

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCA

**ANALÝZA PRESKRIPCIE BENZODIAZEPÍNŮV U SENIORŮV V PROJEKTE
EUROAGEISM 2020 A MOŽNOSTI VYUŽITIA METÓD DEPRESCRIBINGU**

ANALYSIS OF BENZODIAZEPINE USE IN SENIORS IN THE EUROAGEISM
2020 PROJECT AND POSSIBILITIES OF THE USE OF METHODS OF
DEPRESCRIBING

Autor: Kristián Balala

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

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

Hradec Králové, 2023

Čestné prehlásenie

Čestne prehlasujem, že som predloženú diplomovú prácu vypracoval samostatne pod vedením školiteľky doc. PharmDr. Daniely Fialovej, Ph.D. a všetku literatúru spracovanú pri tvorbe tejto diplomovej práce som náležite citoval. Potvrdzujem, že diplomová práca nebola použitá k získaniu iného titulu. Súhlasím s tým, aby diplomová práca bola využitá k ďalším výskumným a edukačným účelom pod vedením výskumnej skupiny doc. PharmDr. Daniely Fialovej, Ph.D., pod názvom „*Aging, polypharmacy and changes in the therapeutics value of drugs in the AgeD*“.

V Hradci Králové dňa

Podpis:
Kristián Balala

PodĎakovanie

Touto cestou by som rád vyjadril vrelé poĎakovanie vedúcej tejto práce, paní doc. PharmDr. Daniele Fialovej, Ph.D., za jej odborné rady a poskytnutú vrúcnu pomoc počas spracovávania diplomovej práce. Ďalej by som rád poĎakoval paní RNDr. Jindre Reissigovej, Ph.D., za spoluprácu pri štatistickej analýze výsledkov slúžiacich pre túto prácu. V neposlednom rade by som rád ocenil neutíchajúcu podporu zo strany svojich blízkych počas celého štúdia na Farmaceutickej fakulte Univerzity Karlovy.

Abstrakt

Úvod: V súčasnosti sa potykáme s narastajúcim zastúpením seniorov v populácii. Seniori tvoria skupinu pacientov so špecifickými zdravotne-sociálnymi potrebami, u ktorých je potreba v nasledujúcich desaťročiach viac podporiť zdravotnú starostlivosť využívajúc viac poznatky geriatrickej a gerontologickej praxe. Jedným z nových prístupov, uplatňovaných v geriatrickej klinicko-farmaceutickej praxi, je i tzv. metóda „deprescribingu“ (t.j. znižovanie liekovej záťaže v starobe). Cieľom tejto diplomovej práce bolo zhodnotiť racionalitu predpisovania benzodiazepínov (najčastejšie užívaných potenciálne nevhodných liečiv v geriatrickej praxi) u seniorov v európskom súbore projektu EUROAGEISM ESR7 H2020, a to ich podávanie v negeriatrickej dávke, negeriatrickej dĺžke užívania a v rizikových liekových kombináciách. Cieľom práce bolo tiež stanoviť, koľko seniorov by bolo potenciálne indikovaných k metóde „deprescribingu“ a aká by bola náročnosť aplikácie tejto metódy s ohľadom na závažnosť liekových pochybení a očakávaný úspech/neúspech tejto metódy.

Metodika: Dáta pre diplomovú prácu boli nazbierané medzi rokmi 2019 až 2021 v rámci výskumného projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 v medzinárodnej prierezovej štúdii prebiehajúcej u pacientov vo veku 65 rokov a viac, vyšetrených v regionálne odlišných centrách štúdie v siedmich európskych krajinách – v Bulharsku, Českej republike, Estónsku, Chorvátsku, Srbsku, Španielsku a Turecku. Základom vyšetrení bol štruktúrovaný a štandardizovaný dotazník, ktorý obsahoval sociodemografické charakteristiky, funkčný stav, ukazovatele využitia zdravotných služieb, klinické charakteristiky, laboratórne hodnoty a komplexné údaje o liekových režimoch. Hodnotenú boli preskripčné návyky (užitie negeriatrickej jednotlivých a denných dávok, negeriatrickej dĺžky podávania BZD i užití BZD v rizikových liekových kombináciách) a potenciálna možnosť/rizikovosť implementácie metódy „deprescribingu“. K hodnoteniu boli využité metódy základnej deskriptívnej štatistiky (χ^2 -test a Fisherov test), hladina štatistickej významnosti bola stanovená na p-value <0,05.

Výsledky: Z 2865 seniorov v celom súbore 426 užívalo benzodiazepínov (14,9%). Najväčšia prevalencia užívania bola pozorovaná v Chorvátsku (35,5%), v Španielsku (33,5%) a v Srbsku (31,3%). Najpredpisovanejším zo všetkých benzodiazepínov bol diazepam (27,9%), alprazolam (23,7%) a bromazepam (22,8%). U viac ako dvoch tretín pacientov (70,7%) boli BZD užívané dlhšie ako jeden rok a potenciálne rizikové liekové režimy (s negeriatrickejmi dávkami, dĺžkou

podávania a rizikovými liekovými kombináciami) boli užívané u 317 (74,4%) seniorov. Pri hodnotení možnosti implementácie metódy „deprescribingu“ počet seniorov potenciálne indikovaných k tomuto postupu dosiahol 317 (74,4%). Najväčšie zastúpenie seniorov bolo v oblasti vysokého rizika (43,5%) pre implementáciu metód „deprescribingu“, menej spadalo do kategórie stredného rizika (41,1%).

Záver: Z našich analýz vyplýva, že naďalej dochádza k veľmi častej nevhodnej geriatrickej preskripcii BZD u komunitných seniorov v Európe, s najvyššími prevalenciami v balkánskom regióne. Väčšina seniorov užívajúcich BZD spadala do kategórie stredného alebo vysokého rizika pre aplikáciu metód „deprescribingu“; prípadná realizácia týchto stratégií by teda vyžadovala dlhšie, sústavné úsilie pri aktívnom zapojení pacientov, ošetrovateľov i zdravotníckych pracovníkov. Najbezpečnejším prístupom je preto v budúcnosti obmedziť zbytné užitie BZD a dodržiavať postupy bezpečného a krátkodobého užití BZD v starobe.

Kľúčové slová: racionálna geriatrická farmakoterapia, seniori, deprescribing, benzodiazepíny, potenciálne nevhodne liečivá v starobe

Podpora: Táto diplomová práca bola vypracovaná počas vedeckých prác na projekte EUROAGEISM H2020 (projekt ESR7), podporeného z programu Európskej únie pre výskum a inovácie na základe grantovej zmluvy Nadácie Marie Skłodowskej-Curie číslo MSCF-ITN-764632. Výskumné práce spolupracovníkov z Oddelenia výskumu „Starnutie, polyfarmácia a zmeny v terapeutickú hodnotu liekov u starších ľudí“ (vedúci doc. Daniela Fialová, PharmD., Ph.D.) boli podporené aj grantmi: InoMed, reg. . č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046, európsky projekt Horizont 2020 I-CARE4OLD č. 965341, grant START / MED / 093 EN.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 0.0 / 0.0/19_073/ 0016935, SVV 260 665 Výskumný program Cooperatio Farmaceutickej fakulty UK.

Abstract

Introduction: These days we encounter the rising trend of population ageing. Seniors belong to a group of patients with specific health-social needs, in which it is necessary in following decades to support more health care using knowledge of geriatric and gerontology. One of the new approaches, applied in geriatric, clinical pharmaceutical practice, is the method of deprescribing as well, based on decreasing of drug burden in elderly. The goal of this diploma thesis was to evaluate the rationality of benzodiazepine prescription (one of the most frequently used potentially inappropriate medications in elderly) of seniors in the European group of EuroAgeism ESR7 H2020 project, especially taking BZD in non-geriatric doses, non-geriatric length of use and risky drug combinations. Another goal of the thesis was to specify, how many seniors would be potentially indicated to the method of deprescribing, and how difficult it would be for application of this method due to the difficulty of medication misconduct and expected success/failure of this method.

Methodology: Data for this diploma thesis were collected between years 2019 and 2021 within the research project EUROAGEISM ESR7 H2020 based on the international cross-sectional study which was carried out in patients in age 65 years and more, examined in regionally different centres of the study in 7 European countries – in Bulgaria, Czech Republic, Estonia, Croatia, Serbia, Spain, and Turkey. Data collection was based on structured and standardised questionnaire, which contained sociodemographic characteristics, health status, indicators of health care service utilisation, clinical characteristics, clinical markers, and complex information about drug regimens. The prescribing patterns were evaluated (such as non-geriatric individual and daily doses, non-geriatric length of benzodiazepine use and use of benzodiazepine in risky drug combinations) and potential ability/risk of “deprescribing” method implementation. Methods of descriptive statistics were used for evaluation (χ^2 -test or Fischer test) and the level of statistical significance was set at p -value $<0,05$.

Results: In the group of 2865 seniors, there were 426 subjects identified as benzodiazepine users (14,9%). Most of them was found in Croatia (35,5%), in Spain (33,5%) and Serbia (31,3%). The most prescribed benzodiazepine was diazepam (27,9%), alprazolam (23,7%) and bromazepam (22,8%). More than two thirds of patients (70,7%) were taking benzodiazepines longer than a year, and potentially risky drug regimens (with non-geriatric doses, length of use and risky drug combinations) were used in 317 (74.4%) seniors. By evaluation of possibilities for

implementation of “deprescribing” methods, the number of seniors potentially indicated to this approach was 317 (74,4%). The highest prevalence of seniors was in the group of high risk (43,5%) for implementation of deprescribing methods, little less in category of medium risk (41,1%).

Conclusion: Thanks to carried out analysis we concluded that benzodiazepines are still a group of drugs potentially inappropriate in elderly used in community elders in Europe, with the highest prevalence in Balkan region. Most of seniors taking BZD belonged to the group or medium of high risk for application of deprescribing methods; possible realization of these strategies would need longer, continuous effort in active involvement of patients, caretakers, and health care workers. The safest approach is therefore restriction of unnecessary usage of BZD in the future and to comply with practices of safe and short-term use in elderly.

