) bola 20 mg u 53,6 %

pacientov, zatiaľ čo 40 mg užívalo 33,9 % pacientov. Graf č. 2 zobrazuje i ďalšie užívané denné dávky IPP v liečbe dlhšej ako 1 rok.

Graf č. 2 Denná dávka IPP u dlhodobých užívateľov IPP v celkovom súbore, ktorí uviedli dĺžku podávania viac ako 1 rok (N=384)



IPP – inhibítory protónovej pumpy

Denominátorom pre výpočet % v uvedenom grafe je pre celkový súbor N=384 pacientov.

4.2.5 Prevalencia pacientov s diagnózami najčastejšie vyžadujúcimi podávanie antisekrečných liečiv a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti

U diagnóz uvedených v dotazníku projektu EUROAGEISM H2020, ktoré mohli vyžadovať podávanie IPP alebo iných antisekrečných liečiv, sme sledovali prevalenciu týchto diagnóz (viď. nižšie) a súčasné užívanie IPP alebo iných antisekrečných liečiv. Z tab. č. 5 vyplýva, že práve jednou zo sledovaných diagnóz trpelo v celkovom súbore 16,8 % pacientov, pričom v ambulantných prostrediach bola prevalencia najvyššia (18,3 % a ďalej o niečo nižšia – v akútnom prostredí (17,0 %) a v lekárenskom prostredí (13,7%). Najvyšší počet pacientov s 2 sledovanými diagnózami bol zaznamenaný opäť v ambulanciách (5,2 %), zatiaľ čo všetky 3 uvedené klinické problémy v súčasnosti boli zdokumentované u veľmi malého percenta pacientov.

Aspoň 1 z uvedených diagnóz trpelo 21,6 % pacientov a 14,2 % pacientov v rámci terapie užívalo IPP.

Tabuľka č. 5 Prevalencia gastrointestinálnych ochorení v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna Starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Aktívna VCHGD, GERD, dyspepsia horného typu	žiadna z dg.	1138	78,4	241	80,3	424	75,3	473	80,3	0,007
	1 z dg.	244	16,8	41	13,7	103	18,3	100	17,0	
	2 z dg.	60	4,1	15	5,0	29	5,2	16	2,7	
	3 z dg.	10	0,7	3	1,0	7	1,2	0	0,0	
	Aspoň 1 z dg.	314	21,6	59	19,7	139	24,7	116	19,7	0,078
	Aspoň 1 z dg. + akékoľvek antisekrečné liečivo	210	14,5	30	10,0	87	15,5	93	15,8	0,047
	Aspoň 1 z dg. + IPP	206	14,2	30	10,0	84	14,9	92	15,6	0,062

dg. – diagnóza, GERD – gastroezofageálny reflux, IPP – inhibítory protónovej pumpy, VCHGD – vredová choroba gastrooduena Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekársku starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

4.2.5.1 Prevalencia pacientov s diagnózou VCHGD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti

Ďalšia tabuľka č. 6 zobrazuje, koľko pacientov zo sledovaného súboru trpelo podľa výpovede aktívnou VCHGD a či užívali/neužívali antisekrečnú liečbu. Výpovede pacientov mohli byť skreslené znalosťou/neznalosťou odpovede, hoci sa výskumníci snažili zisťovať aktuálny stav podrobnejšie. Z farmakoterapeutického hľadiska, väčšina pacientov bola liečená IPP vo všetkých prostrediach. Zvláštnu skupinu tvorilo 12 pacientov v celkovom súbore (s najvyššou absolútnou početnosťou v ambulantnej starostlivosti), ktorí napriek uvedenej diagnóze v lekárskej dokumentácii neužívali žiadnu antisekrečnú liečbu (ani IPP, antacída či H₂-antihistaminiká). Pri diagnostikovanom ochorení by nemali zostať úplne bez príslušnej liečby, je však otázkou, či informácie v lekárskej dokumentácii, prípadne v lekárskej starostlivosti opierajúce sa iba o výpoveď pacienta, neboli chybné. Dáta boli opätovne kontrolované, pričom nebola zistená chyba v zápise diagnózy a farmakoterapie. Napriek tomu nie je možné vylúčiť, že najmä v lekárskej starostlivosti pacienti chybovali vo výpovedi týkajúcej sa užívanej medicíny alebo diagnózy. Iba jeden z týchto pacientov užíval prokinetikum – itoprid,

u ostatných pacientov nebola uvedená ďalšia medikácia v súvislosti s daným ochorením.

Tabuľka č. 6 Prevalencia VCHGD v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
VCHGD v minulosti a pokračujúce užívanie IPP		47	3,2	5	1,7	10	1,8	32	5,4	<0,001
Aktívna VCHGD	Aktívna VCHGD	94	6,5	23	7,7	38	6,7	33	5,6	0,469
	Užívatelia IPP + aktívna VCHGD	82	5,6	21	7,0	31	5,5	30	5,1	0,499
	Užívatelia antacid/H2-antihistaminík + aktívna VCHGD	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Užívatelia IPP (v kombinácii s antacidami/H2-antihistaminikami) + aktívna VCHGD	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Neužívatelia IPP/antacid/H2-antihistaminík, ale aktívna VCHGD	12	0,8	2	0,7	7	1,2	3	0,5	0,389

IPP – inhibitory protónovej pumpy, VCHGD – vredová choroba gastroduodena
Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). (-) kvôli nulovým dátam v príslušnom súbore nebolo možné stanoviť hodnotu. Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekársku starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

4.2.5.2 Prevalencia pacientov s diagnózou GERD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti

Podrobnú analýzu výskytu GERD v sledovanom súbore a užívania antisekrečných liečiv zobrazuje tabuľka č. 7. Z výsledkov vyplýva, že prevalencia pacientov s diagnózou GERD dosahovala v celkovom súbore 7,7 % (112). V prostredí ambulantnej starostlivosti bolo z 61 pacientov (10,8 %) s uvedenou diagnózou liečených IPP iba 43 pacientov (7,6 %). Malý počet pacientov (1,7 %) v celkovom súbore neužíval ani jedno z antisekrečných liečiv. Iba u 2 z 24 týchto pacientov bola daná diagnóza liečená podávaním itopridu.

Tabuľka č. 7 Prevalencia GERD v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
GERD	GERD	112	7,7	19	6,3	61	10,8	32	5,4	0,002
	Užívatelia IPP + GERD	85	5,9	11	3,7	43	7,6	31	5,3	0,044
	Užívatelia antacid/H2-antihistaminík + GERD	3	0,2	0	0,0	3	0,5	0	0,0	0,168
	Užívatelia IPP (v kombinácii s antacidami/H2-antihistaminíkami) + GERD	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Neužívatelia IPP/antacid/H2-antihistaminík, ale súčasný výskyt GERD	24	1,7	8	2,7	15	2,7	1	0,2	<0,001

IPP– inhibítory protónovej pumpy, GERD – gastroezofageálny reflux, Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). (-) kvôli nulovým dátam v príslušnom súbore nebolo možné stanoviť hodnotu. Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekársku starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

4.2.5.3 Prevalencia pacientov s diagnózou GERD a užívanie antisekrečných liečiv v sledovaných prostrediach zdravotnej starostlivosti

Prevalencia dyspepsie horného typu bola zaznamenaná u 130 pacientov v celkovom súbore, pričom jej výskyt u 56 pacientov v akútnom prostredí (9,5 %) sa takmer zhodoval s výskytom v ambulatnom prostredí (9,2 %) a v lekárskom prostredí bol výskyt významne nižší. Je dôležité poukázať na zaujímavý výsledok vyplývajúci z celkového súboru a to konkrétne na 57 užívateľov IPP (3,9 %) so súčasne prítomnou diagnózou (čomu odpovedá aj štatisticky významná odlišnosť medzi jednotlivými súbormi). Na druhej strane sa celkovo vyskytlo 72 geriatrických pacientov (5,0 %), ktorí neužívali v uvedenej súvislosti žiadne z antisekrečných liečiv. Jednotlivé výsledky popisuje tabuľka č. 8.

Tabuľka č. 8 Prevalencia dyspepsie horného typu v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna Starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Dyspepsia horného typu	Dyspepsia horného typu	130	9,0	22	7,3	52	9,2	56	9,5	0,537
	Užívatelia IPP + dyspepsia horného typu	57	3,9	2	0,7	19	3,4	36	6,1	<0,001
	Užívatelia antacid/H2-antihistaminík + dyspepsia horného typu	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0,999
	Užívatelia IPP (v kombinácii s antacidami/H2-antihistaminikami) + dyspepsia horného typu	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Neužívatelia IPP/antacid/H2-antihistaminík, ale súčasný výskyt dyspepsie horného typu	72	5,0	20	6,7	33	5,9	19	3,2	0,037

IPP– inhibítory protónovej pumpy

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). (-) kvôli nulovým dátam v príslušnom súbore nebolo možné stanoviť hodnotu. Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor N=1452, lekárske starostlivosť N=300, ambulanciu starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

4.2.6 Užívanie gastrotoxických liečiv v hodnotenom súbore a krytie farmakoterapie gastrotoxickými liečivami s pomocou IPP

Hodnotenie súboru pacientov bolo zamerané aj na analýzu užívaných gastrotoxických liečiv v monoterapii i rôznych kombináciách (od žiadneho až po 3 a viac gastrotoxických liečiv).

Z tabuľky č. 9 vyplýva, že u vyšetrených geriatrických pacientov sa preukázali štatisticky významné rozdiely v užívaní gastrotoxických liečiv medzi sledovanými prostrediami.

Tabuľka č.9 Prevalencia užívaných liečiv s gastrotoxickým charakterom

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Silne gastrotoxické liečivá (NSAID, ASA)	žiadne	1022	70,4	238	79,3	374	66,4	410	69,6	<0,001
	práve 1	410	28,2	59	19,7	176	31,3	175	29,7	
	práve 2	20	1,4	3	1,0	13	2,3	4	0,7	
	aspoň 3 a viac	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Mierne gastrotoxické liečivá / s rizikom krvácania (SSRI, KS, iné antiagreganciá, antikoagulanciá)	žiadne	841	57,9	262	87,3	334	59,3	245	41,6	<0,001
	práve 1	519	35,7	34	11,3	204	36,2	281	47,7	
	práve 2	85	5,9	4	1,3	24	4,3	57	9,7	
	aspoň 3 a viac	7	0,5	0	0,0	1	0,2	6	1,0	
Priamo dráždiace GIT (ióny, tetracyklíny, bisfosfonáty, analgetiká)	žiadne	979	67,4	274	91,3	385	68,4	320	54,3	<0,001
	práve 1	401	27,6	24	8,0	152	27,0	225	38,2	
	práve 2	67	4,6	2	0,7	24	4,3	41	7,0	
	aspoň 3 a viac	5	0,3	0	0,0	2	0,4	3	0,5	

ASA – kyselina acetylsalicylová, GIT – gastrointestinálny trakt, NSAID – nesteroidné antiflogistiká, KS – kortikosteroidy, SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu
Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor $N=1452$, lekársku starostlivosť $N=300$, ambulantnú starostlivosť $N=563$ a akútnu starostlivosť $N=589$ pacientov. Rozdelenie liečiv podľa stupňa gastrotoxicity vychádza z DP Petry Masarykovej. [80]

V tabuľke č. 9 je v celkovom súbore pozorovateľná približne $\frac{1}{3}$ vyšetrených pacientov, ktorá užívala práve 1 liečivo z uvedených kategórií gastrotoxických liečiv. Najvyššia prevalencia pacientov liečených 1 „silne gastrotoxickým liečivom“ sa približne zhodovala v ambulantnom (31,3 %) a akútnom prostredí (29,7 %), naopak užívateľov 1 „mierne gastrotoxického liečiva/s rizikom krvácania“ bolo prítomných významne viac v akútnom prostredí (47,7 %). V sledovanom súbore boli zaznamenané aj kombinácie, napríklad „3 a viac“ liečiv priamo dráždiacich GIT užívalo veľmi málo pacientov, a to 5 pacientov (0,3 %) z celkového súboru, pričom v lekárskom prostredí sa nevyskytoval ani jeden takýto užívateľ. Tabuľka podrobne zaznamenáva aj ďalšie kombinácie.

