

Instituce/Katedra: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Název rigorózní práce: Hodnocení racionality farmakoterapie u geriatrických nemocných v ambulantní a akutní péči - analýzy léčby bolesti a užití opioidů

Vedoucí rigorózní práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Autor: Adriana Slaná

Úvod: Závažným problémem geriatrické léčby je výběr nevhodnějšího a nejbezpečnějšího lékového režimu. Geriatrickí pacienti často trpí mnohými zdravotními problémy a zejména senioři s nekompenzovanou bolestí mají sklon k polyfarmakoterapii, většinou iracionální. Tato studie popisuje prevalenci bolesti a užívání opioidů ve dvou prostředích zdravotní péče (akutní a ambulantní) v České republice a analyzuje negativní důsledky spojené s užíváním opioidů v kombinovaných lékových režimech.

Metodika: Data pro rigorózní práci byla sbírána mezi lety 2018-2019 v odlišných zdravotnických zařízeních v České Republice v rámci výzkumného projektu EUROAGEISM H2020 ESR7. Výzkumu se zúčastnilo 1152 pacientů ve věku 65 let a více, kteří byli vyšetřeni v nemocničních (N=589) nebo ambulantních (N=563) ve větších zdravotnických zařízeních ve 4 městech (Praha, Brno, Hradec Králové a Opava). Data byla zaznamenávána s pomocí strukturovaného dotazníku po rozhovoru s pacientem, personálem nebo po nahlédnutí do zdravotní dokumentace. Formulář projektu byl založen na prospektivní vyšetřovací metodě CGA (z angl. Comprehensive Geriatric Assessment - Komplexní geriatrické vyšetření) a obsahoval otázky týkající se sociodemografických charakteristik, funkčního stavu, životosprávy pacienta, využití zdravotních služeb, klinických ukazatelů, laboratorních hodnot a farmakoterapie. Pacienti, kteří byli v terminálním stádiu nemoci, trpěli poruchou řeči nebo sluchu nebo měli výsledné skóre MMSE (Mini-Mental State Examination) vyšetření <10 byli ze studie vyřazeni. Další část výzkumu zahrnovala hodnocení asociací mezi počtem užívaných ACH léčiv/anticholinergní aktivitou lékového režimu a negativními ACH symptomy. Data byla zpracována ve statistickém softwaru R, verze 4.0.5. Základní deskriptivní analýza s pomocí deskriptivní statistiky se zaměřila na porovnání základních charakteristik pacientů a prevalencí léčiv mezi pacienty v akutní a ambulantní péči. Spojité proměnné (např. věk) byly popsány průměrem, směrodatnou odchylkou (SD), mediánem, minimem a maximem a kategorizované proměnné (např. pohlaví) absolutními a relativními četnostmi (procenty). Průměrný věk pacientů v akutní a ambulantní péči se porovnával

dvourozměrným t-testem. Rozdíly v četnostech kategorizovaných proměnných (např. počet léčiv apod.) byly vyhodnoceny chí-kvadrát testem (pokud všechny takzvané očekávané četnosti byly větší než pět), nebo Fisherovým exaktním testem (pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla menší nebo rovna pěti). Pro hodnocení závislosti počtu anticholinergik (a anticholinergní aktivity lékového režimu) a počtu anticholinergních symptomů byla použita ordinální logistická regrese. Asociace mezi počtem anticholinergik a jejich aktivitou byla vyhodnocena Kendallovým korelačním koeficientem. Výsledky byly považovány za statisticky významné, pokud dosažená hladina významnosti p byla nižší než 0.05. Při analýze nebyly zohledněny všechny zavádějící faktory a byly použity jen základní statistické metody. Struktura chybějících hodnot nebyla analyzována. Prezentovaná statistická analýza je základem pro formulování dalších statistických hypotéz a aplikaci složitějších vícerozměrných statistických metod.