Keywords: rational geriatric pharmacotherapy, seniors, deprescribing, benzodiazepines, potentially inappropriate drugs in elderly

Support: This diploma thesis was worked out during the scientific works on the EuroAgeism H2020 project (ESR7 project), supported by the European Union research and innovation program under the grant agreement of the Marie Skłodowska-Curie Foundation number MSCF-ITN-764632. Research works of collaborators from the Rresearch Unit “Ageing, polypharmacy and changes in the therapeutic value of drugs in the Aged” (chair Assoc. Prof. Daniela Fialová, PharmD, Ph.D.) were supported also by the grants: InoMed, reg. No CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046, the European Horizon 2020 I-CARE4OLD project No 965341, START / MED / 093 EN.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935, SVV 260 665 grant and Cooperatio research program of the Faculty of Pharmacy, Charles University.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| 1. ÚVOD | 10 |
| 2. CIELE PRÁCE | 15 |
| 3. TEORETICKÁ ČASŤ | 16 |
| 3.1 „DEPRESCRIBING“ AKO MODERNÝ KONCEPT KLINICKEJ FARMÁCIE | 16 |
| 3.1.1 <i>Definícia a hlavné rysy metódy „deprescribingu“</i> | 16 |
| 3.1.2 <i>Predpoklady pre uplatňovanie metódy „deprescribingu“</i> | 17 |
| 3.1.3 <i>Ciele konceptu „deprescribingu“</i> | 18 |
| 3.1.4 <i>Prístupy v oblasti „deprescribingu“</i> | 18 |
| 3.1.5 <i>Prínosy a riziká „deprescribingu“</i> | 19 |
| 3.1.6 <i>Bariéry „deprescribingu“</i> | 20 |
| 3.2 BUDÚCE VÍZIE UPLATŇOVANIA „DEPRESCRIBINGU“ V KLINICKEJ PRAXI | 21 |
| 3.3 ODBORNÉ PRACOVNÉ SKUPINY V OBLASTI „DEPRESCRIBINGU“ | 22 |
| 3.3.1 <i>The Canadian Deprescribing Network (CaDeN)</i> | 22 |
| 3.3.2 <i>US Deprescribing Research Network (USDeN)</i> | 22 |
| 3.3.3 <i>Australian Deprescribing Network (ADeN)</i> | 23 |
| 3.3.4 <i>Northern European Researchers in Deprescribing (NERD)</i> | 24 |
| 3.3.5 <i>The Bruyère Deprescribing Guidelines Research Team</i> | 24 |
| 3.3.6 <i>Special Interest Group on Deprescribing of the European Society of Clinical Pharmacy</i> | 24 |
| 3.4 LIEČIVÁ, KTORÉ PODLIEHAJÚ „DEPRESCRIBINGU“ | 25 |
| 3.5 RIZIKOVOSŤ FARMAKOTERAPIE V STAROBE AKO PODKLAD PRE METÓDY „DEPRESCRIBINGU“ | 26 |
| 3.5.1 <i>Starnutie</i> | 26 |
| 3.5.2 <i>Faktory ovplyvňujúce výsledný efekt farmakoterapie v starobe</i> | 26 |
| 3.5.3 <i>Aktuálne trendy v seniorskej preskripcii v ČR</i> | 27 |
| 3.5.4 <i>Najčastejšie chyby v liekovej preskripcii u seniorov</i> | 28 |
| 3.6 BENZODIAZEPÍNY A Z-DRUGS | 30 |
| 3.6.1 <i>Mechanizmus účinku BZD a Z-drugs</i> | 30 |
| 3.6.2 <i>Indikácie benzodiazepínov a Z-drugs</i> | 31 |
| 3.6.3 <i>Užívanie benzodiazepínov a Z-drugs v seniorskej populácii</i> | 32 |
| 3.6.4 <i>Nežiadúce účinky, riziká a poliekové komplikácie BZD</i> | 33 |
| 3.7 STRATÉGIA „DEPRESCRIBINGU“ A INDIVIDUALIZÁCIA LIEKOVÝCH REŽIMOV ZALOŽENÝCH NA UŽÍVANÍ BZD U PACIENTOV VYŠŠIEHO VEKU | 35 |
| 3.7.1 <i>Historická perspektíva a príčina potreby „deprescribingu“</i> | 35 |
| 3.7.2 <i>Doporučenia v oblasti „deprescribingu“ BZD molekúl</i> | 36 |
| 3.7.3 <i>Evaluácia pacienta, rozhodovacie procesy a management „deprescribingu“ BZD</i> | 37 |
| 3.7.4 <i>Evidencia, bezpečnosť a účinnosť „deprescribingu“ BZD</i> | 38 |
| 3.7.5 <i>Algoritmus „deprescribingu“ BZD</i> | 39 |
| 4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ | 40 |
| 4.1 METODIKA | 40 |
| 4.1.1 <i>Projekt EUROAGEISM ESR7 H2020 a medzinárodná prierezová štúdia užívateľov benzodiazepínov</i> | 40 |
| 4.1.2 <i>Metóda zhodnotenia spektra užívaných benzodiazepínov u užívateľov v jednotlivých krajinách</i> | 43 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 4.1.3 | Identifikácia „deprescribing triggers“ BZD v hodnotenom súbore..... | 44 |
| 4.1.4 | Hodnotenie závažnosti pacienta podľa „deprescribing triggers“ pre proces „deprescribingu“..... | 46 |
| 4.2 | VÝSLEDKY..... | 48 |
| 4.2.1 | Základné charakteristiky sledovaného súboru..... | 48 |
| 4.2.2 | Prevalencia užitia BZD v sledovanom súbore..... | 51 |
| 4.2.3 | Prevalencia užívania jednotlivých BZD naprieč krajinami..... | 52 |
| 4.2.4 | Racionalita užitia BZD v starobe z pohľadu dávky, frekvencie a dĺžky užívania..... | 53 |
| 4.2.5 | Celkové hodnotenia „deprescribing triggers“ u užívateľov BZD..... | 61 |
| 4.2.6 | Hodnotenie závažnosti a rizikovosti pacientov pre indikáciu metódy „deprescribingu“.... | 65 |
| 5. | DISKUSIA..... | 67 |
| 6. | ZÁVER..... | 75 |
| | ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK..... | 77 |
| | ZOZNAM LITERATÚRY..... | 79 |
| | ZOZNAM TABULIEK, GRAFOV A OBRÁZKOV | 85 |
| | ZOZNAM TABULIEK | 85 |
| | ZOZNAM GRAFOV..... | 86 |
| | ZOZNAM OBRÁZKOV | 86 |
| | PRÍLOHY | 87 |

1. ÚVOD

Starnutie populácie je dlhodobý trend zastupujúci demografické zmeny v populačnej štruktúre obyvateľstva, ktoré sú v Európe zjavné už niekoľko desaťročí. Tento trend je poháňaný historicky nízkou mierou pôrodnosti, predlžujúcou sa strednou dĺžkou dožitia a v niektorých prípadoch i migračnými zmenami (ktoré ale môžu mať v rade západoeurópskych krajín aj pozitívny, opačný vplyv, na populačnú štruktúru obyvateľstva). Populačné projekcie naznačujú, že starnutie populácie Európskej únie (EÚ) sa v nadchádzajúcich desaťročiach ešte urýchli s nárastom podielu hlavne veľmi starších obyvateľov (vo veku nad 85 rokov a viac). Predpokladá sa, že celkový počet obyvateľov EÚ mierne vzrastie na vrchol 449,3 milióna obyvateľov v období do roku 2029 a potom sa do roku 2050 mierne zníži na 441,9 milióna. Populácia seniorov vo veku nad 65 v EÚ výrazne vzrastie, pričom zo začiatku roka 2019 dosahovala 90,5 miliónov a do roku 2050 vzrastie na 129,8 milióna. Počas tohto obdobia sa predpokladá, že počet obyvateľov vo veku 75 – 84 rokov vzrastie o 56,1 %, zatiaľ čo počet seniorov vo veku 65 – 74 rokov len o 16,6 %. Najnovšie prognózy naopak naznačujú, že do roku 2050 bude v EÚ žiť o 13,5 % menej osôb vo veku do 55 rokov a preváži zastúpenie staršej generácie. Snáď najpozoruhodnejším aspektom predpokladaných demografických zmien je narastajúce zastúpenie seniorov vo veku nad 85 rokov, ktoré sa zvyšuje rýchlejšie ako zastúpenie ktorejkoľvek inej vekovej skupiny. Predpokladá sa, že medzi rokmi 2019 a 2050 počet veľmi starých seniorov vzrastie o 113,9 %. Odhaduje sa, že obyvatelia vo veku nad 85 zo zastúpenia 12,5 milióna v roku 2019 dosiahnu počtu 26,8 miliónov obyvateľov do roku 2050, a počet storočných osôb vzrastie na takmer pol milióna do roku 2050. (1)

Vzhľadom na zmenšujúcu sa veľkosť populácie v produktívnom veku a rastúci počet seniorov v spoločnosti je jednou z najnaliehavejších potrieb podporovať zapojenie seniorov na trhu práce a do života spoločnosti a využiť potenciál tejto populácie po čo najdlhšiu dobu, kedy ešte môžu byť prínosní spoločenskému životu a trhu práce (1). Ako sa bude posúvať štruktúra obyvateľstva smerom k seniorskému rozloženiu, vznikne vyšší nátlak na populáciu v pracujúcom veku k finančnému a zdravotne-sociálnemu zaisteniu potrieb seniorov. V súčasnej dobe sú náklady v zdravotníctve naprieč krajinami EÚ pokrývané ako zo súkromných, tak verejných zdrojov, ktoré sú získavané z odvodov produktívnej populácie na daniach a zdravotne sociálnom poistení. S poklesom produktívnej populácie nastane pokles verejných financií a bude sa jednať

o významný fenomén, ktorému bude čeliť rada trhov práce a zdravotne sociálnych systémov vyspelých krajín (2).

Starnutie obyvateľstva prináša nové výzvy aj pre zdravotníctvo. S pribúdajúcim počtom seniorov sa bude potreba geriatrickej starostlivosti zvyšovať. Nakoľko sa starnúci organizmu svojimi charakteristikami výrazne líši od mladších chorých, vzrastie potreba znalostí geriatrickej medicíny. S rastúcou polymorbiditou v starobe rastie potreba programov zdravého starnutia a prevencie polymorbidity, podporená snahou skrátiť obdobie ťažkej polymorbidity a disability na pokiaľ možno krátke obdobie na konci života (hovoríme o tzv. „kompresii polymorbidity“). Seniori sú častými pacientmi nielen praktických lekárov, ale aj špecialistov, a bude treba lepšie koordinovať aj zdravotnú starostlivosť rôznych odborníkov o pacientov tak, aby nedochádzalo k duplikáciám starostlivosti, zbytným úkonom a častým liekovým pochybeniam. S pribúdajúcim počtom geriatrických pacientov narastá potreba „geriatrizácie“ medicíny a farmácie, t.j. častejšieho uplatňovania špecifických princípov racionálnej geriatrickej farmakoterapie v práci mnohých zdravotníckych pracovníkov. (2)

Práve rozvoj geriatrickej a rozšírenie pôsobnosti tohto oboru, ale aj vyššie šírenie základných geriatrických poznatkov medzi odborníkmi ďalších špecializácií, môže predstavovať významné opatrenia s pozitívnymi dopadmi na zdravie seniorov nielen v Českej republike. Výsledky viacerých výskumov poukazujú na skutočnosť, že včasné rozpoznanie a účinná intervencia geriatrických problémov (geriatrických syndrómov, symptómov, rizík) majú v konečnom dôsledku pozitívny vplyv na rýchlejšiu rekonvalescenciu, eliminujú riziko poklesu mobility až imobility, riziko zhoršenej sebestačnosti až nesebestačnosti a znižujú nárast geriatrickej polymorbidity, polyfarmakoterapie, poliekových komplikácií, stareckej krehkosti a mortality. K súčasným limitom patrí stále nedostatočná integrácia oboru geriatrickej a geriatrickej klinicko-farmaceutickej starostlivosti nielen v systéme českého zdravotníctva. Moderné poznatky EBM medicíny naopak poukazujú na nutnosť, aby boli zdravotnícke služby cielene formované s ohľadom na starnutie populácie a potrebu kvality, bezpečnosti, účinnosti a nákladovej efektivity zdravotnej starostlivosti v starobe. Tieto ciele sú dosiahnuteľné len pri vyššom uplatňovaní geriatrických poznatkov v komplexnej starostlivosti o staršieho pacienta, vzdelávaním zdravotníkov v tejto oblasti a vďaka medzioborovej spolupráci za účelom optimalizácie a racionalizácie geriatrickej farmakoterapie a starostlivosti. (3)