Tabuľka č. 10 Prevalencia užívania gastrotoxických liečiv a podávanie IPP

		Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Užívateľ akéhokoľvek gastrotoxického liečiva bez ohľadu na súčasné podávanie/nepodávanie IPP	žiadne	408	28,1	185	61,7	149	26,5	74	12,6	<0,001
	práve 1	373	25,7	72	24,0	160	28,4	141	23,9	
	práve 2	402	27,7	36	12,0	133	23,6	233	39,6	
	aspoň 3 a viac	269	18,5	7	2,3	121	21,5	141	23,9	
Užívateľ akéhokoľvek gastrotoxického liečiva bez súčasného podávania IPP	žiadne	385	26,5	179	59,7	146	25,9	60	10,2	<0,001
	práve 1	388	26,7	64	21,3	156	27,7	168	28,5	
	práve 2	79	5,4	7	2,3	37	6,6	35	5,9	
	aspoň 3 a viac	4	0,3	0	0,0	4	0,7	0	0,0	
Užívateľ silne gastrotoxického liečiva bez súčasného podávania IPP	žiadne	632	43,5	204	68,0	244	43,3	184	31,2	<0,001
	práve 1	214	14,7	43	14,3	92	16,3	79	13,4	
	práve 2	10	0,7	3	1,0	7	1,2	0	0,0	
	aspoň 3 a viac	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

IPP – inhibítory protónovej pumpy

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor $N=1452$, lekárenskú starostlivosť $N=300$, ambulantnú starostlivosť $N=563$ a akútnu starostlivosť $N=589$ pacientov.

Tabuľka č. 10 dokumentuje prevalenciu pacientov užívajúcich gastrotoxické liečivá v súvislosti s podávaním IPP, ktoré majú najvyššiu silu v gastroprotektívnom účinku.

Výsledky analýzy poukázali, že v celkovom súbore sa nachádzalo 26,7 % pacientov užívajúcich aspoň jedno gastrotoxické liečivo, ktorí súčasne neužívali IPP. Jednalo sa o približne rovnaké hodnoty v ambulantnej (27,7 %) i akútnej starostlivosti (28,5 %), zatiaľ čo v lekárňach bola prevalencia týchto pacientov nižšia (21,3 %). Dokonca 79 pacientov (5,4 %) z celkového súboru užívalo až 2 gastrotoxické liečivá, no napriek tomu neboli chránení IPP.

Najdôležitejším výstupom tabuľky č. 10 sú užívatelia silne gastrotoxických liečiv, ktorým neboli podávané IPP. V ambulantnom prostredí bolo takto zaznamenaných 92 pacientov (16,3 %), v prostredí akútnej starostlivosti 79 (13,4 %) a najmenej – 43 prípadov (14,3 %) sa vyskytlo v lekárňach. 7 ambulantných pacientov (1,2 %) a 3 pacienti (1,0 %) v lekárenskom prostredí užívali dokonca kombináciu 2 silne gastrotoxických liečiv bez podávania IPP ku krytiu prípadnej gastrotoxicity.

V prevalenciách medzi jednotlivými prostrediami zdravotnej starostlivosti bolo zistené štatisticky významné rozdiely.

Súhrnné výsledky o počte užívateľov IPP, ktorým bolo podávané aspoň jedno gastrotoxické liečivo a zároveň sa u nich vyskytovala uvedená diagnóza popisuje nasledujúca tabuľka (č. 11). V analyzovanom súbore bolo celkovo vyšetrených 506 (34,8 %) užívateľov IPP, ktorí súčasne užívali 1 gastrotoxické liečivo nezávisle na diagnóze. Najvyšší počet týchto pacientov bol pozorovaný v akútnom prostredí (49,9 %).

Tabuľka č. 11 Prevalencia užívateľov IPP v súvislosti s užívaním gastrotoxického liečiva a prítomnou diagnózou

	Celkový súbor (N=1452)		Lekárska starostlivosť (N=300)		Ambulantná starostlivosť (N=563)		Akútna starostlivosť (N=589)		p-hodnota
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Užívatelia IPP a súčasne jedného gastrotoxického liečiva nezávisle na diagnóze	506	34,8	29	9,7	183	32,5	294	49,9	<0,001
Užívatelia IPP aspoň s jedným gastrotoxickým liečivom a VCHGD v minulosti	29	2,0	3	1,0	4	0,7	22	3,7	<0,001
Užívatelia IPP aspoň s jedným gastrotoxickým liečivom a aktívnou VCHGD	62	4,3	10	3,3	25	4,4	27	4,6	0,662
Užívatelia IPP aspoň s jedným gastrotoxickým liečivom a súčasným výskytom GERD	69	4,8	8	2,7	33	5,9	28	4,8	0,110
Užívatelia IPP aspoň s jedným gastrotoxickým liečivom a súčasným výskytom dyspepsie horného typu	77	5,3	6	2,0	32	5,7	39	6,6	0,013

IPP – inhibitory protónovej pumpy, GERD – gastroezofageálny reflux, VCHGD – vredová choroba gastroduodena
Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % v uvedenej tabuľke je pre celkový súbor $N=1452$, lekárenskú starostlivosť $N=300$, ambulatnú starostlivosť $N=563$ a akútnu starostlivosť $N=589$ pacientov.

Druhú najčastejšiu kombináciu z celkového súboru reprezentovalo 77 (5,3 %) užívateľov IPP s jedným gastrotoxickým liečivom a súčasne s rizikovým faktorom (RF) – dyspepsiou horného typu, za ktorou nasledoval výskyt GERD u 69 pacientov (4,8 %). Uvedené kombinácie sa pohybovali v prostrediach ambulantnej a akútnej starostlivosti približne na rovnakej úrovni (5 – 7 %), zatiaľ čo v lekárenskom prostredí dosiahla prevalencia okolo 2 – 3 %.

Počet užívateľov IPP s jedným gastrotoxickým liečivom a zároveň RF – historickou vredovou chorobou dosiahol v celkovom súbore rovné 2,0 %, pričom sa jednalo o 22 pacientov (3,7 %) v akútnom prostredí a iba o 3 pacientov (1,0 %) v lekárňach.

Na druhej strane uvedená súvislosť s aktívnou vredovou chorobou bola prítomná celkovo u 4,3 % pacientov, pričom zastúpenie v ambulantnom prostredí (4,4 %) a akútnom (4,6 %) bolo približne rovnaké.

4.2.7 Prevalencia užívania rôznych kombinácií gastrotoxických liečiv

Tabuľka č. 12 popisuje prevalenciu užívania jednotlivých gastrotoxických liečiv alebo ich kombinácií v sledovanom súbore (podľa liekových skupín) ako rizikových liekových faktorov gastrotoxicity. Popisuje i absolútne a relatívne početnosti pacientov užívajúcich jednotlivé liekové skupiny a ich kombinácie a súčasné podávanie IPP (v celkovom súbore i jednotlivých prostrediach).

Najčastejšie pacienti užívali antikoagulantia (okrem warfarínu), v celkovom súbore sa jednalo o 348 pacientov (24,0 %). Najvyššie užívanie bolo zaznamenané v akútnej starostlivosti – 305 (51,8 %) v porovnaní iba so 6 pacientami (2,0 %) v lekárňach. Ukázalo sa, že užívateľov warfarínu bolo v celkovom súbore málo (8,9 %), pričom najviac liečených pacientov pochádzalo z ambulantného prostredia (12,4 %). Medzi vyšetrenými pacientami bol nájdený iba 1 užívateľ aspoň 1 NSAID v kombinácii s warfarínom a ASA. Za zaujímavosť možno pokladať aspoň 1 NSAID v kombinácii s ASA (v minulosti často užívaná kombinácia), ktorá bola zdokumentovaná u 19 (1,3 %) pacientov v celkovom súbore. Významný rozdiel v prevalenciách užívania medzi jednotlivými prostrediami zdravotnej starostlivosti bol popísaný najmä v podávaní aspoň 1 NSAID. V akútnom prostredí bola táto prevalencia významne nižšia (2,4 %) než v ambulantnom prostredí (6,9 %) a najvyššie percento dosahovala v lekárenskej starostlivosti (9,3 %).

Tabuľka č. 12 dokumentuje aj druhú najpočetnejšiu rizikovú podskupinu liečiv a to SSRI, ktoré užívalo 14,4 % seniorov z celkového súboru. Najviac pacientov (19,5 %) užívalo SSRI v ambulantnom prostredí, výrazne menej v lekárenskej starostlivosti (4,7 %). Vyskytla sa aj kombinácia SSRI s akýmkoľvek liečivom zvyšujúcim krvácanosť (NSAID/ASA/warfarín) u 94 (6,5 %) pacientov, pričom daná kombinácia bola užívaná u 51 (3,5 %) pacientov liečených IPP. Terapia KS prevažovala v akútnom prostredí (8,3 %) oproti 1,3 % pacientom v lekárňach. V celkovom súbore boli KS podávané 67 (4,6 %) pacientom, pričom medzi všetkými užívateľmi IPP sa vyskytlo 47 (3,2 %) pacientov liečených KS.