Výsledky: V akutní péči bylo v souboru zařazeno 43.5 % mužů a 56.5 % žen, v ambulantní péči 21.1 % mužů na 78.9 % žen. Bolest se vyskytovala u 335 (56.9 %) pacientů v akutní péči a 334 (59.3 %) pacientů v ambulantní péči. V analyzovaném souboru užívalo opioidy 191 (16.1 %) pacientů (v akutní péči 132 (39.4 %), v ambulantní péči 59 (17.7 %)). 150 (13.0 %) seniorů užívalo slabé opioidy nebo jejich kombinace, 34 (3.0 %) užívalo silné opioidy nebo jejich kombinace a 7 (0.6 %) jedinců bylo zahrnuto v obou skupinách, jelikož užívali jak slabé, tak silné opioidy. Významné rozdíly byly zaznamenány v zastoupení různých typů bolesti v akutní a ambulantní péči: chronická bolest (29.0 %, 55.4 %), akutní bolest (29.2 %, 8.5 %) a průlomová bolest (7.5 %, 2.0 %). Většina pacientů v akutní péči (58.8 %) trpěla bolestí několikrát za den, zatímco v ambulantní péči většina pacientů (54.8 %) uváděla bolest minimálně 2-3x za týden, ale ne každý den. Lokalizace bolesti byla vyhodnocena v akutní péči následovně: v oblasti nohou (15.3 %), hrudníku (9.0 %) a zad (8.1 %). Mezitímco v ambulantní péči byla bolest nejvíce lokalizována v kolenou (19.5 %), páteři (14.2 %) a v zádech (12.1 %). Příčinou bolesti v akutní péči byly nejčastěji zlomeniny (8.8 %), neuropatie (6.5 %) a osteoartrtida (12.1 %); v ambulantní péči se nejčastěji jednalo o osteoartrtidu (26.6 %) a vertebrogenní algický syndrom (VERTAS) (18.1 %). Opioidy byly nejčastěji používány v akutní péči u pacientů na bolesti související se: zlomeninami (22.0 %), neuropatiemi (12.9 %) a VERTAS (9.1 %). V ambulantní péči se jednalo o pacienty s: VERTAS (39.0 %), osteoartrtidou (37.3 %) and neuropatií (8.5 %). V analyzovaném souboru byla předepsána u pacientů s bolestí v akutní a ambulantní péči nejčastěji tato analgetika: pyrazolony: zejména metamizol (29.4 %, 12.4 %) a anilidy: zejména paracetamol

(11.9 %, 4.4 %). Co se týče koanalgetik, nejčastěji se vyskytovaly v souboru akutní a ambulantní péče antipsychotika (21.4 %, 19.4 %), antidepresiva (21.2 %, 27.4 %), antikonvulsiva (16.6 %, 13.5 %), anxiolytika (15.1 %, 14.6 %) a BZD (14.8 %, 14.4 %). 16.8 % pacientů v akutní péči a 8.3 % ambulantních pacientů užívalo slabé opioidy v kombinaci s anticholinergním nebo sedativním léčivem. Silné opioidy byly předepsány v kombinaci s anticholinergním nebo sedativním léčivem u 5.9 % seniorů v akutní a 1.1 % v ambulantní péči. Alespoň jeden nežádoucí anticholinergní účinek byl nalezen u 35.0 % a 37.8 % pacientů v akutní a ambulantní péči. K nejčastějším potenciálním nežádoucím účinkům patřila fibrilace síní v obou typech péče (34.1 % akutní, 21.3 % ambulantní) a zácpa (14.6 %, 8.5 %). Většina akutních a ambulantních pacientů užívala některý z anticholinergních léků – alespoň jeden anticholinergní lék byl předepsán v akutní a ambulantní péči u 33.6 % a 26.6 % pacientů, dva anticholinergní léky byly předepsány u 23.3 % a 23.6 % pacientů a více než tři anticholinergní léky u 24.3 % a 21.1 % pacientů. Slabá anticholinergní (ACH) aktivita lékového režimu (0.6-1.4) byla potvrzena u 31.6 % a 24.2 % pacientů; střední ACH aktivita (1.5-2.4) u 21.2 % a 22.2 % a silná (2.5+) u 27.5 % a 25.0 % akutních a ambulantních pacientů. Výsledky asociační analýzy poukázaly na významnou korelaci mezi anticholinergními léky/anticholinergní aktivitou lékového režimu a výskytem anticholinergních symptomů ($p < 0.001$). Minimální rozdíly byly zaznamenány mezi akutní a ambulantní péčí, ale i mezi pohlavními nebo v závislosti na užití opioidů v lékovém režimu.

Závěr: Zjistili jsme, že většina opioidních analgetik byla předepsána seniorům v akutní péči a zpravidla se jednalo o slabé opioidy nebo jejich kombinace. Výsledky asociační analýzy poukázaly na vysokou korelaci mezi užitím anticholinergních léků /anticholinergní aktivitou lékového režimu a výskytem potenciálních anticholinergních nežádoucích účinků. Účinná a bezpečná léčba bolesti ve stáří vyžaduje kontinuální monitorování účinnosti a bezpečnosti předepisovaných lékových režimů.

Klíčová slova: potencionálně nevhodná léčiva, senioři, racionální farmakoterapie, akutní a ambulantní péče, bolest, analgetika, opioidy, Česká republika



Podpora: Tato práce byla podpořena Evropskou Unií v projektu EUROAGEIMS H2020, který byl financovaný z evropského výzkumného inovativního programu Horizon 2020 na podkladu grantové dohody Marie Skłodowské-Curie, číslo *MSCF-ITN-764632*. Byla podpořena taktéž dalšími projekty výzkumné skupiny “Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny v terapeutické hodnotě léčiv ve stáří” vědeckého programu PROGRESS Q42-KSKF2 (vedoucí doc. PharmDr. *Daniela Fialová, Ph.D*), ke kterým patří předaplikační výzkum zaměřený na inovativní léčiva a inovativní léčebné technologie pod názvem *INOMED*, spolufinancovaný Evropskou Unií *pod č. CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18. 069 / 0010046, projekt START / MED / 093 EN.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935, SVV program 260 551 a I-CARE4 OLD Horizon 2020 projekt č 965341*.