V racionálnej geriatrickej farmakoterapie sa potykáme s mnohými problémami pri nastavovaní liekových režimov u seniorských pacientov. Stretávame sa jednak s nadužívaním liečiv, t.j. podávaním vysokých neseniorských dávok alebo podávaním zbytných liečiv alebo v opačnom prípade je terapia vedená s nedostatočnou efektivitou, ktorá je treba k dosiahnutiu cieľa terapie. Rozvaha v oblasti racionálnej geriatrickej farmakoterapie je obzvlášť náročná, nakoľko sa vplyvom starnutia organizmu menia základné procesy na úrovni nielen farmakokinetiky (osudu liečiva v organizme), ale aj farmakodynamiky (odpoveď cieľových štruktúr na podávané liečivo). Mení sa aj homeostatická odpoveď organizmu. S ohľadom na výskyt a záťaž zdravotných komplikácií (geriatrických symptómov a syndrómov), inú rýchlosť starnutia a iné spektrum súbežných rizikových faktorov, sú geriatrickí pacienti veľmi heterogénni. Je treba významne uplatňovať ako geriatrické prístupy, tak prístupy individualizovanej farmakoterapie. Do účinnosti a bezpečnosti liečby zasahuje v geriatrickej starostlivosti mnoho iných faktorov, ktoré nie sú tak časté u pacientov iných vekových skupín, ako napríklad disabilita, zhoršená sebestačnosť až nesebestačnosť, zhoršená mobilita až imobilita, senzorické defekty, zhoršenie jemnej motoriky (problémy so zachádzaním s liekmi – napríklad vybratie tablety z blistra či liekovky, rozpolenie, aplikácia náročnejších liekových foriem atď.), kognitívne dysfunkcie, ťažšie socioekonomické podmienky a podobne. Tieto faktory môžu prispievať k nonadherencii seniorov k liečbe, ale i k ageizmu (diskriminácia seniorov napríklad v kvalite poskytovanej starostlivosti, napríklad pri adherencii zdravotníkov ku geriatrickým odporúčaniam) a k ďalším problémom v adekvátnom poskytovaní zdravotnej starostlivosti. (4)

Poskytovanie zdravotnej starostlivosti našim seniorom by malo byť vysoko individualizované, založené v oblasti farmakoterapie na racionálnom výbere liekového režimu a dávkovania liečiv s ohľadom na dôkazy špecificky geriatrických štúdií. V dnešnej dobe máme k dispozícii mnoho špecifických geriatrických nástrojov, ktoré nám dokážu pomáhať v základných rozhodnutiach nad racionálnymi indikáciami liečiv z geriatrického pohľadu. Oblasť nevhodného užívania liečiv u geriatrických pacientov je prikladaný stále väčší význam a to aj vďaka postupne sa zvyšujúcemu počtu geriatrických štúdií na špecifických populáciách seniorov, i vďaka štúdiám sledujúcich najčastejšie preskripčné chyby v starobe. Mnoho súčasných kritérií liečiv či liekových postupov potenciálne nevhodných v starobe má explicitný charakter, t.j. sú založené na sledovaní predom definovaných, potenciálne nevhodných

postupov týkajúcich sa nevhodnej voľby liečiva, dávky a liekovej kombinácie v starobe. Jedny z prvých explicitných kritérií a dodnes veľmi používaných sú americké Beersove kritéria. Tieto kritéria sú založené na zozname rizikových liečiv v starobe a relatívnych kontraindikáciách liečiv u seniorov v spojitosti so špecifickým ochorením, u ktorého dané liečiva môžu navodiť zhoršovanie zdravotného stavu. Limitom použitia týchto doporučení je skutočnosť, že v princípoch individualizovanej liečby v niektorých klinických situáciách je nutné dané liekové postupy použiť (aj keď platí, že by sme sa mali vyvarovať ich paušálnej a rozsiahlej preskripcii v starobe) a tiež skutočnosť, že všetky explicitné kritéria sú upravené na potrebách daného liekového trhu, v ktorého podmienkach vznikala a obsahujú niektoré liečiva nedostupné v Európe alebo naopak neobsahujú liečiva špecificky predpisované len v európskych podmienkach. Skúsenosti geriatrickej praxe teda viedli k vzniku novších komplexnejších screeningových európskych nástrojov, v podobe napríklad STOPP/START kritérií a ďalších obdobných kritérií. Pri hodnotení potenciálnej nevhodnosti liečiv berú tieto nástroje do úvahy informácie o závažnosti ochorenia, klinickom obraze, i vybraných laboratórnych či klinických výsledkoch. Zahrňujú aj hodnotenie chýbajúcich liečiv v medikácii, ktoré by mali byť pre svoj vysoký prínos aj vo vyššom veku indikované u seniorov či liekovej duplicity. Okrem explicitných nástrojov sa v racionálnej geriatrickej farmakoterapii využívajú aj implicitné nástroje, ktoré definujú len kroky podrobnej komplexnej liekovej revízie, na ktoré by klinický farmaceut alebo hodnotiaci lekár pri posudzovaní kvality liekového režimu v starobe (účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektivity) nemal zabudnúť. Medzi implicitné prístupy patria, napríklad MAI-index (Medication Appropriateness Index). Implicitné nástroje môžu byť aplikované len skúsenými odborníkmi a miera skúsenosti rozhoduje o kvalite liekovej revízie. Ich aplikácia vo výskume teda často vedie k rôznorodým výstupom podľa miery erudície hodnotiteľov. (5)

V širokej škále problémov racionálnej geriatrickej farmakoterapie, ktoré je možné v oblasti racionálnej geriatrickej farmakoterapie sledovať, vo svojej diplomovej práci som sa zamerlal na oblasť nadužívania liečiv a na metódy „deprescribingu“, akožto nového, veľmi progresívneho smeru v oblasti klinickej farmácie v spojitosti s geriatrickou problematikou. Táto metóda sa zaoberá znižovaním liekovej záťaže seniorov, spravidla v interdisciplinárnej spolupráci klinického farmaceuta, predpisujúceho lekára i samotného pacienta. V USA a Kanade sa táto metóda začína už klinicky aj výskumne uplatňovať a prináša nové poznatky do oblasti geriatrickej.

Súčasťou mojej diplomovej práce bola analýza užívania benzodiazepínov u seniorov naprieč vybranými krajinami Európy, ktoré sa zúčastnili projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 a identifikácia starších pacientov, u ktorých by bolo možné aplikovať metódy deprescribingu. Vo svojej diplomovej práci som sa pokúsil aj o vypracovanie protokolu, ktorý by pomohol identifikovať seniorov, kde by bolo možné znížiť liekovú záťaž benzodiazepínov (dávku, dĺžku podávania, voľbu bezpečnejšieho liečiva do kombinovaného liekového režimu atď.) Táto metodika môže byť v ďalších krokoch doporučovaná pre využitie v budúcich štúdiách. Metóda „deprescribing“ nie je v európskom regióne vo väčšine krajín ešte veľmi známa (užíva sa zatiaľ skôr v Holandsku alebo v Škandinávii) a šíri sa hlavne z oblasti Severnej Ameriky (USA, Kanady) a Austrálie, kde sa geriatrickou problematikou zaoberá viac výskumných skupín.

Táto diplomová práca vo svojej teoretickej časti zoznamuje čitateľa s konceptom a metódami deprescribingu, s existujúcimi medzinárodnými skupinami rozvíjajúcimi metódy deprescribingu, so súčasnou situáciou v Európe a podrobne popisuje implementáciu tejto metódy na jednu z najčastejšie nadužívaných skupín liečiv v starobe, a to benzodiazepínov. Jedná sa o liečiva, ktoré v mnohých geriatrických indikáciách, najmä v dlhodobej geriatrickej liečbe, predstavujú zbytné liečiva, pretože ich riziko významne prevažuje nad prínosom liečby. U tejto liekovej skupiny je potreba v súčasnosti viac uplatňovať metódy „deprescribingu“ a geriatrické pravidlá pri predpisovaní týchto liečiv.

Preto verím, že táto diplomová práca vo svojich budúcich aplikáciách prispeje k zlepšovaniu zdravotného stavu seniorov a k znižovaniu nevhodnej alebo rizikovej liekovej záťaže pri užití benzodiazepínov a iných rizikových liečiv u rastúcej geriatrickej populácie. Ako nová generácia zdravotníkov by sme sa mali ďalej snažiť o posúvanie možností našej profesie za účelom vyššej účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektivity farmakoterapie. A s rastúcim zastúpením geriatrickej populácie o to viac porastie potreba vysoko individualizovanej racionálnej geriatrickej farmakoterapie. Zdravie je v každom veku jedna z najcennejších hodnôt, voči ktorým by sme sa mali správať s úctou a pokorou.

2. CIELE PRÁCE

Diplomová práca si kladie za cieľ:

- 1) V teoretickej časti popísať nový koncept metódy „deprescribing“, jeho princípy a ciele, prínosy a riziká, bariéry a limity. Cieľom bolo i popísať medzinárodné pracovné alebo odborné skupiny ktoré sa intenzívne podieľajú na podpore a implementácií prístupov „deprescribingu“, a špecificky sa venovať popisu „deprescribingu“ pri znižovaní liekovej záťaže užitia BZD v starobe.
- 2) Zhodnotiť prevalenciu a spektrum užitia BZD u v komunite žijúcich seniorov, ktorí sa v 7 európskych krajinách zúčastnili štúdie EUROAGEISM ESR7 H2020, a zanalyzovať, v koľkých prípadoch boli seniorom predpisované geriatricky rizikové liekové režimy BZD (zo strany indikácie, dávkovania, dĺžky podávania, voľby liečiva do liekového režimu a užitie BZD vo vybraných klinických situáciách).
- 3) Zhodnotiť, ako sú medzi súčasnými užívateľmi BZD zastúpení seniori s miernym, stredne vysokým a vysokým rizikom pri užití liekových režimov BZD a u koľkých seniorov je možné predpokladať, že proces „deprescribingu“ bude menej rizikový, stredne závažne alebo veľmi rizikový.

3. TEORETICKÁ ČASŤ

V súčasnej dobe sa poznatky individualizovanej racionálnej farmakoterapie rozvíjajú hlavne u rizikových populačných skupín pacientov (u seniorov, paliatívnych pacientov, v pediatrii, v neurológii atď.) a uplatňovanie týchto nových poznatkov vedie k zlepšovaniu poskytovanej zdravotnej starostlivosti a vzniku nových, modernejších prístupov.

Teoretická časť diplomovej práce približuje problematiku jedného z takých prístupov, koncept tzv. „deprescribing“, t.j. znižovanie liekovej záťaže (pre účely tejto diplomovej práce budeme používať pôvodný pojem „deprescribing“). Tento postup sa uplatňuje v individualizovanej, racionálnej geriatrickej farmakoterapii predovšetkým u seniorov paliatívnych alebo u chronických geriatrických chorých užívajúcich násobné liekové režimy alebo u pacientov užívajúcich štandardné, ale s ohľadom na klinický stav geriatrického pacienta príliš vysoké dávky.