Tabuľka č. 12 Prevalencia rizikových liekov a liekových kombinácií v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP

Liekové rizikové faktory	Celkový súbor				Lekárska starostlivosť				Ambulantná starostlivosť				Akútna starostlivosť				p-hodnota	p-hodnota (z druhého stĺpca, už. IPP)
	Počet	% (N=1452)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z celkového súboru (N=1452)	Počet	% (N=300)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z lekárskej starostlivosti (N=300)	Počet	% (N=563)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z ambulantnej starostlivosti (N=563)	Počet	% (N=589)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z akútnej starostlivosti (N=589)		
aspoň 1 NSAID	81	5,6	38	2,6	28	9,3	8	2,7	39	6,9	18	3,2	14	2,4	12	2,0	<0,001	0,467
aspoň 1 NSAID + ASA	19	1,3	9	0,6	3	1,0	0	0,0	13	2,3	6	1,1	3	0,5	3	0,5	0,027	0,189
2 NSAID (bez ASA)	5	0,3	0	0,0	3	1,0	0	0,0	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,040	-
2 NSAID (s ASA)	2	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	2	0,4	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0,193	0,594
aspoň 1 NSAID + warfarín (bez ASA)	6	0,4	5	0,3	1	0,3	0	0,0	3	0,5	3	0,5	2	0,3	2	0,3	0,875	0,541
aspoň 1 NSAID + warfarín (s ASA)	1	0,1	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,207	-

Pokračovanie tabuľky č. 12 Prevalencia rizikových liekov a liekových kombinácií v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP

Liekové rizikové faktory	Celkový súbor				Lekárska starostlivosť				Ambulantná starostlivosť				Akútna starostlivosť				p-hodnota	p-hodnota (z druhého stĺpca, už. IPP)
	Počet	% (N=1452)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z celkového súboru (N=1452)	Počet	% (N=300)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z lekárskej starostlivosti (N=300)	Počet	% (N=563)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z ambulantnej starostlivosti (N=563)	Počet	% (N=589)	Počet už. s IPP	% z už. s IPP z akútnej starostlivosti (N=589)		
aspoň 1 NSAID + iné antikoagulans (bez ASA)	7	0,5	6	0,4	1	0,3	1	0,3	0	0,0	0	0,0	6	1,0	5	0,8	0,027	0,073
aspoň 1 NSAID + iné antikoagulans (s ASA)	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2	0,999	0,999
užívateľ warfarínu (nezávisle na vyššie uvedených liekových kombináciách)	129	8,9	62	4,3	20	6,7	7	2,3	70	12,4	37	6,6	39	6,6	18	3,1	<0,001	0,002
iná antikoagulačná liečba než warfarín (nezávisle na vyššie uvedených liekových kombináciách)	348	24,0	205	14,1	6	2,0	2	0,7	37	6,6	18	3,2	305	51,8	185	31,4	<0,001	<0,001
aspoň 1 NSAID + SSRI	13	0,9	8	0,6	0	0,0	0	0,0	9	1,6	4	0,7	4	0,7	4	0,7	0,046	0,382
užívateľ SSRI (nezávisle na vyššie uvedených liekových kombináciách)	209	14,4	102	7,0	14	4,7	4	1,3	110	19,5	46	8,2	85	14,4	52	8,8	<0,001	<0,001

Pokračovanie tabuľky č. 12 Prevalencia rizikových liekov a liekových kombinácií v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP

Liekové rizikové faktory	Celkový súbor				Lekárska starostlivosť				Ambulantná starostlivosť				Akútna starostlivosť				p-hodnota	p-hodnota (z druhého stĺpca, uží. IPP)
	Počet	% (N=1452)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z celkového súboru (N=1452)	Počet	% (N=300)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z lekárskej starostlivosti (N=300)	Počet	% (N=563)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z ambulantnej starostlivosti (N=563)	Počet	% (N=589)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z akútnej starostlivosti (N=589)		
užívateľ SSRI + akéhokoľvek liečiva zvyšujúceho krvácanosť (NSAID /ASA/ warfarín)	94	6,5	51	3,5	5	1,7	3	1,0	57	10,1	25	4,4	32	5,4	23	3,9	<0,001	0,026
užívateľ KS	67	4,6	47	3,2	4	1,3	1	0,3	14	2,5	9	1,6	49	8,3	37	6,3	<0,001	<0,001
Užívateľ KS + akéhokoľvek liečiva zvyšujúceho krvácanosť (NSAID /ASA/ warfarín)	29	2,0	20	1,4	3	1,0	1	0,3	7	1,2	7	1,2	19	3,2	12	2,0	0,021	0,113
užívateľ bisfosfonátov	10	0,7	10	0,7	3	1,0	3	1,0	4	0,7	4	0,7	3	0,5	3	0,5	0,599	0,599
užívateľ bisfosfonátov + akéhokoľvek liečiva zvyšujúceho krvácanosť (NSAID /ASA/ warfarín)	11	0,8	0	0,0	1	0,3	0	0,0	7	1,2	0	0,0	3	0,5	0	0,0	0,327	-

ASA – kyselina acetylsalicylová, GIT – gastrointestinálny trakt, IPP – inhibítory protónovej pumpy, KS – kortikosteroidy, NSAID – nesteroidné antiflogistiká, SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu, uží. – užívatelia, NSAID a KS pre systémové podanie (vylúčené lokálne formy)

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely (p < 0,050). (-) kvôli nulovým dátam v príslušnom súbore nebolo možné stanoviť hodnotu. Denominátorom pre výpočet % je pre celkový súbor N=1452, lekársku starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

4.2.8 Prevalencia ďalších neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity v sledovanom súbore

Tabuľka č. 13 sa zameriava na prevalenciu neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity. Zoznam neliekových rizikových faktorov je obmedzený iba na údaje, ktoré bolo možné zistiť zo sledovaných charakteristík výskumného protokolu. Pri výskyte väčšiny faktorov i súčasnom užívaní IPP v prítomnosti týchto rizikových faktorov boli nájdené štatisticky významné rozdiely medzi sledovanými prostrediami zdravotnej starostlivosti. Nízka prevalencia bola zaznamenaná v celkovom súbore u VCHGD v anamnéze (6,1 %) a krvácania z GIT v minulosti (9,3 % – u tohto parametru bol významne vyšší výskyt v akútnej starostlivosti).

Tabuľka č. 13 Prevalencia neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity v celkovom súbore a v rôznych prostrediach zdravotnej starostlivosti

Neliekové rizikové faktory	Celkový súbor				Lekárska starostlivosť				Ambulantná starostlivosť				Akútna starostlivosť				p-hodnota	p-hodnota (z druhého stĺpca, uží. IPP)
	Počet	% (N=1452)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z celkového súboru (N=1452)	Počet	% (N=300)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z lekárskej starostlivosti (N=300)	Počet	% (N=563)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z ambulantnej starostlivosti (N=563)	Počet	% (N=589)	Počet uží. s IPP	% z uží. s IPP z akútnej starostlivosti (N=589)		
VCHGD v anamnéze	89	6,1	47	3,2	18	6,0	5	1,7	22	3,9	10	1,8	49	8,3	32	5,4	0,008	<0,001
Krvácanie z GIT v minulosti**	56**	9,3**	43**	7,2**	7**	2,3**	2**	0,7**	19**	9,5**	16**	8,0**	30**	30,3**	25**	25,3**	<0,001**	<0,001**
Chronický príjem alkoholu	569	39,2	226	15,6	131	43,7	22	7,3	160	28,4	54	9,6	278	47,2	150	25,5	<0,001	<0,001
Fajčenie v súčasnosti	345	23,8	157	10,8	72	24,0	12	4,0	80	14,2	37	6,6	193	32,8	108	18,3	<0,001	<0,001

GIT — gastrointestinálny trakt, IPP — inhibítory protónovej pumpy, uží. — užívatelia, VCHGD – vredová choroba gastroduodena

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$). Denominátorom pre výpočet % je pre celkový súbor N=1452, lekársku starostlivosť N=300, ambulatnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov. (**) U „krvácania z GIT v minulosti“ sú % vypočítané iba z dostupných hodnôt a teda denominátorom je pre celkový súbor N=600, lekársku starostlivosť N=300, ambulatnú starostlivosť N=201 a akútnu starostlivosť N=99 pacientov.

Chronický príjem alkoholu bol definovaný ako príjem iba ľahkých alkoholických nápojov alebo i silných alkoholických nápojov a to jedenkrát denne či niekoľkokrát denne. U fajčenia sa zvažoval akýkoľvek počet cigariet.

4.2.9 Sledovanie prevalencie ďalších diagnóz, symptómov a klinických problémov, ktoré môžu súvisieť s negatívnymi dôsledkami podávania IPP

Prehľad faktorov (klinických problémov), ktoré môžu súvisieť s komplikáciami terapie IPP alebo so zdravotným stavom pacienta (nehodnotili sme kauzalitu javu) je uvedený v tabuľke č. 14. Z uvedených výsledkov nie je možné potvrdiť, že užívatelia IPP daným klinickým problémom trpia práve v dôsledku terapie IPP. Jedná sa iba o pilotné deskriptívne analýzy, ktoré boli predmetom tejto DP, a po dokončení zberu v celom lekárenskom súbore budú uskutočnené i analýzy štatisticky významných asociácií s pomocou multivariačných regresných modelov.

Osteoporóza bola v celkovom súbore diagnostikovaná u 366 (25,2 %) geriatrických pacientov, pričom IPP užívalo s touto diagnózou 25,0 % pacientov. V celkovom súbore sa vyskytlo pomerne mnoho pacientov s výskytom hypochromnej anémie (18,8 %). Zaujímavosťou je, že až 28,6 % všetkých užívateľov IPP malo zároveň diagnostikovanú hypochromnú anémiu a to s najvyššou prevalenciou v akútnom prostredí (38,0 %).

Štatisticky významné rozdiely medzi sledovanými prostrediami starostlivosti bolo možné pozorovať i v prevalencii depresie (15,6 % seniorov v celkovom súbore) či malnutrície (dominovala v akútnom prostredí u 23,6 % seniorov v porovnaní s 3,3 % v lekárenskom prostredí). Tieto problémy sa v celkovom súbore vyskytovali u 20,3 % (depresia) a 21,3 % (malnutrícia) užívateľov IPP.

Tabuľka č. 14 Prehľad klinických problémov s potenciálnou súvislosťou s komplikáciami užívania IPP (v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP)

Klinické problémy	Celkový súbor				Lekárska starostlivosť				Ambulantná starostlivosť				Akútna starostlivosť				p-hodnota	p-hodnota (z už. IPP)
	Počet	% (N=1452)	Počet už. IPP s ochorením	% z už. IPP (N=595)	Počet	% (N=300)	Počet už. IPP s ochorením	% z už. IPP (N=50)	Počet	% (N=563)	Počet už. IPP s ochorením	% z už. IPP (N=219)	Počet	% (N=589)	Počet už. IPP s ochorením	% z už. IPP (N=326)		
Osteoporóza	366	25,2	149	25,0	44	14,7	8	16,0	230	40,9	76	34,7	92	15,6	65	19,9	<0,001	<0,001
Pneumónia	52	3,6	28	4,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	52	8,8	28	8,6	<0,001	<0,001
Zápalové črevné ochorenie	35	2,4	19	3,2	4	1,3	2	4,0	14	2,5	6	2,7	17	2,9	11	3,4	0,357	0,769
Hnačka	63	4,3	29	4,9	18	6,0	4	8,0	8	1,4	3	1,4	37	6,3	22	6,7	<0,001	0,003
Zápcha	142	9,8	82	13,8	8	2,7	1	2,0	48	8,5	25	11,4	86	14,6	56	17,2	<0,001	0,007
Strata chuti k jedlu	132	9,1	71	11,9	11	3,7	1	2,0	58	10,3	26	11,9	63	10,7	44	13,5	0,001	0,065
Malnutícia	219	15,1	127	21,3	10	3,3	4	8,0	70	12,4	34	15,5	139	23,6	89	27,4	<0,001	<0,001
Hypochromná anémia (v minulosti aj v súčasnosti)	273	18,8	170	28,6	6	2,0	1	2,0	75	13,3	45	20,5	192	32,6	124	38,0	<0,001	<0,001
Depresia	227	15,6	121	20,3	25	8,3	9	18,0	137	24,3	70	32,0	65	11,0	42	12,9	<0,001	<0,001
Hypokalcémia **	63**	11,7**	38**	20,1**	0**	0,0**	0**	0,0**	10**	5,5**	4**	7,1**	53**	25,9**	34**	30,4**	<0,001**	<0,001**
Hypomagnezémia**	52**	11,8**	26**	14,8**	0**	0,0**	0**	0,0**	14**	17,9**	4**	10,5**	38**	18,3**	22**	18,8**	<0,001**	0,048**

IPP — inhibitory protónovej pumpy, už. – užívateľa

Tučnou kurzívou sú vyznačené štatisticky významné rozdiely ($p < 0,050$).(**) U „hypokalcémie“ a „hypomagnezémie“ sú % vypočítané z dostupných hodnôt.

Denominátorom pre výpočet % u „hypokalcémie“ je pre celkový súbor N=539, lekárska starostlivosť N=153, ambulantnú starostlivosť N=181, akútnu starostlivosť N=205 pacientov.

Denominátorom pre výpočet % z už. „hypokalcémie“ je pre celkový súbor N=189, lekárska starostlivosť N=21, ambulantnú starostlivosť N=56 a akútnu starostlivosť N=112 pacientov.

Denominátorom pre výpočet % u „hypomagnezémie“ je pre celkový súbor N=439, lekárska starostlivosť N=153, ambulantnú starostlivosť N=78, akútnu starostlivosť N=208 pacientov.

Denominátorom pre výpočet % z už. IPP u „hypomagnezémie“ je pre celkový súbor N=176, lekárska starostlivosť N=21, ambulantnú starostlivosť N=38 a akútnu starostlivosť N=117 pacientov.

Denominátorom pre výpočet % je pre celkový súbor N=1452, lekárska starostlivosť N=300, ambulantnú starostlivosť N=563 a akútnu starostlivosť N=589 pacientov.

Denominátorom pre výpočet % z už. IPP je pre celkový súbor N=595, lekárska starostlivosť N=50, ambulantnú starostlivosť N=219 a akútnu starostlivosť N=326 pacientov.

5 DISKUSIA

Táto diplomová práca bola zameraná na prevalenčné popisné analýzy hodnotiace základné aspekty racionálneho užívania IPP v sledovanom súbore geriatrických pacientov vo veku 65 rokov a viac. Do štúdie boli zahrnuté dáta z lekárenského, ambulantného a akútneho prostredia zdravotnej starostlivosti na území ČR, zozbierané v rámci projektu EUROAGEISM H2020 (program ESR7). Hodnotila sa predovšetkým prevalencia užívania IPP (s posúdením i predpisovaných dávkovacích režimov i dĺžky terapie), prevalencia diagnóz súvisiacich s podávaním IPP, prevalencia liekových a neliekových rizikových faktorov IPP a prevalencia klinických problémov, ktoré sú radené ako potenciálne komplikácie liečby IPP a mohli, ale nemuseli v našej iba deskriptívnej analýze súvisieť s užívaním IPP. K nájdeniu štatisticky významných asociácií bude potrebné previesť multivariačné regresné analýzy, ktoré môžu byť dokončené až po uzavretí zberu dát v prostredí lekárenskej starostlivosti. Tieto analýzy preto neboli cieľom danej DP.

V mnohých krajinách Európy je používanie IPP značne vysoké. Štúdie potvrdzujú stúpajúcu tendenciu jednak potenciálne nevhodnej preskripcie v rámci neschválených indikácií (v publikovaných prácach sa spravidla jedná o 30 – 50 % pacientov v ambulantnom i nemocničnom prostredí [81]) alebo samotné nadužívanie IPP, a to podávanej dávky i dĺžky terapie, ktoré môže byť spojené s potenciálnymi komplikáciami. Nevhodne sú IPP podávané predovšetkým v gastroprotektívnej indikácii v súvislosti s liekmi, u ktorých nebolo preukázané poškodenie žalúdočnej sliznice a taktiež i v profylaxii stresového vredu nízkorizikovým pacientom. [81, 82] Danú skutočnosť potvrdila i kohortová štúdia (Roux. a kol., 2020) [83], v ktorej potenciálne nevhodné užívanie IPP v týchto indikáciách a i pri zohľadnení dĺžky terapie zaznamenalo druhú najvyššiu prevalenciu (21,3 %) spomedzi viac ako jedného milióna seniorov. Vzhľadom k preukázaným skutočnostiam je veľmi dôležité v prípade IPP zvoliť správnu indikáciu, dávku a dĺžku podávania, účinnosť a bezpečnosť liečby v starobe pravidelne monitorovať a snažiť sa vyvarovať nekontrolovanému dlhodobému neracionálnemu užívaniu týchto liekov. [83]

V rámci demografického starnutia obyvateľstva tvorili v roku 2019 osoby vo veku 65 rokov a viac 19,9 % populácie ČR, zatiaľ čo viac ako jednu pätinu (20,3 %) populácie v krajinách Európskej Únie. [84, 85] V našom českom súbore bolo celkovo vyšetrených

1452 pacientov, z toho 563 v ambulantnom prostredí, 589 v akútnom prostredí a 300 pacientov v lekárenskom prostredí zdravotnej starostlivosti.

Súbor tvorilo 66,5 % žien a 33,5 % mužov s priemerným vekom 79 rokov ($\pm 8,8$ SD), pričom najpočetnejšou skupinou v celkovom súbore tvorili pacienti vo veku 65 – 74 rokov (35,8 %). Všetci pacienti boli vyšetrení zhodnou metódou komplexného geriatrického vyšetrenia, zahrňujúceho mnoho sociodemografických, funkčných a klinických charakteristík týkajúcich sa seniorov (vrátane geriatrických škál). Z tohto pohľadu sa jedná o významné seniorské dáta získané štandardnou a validizovanou metódou na veľkom počte geriatrických pacientov.

V analyzovanom súbore projektu EUROAGEISM H2020 užívalo IPP 41,0 % pacientov (s dominanciou 55,3 % v akútnej starostlivosti). O niečo vyššiu prevalenciu zaznamenala štúdia (Hendrix a kol., 2019), ktorá popísala 51,0 % užívateľov IPP vo veku 65 rokov a viac v prostredí rezidentných ošetrovateľských centier ambulantnej starostlivosti [86] a veľmi podobnú prevalenciu popísala aj ďalšia z publikovaných štúdií autorov Cena a kol. v roku 2020 (51,5 % užívateľov IPP starších ako 65 rokov). Dáta tejto štúdie pochádzali z akútneho prostredia zdravotnej starostlivosti. [82] Z jednotlivých liečiv bol v hodnotenom súbore medzi geriatrickými pacientami najčastejšie užívaný omeprazol (22,7 %) a na druhom mieste pantoprazol (16,2 %), zatiaľ čo v štúdií Rane a kol. z roku 2017 i v rade ďalších publikovaných štúdií prevládalo užívanie pantoprazolu (34,1 %, 48,0 %) [86–88], ktorý je známy svojím nízkym interakčným potenciálom na cytochróm P450, o čom svedčí jeho vhodnosť podávania práve u seniorov, najčastejších užívateľov mnohých liekových kombinácií. [88] V českom súbore seniorov projektu EUROAGEISM H2020 bol minoritne predpisovaný esomeprazol (0,8 %) i rabeprazol (0,3 %). Nízkou prevalenciou týchto IPP v liekovej preskripcii potvrdzujú i výsledky inej zahraničnej štúdie. [87]

Hodnotenie užívateľov IPP v českom súbore bolo zamerané aj na denné dávky vrátane dávkovacích režimov (frekvencie podávania) jednotlivých liečiv. V celkovom súbore užívateľov IPP prevládalo podávanie omeprazolu (54,9 %) v dennej dávke 20 mg a 40 mg, pričom frekvencia podávania sa zvyšovala smerom od lekárenského (20 mg u 29 pacientov) až k akútnemu prostrediu (20 mg u 116 pacientov). Obdobný trend bol zaznamenaný aj v prípade pantoprazolu. Od lekárenskej po akútnu starostlivosť sa zvyšovala prevalencia užívania vyšších dávkovacích režimov (z 20 na 40 mg). Austrálska štúdia poukázala na prevalenciu nízkodávkového režimu IPP u 3,6 % pacientov ako i vysokých dávok u 23,0 % pacientov. [86] V našej štúdií prevládalo v celkovom súbore podávanie štandardných dávok, vysoké a veľmi vysoké dávky (často rozdelené do niekoľkých denných dávok) užívali najmä pacienti z akútneho prostredia.

Konkrétne sa jednalo o 7 pacientov (1,2 %) užívajúcich omeprazol 80 mg a 1 pacienta (0,2 %) užívajúceho dávku 120 mg, pričom pantoprazol 80 mg užívalo až 29 pacientov (4,9 %). Keďže sa jedná o pacientov najmä v akútnom prostredí, je možné predpokladať, že vysoké dávky mohli byť podávané oprávnene. Túto skutočnosť už však retrospektívne nemôžeme overiť. [91]

Pri hodnotení racionality dĺžky terapie je treba uviesť, že doporučené postupy veľmi ojedinele odporúčajú terapiu dlhšiu ako 2 – 3 mesiace. Podľa doporučení je dlhšie podávanie vhodné napríklad pri recidívujúcej, ale i refrakternej ezofagitíde. [52, 91] V súbore nami sledovaných českých seniorov, ktorí sa zúčastnili projektu EUROAEGISM H2020 bola najvyššia prevalencia (64,5 %) zaznamenaná u pacientov užívajúcich IPP viac ako jeden rok (a to predovšetkým v ambulantnom prostredí 91,3 %), pričom prevládalo štandardné dávkovanie 20 mg denne. Značne vyššiu prevalenciu (až 80,0 %) uviedla iná zahraničná štúdia, kde dlhodobé podávanie liečiv bolo vysvetľované tým, že viac ako polovica pacientov trpela GERD a užívala v tejto diagnóze IPP v dlhodobom režime. [92] Vysokú prevalenciu potvrdila i publikovaná štúdia z roku 2020 (Rababa a kol.) [93] prebiehajúca v troch zdravotných strediskách ambulantnej starostlivosti, v ktorej 73,0 % pacientov vo veku nad 55 rokov užívalo IPP dokonca dlhšie ako 2 roky v indikácii GERD. Z pohľadu výsledkov našej i zahraničných štúdií je teda dôležité monitorovať dlhodobé podávanie IPP, podrobne zvažovať nutnosť pokračovania tejto terapie a inej možnej stratégie liečby tak, aby sme sa vyvarovali komplikáciám a neoprávnene dlhodobému podávaniu alebo podávaniu v neracionálnych indikáciách a dávkach. [91, 93] Problematiku častého nevhodného podávania potvrdila i štúdia v Thajsku, ktorá odhalila až polovicu nevhodne predpísaných IPP, pričom 79,1 % neracionálne podávaných IPP bolo z dôvodu z nesprávnych indikácií. [94]

V našom sledovanom súbore sme hodnotili i prevalenciu ochorení, ktoré najčastejšie vyžadujú podávanie antisekretnej liečby. Sledovali sme výskyt hlavných diagnóz, a to VCHGD, GERD a dyspepsiu horného typu a rovnako liekové schémy antisekretnej liečby indikované u týchto problémov. Jedným z daných ochorení trpelo 16,8 % pacientov (s najpočetnejším výskytom v ambulantnom – 18,3 % a akútnom prostredí – 17,0 %). Podľa štúdie zameranej na hodnotenie miery hospitalizácie z dôvodov preventívnych pochybení tvorili práve GIT komplikácie, (ktorým sa dalo včasnou liečbou predísť) 10 % všetkých preventívnych hospitalizácií. [89] Z tohto dôvodu je zaiste podstatné nepodceňovať indikáciu IPP v takých klinických prípadoch, kde je ich preventívne podávanie na mieste. V našom súbore bolo v prípade indikácií vyžadujúcich

antisekrečnú liečbu 21,6 % týchto pacientov, liečených v 14,2 % prípadoch IPP. U niektorých pacientov bola preukázaná kombinácia dvoch uvedených diagnóz (4,1 %), u 10 pacientov (0,7 %) dokonca kombinácia všetkých diagnóz. Naše výsledky zaznamenali vyššiu prevalenciu v porovnaní so zahraničnou štúdiou, v ktorej bola VCHGD diagnostikovaná u 2,3 % pacientov a GERD u 1,2 % pacientov vo vekovej kategórii 65 – 92 rokov. [90] VCHGD bola diagnostikovaná v našej štúdii u 6,5 % geriatrických pacientov (5,6 % zároveň užívalo IPP) a prevalencia GERD dosiahla celkovo 7,7 % (pričom 5,9 % bolo liečených IPP).