3.1 „Deprescribing“ ako moderný koncept klinickej farmácie

3.1.1 Definícia a hlavné rysy metódy „deprescribingu“

Deprescribing je definovaný ako plánovaný, kontrolovaný a systematický proces, ktorého účelom je postupná redukcia dávky podávaného liečiva alebo úplné ukončenie jeho podávania vzhľadom k nepriaznivému pomeru benefit-riziko, k strate alebo nedostatočnému účinku medikamentu alebo s ohľadom k poškodzovaniu zdravia pacienta. Presnejšie sa jedná o nástroj managementu polyfarmakoterapie, ktorý slúži k zlepšovaniu sledovaných zdravotných výstupov u konkrétneho pacienta. Deprescribing je prístup používaný najmä v oblasti geriatrickej a paliatívnej starostlivosti, ale môže byť uplatňovaný aj u iných skupín pacientov. (6)

Systematický a veľmi proaktívny prístup je hlavná charakteristika, ktorou sa deprescribing líši od tradičného prístupu súčasnej farmaceutickej a klinicko-farmaceutickej starostlivosti. Nezameriava sa len na identifikáciu a riešenie nežiadúcich liekových udalostí, ale reaguje aj na iné existujúce problémy, najmä tie, ktoré neboli doteraz presne identifikované v klinických štúdiách alebo nie sú uspokojivo zvládané tak, aby sa zabránilo vzniku budúcich komplikácií. (7)

Dnes sa „deprescribing“ považuje za nevyhnutnú súčasť tzv. „good prescribing practice“ (t.j. „dobrej preskripčnej praxe“). Je neodmysliteľne spojený s ďalšími aktivitami, ako je napríklad „medication reconciliation“ („základná kontrola zoznamu užíwanej medikácie“ pacientom s medikáciou predpísanou lekárom), ale aj s komplexnou klinickou-farmaceutickou revíziou liekového režimu (posledný stupeň revízie medikácie vyžadujúci klinicko-farmaceutické znalosti, schopnosť interpretovať laboratórne a klinické vyšetrenia a prísne optimalizovať medikáciu užívanú pacientom). Proces „deprescribingu“ samotný ale vyžaduje mnoho času, pozornosti, komplexných poznatkov a špecifických znalostí a zručností – jedná sa predovšetkým o znalosti a klinické schopnosti v oblasti stanovovania optimálnych sekvencií „down-titration“ schém, schopnosť komunikácie s pacientmi a ďalšími zdravotníkmi a o schopnosť individuálne zhodnotiť prínos a riziko súčasnej liečby a samotnej metódy deprescribingu. (7)

3.1.2 Predpoklady pre uplatňovanie metódy „deprescribingu“

Iatrogénne navodené problémy sú v zdravotníctve pomerne častým fenoménom, ktorý sa všeobecne týka predovšetkým populácie seniorov. Títo pacienti často užívajú v teréne polymorbidity mnoho liekov a sú veľmi často exponovaný polyfarmakoterapii (5 a viac liečiv) či hyperpolyfarmakoterapii (nad 10 liekov). Násobné liekové režimy v starobe často vedú k rozvoju poliekových komplikácií (nežiadúcich účinkov, liekových interakcií a preskripčných kaskád), k užívaniu silnejších, „potenciálne nevhodných liečiv v starobe“ alebo k užívaniu zbytočne veľkého počtu liečiv, ktoré u daného pacienta nemajú žiadnu indikáciu, nedosahujú požadovanú účinnosť apod. K ďalším javom patria časté, nevhodné dávky liečiv, príliš krátke dávkovacie intervaly, v ktorých sú liečiva podávané, nevhodné časovanie alebo nevhodné aplikačné formy lieku apod. Z tohto hľadiska sú preto veľmi nápomocné rôzne explicitné nástroje potenciálne nevhodných liekových postupov v starobe pre kontrolu racionality voľby užíwanej medikácie, ako aj samotný „deprescribing“, ktorý je vhodné aplikovať predovšetkým u pacientov s dlhodobou nastavenou medikáciou, pokiaľ niektoré z liečiv užívaných v liekových režimoch sú potenciálne zbytné alebo potenciálne rizikové. (8)

Napriek skutočnosti, že metódy „deprescribingu“ by mohli byť plošne aplikované aj v obecnej dospeljej populácii, existujú určité determinujúce rizikové faktory, ktoré definujú skupiny pacientov s vyšším stupňom rizika poliekových komplikácií, ktoré majú byť prioritizované k posúdeniu medikácie („medication review“) a k „deprescribingu“, a u ktorých je

užitie týchto metód vysoko nákladovo efektívne. Hlavnými charakteristikami, ktoré definujú vysoko rizikového pacienta sú podľa súčasných štúdií: polyfarmakoterapia, polymorbidita, renálne zlyhávanie, viacero preskribujúcich lekárov a miskomunikácia medzi opatrovateľskými subjektmi v starostlivosti o pacienta, nonadherencia, užívanie potenciálne nevhodných liečiv, obmedzená doba dožitia pacienta, krehkosť a kognitívne detoriácie. Chronologický vek samotný ale nie je často determinujúcim kritériom, skôr je to vek biologický a funkčný, a súčasný stupeň seniorskej krehkosti pacienta. (9)

3.1.3 Ciele konceptu „deprescribingu“

Hlavným cieľom metódy „deprescribingu“ je zlepšenie sledovaných zdravotných výstupov u pacienta. Medzi ďalšie základné ciele patrí redukcia celkovej farmakologickej záťaže, zníženie miery rizika pre rozvoj špecifických geriatrických syndrémov (pádov, kognitívnych deteriorácií, dyspepsií, malnutricie, ortostatických hypotenzií, bradykardií a iných) a zníženie celkovej socioekonomickej záťaže na úrovni zdravotníckeho systému (týka sa to najmä znižovania počtu hospitalizácií a znižovania morbidity a mortality pacientov). (10)

Individuálne ciele „deprescribingu“ sa samozrejme líšia v závislosti od konkrétneho pacienta, základom stále zostáva snaha o zlepšenie kvality života a zlepšenie kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Každé liečivo nesie možné riziko poškodenia zdravia, finančnú záťaž a záťaž na organizmus a pri vysoko individualizovanej liečbe môžu nastať potreby znižovania liekovej záťaže u konkrétneho pacienta aj u inak štandardne populačne podávaných liekov. Metóda „deprescribingu“ teda úzko súvisí s vysoko individualizovanou starostlivosťou poskytovanou konkrétnym pacientom. (10)

3.1.4 Prístupy v oblasti „deprescribingu“

„Deprescribing“, ako už bolo zmienené, je plánovaný proces, ktorý sa zameriava vždy na jedno liečivo, a to v podobe skúšky, kedy sa sleduje reakcia pacienta na postupné znižovanie dávky či záťaže daným liečivom. Nesleduje sa len reakcia na liek, respektíve reakcia po vysadení liečiva, ale aj súčasný stav a symptómy ochorenia. Správne prevedený „deprescribing“ teda vyžaduje pravidelný monitoring pacienta. (11)

Tento proces má svoj základný algoritmus, ktorý je zložený z piatich hodnotiacich krokov, ako:

- 1) získanie relevantných informácií z farmakologickej anamnézy pacienta, jeho klinických a laboratórnych výsledkov a zhodnotenie adherencie (pozn. pokiaľ je pacient non-adherentný alebo liečivo neužíva, je zrušenie medikácie oveľa jednoduchšie),
- 2) snaha identifikovať akýkoľvek problém spojený s nevhodnou medikáciou v kontexte polyfarmakoterapie,
- 3) zhodnotiť, či existuje možnosť eliminácie daného problému a či sa ponúkajú iné racionálne metódy ako metóda „deprescribingu“ v eliminácii daného problému,
- 4) pokiaľ je výsledok bodu 3 negatívny, začína sa plánovať tzv. „*withdrawal regimen*“ (v preklade „režim pre vysadenie liečiva“). Doporučuje sa vždy voliť jedno liečivo, vysadenie prebieha spravidla postupne (u niektorých liekov byť postupné nemusí) a sleduje sa priebežne odozve pacienta,
- 5) posúdiť benefit alebo poškodenie pacienta na základe redukcie alebo ukončenia medikácie, možné je zahrnúť aj rôzne vyšetrenia a vrátiť sa k predchádzajúcim krokom alebo ponechať medikáciu redukovanú v prípadoch, že metóda „deprescribingu“ bola podrobne zhodnotená ako úspešná.

Existujú rôzne metódy, ako „deprescribing“ zrealizovať. Prvou možnosťou je „stepwise approach“, ktorý je založený na zastavení medikácie jedného liečiva v čase. Využíva sa v prípade, že pacientov zdravotný stav je stabilný, hoci sa nevylučuje náhle zhoršenie po viacerých zmenách v užívaní liečiv, preto je prvým krokom postupné znižovanie dávky jedného liečiva a prípadné pokračovanie v „deprescribingu“ i ďalších liečiv. Ktoré liečivo bude zvolené ako prvé, a ktoré ako ďalšie v poradí, je významné klinické rozhodnutie, pre ktoré sú nevyhnutné hlboké znalosti farmakoterapie. Inou metódou je „all-at-once approach“, ktorá využíva zastavenie kompletnej medikácie v konkrétnom čase. Nepoužíva sa bežne, skôr v prípadoch, kedy je pacient pod dohľadom zdravotníckeho personálu a je v riziku veľmi závažných komplikácií spôsobených rizikovým pôsobením multimedikácie. Posledným konceptom je „mixed approach“, ktorý môže v rôznych krokoch kombinovať oba prístupy. Vyššie uvedené metódy sú v súčasnej dobe stále predmetom skúmania. (11)

3.1.5 Prínosy a riziká „deprescribingu“

V súčasnej dobe pochádza mnoho dôkazov o pozitívnom prínose deprescribingu z kohortových a observačných štúdií u špecifických skupín liečiv. Najčastejší prínos tejto metódy

bol pozorovaný u pacientov, kde došlo k zlepšeniu zdravotného stavu po redukcii alebo vysadení liečiva v dôsledku riešenia nežiadúceho účinku niektorého z liečiv. Medzi potenciálne benefity „deprescribingu“ patrí redukcia rizika polyfarmakoterapie a preskripčných kaskád, ukončenie nevhodnej liečby niektorým z liečiv a obmedzenie užívania špecifických nevhodných skupín liečiv v starobe, ktoré vedú k častým zdravotným komplikáciám. Všetky spomínané body sú podmienené zlepšením kvality terapie a dosiahnutia stanovených cieľov. Nejedná sa ale len o výhody spojené so zdravotným stavom, deprescribing má dopad aj na zníženie výšky zdravotných nákladov spojených s medikáciou a zdravotnou starostlivosťou o pacienta. Výhodou „deprescribingu“ pre pacienta je i zvýšená miera adherencie, zjednodušený liekový režim alebo zvýšenie spokojnosti a dôvery smerom k zdravotnému personálu a systému. (12)

Na druhej strane sa objavujú otázky ohľadne možných rizík, ktoré by tento koncept mohol prinášať. Rebound fenomén je jedným z rizík, ktoré sú očakávané v procese odstraňovania farmaka z liekového režimu. Existujú možnosti minimalizácie tohto rizika. Ďalej sa uvažuje o možnostiach zmeny farmakodynamických a farmakokinetických vlastností ďalších liečiv vplyvom zmien v komplexnosti terapie. V neposlednom rade je rizikom aj návrat pôvodného ochorenia. Z uskutočnených však štúdií vyplýva, že sa riziko tejto komplikácie môže líšiť v závislosti nielen od klinického stavu, ale aj od ďalších podmienok, za ktorých sa „deprescribing“ uskutočňuje. Pokiaľ by vplyvom deprescribingu v časovom horizonte vznikol náhly relaps, doporučuje sa liečivo spätne nasadiť. (12)

3.1.6 Bariéry „deprescribingu“

Napriek skutočnosti, že myšlienka „deprescribingu“ nie je nová, za posledných niekoľko rokov používanie tejto novej metódy podstatne rýchlo narástlo a ďalej sa rozširuje. Súčasťou presadzovania „deprescribingu“ je i snaha o identifikáciu možných bariér. Vďaka výskumu spojeného s rozširovaním znalostí či tvorbou nástrojov v oblasti „deprescribingu“, je klinická prax pozitívne ovplyvňovaná výsledkami výskumných prác a tieto výsledky ďalej podporujú snahu o implementáciu metódy „deprescribingu“. (13)

Medzi dnes identifikované bariéry rozvoja „deprescribingu“ patrí:

- a) nedôvera pacientov v „deprescribing“, ktorá môže byť zapríčinená negatívnou minulosťou, nízkou zdravotnou gramotnosťou jednotlivcov ale silnými

psychosociálnymi rituálmi v užívaní liečiv - metódou pre odstránenie tejto bariéry je kvalitná edukácia pacienta a správna komunikácia s chorým (14),

- b) nedostatok evidencií - bariérou dostupnosť malého množstva guidelinov v oblasti „deprescribingu“ a obecných doporučení, čo znižuje aj implementáciu metódy. Objavujú sa aj otázky týkajúce sa evidencie o individuálnom benefite a individuálnej miere poškodenia zdravia. Existujú niektoré možnosti, ktoré dovoľujú riešiť aj tieto bariéry, napríklad u symptomatických liečiv sledovanie reakcie pacienta pomocou symptómov, u monitorovaných liečiv liekový monitoring, u liečiv, kde je možné sledovať odpoveď na liečivo s pomocou surogátov monitoringu tohto surogátu alebo zváženie nedostatkov dôkazov o výhodách ďalšieho pokračovania užívania lieku atď. (15),
- c) časové bariéry – ako komplexný proces vyžaduje „deprescribing“ veľkú časovú dotáciu zo strany poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, priamu, dlhodobú dobrú spoluprácu s pacientom a jeho opatrovateľmi dlhodobo (16),
- d) schopnosť rozpoznávania problematickej medikácie či liekového postupu, táto schopnosť vyžaduje klinickú erudíciu v hodnotení individuálnej účinnosti a bezpečnosti farmakoterapeutických postupov,
- e) doterajšia kultúra poskytovania zdravotnej starostlivosti – limitom pri implementácií metód „deprescribingu“ je i tzv. fenomén „*clinical inertia*“ (klinickej strnulosti), ktorý súvisí s udržovaním medikácie (kontinuálnym predpisovaním stále rovnakej medikácie) bez jej kontinuálneho hodnotenia individuálneho prínosu a rizika, či zotrvanie v status quo, t.j. obavy z nových, časovo náročných metód „deprescribingu. Odstránenie tejto bariéry je potenciálne možné skrz edukáciu odbornej verejnosti, diskusiami medzi odborníkmi, ukázkami úspešných intervencií, uskutočňovaním štúdií poskytujúcich potrebné dôkazy a zvyšovaním erudície v individualizácii liekových režimov a racionálnym aplikovaním metód „deprescribingu“ u predpisujúcich lekárov alebo spolupracujúcich klinických farmaceutov (17).

3.2 Budúce vízie uplatňovania „deprescribingu“ v klinickej praxi

Hoci za posledné roky exponenciálne vzrástol počet publikácií, guidelinov či dokonca odborníkov, ktorí sa orientujú na oblasť „deprescribingu“, je potrebné dodať, že neustála potreba rozširovania znalostí a klinickej práce v oblasti „deprescribingu“ je nevyhnutná. Súčasné

pracovné skupiny stanovili niektoré body, ktoré by bolo vhodné do budúcnosti zlepšiť, aby sme významne pomohli rozšíreniu tejto metodiky. Prioritou na úrovni výskumu je rozvoj deprescribingových guidelinov. Jedná sa predovšetkým o formu „**deprescribing trials**“, t.j. klinických skúšok, ktoré by sa riadne venovali intervenciám u špecifickej medikácie (liekových skupín, liečiv) v kontexte vysádzania liečiv v rôznych klinických podmienkach. Ďalšou dôležitou oblasťou je zapojenie pacientov a patientskych organizácií, a zvýšenie povedomia aj laickej verejnosti o význame „deprescribingu“ a jeho pozitívnom prínose. Týmto je možné podporiť mieru angažmá pacientov v rozhodovacom procese. Inými budúcimi cieľmi v rozvoji „deprescribingu“ je uskutočňovanie farmakoekonomických analýz za účelom sledovania pozitívnych dopadov „deprescribingu“ na racionálne využívanie verejných zdravotníckych zdrojov. Samozrejme je veľmi dôležité aj rozširovať podmienky implementácie „deprescribingu“ v klinickej praxi a na základe všetkých vyššie zmienených bodov hodnotiť celkovú efektivitu tohto progresívneho a nádejného konceptu pre modernú zdravotnú starostlivosť (18).

3.3 Odborné pracovné skupiny v oblasti „deprescribingu“

3.3.1 The Canadian Deprescribing Network (CaDeN)

Táto kanadská pracovná skupina venujúca sa „deprescribingu“ vznikla v roku 2015 zo zdravotníkov, akademických pracovníkov a pacientov s cieľom venovať sa problémom bezpečnej polyfarmakoterapie. Mimo snahy o zlepšenie povedomia o prístupoch „deprescribingu“ a zlepšenia managementu liečby u kanadských seniorov sa táto pracovná skupina venuje aj tvorbe materiálov a odborných zdrojov, ktoré majú podporiť implementáciu „deprescribingu“. Snaží sa prevažne o praktický, zrozumiteľný a ekonomický prístup k optimalizácii užívania liečiv. (19)

3.3.2 US Deprescribing Research Network (USDeN)

V prípade USDeN sa jedná o odbornú spoločnosť založenú v roku 2019, ktorá je zložená z odborníkov a farmaceutických subjektov zameriavajúcich sa predovšetkým na zlepšenie podmienok v oblasti deprescribingu u amerických seniorov. Mimo iného aktívne podporuje výskumníkov a zväčšovanie výskumného zázemia a spolupráce v oblasti „deprescribingu“. Finančne je táto organizácia v USA dotovaná z fondu „US National Institute on Aging“ (v preklade „Americký národný fond pre starnutie“). Hlavným cieľom tejto odbornej spoločnosti je

nie len urýchliť expanziu kvalitného výskumu v oblasti „deprescribingu“, ale aj propagácia výsledkov a spolupráca s ostatnými vedeckými skupinami.

USDeN je zložený z 5 frakcií: 1/Investigator Development Core (zabezpečuje vzdelávanie a spoluprácu medzi odborníkmi), 2/Pilot and Exploratory Studies Core (financujúca zložka USDeN), 3/Stakeholder Engagement Core (zameriava sa na prácu s pacientmi, lekármi a zdravotnými sestrami), 4/Data and Resources Core (spracovávanie dát a zdrojov vo výskumnej práci, konzultácie a práca s už existujúcimi dátami) a 5/Working groups (pracovné skupiny uskutočňujúce samotný výskum v konkrétnych oblastiach). (20)

3.3.3 Australian Deprescribing Network (ADeN)

ADeN je austrálska organizácia zložená z lekárov, akademických pracovníkov, legislatívnych zástupcov, farmaceutov, študentov a pacientov, ktorí spoločným úsilím pracujú na rozvoji EBM („Evidence based medicine“) medicíny, tvorbe klinických guidelineov a implementácií znalostí z oblasti „deprescribingu“ u špecifických skupín liečiv (hlavne u tých liečiv, ktoré stratili svoj význam v liečbe a/alebo významne zvyšujú riziko poškodenia pacienta za určitých klinických podmienok). Táto organizácia vznikla v roku 2014 na pracovnom workshope v Brisbane, ktorý podmienil stretnutia viacerých významných odborníkov v tejto oblasti. Od roku 2014 sa každoročne konajú konferencie tejto organizácie (2015 v Sydney, 2016 v Melbourne, 2017 v Brisbane, 2018 v Adelaide, 2019 v Sydney a 2020 online). Cieľom ADeN je podporiť výskum v oblasti „deprescribingu“ a upútať pozornosť na bezpečnosť a správne zaobchádzanie s terapeutikami v celom kontexte zdravotnej starostlivosti v Austrálii. (21)

ADeN sa skladá z dvoch frakcií. Spravovaný je výkonnou radou, ktorá vznikla v roku 2018 z dobrovoľníkov a ktorej predsedá Prof. Ian Scott, odborník v oblasti internej medicíny a klinickej epidemiológie. Ďalšou zložkou je podvýbor pre styk s verejnosťou. Jej hlavnou úlohou je zapojenie verejnosti do spolupráce a zvyšovanie povedomia o práci celej organizácie. Jej výkonnou predsedkyňou je Dr. Emily Reeve. ADeN úzko spolupracuje s ďalšími austrálskymi programami a organizáciami zaoberajúcimi sa bezpečným užitím liečiv, ako je napríklad Wiser Healthcare (program hradený národným grantom s cieľom redukovať množstvo zbytných diagnóz a terapeutických postupov t.j. redukovať nadužívanie zdravotnej starostlivosti a prostriedkov) a iné. (21)

3.3.4 Northern European Researchers in Deprescribing (NERD)

Hoci prvé pracovné skupiny vznikli hlavne v anglicky hovoriacich krajinách ako je USA, Kanada či Austrália, prvá európska iniciatíva mimo Veľkej Británie vznikla práve v Škandinávii. NERD bol založený v roku 2019 a prvotne zložený len z krajín Severnej Európy, ale od roku 2021 expandovala na juh a v súčasnosti zahŕňa Belgicko, Dánsko, Anglicko, Fínsko, Írsko, Holandsko, Škótsko a Švédsko. Táto odborná organizácia má 90 členov. Cieľom NERD je podpora spolupráce medzi jednotlivými výskumnými skupinami a zviditeľnenie „deprescribingu“ v Európe. V roku 2022 vznikla ODIN (ôDense Deprescribing INitiative“) slúžiaca k zabezpečeniu vyššej miery prepojenia spolupráce medzi geriatricou, farmakológiou, klinickou farmáciou a internou medicínou. Práve vďaka tomu sa konala prvá európska konferencia so zázemím v dánskom Koldingu v septembri roku 2022. (22)

3.3.5 The Bruyère Deprescribing Guidelines Research Team

The Bruyère je kanadská vedecká organizácia, ktorá sa venuje aktívnemu výskumu v oblasti deprescribingu a tvorbe guidelineov, ktoré dnes využívajú aj iné organizácie, ako CaDeN, USDeN alebo ADeN. Lídrom organizácie je PharmDr. Barbara Farrell. The Bruyère sídli v kanadskom hlavnom meste Ottawa a úzko spolupracuje s Centrom pre výskum Univerzitého inštitútu geriatricie v Montreáli so skupinou CaDeN. Práca je financovaná národným fondom pre rozvoj v oblasti zdravotníctva a spolupracou aj ďalších partnerov, ako sú „Institute de recherche en santé du Canada“ (Inštitút pre výskum kanadského zdravia), „Ontario Pharmacy Evidence Network“ (OPEN) či „Michael Saucier Chair in Pharmacy, Health and Aging“. (23).