V súbore českých seniorov bolo prekvapivo identifikovaných 5,0 % pacientov s dyspepsiou horného typu, 0,8 % pacientov s aktívnou VCHGD a 1,7 % pacientov s GERD, ktorí neužívali žiadnu z terapeutických alternatív antisekrečnej liečby.

Štatisticky významné rozdiely boli pozorované medzi sledovanými prostrediami i v početnosti užívania gastrotoxických liečiv. Ukázalo sa, že 28,2 % pacientov užívalo práve jedno silne gastrotoxické liečivo (najčastejšie NSAID alebo ASA), pričom viac ako polovici pacientom – seniorom (14,7 %) nebol súčasne podávaný žiadny IPP. Uvedené výsledky sa zhodujú i v porovnaní s výsledkami štúdie Al-Taie a kol. z roku 2021, v ktorej vyššie percento seniorov (61,5 % pacientov nad 60 rokov) užívalo samotné NSAID bez krytia IPP než kombináciu NSAID s IPP (38,5 % pacientov nad 60 rokov). [95] Navyše sa v našom súbore pacientov vyskytlo 18,5 % užívateľov minimálne 3 akýchkoľvek gastrotoxických liečiv (a to bez ohľadu na krytie/nekrytie terapie IPP, s najvyššou prevalenciou v akútnom prostredí). Štúdie súčasne potvrdzujú, že prevencia NSAID indukovanej gastropatie s pomocou IPP je nevyhnutná práve u rizikových pacientov, ku ktorým seniori patria. [96]

Z výsledkov našej štúdie je zrejmé, že medzi pacientami dominovala farmakoterapia IPP viac v rámci profylaxie možných gastropatií pri užívaní rizikových liekov (vrátane užívania kombinácií gastrotoxických liečiv) než liečba samotných diagnóz. Z liečiv, ktoré sú schopné navodiť gastropatie alebo spôsobiť gastrointestinálne krvácanie, boli medzi vyšetrenými pacientami najčastejšie potvrdené antikoagulanciou (pričom významne prevažovala preskripcia iných antikoagulancií než warfarínu), a to u 14,1 % z užívateľov IPP v celkovom súbore a s mnoho vyššou prevalenciou v akútnej starostlivosti (31,4 %). Časté bolo u užívateľov IPP i užívanie monoterapie SSRI s prevalenciou 7,0 % (najmä v akútnom prostredí), menej častou situáciou, bola kombinácia SSRI s akýmkoľvek liečivom zvyšujúcim krvácavosť (NSAID/ASA/warfarín) u 3,5 % užívateľov IPP. V porovnaní so štúdiou Rane a kol. z roku 2017, ktorá tiež

publikovala prevalenciu komedikovaných liečiv na súbore 355 600 seniorov vo veku 65 rokov a viac v zariadeniach dlhodobej starostlivosti, boli zaznamenané odlišnosti. Z užívateľov IPP boli napríklad antikoagulancia podávané v tejto zrovnávacej štúdii 26,0 % pacientom a SSRI 38,0 %. [87]

Za zaujímavý výsledok v našom súbore je možné pokladať veľmi nízke zastúpenie pacientov liečených NSAID (5,6 % seniorov z celkového súboru a 2,6 % z užívateľov IPP), zatiaľ čo spomínaná štúdia uvádza až 14,0 % pacientov užívajúcich NSAID (s krytím IPP). [87] Okrem uvedených skupín, bolo v našom súbore prítomných 8,9 % užívateľov warfarínu, čo predstavuje takmer zhodný výsledok v porovnaní s ďalšou uverejnenou štúdiou autorov Sattayalertyanyong a kol. z Thajska publikovanou v roku 2020 (9,4 %). [94]

Predmetom analýzy boli i neliekové RF, medzi ktoré boli do našej štúdie zaradené VCHGD v anamnéze, krvácanie z GIT v minulosti, ako i chronický príjem alkoholu či fajčenie. Práve prítomné RF a súčasná liečba NSAID či ASA predstavujú pre pacienta oprávnenú a i odporúčanú indikáciu pre gastroprotektívne podávanie IPP. Okrem uvedených patria medzi významné RF i prítomné komorbidity (napr. diabetes mellitus, cirhóza pečene, srdcové zlyhanie), ako aj chronické užívanie NSAID s ASA, KS, SSRI či antikoagulanciami, pri ktorých je taktiež vhodná gastroprotektívna liečba. [97]

Naša štúdia analyzovala i niektoré neliekové rizikové faktory, ktorých hodnotenie umožnili údaje dostupné v protokole vyšetovaných seniorov. Nakoľko táto DP nehodnotila súvislosť medzi iniciáciou liečby IPP a následnou manifestáciou klinických problémov (jedná sa o prierezovú štúdiu) a nehodnotila ani kauzalitu podrobnejším klinickým zhodnotením alebo štatistickú asociáciu v multivariačných modeloch, je potrebné uvedené výsledky vnímať iba ako pilotnú deskriptívnu analýzu, ktorá vyžaduje hlbšie prepracovanie multivariačných modelov v návaznej fázi.

Z neliekových faktorov (najčastejšie ochorenia), ktoré môžu súvisieť s komplikáciami IPP alebo ktoré môžu predstavovať riziko pri pokračujúcej liečbe IPP, boli v súbore najčastejšie identifikované osteoporóza (prevalencia v celkovom súbore 25,2 %, prevalencia medzi užívateľmi IPP 25,0 %) a hypochromná anémia (prevalencia v celkovom súbore 18,8 %, prevalencia medzi užívateľmi IPP 28,6 %). Austrálska longitudinálna štúdia autorov Hoorn a kol. z roku 2015 zameraná na analýzu potenciálnych komplikácií podávania IPP u starších žien vo veku 77 – 82 rokov svojimi výsledkami potvrdila, že pri užívaní IPP bolo preukázané zvýšené riziko osteoporózy i fraktúr. [98] I v našom súbore je teda možné predpokladať potenciálnu prítomnosť problémov v dôsledku podávania IPP, a u týchto seniorov je vždy potrebné zvažovať

potenciálny prínos nad rizikom, hodnotiť vhodnosť individuálnej dávky a dĺžky podávania IPP. Zaznamenali sme i častú prevalenciu depresie (u 20,3 % užívateľov IPP), malnutrície (21,3 %), zápchy (13,8 %) či straty chuti k jedlu (11,9 %). Ďalšie klinické problémy sa vyskytovali s nižšou prevalenciou.

Bolesť hlavy v českom súbore špecificky hodnotená nebola, avšak štúdia z Taiwanu uvádza zvýšené riziko bolesti hlavy v súvislosti s podávaním IPP, a to hlavne pri užívaní lansoprazolu a esomeprazolu. [99] V našom súbore dát je možné pokladať za zaujímavosť i 28 pacientov (8,6 %) s výskytom pneumónie a súčasným užívaním IPP (v akútnom prostredí). Niektoré štúdie štatisticky významnú asociáciu (ako možnú komplikáciu liečby IPP) preukázali, avšak ďalšie publikované štúdie ju nepotvrdili, čo vedie k inkonzistentným výsledkom. [100] Podľa štúdie Eusebi a kol. z roku 2017 k ďalším potenciálnym komplikáciám z dlhodobej liečby IPP, ktoré sú diskutované a je ich potrebné podložiť ďalšími štúdiami, patrí i ochorenie obličiek, výskyt polypov či možné zhoršenie alebo rozvoj demencie. [72]

6 ZÁVER

V rámci európskeho projektu EUROAGEISM H2020 bolo na území Českej republiky v rokoch 2018 – 2020 vyšetrených celkovo 1452 pacientov vo veku 65 rokov a viac. Štúdia prebiehala v lekárenských, ambulantných a akútnych zdravotníckych zariadeniach a táto diplomová práca sa zamerala na zhodnotenie racionality užívania IPP v danom súbore.

Naša štúdia potvrdila časté užívanie IPP u seniorov (41,0 %) v Českej republike a z jednotlivých zástupcov bol najčastejšie užívaný omeprazol (22,7 %), na druhom mieste pantoprazol (16,2 %), ktorý je obvykle preferovaný ako najčastejšie predpisovaný IPP v zahraničných štúdiách. Práve jednou z diagnóz, ktorých prítomnosť môže súvisieť s indikáciou IPP, trpelo 16,8 % pacientov. Najčastejšie boli IPP užívané pri gastroezofageálnom refluxe (5,9 %) a vredovej chorobe gastroduodena (5,6 %).

Pri indikáciách IPP prevažovalo štandardné dávkovanie a veľmi málo boli užívané nízkodávkové režimy. Z hľadiska dĺžky terapie bolo viac ako jeden rok liečených až 64,5 % seniorov, čo potvrdzuje skutočnosť, že práve zbytočne dlhá dĺžka liečby s možnými chronickými komplikáciami IPP býva vyzdvihovaná radou geriatrických štúdií. Z našej štúdie teda tiež vyplýva nutnosť kontrolovať dĺžku podávania IPP a ich vhodnosť/nehodnosť podávania pri krytí potenciálneho rizika gastrotoxicity a krvácania z GIT u niektorých liečiv. Ku krytiu tohto rizika boli v našej štúdii zaznamenané oba fenomény – nadmerné i nedostatočné podávanie IPP. Z možných potenciálnych komplikácií liečby IPP, ktoré musia byť overené analytickými štúdiami, môže byť spomenuté riziko IPP v súvislosti s hypochromnou anémiou, osteoporózou, malnutríciou a depresiou, kedy tieto stavy môžu byť liečbou IPP navodené alebo zhoršené.

Je dôležité, aby preskripcia ako i užívanie IPP prebiehali podľa odporúčaných guidelines a po individuálnom zhodnotení prínosu a rizikovosti farmakoterapie u konkrétneho pacienta – seniora. V terapii by mali byť užívané čo najnižšie efektívne dávky, po čo najkratšiu možnú dobu a hlavne v oprávnených indikáciách. Významnú rolu v tejto oblasti tvoria i služby klinických farmaceutov, nakoľko pri zložitých polymorbídnych pacientoch rozhodnutia o indikovanej dávke a dĺžke liečby nie sú vždy jednoduché. V prvom screeningu možného iracionálneho podávania IPP sa môžu významne uplatniť i farmaceuti v lekárenskej starostlivosti.

Cieľom snahy vedúcej k optimálnemu užívaniu IPP by mal byť čo najpriaznivejší zdravotný stav geriatrického pacienta a optimálny prínos z liečby IPP.



Tento projekt získal financovanie z výskumného a inovačného programu Európskej Únie Horizon 2020 na podklade grantovej dohody Marie Skłodowska-Curie číslo 764632.

Podporili ho aj ďalšie granty výskumnej skupiny pod názvom “Starnutie, polyfarmácia a zmeny terapeutickkej hodnoty liekov u ľudí v staršom veku” (výskumná skupina KSKF-2, vedúci: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., vedecký program Progress Q42, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika), SVV program 260 551, START projekt číslo START/MED/093 CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935 a ICARE4 OLD Horizon 2020 projekt ID: 965341.

7 ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

- [1] FULMEKOVÁ, M., MASARYKOVÁ, L., LEHOCKÁ, L. Geriatrický pacient a kvalita života. *Praktické lekárnictvo* [online]. 2012, **2**(1), 26-28 [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/1105cfb2cdac4ac27b6f04d3064f6ef.pdf>
- [2] KOMJÁTHY, H. Riziká farmakoterapie geriatrických pacientov. *Praktické lekárnictvo* [online]. 2016, **6**(1), 8-12 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/711abf3231cd770109df217d186fd962.pdf>
- [3] FIALOVÁ, D., HALAČOVÁ, M., BRKIČ, J., GREŠÁKOVÁ, S., KUMMER, I., TOPINKOVÁ, E., JURAŠKOVÁ, B. Klinická farmacie v geriatрии a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2020, **34**(3), 122-129 [cit. 2020-12-30]. ISSN 12127973. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2020/03/04.pdf>
- [4] MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H. Specifika komplexního přístupu k nemocnému vyššího věku – multimorbidní senior. *Medicína pro praxi* [online]. 2013, **10**(6-7), 242-245 [cit. 2020-12-31]. Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201306-0007_Specifika_komplexniho_pristupu_k_nemocnemu_vyssiho_veku-multimorbidni_senior.php?back=%25252Fsearch.php%25253Fquery%25253Dspecifika%25252Bkomplexn%252525EDho%25252Bp%252525F8%252525EDstupu%25252Bk%252
- [5] VAŠÍŘOVÁ, Z. Farmakoterapie geriatrického pacienta. *Remedia* [online]. 2016, **26**(6), 575-577 [cit. 2020-12-31]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Geriatrie/Farmakoterapie-geriatrickeho-pacienta/8-13-2cy.magarticle.aspx>
- [6] KOMJÁTHY, H. Vplyv farmakoterapie na starších pacientov. *Praktické lekárnictvo* [online]. 2020, **10**(1-2), 13-16 [cit. 2020-12-31]. Dostupné z: https://www.solen.sk/storage/file/article/PLEK_1-2_2020_final – Komjathy.pdf

- [7] FIALOVÁ, D., TOPINKOVÁ, E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* [online]. 2002, **12**(6), 434-440 [cit. 2020-12-31]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Specificke-rysy-geriatricke-farmakoterapie-z-pohledu-farmakokinetickyh-a-farmakodynamickyh-zmen-ve-stari/6-F-gc.magarticle.aspx>
- [8] RAJEC, J. Špecifiká a principy farmakoterapie v geriatricii. *Onkológia* [online]. 2012, **7**(5), 318-320 [cit. 2020-12-31]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/c7b2727f32bcd3e188d0b1a33995237c.pdf>
- [9] SUCHÝ, D., HROMÁDKA, M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Praktické lékárenství* [online]. 2011, **7**(3), 111-114 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2011/03/05.pdf>
- [10] FIALOVÁ, D. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie: role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří. *Vnitřní lékařství* [online]. 2018, **64**(11), 1028-1037 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2018/11/09.pdf>
- [11] WERNEROVÁ, J., ZVONÍKOVÁ, A. Stárnutí, dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav a závislost seniorů. *Revizní a posudkové lékařství* [online]. 2016, **19**(2), 68-73 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=121278873&site=ehost-live>
- [12] HOLMEROVÁ, I., BAUMANOVÁ, M., VAŇKOVÁ, H., WIJA, P. Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Praktické lékárenství* [online]. 2013, **9**(3), 114-116 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2013/03/03.pdf>
- [13] DÚBRAVA, M., JÁNOŠIOVÁ, J. Dehydratácia a seniori – tabula rasa alebo len pocit neistoty? *Geriatría: odborný časopis slovenských a českých geriatrov* [online]. 2014, **20**(3), 115-123 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: http://www.geriatry.sk/wp-content/uploads/2017/06/Geriatria_2014_3.pdf

- [14] NOVÁKOVÁ, M. Fragilita geriatrického pacienta – možnosti řešení. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2012, **14**(3), 101-103 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2020/FDAFP_FAF/um/Fragilita_geriatrickeh_o_pacienta.pdf
- [15] VETRANO, D. L., FOEBEL, A. D., MARENGONI, A., BRANDI, V., COLLAMATI, A., HECKMAN, G. A., HIRDES, J., BERNABEI, R., ONDER, G. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2016, **27**, 62-67 [cit. 2021-01-03]. ISSN 18790828. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejim.2015.10.025
- [16] NOVOTNY, J. Specific issues in pharmacotherapy of the elderly. *Journal of Health Sciences Management and Public Health* [online]. 2006, **7**, 81-93 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: <http://medportal.ge/eml/publichealth/2006/n1/7.pdf>
- [17] AKUSHEVICH, I., KRAVCHENKO, J., UKRAINTSEVA, S., ARBEEV, K., YASHIN, A. I. Age Patterns of Incidence of Geriatric Disease in the U.S. Elderly Population: Medicare-Based Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 2012, **60**(2), 323-327 [cit. 2021-01-03]. ISSN 00028614. Dostupné z: doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03786.x
- [18] WEBER, P., WEBEROVÁ, D., AMBROŠOVÁ, P., MELUZÍNOVÁ, H., BIELÁKOVÁ, K., MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H. Hluboká žilní trombóza a plicní embolie v geriatrické medicíně – dvě strany jedné mince. *Kardiologická revue – Interní medicína* [online]. 2012, **14**(1), 17-21 [cit. 2021-01-03]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2012-1/hluboka-zilni-tromboza-a-plicni-embolie-v-geriatricke-medicine-dve-strany-jedne-mince-37425/download?hl=cs>
- [19] SUCHÝ, D., HROMÁDKA, M. Problematika geriatrické farmakoterapie u vybraných onemocnění a lékových skupin. *Praktické lékařství* [online]. 2011, **7**(4), 172-175 [cit. 2021-01-01]. ISSN 1801-2434. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2011/04/05.pdf>
- [20] VAUGHAN, C. P., MARKLAND, A. D., SMITH, P. P., BURGIO, K. L., KUCHEL, G. A. American Geriatrics Society/National Institute on Aging Urinary Incontinence Conference Planning Committee and Faculty. Report and

- Research Agenda of the American Geriatrics Society and National Institute on Aging Bedside-to-Bench Conference on Urinary Incontinence in Older Adults: A Translational Research Agenda for a Complex Geriatric Syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 2018, **66**(4), 773-782 [cit. 2021-01-03]. ISSN 15325415. Dostupné z: doi:10.1111/jgs.15157
- [21] MAČUGOVÁ, A., KUŽELOVÁ, M., KOSTKOVÁ, L., DROBNÁ, V., LUHA, J., DUKÁT, A., MURÍN, J., STRATENÝ, K., WAWRUCH, M. Anticholinergické účinky liečiv u starších pacientov. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2011, **25**(3), 126-130 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/03/06.pdf>
- [22] GREENWOOD-VAN MEERVELD, B., JOHNSON, A. C., GRUNDY, D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handbook of Experimental Pharmacology* [online]. 2017, **239**, 1-16 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0171-2004. Dostupné z: doi:10.1007/164
- [23] DUMIC, I., NORDIN, T., JECMENICA, M., STOJKOVIC LALOSEVIC, M., MILOSAVLJEVIC, T., MILOVANOVIC, T. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2019, **2019**, 1-19 [cit. 2021-01-03]. ISSN 22912797. Dostupné z: doi:10.1155/2019/6757524
- [24] MILAN, A. M., CAMERON-SMITH, D. Chapter Three - Digestion and Postprandial Metabolism in the Elderly. *Advances in Food and Nutrition Research* [online]. 2015, **76**, 79-124 [cit. 2021-01-03]. ISSN 10434526. Dostupné z: doi:10.1016/bs.afnr.2015.09.001
- [25] GRASSI, M., PETRACCIA, L., MENNUNI, G., FONTANA, M., SCARNO, A., SABETTA, S., FRAIOLI, A. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutricion Hospitalaria* [online]. 2011, **26**(4), 659-668 [cit. 2021-01-03]. ISSN 02121611. Dostupné z: doi:10.3305/nh.2011.26.4.5109
- [26] FIRTH, M., PRATHER, C. M. Gastrointestinal Motility Problems in the Elderly Patient. *Gastroenterology* [online]. 2002, **122**(6), 1688-1700 [cit. 2021-01-07]. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/gast.2002.33566

- [27] MORLEY, J. E. The Aging Gut: Physiology. *Clinics in Geriatric Medicine* [online]. 2007, **23**(4), 757-767 [cit. 2021-01-10]. ISSN 07490690. Dostupné z: doi:10.1016/j.cger.2007.06.002
- [28] SMUKALLA, S. M., DIMITROVA, I., FEINTUCH, J. M., KHAN, A. Dysphagia in the Elderly. *Current Treatment Options in Gastroenterology* [online]. 2017, **15**(3), 382-396 [cit. 2021-01-10]. ISSN 15781747. Dostupné z: doi:10.1007/s11938-017-0144-0
- [29] BAIJENS, L. W., CLAVÉ, P., CRAS, P., EKBERG, O., FORSTER, A., KOLB, G. F., LENERS, J. C., MASIERO, S., MATEOS-NOZAL, J., ORTEGA, O., SMITHARD, D. G., SPEYER, R., WALSHE, M. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 2016, **11**, 1403-1428 [cit. 2021-01-09]. ISSN 11781998. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S107750
- [30] ŠŤOVÍČEK, J. Funkční dyspeptické poruchy: Funkční dyspepsie. *Medicína pro praxi* [online]. 2013, **10**(10), 325-328 [cit. 2021-01-09]. Dostupné z: <http://medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/10/04.pdf>
- [31] WALKER, M. M., TALLEY, N. J. Functional Dyspepsia in the Elderly. *Current Gastroenterology Reports* [online]. 2019, **21**(10), 1–6 [cit. 2021-01-09]. ISSN 1534312X. Dostupné z: doi:10.1007/s11894-019-0722-5
- [32] STANGHELLINI, V., a kol. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* [online]. 2016, **150**(6), 1380-1392 [cit. 2021-01-09]. ISSN 15280012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011
- [33] DRAŽILOVÁ, S., GOMBOŠOVÁ, L., JANIČKO, M., SKLADANÝ, L., VESELINÝ, E. *VYBRANÉ KAPITOLY Z HEPATOLÓGIE A GASTROENTEROLÓGIE*. Košice: Vydavateľstvo ŠafárikPress, 2020, s. 17-18 [cit. 2021-01-09]. ISBN 978-80-8152-838-5. [online]. Dostupné z: <https://unibook.upjs.sk/sk/lekarska-fakulta/1305-vybrane-kapitoly-z-hepatologie-a-gastroenterologie>
- [34] FOCK, K. M., POH, C. H. Gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology* [online]. 2010, **45**(8), 808-815 [cit. 2021-01-09].