3.3.6 Special Interest Group on Deprescribing of the European Society of Clinical Pharmacy

V roku 2021 došlo k revízií špecifických záujmových skupín, ktoré spolupracovali na výstupoch a klinických guidelineov pre ESCP (Európsku spoločnosť pre klinickú farmáciu) a na lisabonskom sympóziu v tom istom roku došlo k spusteniu nových smerov s väčším zameraním na súčasné potreby členskej základne. Cieľom týchto nových pracovných skupín je podporovať prax, vzdelávanie a výskum, uskutočňovať medzinárodné workshopy a sympózia, webináre a tvorba klinických doporučení či nástrojov.

Jednou z týchto novo založených pracovných skupín v roku 2021 bola i „ESCP SIG (Special Interest Group) on Deprescribing“. Táto pracovná skupina si kladie za cieľ podporovať

medzinárodnú spoluprácu medzi členy ESCP v oblasti výskumu, vzdelávania a klinickej praxe v oblasti „deprescribingu“.

ESCP SIG on Deprescribing organizuje pravidelne „International Deprescribe Journal Club“ ve spolupráci s ADeN, CADeN and USDeN a plánuje zahájenie európskych štúdií v oblasti „deprescribingu“. V súčasnej dobe vedie túto klinickú, edukačnú a výskumnú skupinu ESCP v oblasti deprescribingu komisia zložená zo 4 odborníkov: prof. Steven Byrne (Irsko), doc. Daniela Fialová (Česká republika), Dr. Monika Lutters (Švýcarsko) a Dr. Betul Okuyan (Turecko). (24)

3.4 Liečivá, ktoré podliehajú „deprescribingu“

Na základe skutočnosti, že „deprescribing“ sa intenzívne rozvíja hlavne v poslednej dekáde, existuje len zopár guidelinov, ktoré sa zaoberajú procesom vysádzania alebo postupného znižovania dávok určitých liečiv/liekových skupín. V spolupráci viacerých odborných spoločností sú tieto materiály spracovávané a doplňované, ale veľkou nevýhodou je, že v súčasnosti sú dostupné iba pre päť farmakologických skupín liečiv.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené tieto skupiny a príčiny, prečo sa nimi deprescribing zaoberá:

Tabuľka 1 Prehľad farmakologických skupín podliehajúcich „deprescribingu“ a klinických dôvodov (25)

| FARMAKOLOGICKÁ SKUPINA | DÔVOD K PRESKRIPCIÍ | DÔVOD K DEPRESCRIBINGU |
|---|--|---|
| Antidiabetika so schopnosťou navodiť hypoglykémiu | udržanie hladiny glykémie a zabránenie rozvoju komplikácií diabetu | so starnutím organizmu sa zvyšuje riziko hypoglykémie, znižuje sa benefit liečiv a funkcia obličiek klesá, tak ako aj prekrvenie životne dôležitých orgánov |
| Antipsychotika | behaviorálne, psychologické či iné neuropsychiatrické zmeny | zvýšená incidencia NÚ a negatívnych dopadov u seniorov |
| Inhibítory protónovej pumpy | žalúdočné ťažkosti | pokles sekrécie HCl v starobe, riziko hypochlorhydrie až achlorhydrie, riziko dyspepsií a malnutrií, dlhodobé riziká spojené s negatívnym ovplyvnením črevného mikrobiómu a so zníženou absorpciou iónov, dlhodobá liečba v mnohých prípadoch postráda význam |

| FARMAKOLOGICKÁ SKUPINA | DÔVOD K PRESKRIPCIÍ | DÔVOD K DEPRESCRIBINGU |
|----------------------------|--|---|
| Benzodiazepíny a Z-drugs | krátkodobá intervencia nespavosti či úzkosti | riziko NÚ a komplikácii, lieková závislosť, tolerancia, nutnosť navyšovania dávok, dlhodobá toxicita |
| Memantín a inhibítory AChE | Alzheimerova choroba | nutno zvažovať benefit/riziko u chorých s ťažkou kognitívnou dysfunkciou a krátkou dobou dĺžky života |

Nakoľko sa táto diplomová práca zaoberá predovšetkým benzodiazepínmi a Z-drugs v kontexte deprescribingu a geriatrickej problematiky bude táto skupina podrobnejšie spracovaná v ďalších kapitolách.

3.5 Riziková farmakoterapie v starobe ako podklad pre metódy „deprescribingu“

3.5.1 Starnutie

Starnutie je definované ako špecifický, nevratný a neopakovateľný biologický proces, ktorý je univerzálny pre kolobeh celého biosystému okolo nás. Prebieha individuálnou rýchlosťou, ale prakticky postihuje všetky orgány ľudského tela, ktoré týmto strácajú tzv. funkčné rezervy. Starnutím preto dochádza k zhoršenej adaptabilite organizmu voči stále sa meniacim vonkajším a vnútorným podmienkam, stráca svoju schopnosť prispôsobovania sa a obvykle stačí pôsobok mierneho podnetu k dekompenzácií niektorých funkcií. S narastajúcim vekom sa mení spektrum chorobných stavov a zvyšuje sa riziko či dokonca incidencia chronických degeneratívnych chorôb. Stanovenie celkového zdravotného stavu u seniora je často veľmi komplikované. Obor, ktorý sa zaoberá špecializovanou zdravotnou starostlivosťou u seniorov, sa nazýva geriatra – ten využíva spektrum poznatkov v špecifite diagnostiky a terapie v starobe, v rozpoznávaní rizík a v zlepšovaní prognózy a celkových výsledkov poskytovanej zdravotnej starostlivosti. (26)

3.5.2 Faktory ovplyvňujúce výsledný efekt farmakoterapie v starobe

Pokiaľ sa lekár zameriava na liečbu seniora, mal by vždy brať do úvahy radu nielen farmakologických, ale aj nefarmakologických faktorov, ktoré v populácii stredného veku nehrajú príliš veľkú rolu v účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie. Tieto faktory vedú k nonadherencii, neúčinnosti liečby či k manifestácií nežiadúcich poliekových reakcií. Konkrétne sa jedná o fyziologické starnutie orgánov a zmenené adaptačné schopnosti organizmu, vekom podmienené zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike liečiv, o polymorbiditu

a polypragmáziu, obmedzenú sebestačnosť, vplyv socioekonomických faktorov, časté reakcie na podávané liečiva a nižšiu mieru adhérenca pacienta k užitiu medicíny a k dodržiavaniu pokynov lekára než v nižšom veku. (27)

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti liečiv sa vplyvom veku významne menia. Na úrovni absorpcie sa tieto zmeny prejavujú hlavne zníženou mierou gastrického vyprázdňovania, redukciou tvorby žalúdočnej kyseliny a nižším prekrvením splachnickej oblasti. Zmenou pomeru vody a tuku sa mení distribučný objem liečiv, lipofilné liečivá majú vyššiu mieru depozície v tukovom tkanive. Znížená hladina albumínu tiež prispieva k zvýšenej hladine voľnej frakcie liečiva, čím sa potencie výsledný efekt. Zhoršený metabolizmus a renálne funkcie vedú k predĺžovaniu plazmatického polčasu a spomalenej eliminácii liečiv. (28). Niektoré zmeny sa prejavujú aj na úrovni cieľových miest pre pôsobenie liečiv. U seniorov klesá objem mozgovej hmoty a súčasne s tým aj počet neurónov, spolu s tým dochádza aj k depresii neurálnych funkcií spojených s vyššou aktivitou niektorých psychofarmak. Geriatrickí pacienti vykazujú citlivosť na podávanie najmä sedatívnych, antidopaminergných, anticholinergných a centrálne sympatolytických liečiv. Pokles cholinergnej a dopaminergnej aktivity vedie k zvýšenej incidencii nežiadúcich účinkov po podaní anticholinergných a antidopaminergných liečiv. Okrem CNS pôsobkov sa prejavuje zmena cievnej reaktivity vplyvom straty citlivosti alfa a beta-adrenergných receptorov. Napriek skutočnosti, že fyziologické pochody sú vekom ovplyvnené, nedajú sa ale tieto faktory v klinickej praxi zobecniť, nakoľko sú u jednotlivých seniorov vysoko individuálne. Vždy je nutné brať v úvahu kondíciu pacienta, kognitívne funkcie, biologický vek, adhérenciu k liečbe a reaktivitu na predchádzajúce podávané liečiva. Preto je cieľom dosiahnuť individualizovaný, racionálny, účinný a bezpečný prístup s čo možno najnižším počtom užívaných terapeutík a najnižšími nákladmi na liečbu. (29)

3.5.3 Aktuálne trendy v seniorskej preskripcii v ČR

Český seniori tvoria v súčasnosti 20% z celkovej populácie osôb v Českej republike, ale spotrebou liečiv presahujú hodnotu 35-40%. Z toho vyplýva, že vek je determinujúcim faktorom spotreby liečivých prípravkov a s tým často spojených vysokých nákladov. S rastúcim vekom sa zvyšuje počet užívaných liečiv. V priemere teda český senior užíva 4-6 liečiv v ambulantnej starostlivosti, v lôžkovom zariadení 7-9 liečiv. Pokiaľ takýto pacient užíva päť a viacej prípravkov súčasne, jedná sa o polypragmáziu. Vzniká predovšetkým na podklade polymorbidity a je

významným rizikovým faktorom, nakoľko sa významne zvyšuje riziko pre nežiadúce účinky liečiv či liekové interakcie. Za hyperpolyfarmakoterapiu považujeme liekový režim s počtom liečiv nad 10, ktorá je svojím rizikom poliekových komplikácií ešte problematickejšia. Medzi ďalšie zaujímavé trendy patrí chybovosť v preskripcii, ktorá je častejšia u seniorov ako u pacientov v strednom veku. Ďalším z problémov liekovej preskripcie je neznalosť v užití liečiv s preukázateľne benefítnym pôsobením u niektorých diagnóz nezávisle na veku. Tieto liečiva sú často predmetom tzv. „underprescribingu“ (t.j. nedostatočného predpisovania, podužívania). Jedná sa napríklad hypolipidémika, antikoagulancia u FiS, podávanie betablokátorov po infarkte myokardu a iné. Niektoré liečivá sú zas naopak nadmerne predpisované, nezriedka bez indikácie. To je napríklad dôvod vysokého počtu geriatrických pacientov dlhodobo liečených hypnotikami, s častými nežiadúcimi liekovými udalosťami ďalej komplikujúcimi zdravotný stav seniorov. (27)

3.5.4 Najčastejšie chyby v liekovej preskripcii u seniorov

Management geriatrickej farmakoterapie je náročný, pokiaľ vezmeme do úvahy všetky vyššie uvedené faktory, ktoré sú spojené so starnutím a racionálnou geriatrickou farmakoterapiou. Preskripcia liečiv u pacientov starších ako 65 rokov je preto založená na vysoko individuálnom prístupe. Viaceré zahraničné farmakoepidemiologické štúdie poukazujú na skutočnosť, že preskripcné chyby sú manifestované vo výške jednej tretine seniorskej populácie. Hlavné identifikované problémy v starostlivosti o geriatrických pacientov z pohľadu klinicko-farmaceutickej starostlivosti je nevhodné zvolenie liečiva, dávky, dávkovacieho intervalu, chybná voľba, chybné voľba liekových foriem zo strany potrebnej farmakokinetiky liečiva, ale aj iné chyby ako duplicity v medikácii, zrejme kontraindikácie liečiv či klinicky významné alebo závažné liekové interakcie. Bohužiaľ lieky nevhodné v starobe sú stále často predpisované a v mnohých indikáciách doteraz patria (z pohľadu priamych nákladov na liečbu) k najlacnejším liekovým voľbám, ako do celkovej ceny, tak aj s ohľadom na výšky doplatkov. (30)

Najčastejšie liekové chyby v starobe je možné kategorizovať do 3 oblastí:

- 1) podliečenie (anglický termín je „underprescribing“) – je to fenomén, kedy sa pacientovi nepodávajú jednoznačne indikované liečiva, respektíve v potrebnej dávke. Podliečenie ako také ale nevedie k riešeniu ekonomickej záťaže,

- 2) nadužívanie (anglicky termín je „overprescribng“) - zahŕňa polypragmáziu a podávanie vysokých dávok geriatrickým pacientom, typicky sa to týka psychoaktívnych látok, ale aj iných liečiv užívaných v zbytočne vysokých, negeriatrických dávkach. Nadužívanie vedie k plytvaniu zdrojov a prostriedkov verejného zdravotníctva a prináša významné riziko pre pacienta,
- 3) nevhodná preskripcia liečiva – t.j. podávanie liečiva bez indikácie pre jeho použitie alebo podávanie liečiv nevhodných v starobe z dôvodu očakávaných farmakologických zmien a pridružených rizikových faktorov. Táto nevhodná preskripcia súvisí s predpisovaním potenciálne nevhodných/rizikových liečiv v starobe, interakciami liek-choroba či liek-liek. (31)

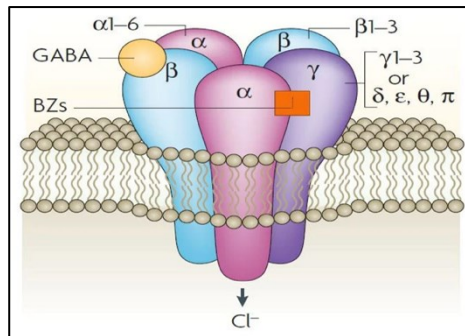
Lekár by mal vždy riešiť len zásadné problémy geriatrického chorého a brať do úvahy jeho kvalitu života, rešpektovať terapeutické a profylaktické doporučenia odborných spoločností pre racionálne nastavenie liekových režimov v starobe, snažiť sa zostaviť čo najjednoduchšie liekové schémy. Mal by tiež sledovať adhérenciu pacienta k liečbe, liek predpisovať výhradne na dobu potreby a po jej uplynutí ho vysadiť. Mal by pravidelne a komplexne zvažovať benefit-risk pomer liečiv a hodnotiť celú zostavu užíwanej farmakoterapie (vrátane liečiv ordinovaných inými odborníkmi a liečiv získaných mimo lekárske predpis). Mal by využívať metódu „start-low, go-slow“ („začínaj nízkou dávkou a navyšuj pomaly“) a mimo prostriedkov farmakologických sa snažiť zamerať aj na nefarmakologické možnosti liečby a aktívne sa dotazovať na toleranciu medikácie, liekovú adhérenciu a užitie liečiv mimo lekárske predpis. (32)

3.6 Benzodiazepíny a Z-drugs

3.6.1 Mechanizmus účinku BZD a Z-drugs

Benzodiazepíny (BZD) sú liečivá spadajúce do kategórie psychofarmak, ktoré majú anxiolytický, sedatívny, myorelaxačný, antikonvulzívny, hypnotický a amnestický efekt.

Obrázok 1 Stavba BZD-receptoru (33)



Sú jedny z najpredpisovanejších psychofarmak, hlavne v anxiolitickej indikácii, vďaka svojmu rýchlemu a značne špecifickému účinku. Benzodiazepíny sú alosterické modulátory tzv. GABA_A receptoru (receptor pre γ-aminobutyrovú kyselinu), to znamená že posilňujú tlmivý efekt GABA, ktorým sa zvyšuje frekvencia otvárania viazaného chloridového kanálu – takýmto spôsobom dochádza k neurálnej inhibícii. GABA_A receptor je zložený z piatich glykoproteínových podjednotiek, každá charakteristická viacerými izoformami. Jedná sa o dve α-podjednotky, dve β-podjednotky a jednu γ-podjednotku. Každý takýto receptorový komplex má dve väzobné miesta pre GABA, ale pre BZD iba jedno. Vďaka tomu sa tieto receptory od seba odlišujú natoľko, že sú klasifikované do dvoch základných typov vychádzajúc z navodeného klinického efektu a podjednotkových izoformiem. Typ BZD1 obsahuje hlavne α1-podjednotku (zo 60%) a nachádza sa prevažne v oblastiach cortexu, thalamu a cerebella. α1-podjednotka je zodpovedná za hypnosedatívny efekt a anterogradnú amnéziu (preto je tento jav častým nežiadúcim účinkom liečby BZD). Receptor BZD2 je zložený z α2-podjednotky, ktorá navodzuje predovšetkým efekt anxiolytický, antikonvulzívny a myorelaxačný. Jeho výskyt je vyšší v oblastiach limbického systému, rohu chrbtovej miechy a v blízkosti motorických neurónov. Dôležité je uvedomiť si, že nie každý benzodiazepín interaguje s danými typmi receptorov ekvivalentne, záleží na afinitite k receptorom, ktorú práve ovplyvňujú jednotlivé izoformy. Cieľom tejto podkapitoly bolo

poukázať na skutočnosť, že stavba BZD-receptorov je príčinou širokého uplatnenia týchto látok v oblasti psychofarmakoterapie, ale aj príčinou širokého spektra nežiadúcich účinkov v starobe. (34, 35)

Z-drugs, tiež nazývané ako nebenzodiazepíny, sú štrukturálne odlišné od benzodiazepínov, no napriek tomu sa obdobne viažu na BZD-receptor, avšak sú oveľa selektívnejšie afinitou k α 1-podjednotke. To je príčinou, že majú hlavný účinok hypnosedatívny s minimálnym až žiadnym efektom anxiolytickým, antikonvulzívnym či myorelaxačným. Z tohto dôvodu je vhodné v hypnotickej indikácii užívať v starobe prevažne z-drugs, ktoré majú i nižšie riziko nežiadúcich účinkov, závislosti a tolerancie pri dlhšie trvajúcej liečbe. Vhodná dĺžka terapie v seniorskom veku nepresahuje dĺžku 90 dní. (36)

3.6.2 Indikácie benzodiazepínov a Z-drugs

Benzodiazepíny tvoria skupinu liečiv, ktorá je jednou z najviac predpisovaných psychofarmak v rozvinutých krajinách. Len v Európe a v Kanade je hlásená zvýšená frekvencia užívania, predovšetkým medzi ženami a seniormi. Niektoré primárne štúdie poukazujú na skutočnosť, že vyšší počet receptov na BZD je vydaný častejšie praktickým lekárom ako psychiatrom. Medzi základné indikácie týchto liečiv spadajú: (37)

- a) poruchy spánku,
- b) úzkostné poruchy a panické ataky,
- c) epilepsie a status epilepticus,
- d) abstinenčné syndrómy,
- e) svalová spasticita, spasmy, poruchy myoklonu a iné muskuloskeletárne stavy,
- f) úvod liečby BZD do nástupu účinku antidepressívnej liečby pri liečbe depresie,
- g) premedikácia ako súčasť predoperačnej prípravy pacienta.

Benzodiazepíny sú veľmi často používané aj v off-label prístupoch, ako adjuvantná liečba v terapii manických stavov, liečba syndrómu nepokojných nôh, tardívne dyskinezy alebo REM-spánkovo-behaviorálnych porúch. Zatiaľ čo benzodiazepíny majú pestré spektrum využiteľnosti, Z-drugs sú schválené len v liečbe insomnie. (38).

3.6.3 Užívanie benzodiazepínov a Z-drugs v seniorskej populácii

Od roku 1961, uvedením chlórdiazepoxidu na trh, sa stali BZD jednou z najpredpisovanejších skupín v indikáciách, ako je napríklad insomnia či úzkosť. Štúdie poukazujú na skutočnosť, že užívanie týchto liečiv u pacientov pokročilého veku tvorí 27% z celej preskripčnej terapie. V USA sa vyše 38% preskripcií vzťahuje len na použitie BZD ako hypnotík. Príčinou tak značne rozsiahleho kolobehu by mohlo poddiagnostikovanie a zanedbanie porúch spánku či úzkosti v začiatkových fázach ochorenia. Ďalšie epidemiologické štúdie zistili, že až 25% inštitucionalizovaných seniorov v zdravotných zariadeniach je liečených práve BZD. Iná, britská štúdia, zdokumentovala, že prevalencia užívania BZD ako hypnotík u reprezentatívnej vzorky seniorov vo Veľkej Británii bolo 16% a tieto liečivá užívajú častejšie ženy ako muži. Počet preskripcií zároveň razantne rástol s vekom. Vo veku od 65 do 74 rokov tvorila miera prevalence užívania BZD len 13%, vo veku nad 75 rokov už 20% a viac. (39)

Príčinou vyššej rizikovosti BZD s rastúcim vekom je rada faktorov, medzi ne spadá napríklad zmena zastúpenie telesného tuku, vody a svalov, znížená aktivita cytochrómov P450, redukcia hepatálnych či renálnych funkcií a vyššia citlivosť seniorov k sedatívnemu a hypotenznému účinku liečby. Tieto zmeny vedú k predĺžovaniu plazmatických poločasov BZD a akumulácii liečiva v organizme, čo má ďalej za výsledok prolongovanú sedáciu a nárast ďalších nežiadúcich účinkov (pokles svalovej sily, orthostatická hypotenzia, pády, sedácia, bradykardie, synkopy, lieková závislosť a tolerancia k liečbe). Nielen alterácia vo farmakokinetických parametroch distribúcie a eliminácie má za následok vyššie riziko liečby pre pacienta-seniora, ale z farmakodynamického uhlu pohľadu je ďalším problémom aj zvýšená citlivosť CNS receptorov na sedatívne pôsobenie liečiv v starobe. BZD receptory sa s postupujúcim vekom stávajú citlivejšími, čo potenciuje efekt liečiva a má za následok aj vývin nežiadúceho účinku. Užívanie polypragmázie je schopné tento fenomén ešte potenciovať. Je preto na mieste zaoberať sa správnu liečbou, indikáciou a dávkovaním BZD u pacientov vyššieho veku. (40,41).