- [35] BASHASHATI, M., SAROSIEK, I., MCCALLUM, R. W. Epidemiology and mechanisms of gastroesophageal reflux disease in the elderly: a perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2016, **1380**(1), 230-234 [cit. 2021-01-09]. ISSN 17496632. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.13196
- [36] JOHNSON, D. A., FENNERTY, M. B. Heartburn Severity Underestimates Erosive Esophagitis Severity in Elderly Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [online]. 2004, **126**(3), 660-664 [cit. 2021-01-09]. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2003.12.001
- [37] KONEČNÝ, M. Vředová choroba gastroduodenální. *Solen* [online]. 2017, **14**(4), 177-179 [cit. 2021-01-10]. Dostupné z: doi:10.36290/med.2017.033
- [38] PILOTTO, A., FRANCESCHI, M. Helicobacter pylori infection in older people. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2014, **20**(21), 6364-6373 [cit. 2021-01-10]. ISSN 22192840. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i21.6364
- [39] HOLT, P. R. Gastrointestinal diseases in the elderly. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* [online]. 2003, **6**(1), 41-48 [cit. 2021-01-09]. ISSN 13631950. Dostupné z: doi:10.1097/00075197-200301000-00007
- [40] STEPANIUK, P., BERNSTEIN, C. N., TARGOWNIK, L. E., SINGH, H. Characterization of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: A Review of Epidemiology, Current Practices and Outcomes of Current Management Strategies. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2015, **29**(6), 327-333 [cit. 2021-01-09]. ISSN 22912797. Dostupné z: doi:10.1155/2015/136960
- [41] ŠPIČÁK, J. Inhibitory protonové pumpy: nové molekuly, nové poznatky. *Praktický lékař* [online]. 2013, **93**(5), 207-216 [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <https://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=389540b2-9fea-4b53-bc5e-f98a36783a46%40sdc-v-sessmgr01&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHNoaWlmbGFuZz1jcyZzaXRIPWVob3N0LWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=91831629&db=a9h>

- [42] STRAND, D. S., KIM, D., PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver* [online]. 2017, **11**(1), 27-37 [cit. 2021-01-16]. ISSN 19762283. Dostupné z: doi:10.5009/gnl15502
- [43] *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018, s. 527-528. ISBN 978-80-247-5558-8.
- [44] ČERVENÝ, P. Rabeprazol. *Remedia* [online]. 2013, **23**(4), 243-247 [cit. 2021-01-18]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2013/4-2013/Rabeprazol/e-1pe-1x0-1x1.magarticle.aspx>
- [45] MARTÍNEK, J. Inhibitory protonové pumpy: vlastnosti, použití a interakce – staré téma v novém plášti? *Remedia* [online]. 2009, **19**(5), 371-375 [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Gastroenterologie/Inhibitory-protonove-pumpy-vlastnosti-pouziti-a-interakce-stare-tema-v-novem-plasti/8-12-Lj.magarticle.aspx>
- [46] KANNO, T., MOAYYEDI, P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Current Gastroenterology Reports* [online]. 2019, **21**(12), 1-7 [cit. 2021-01-16]. ISSN 1534312X. Dostupné z: doi:10.1007/s11894-019-0732-3
- [47] GILL, J. M., PLAYER, M. S., METZ, D. C. Balancing the Risks and Benefits of Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Family Medicine* [online]. 2011, **9**(3), 200-202 [cit. 2021-01-16]. ISSN 15441717. Dostupné z: doi:10.1370/afm.1269
- [48] MÖSSNER, J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Deutsches Arzteblatt International* [online]. 2016, **113**(27–28), 477-483 [cit. 2021-01-16]. ISSN 18660452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2016.0477
- [49] DHIKAV, V., SINGH, S., PANDE, S., CHAWLA, A., ANAND, K. S. Non-Steroidal Drug-induced Gastrointestinal Toxicity: Mechanisms And Management. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* [online]. 2003, **4**(4), 315-322 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Vikas-Dhikav/publication/260152005_Non-Steroidal_Drug-induced_Gastrointestinal_Toxicity_Mechanisms_And_Management/links/0c9605

- [50] JUSKO, M. Nežiadúce účinky nesteroidových antiflogistík na gastrointestinálny trakt. *Praktické lekárnictvo* [online]. 2012, **2**(3), 120-122 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/3f3d35ddc974d9cafc639d6a7fb578a6.pdf>
- [51] PILOTTO, A., SANCARLO, D., ADDANTE, F., SCARCELLI, C., FRANCESCHI, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Surgical Oncology* [online]. 2010, **19**(3), 167-172 [cit. 2021-01-16]. ISSN 09607404. Dostupné z: doi:10.1016/j.suronc.2009.11.014
- [52] ČLS JEP. *Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékaře: Gastroenterologie* [online]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2003 [cit. 2021-01-16]. ISBN 80-239-1677-7. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2003-2007/Gastro.pdf>
- [53] LENTI, M. V., PASINA, L., COCOCCIA, S., CORTESI, L., MICELI, E., DOMINIONI, C. C., PISATI, M., MENGOLI, C., PERTICONE, F., NOBILI, A., DI SABATINO, A., CORAZZA, G. R., REPOSI Investigators. Mortality rate and risk factors for gastrointestinal bleeding in elderly patients. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2019, **61**, 54-61 [cit. 2021-01-16]. ISSN 18790828. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejim.2018.11.003
- [54] BUTLER, E., MØLLER, M. H., COOK, O., GRANHOLM, A., PENKETH, J., RYGÅRD, S. L., ANEMAN, A., PERNER, A. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine* [online]. 2019, **45**(11), 1540-1549 [cit. 2021-01-16]. ISSN 14321238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-019-05754-3
- [55] REYES, C., HITZ, M., PRIETO-ALHAMBRA, D., ABRAHAMSEN, B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. 2016, **117**(1), 20-28 [cit. 2021-01-16]. ISSN 10974644. Dostupné z: doi:10.1002/jcb.25266

- [56] RAY, W. A., CHUNG, C. P., MURRAY, K. T., SMALLEY, W. E., DAUGHERTY, J. R., DUPONT, W. D., STEIN, C. M. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* [online]. 2016, **151**(6), 1105-1112 [cit. 2021-01-16]. ISSN 15280012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.08.054
- [57] DÍTĚ, P., SUCHOPÁR, J. Dávkování inhibitorů protonové pumpy v podmínkách běžné klinické praxe v České republice. *Remedia* [online]. 2012, **22**(6), 415-422 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Puvodni-prace/Davkovani-inhibitoru-protonove-pumpy-v-podminkach-bezne-klinicke-praxe-v-Ceske-republice/6-1gc-1oR.magarticle.aspx>
- [58] LUKÁŠ, M., LUKÁŠ, M. Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy. *Medicína pro praxi* [online]. 2011, **8**(10), 410-414 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/10/03.pdf>
- [59] DÍTĚ, P., KROUPA, R., NOVOTNÝ, I., JELŠÍKOVÁ, M. Blokátory protonové pumpy v terapii peptických lézí. *Medicína pro praxi* [online]. 2012, **9**(11), 423-426 [cit. 2021-01-16]. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/11/02.pdf>
- [60] INTERNAL CLINICAL GUIDELINES TEAM (UK). Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both (NICE Guideline). *London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)* [online]. 2014 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/documents/dyspepsiagord-full-guideline-2>
- [61] ČERVENÝ, P. Inhibitory protonové pumpy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia* [online]. 2009, **19**(6), 432-437 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Farmakologie/Inhibitory-protonove-pumpy-prehled-a-porovnaní-zakladnich-udaju/8-10-NJ.magarticle.aspx>
- [62] KRÁLÍČEK, L., KROUPA, R., ŠEVČÍKOVÁ, A., OTRUBOVÁ, M., KULHÁNEK, V. Výsledky terapie infekce *Helicobacter pylori* na základě mikrobiologického vyšetření po selhání II. linie eradikační léčby. *Gastroenterologie a hepatologie*

- [online]. 2017, **71**(4), 304-309 [cit. 2021-01-16]. Dostępne z: doi:10.14735/amgh2017/csggh.info02
- [63] SAVARINO, V., DULBECCO, P., DE BORTOLI, N., OTTONELLO, A., SAVARINO, E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine* [online]. 2017, **37**, 19-24 [cit. 2021-01-18]. ISSN 18790828. Dostępne z: doi:10.1016/j.ejim.2016.10.007
- [64] ALI, O., POOLE, R., OKON, M., MAUNICK, S., TROY, E. Irrational use of proton pump inhibitors in general practise. *Irish Journal of Medical Science (1971-)* [online]. 2019, **188**(2), 541-544 [cit. 2021-01-17]. ISSN 18634362. Dostępne z: doi:10.1007/s11845-018-1891-1
- [65] KSIĄDZYNA, D., SZELAĞ, A., PARADOWSKI, L. Overuse of proton pump inhibitors. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* [online]. 2015, **125**(4), 289-298 [cit. 2021-01-18]. ISSN 18979483. Dostępne z: doi:10.20452/pamw.2790
- [66] KIM, J., BLACKETT, J. W., JODORKOVSKY, D. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. *Current Gastroenterology Reports* [online]. 2018, **20**(6), 1-4 [cit. 2021-01-18]. ISSN 1534312X. Dostępne z: doi:10.1007/s11894-018-0632-y
- [67] DHARMARAJAN, T. S. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *Journal of the American Medical Directors Association* [online]. 2021, **22**(1), 15-22 [cit. 2021-01-18]. ISSN 15389375. Dostępne z: doi:10.1016/j.jamda.2020.09.046
- [68] SCHNOLL-SUSSMAN, F., KATZ, P. O. Clinical Implications of Emerging Data on the Safety of Proton Pump Inhibitors. *Current Treatment Options in Gastroenterology* [online]. 2017, **15**(1), 1-9 [cit. 2021-01-18]. ISSN 1092-8472. Dostępne z: doi:10.1007/s11938-017-0115-5
- [69] NESS-JENSEN, E., HVEEM, K., EL-SERAG, H., LAGERGREN, J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2016, **14**(2), 175-182.e3 [cit. 2021-01-18]. ISSN 15427714. Dostępne z: doi:10.1016/j.cgh.2015.04.176

- [70] PROKEŠ, M., SUCHOPÁR, J. Nežádoucí účinky a interakce dlouhodobě podávaných inhibitorů protonové pumpy. *Medicína pro praxi* [online]. 2014, **11**(2), 78–81 [cit. 2021-01-17]. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/02/07.pdf>
- [71] *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Detail léčivého přípravku* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2021-01-17]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0140192&tab=texts>
- [72] EUSEBI, L. H., RABITTI, S., ARTESIANI, M. L., GELLI, D., MONTAGNANI, M., ZAGARI, R. M., BAZZOLI, F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2017, **32**(7), 1295-1302 [cit. 2021-01-17]. ISSN 14401746. Dostupné z: doi:10.1111/jgh.13737
- [73] VAEZI, M. F., YANG, Y. X., HOWDEN, C. W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* [online]. 2017, **153**(1), 35-48 [cit. 2021-01-17]. ISSN 15280012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2017.04.047
- [74] LIAO, S., GAN, L., MEI, Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine* [online]. 2019, **98**(13), 1-8 [cit. 2021-01-17]. ISSN 15365964. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000015011
- [75] DURÍČEK, M., BÁNOVČIN, P., HYRDEL, R. Inhibitory protónovej pumpy vo svetle klinických štúdií a bezpečnostný profil ich dlhodobého užívania. *Gastroenterologie a Hepatologie* [online]. 2018, **72**(5), 432-440 [cit. 2021-01-17]. ISSN 1804803X. Dostupné z: doi:10.14735/amgh2018432
- [76] MCCOLL, Kenneth E.L. Effect of Proton Pump Inhibitors on Vitamins and Iron. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2009, **104**(SUPPL. 2), 5–9 [cit. 2021-01-17]. ISSN 00029270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2009.45
- [77] TRIFAN, A., a kol. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2017, **23**(35), 6500-6515 [cit. 2021-01-17]. ISSN 22192840. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v23.i35.6500

- [78] CAO, F., a kol. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection* [online]. 2018, **98**(1), 4-13 [cit. 2021-01-18]. ISSN 15322939. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhin.2017.08.017
- [79] WEDEMEYER, R. S., BLUME, H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Safety* [online]. 2014, **37**(4), 201-211 [cit. 2021-01-17]. ISSN 11791942. Dostupné z: doi:10.1007/s40264-014-0144-0
- [80] MASARYKOVÁ, P. RIZIKÁ GASTROTOXICITY A RACIONALITA UŽITIA INHIBÍTOROV PROTÓNOVEJ PUMPY U SENIOROV V AKÚTNEJ STAROSTLIVOSTI V PROJEKTE EUROAGEISM H2020. Diplomová práca. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociálnej a klinickej farmácie.
- [81] LANAS, A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need To Stop: A European Perspective. *American Journal of Gastroenterology* [online]. 2016, **111**(8), 1085-1086 [cit. 2021-03-13]. ISSN 15720241. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2016.166
- [82] CENA, C., TRAINA, S., PAROLA, B., BO, M., FAGIANO, R., SIVIERO, C. Prescription of proton pump inhibitors in older adults with complex polytherapy. *European Journal of Hospital Pharmacy* [online]. 2020, **27**(6), 341-345 [cit. 2021-03-13]. ISSN 20479964. Dostupné z: doi:10.1136/ejhpharm-2018-001697
- [83] ROUX, B., SIROIS, C., SIMARD, M., GAGNON, M. E., LAROCHE, M. L. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Family practice* [online]. 2020, **37**(2), 173-179 [cit. 2021-03-13]. ISSN 14602229. Dostupné z: doi:10.1093/fampra/cmz060
- [84] *Eurostat: Population structure and ageing*. [online] Geneva: European Commission, 2020 [cit. 2021-03-13]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
- [85] Czech Republic: Population: Demographic Situation, Languages and Religions. In: *European Commission: Eurydice* [online]. 2021 [cit. 2021-03-16]. Dostupné z:

<https://eacea.ec.europa.eu/national-policies/eurydice/content/population-demographic-situation-lang>

- [86] HENDRIX, I., PAGE, A. T., KORHONEN, M. J., BELL, J. S., TAN, E. C., VISVANATHAN, R., COOPER, T., ROBSON, L., SLUGGETT, J. K. Patterns of High-Dose and Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Cross-Sectional Study in Six South Australian Residential Aged Care Services. *Drugs - Real World Outcomes* [online]. 2019, **6**(3), 105-113 [cit. 2021-03-13]. ISSN 21989788. Dostupné z: doi:10.1007/s40801-019-0157-1
- [87] RANE, P. P., GUHA, S., CHATTERJEE, S., APARAS, R. R. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Research in Social and Administrative Pharmacy* [online]. 2017, **13**(2), 358-363 [cit. 2021-03-13]. ISSN 15517411. Dostupné z: doi:10.1016/j.sapharm.2016.02.012
- [88] CALABRESE, C., FABBRI, A., DI FEBBO, G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. *Clinical interventions in aging* [online]. 2007, **2**(1), 85-92 [cit. 2021-03-13]. ISSN 11769092. Dostupné z: doi:10.2147/ciia.2007.2.1.85
- [89] WOLFF, J. L., STARFIELD, B., ANDERSON, G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine* [online]. 2002, **162**(20), 2269-2276 [cit. 2021-03-14]. ISSN 00039926. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.162.20.2269
- [90] NWANI, P. O., ISAH, A. O. Chronic diseases and multimorbidity among elderly patients admitted in the medical wards of a Nigerian tertiary hospital. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics* [online]. 2016, **7**(3), 83-86 [cit. 2021-03-14]. ISSN 22108343. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcgg.2015.10.001
- [91] HÁLFDÁNARSON, Ö. Ó., POTTEGÅRD, A., BJÖRNSSON, E. S., LUND, S. H., OGMUNDSDOTTIR, M. H., STEINGRÍMSSON, E., OGMUNDSDOTTIR, H. M., ZOEGA, H. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* [online]. 2018, **11**, 1-11 [cit. 2021-03-14]. ISSN 17562848. Dostupné z: doi:10.1177/1756284818777943

- [92] DOELL, A., WALUS, A., TO, J., BELL, A. Quantifying Candidacy for Deprescribing of Proton Pump Inhibitors among Long-Term Care Residents. *The Canadian journal of hospital pharmacy* [online]. 2018, **71**(5), 302-307 [cit. 2021-03-14]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401996/>
- [93] RABABA, M., RABABA'H, A. Community-dwelling older adults' awareness of the inappropriate use of proton pump inhibitors. *BMC geriatrics* [online]. 2020, **20**(1), 431 [cit. 2021-03-13]. ISSN 14712318. Dostupné z: doi:10.1186/s12877-020-01844-w
- [94] SATTAYALERTYANYONG, O., THITILERTDECHA, P., AUESOMWANG, C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *International Journal of Clinical Pharmacy* [online]. 2020, **42**, 174-183 [cit. 2021-03-14]. ISSN 22107711. Dostupné z: doi:10.1007/s11096-019-00955-8
- [95] AL-TAIE, A., HUSSEIN, A. N., ALBASRY, Z. Prescription pattern of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among community patients with musculoskeletal and co-morbid conditions: A cross-sectional study from an Iraqi provinc [online]. 2021, **20**(1), 203-210 [cit. 2021-03-14]. Dostupné z: doi:10.4314/tjpr.v20i1.29
- [96] GIGANTE, A., TAGARRO, I. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Gastroprotection with Proton Pump Inhibitors. *Clinical Drug Investigation* [online]. 2012, **32**(4), 221-233 [cit. 2021-03-14]. ISSN 11732563. Dostupné z: doi:10.2165/11596670-000000000-00000
- [97] KANNO, T., MOAYYEDI, P. Who Needs Gastroprotection in 2020? *Current Treatment Options in Gastroenterology* [online]. 2020, **18**, 557-573 [cit. 2021-03-14]. ISSN 1092-8472. Dostupné z: doi:10.1007/s11938-020-00316-9
- [98] VAN DER HOORN, M. M. C., TETT S. E., DE VRIES, O. J., DOBSON, A. J., PEETERS G. G. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* [online]. 2015, **81**, 675-682 [cit. 2021-03-14]. ISSN 87563282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2015.08.024

- [99] LIANG, J. F., CHEN, Y. T., FUH, J. L., LI, S. Y., CHEN, T. J., TANG, C. H., WANG, S. J. Proton pump inhibitor-related headaches: A nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. *Cephalalgia* [online]. 2015, **35**(3), 203-210 [cit. 2021-03-14]. ISSN 14682982. Dostupné z: doi:10.1177/0333102414535114
- [100] HAASTRUP, P. F., THOMPSON, W., SØNDERGAARD, J., JARBØL, D. E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* [online]. 2018, **123**(2), 114-121 [cit. 2021-03-14]. ISSN 17427843. Dostupné z: doi:10.1111/bcpt.13023
- [101] BESANKO, L. K., BURGSTAD, C. M., COCK, C., HEDDLE, R., FRASER, A., FRASER, R. J. Changes in esophageal and lower esophageal sphincter motility with healthy aging. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* [online]. 2014, **23**(3), 243–248 [cit. 2021-03-19]. ISSN 18418724. Dostupné z: doi:10.1543/jgld.2014.1121
- [102] MADSEN, J. L., GRAFF, J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age and Ageing* [online]. 2004, **33**(2), 154–159 [cit. 2021-03-19]. ISSN 00020729. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/afh040
- [103] MARTINO, R., FOLEY, N., BHOGAL, S., DIAMANT, N., SPEECHLEY, M., TEASELL, R. Dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* [online]. 2005, **36**(12), 2756–2763 [cit. 2021-03-19]. ISSN 00392499. Dostupné z: doi:10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb

8 ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č. 1 Základné charakteristiky – zloženie súboru podľa veku a pohlavia

Tabuľka č. 2 Počet užívateľov IPP v sledovanom súbore (podľa účinných látok a počtu IPP)

Tabuľka č. 3 Predpísané denné dávky užívateľov IPP v sledovanom súbore

Tabuľka č. 4 Frekvencia a dávkovanie IPP počas dňa pri ich užívaní v sledovanom súbore

Tabuľka č. 5 Prevalencia gastrointestinálnych ochorení v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

Tabuľka č. 6 Prevalencia VCHGD v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

Tabuľka č. 7 Prevalencia GERD v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

Tabuľka č. 8 Prevalencia dyspepsie horného typu v sledovanom súbore v súvislosti s antisekrečnými liečivami

Tabuľka č. 9 Prevalencia užívaných liečiv s gastrotoxickým charakterom

Tabuľka č. 10 Prevalencia užívania gastrotoxických liečiv a podávanie IPP

Tabuľka č. 11 Prevalencia užívateľov IPP v súvislosti s užívaním gastrotoxického liečiva a prítomnou diagnózou

Tabuľka č. 12 Prevalencia rizikových liekov a liekových kombinácií v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP

Tabuľka č. 13 Prevalencia neliekových rizikových faktorov gastrotoxicity v celkovom súbore a v rôznych prostrediach zdravotnej starostlivosti

Tabuľka č. 14 Prehľad klinických problémov s potenciálnou súvislosťou s komplikáciami užívania IPP (v sledovanom súbore a medzi užívateľmi IPP)

9 ZOZNAM OBRÁZKOV A GRAFOV

Obrázok č. 1 Mechanizmus účinku IPP a sekrécia HCl

Graf č. 1 Subjektívna dĺžka užívania IPP v celkovom súbore a v jednotlivých typoch zdravotnej starostlivosti

Graf č. 2 Denná dávka IPP u dlhodobých užívateľov IPP v celkovom súbore, ktorí uviedli dĺžku podávania viac ako 1 rok (N=384)

10 ZOZNAM SKRATIEK

ADL	test sebestačnosti v aktivitách denného života (z angl. Activities of Daily Living)
ASA	kyselina acetylsalicylová (z angl. acetylsalicylic acid)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický-klasifikačný systém (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
AUC	plocha pod krivkou (z angl. area under the curve)
CD	Clostridium difficile
CMP	cievna mozgová príhoda
ČR	Česká republika
DP	diplomová práca
GDPR	všeobecné nariadenie o ochrane osobných údajov (z angl. General Data Protection Regulation)
GERD	gastroezofageálny reflux (z angl. Gastroesophageal Reflux Disease)
GIT	gastrointestinálny trakt
H ⁺ /K ⁺ -ATPáza	protónová pumpa
HCl	kyselina chlorovodíková
HP	Helicobacter pylori
IF	vnútorný faktor (z angl. intrinsic factor)
ICHS	ischemická choroba srdca
IPP / PPIs	inhibítory protónovej pumpy (z angl. Proton Pump Inhibitors)
IS	informovaný súhlas
KS	kortikosteroidy
LES	dolný pažerákový zvierač (z angl. lower esophageal sphincter)
NSAID	nesteroidné antiflogistiká (z angl. non-steroidal anti-inflammatory drug)
OSN	Organizácia spojených národov
pKa	záporný dekadický logaritmus disociačnej konštanty kyselín
RF	rizikový faktor
SD	smerodajná odchýlka (z angl. standard deviation)
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (z angl. Selective Serotonine Reuptake Inhibitors)
Už.	užívatelia
VCHGD	vredová choroba gastroduodena

WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organisation)
ZES	Zollinger-Ellisonov syndróm
ZZ	zdravotnícke zariadenie