V posledných rokoch v hypnotickej indikácii pomaly vytlačili benzodiazepíny Z-drugs, ktoré sú v dnešnej dobe považované za najčastejšie predpisované hypnotika vôbec. Štúdie z Veľkej Británie poukazujú na prepád užívania BZD v hypnotických indikáciách v prospech narastajúceho počtu receptov na Z-drugs. Zopiklon je vo Veľkej Británii považovaný za hypnotikum s najväčšou frekvenciou predpisovania. Hoci boli tieto látky dlhé roky propagované

ako veľmi bezpečné liečivá s takmer žiadnymi nežiadúcimi účinkami a nízkou mierou tvorby závislosti, posledné roky nás presvedčili o opaku. Viaceré farmakoepidemiologické štúdie popisujú prejavy nežiadúcich účinkov, ktoré sú zrovnateľné s BZD a popisujú i rozvoj liekovej závislosti a tolerancie na podávanú dávku hypnotika. (42)

American Geriatrics Society umiestnila benzodiazepíny na zoznam liečiv, ktorým by sa mali seniori vyhýbať. Aj napriek všeobecnej snahe o obmedzenie užívania v tejto kritickej skupine sú neustále predpisované a pozoruje sa aj výskyt nežiadúcich liekových udalostí. Z toho vyplýva, že BZD, spolu s nimi aj Z-drugs, sú tzv. liečivá nevhodné v starobe. Prvé kritéria o týchto liečivách pochádzajú z USA, kedy sa v roku 1991 sformuloval prvý konsenzus odborníkov v geriatrickej medicíne. Dnes ich poznáme pod názvom Beersove kritéria. Tie všeobecne doporučujú vyvarovať sa chronickej terapii dlhodobou pôsobiacim BZD. To je aj jedna z príčin, prečo sa dnes diazepam alebo klonazepam používajú len k zvládaniu akútnych agitácií – status epilepticus pri epilepsii alebo na špecifické delirioznej stavy. Hlavným dôvodom je zmena eliminačného poločasu z 50 hodín až na 110-200 hodín. Hoci sa za posledných 15 rokov výrazne zmenil pomer predpisov dlhodobou a krátkodobou pôsobiacim BZD, je dôležité mať stále na pamäti, že aj strednedobo a krátkodobou pôsobiacim BZD a Z-drugs nesú so sebou riziko významných nežiadúcich účinkov a poliekových komplikácií pre seniorov. Významným doporučením je zmena dávkovacieho intervalu, t.j. predĺžiť jednotlivé rozstupy medzi dávkami, alebo všeobecné zníženie dávky nízke geriatrickej dávky. Mimo iného by sa tieto liečivá mali užívať len na stanovenú dobu na základe indikácie, napríklad Z-drugs na maximálne 4 týždne, BZD v indikácii insomnie na maximálne 2 týždne alebo v indikácii anxiety na max 6-8 týždňov. To, prečo sú uvedené na zozname potenciálne nevhodných liečiv v starobe, súvisí s existujúcim rizikom poškodenia zdravia pacienta a s výskytom poliekových komplikácií. (43,44,45).

3.6.4 Nežiadúce účinky, riziká a poliekové komplikácie BZD

Napriek skutočnosti, že BZD sú široko predpisovanou skupinou liečiv v rozvinutých krajinách sveta, sú ich riziká liečby v starobe významné, predovšetkým pri dlhodobej liečbe alebo pri užití zbytočne vysokých dávkovacích schém. Kanadská metaanalýza z roku 2010 sa zaoberala zberom dát z viacerých informačných serverov a databáz za účelom stanovenia pomeru šancí pre výskyt nežiadúcich účinkov pri dlhodobejšom užívaní BZD. Jednalo sa o pacientov vo veku od 65 do 83 rokov. Zo všetkých účastníkov, ktorým boli podávané

benzodiazepíny, až u 23% boli zaznamenané nežiadúce účinky. Táto meta-analýza potvrdila, že práve dlhodobé užívanie BZD vedie k zvýšenému riziku manifestácie nežiadúcich účinkov týchto liečiv. (46)

Jadrom problému u užívania BZD a Z-drugs u pacientov vyššieho veku je riziko pádov a s tým spojený výskyt fraktúr. Viaceré súčasné štúdie zaznamenali a poukazujú na výskyt nielen štatisticky, ale aj klinicky významného rizika pádov. Príčina pádov je založená na podklade kombinovaného mechanizmu nežiadúceho účinku, kedy predĺžený účinok liečiva vedie k spomaleniu reakčného času, narušenie rovnováhy a následnej aj chôdze, prejavuje sa sedácia a významný vplyv má aj orthostatická hypotenzia. Výskyt pádov je dávkovo závislý a miera rizika pri bežnej preskripcii dosahuje riziko 20% - to zodpovedá napríklad podávaniu 3mg diazepamu denne. Alarmujúci je štatistický výstup, ktorý definuje až 50% nárast rizika pri dlhobodej expozícii voči týmto látkam – hlavným dôvodom je postupná akumulácia liečiva v organizme. Pády sú často asociované práve so zlomeninami pánvovej kosti, kedy jedna tretina pacientov umrie na podklade tejto zlomeniny do jedného roka. Pády mimo iného predstavujú veľký socioekonomický dopad na zdravotný systém, ktorý je v krajinách EÚ nakalkulovaný až do výšky 1,8 miliárd eur. (41,46,47).

Ďalším, pomerne závažným dopadom benzodiazepínov a benzodiazepín-like látok, je horšenie kognitívnych funkcií, hlavne negatívne vplyvy BZD na krátkodobú pamäť. Špecificky sa jedná o narušenie procesov ako pozornosť, vizuálne priestorové vnímanie a učenia. Dlhodobé užívanie týchto liečiv sa spája s rizikom rozvoja kognitívnych detoriácií a s postupným rozvojom demencie. Niektoré štúdie poukazujú na skutočnosť, že u dlhodobých užívateľov aj napriek diskontinualite podávania BZD sa kognitívne funkcie narušujú, a predpokladá sa, že tento nežiadúci účinok je spravidla ireverzibilný. Prejaví sa nezávisle na tom, či je pôvod kognitívnych detoriácií v priamej asociácii s užívaním BZD alebo u daného pacienta už existuje prodromálne štádium, ktoré užívanie BZD len potenciuje a urýchľuje nástup vlastnej demencie. Pacienti s kognitívnym poškodením by sa mali vyvarovať užívaniu benzodiazepínov z dôvodu vysokého rizika závažného poškodenia centrálnych nervových funkcií. (41,46)

Dlhodobé užívanie benzodiazepínov môže viesť k rozvoju fyzickej a psychickej závislosti, ktoré sú podmienené radou rizikových faktorov ako je dávka, dĺžka podávania (alebo trvania účinku) a potenciácia efektu parentnej látky účinkom aktívneho metabolitu. V súčasnosti sa

používa Ashtonova klasifikácia závislostí. Prvou z nich je závislosť vzniknutá pri podávaní terapeutickú dávku („therapeutic-dose dependence“), ktorá sa vyskytuje v prípade dlhodobého a neprimeraného užívania BZD. Práve inštitucionalizovaní seniori spadajú do tejto kategórie. Ďalšou skupinou je závislosť navodená predpísaním vysokej dávky („prescribed high-dose dependence). Bežná preskripcia štandardnej dávky sa môže zmeniť v eskaláciu dávkovania užívania liečiva samotným pacientom. Jedná sa o jav, ktorého prevalencia sa štandardne zvyšuje s vekom. Poslednou skupinou je rekreačná závislosť („recreational benzodiazepines abuse“). Táto forma neprimeraného užívania vedie k závažným následkom . (46,47).

Posledným, pomerne zaujímavým štatistickým údajom je zvýšená mortalita u exponovaných pacientov, ktorá je 1.2 až 3.7-násobne vyššia ako u pacientov neužívajúcich tieto látky. Nie je jednoznačne definovaný faktor, ktorý by za tým mohol stáť, napriek tomu sa však tento nežiadúci jav pripisuje aj k následkom benzodiazepínového predávkovania, ktorý je často spojovaný so snahou o ukončenie vlastného života. (41,46,47).

3.7 Stratégia „deprescribingu“ a individualizácia liekových režimov založených na užívaní BZD u pacientov vyššieho veku

3.7.1 Historická perspektíva a príčina potreby „deprescribingu“

S preskripciou benzodiazepínov sa začalo už v 60. rokoch 20. storočia po uvedení prvej molekulu na trh – chlórdiazepoxidu. Užitie týchto liečiv vyeskalovalo v 70. rokoch minulého storočia. Rozšírením používania sa vďaka popisu a postupnému výskytu rôznych nežiadúcich účinkov definovalo riziko komplikácií liečby BZD pre rôzne skupiny pacientov, najmä pre seniorov. V súčasnosti sa hovorí o tom, že v priemere až 27% pacientov vo veku nad 65 rokov užíva BZD a vo veku nad 85 rokov až 30%. Z toho vyše polovica pacientov užíva BZD dlhodobo. V roku 2012 Americká geriatrická spoločnosť uviedla vo vtedajších kritériách odporúčenia, že u seniorov je treba počítať s oveľa vyššou senzitivitou k farmakodynamickému účinku, spomaľuje sa metabolizmu BZD, obzvlášť u látok s dlhým polčasom a dochádza ku kumulácií týchto liečiv v tukovom tkanive.. Na základe ďalších konsenzov bolo odporúčenie obmedziť užívanie BZD v starobe zaradené i do ďalších explicitných kritérií, napríklad START/STOPP kritérií. S ohľadom na rizikovosť farmakoterapie BZD u seniorov a významne obmedzený prínos v rade indikácií, sa znižovanie dávky a expozície BZD začala venovať vyššia pozornosť a začali vznikať prvotné algoritmy a guideliney pre „deprescribing“ týchto liečiv. (48)

3.7.2 Doporučenia v oblasti „deprescribingu“ BZD molekúl

Z publikovaných štúdií vyplýva, že pokiaľ sa BZD používajú v terapii nespavosti v priemere u 13 pacientov, k zlepšeniu dochádza len u jedného pacienta a u dvoch užívateľov je vysoká pravdepodobnosť výskytu nežiadúceho účinku. Často sa uvádza mimo iného, že v liečbe nespavosti sú základným prístupom liečby nefarmakologické metódy, ktoré majú z dlhodobejšieho pohľadu lepší efekt ako samotné farmaka. Samotná zmena a diskontinualita v liečbe nespavosti u BZD sa prejavuje vo výsledku zmenou spánkovej architektúry a s vysokou pravdepodobnosťou vedie k rozvoju abstinenčných symptómov – v tomto prípade je proces redukcie dávky o to pomalší a postupnejší. Vzhľadom k metóde deprescribingu sa očakáva proces dlhobnejšej práce s pacientom v priemere po dobu v 6-8 týždňov. V rámci toho je dôležité pacienta vzdelávať a poukázať na riziká liečby BZD – práve uvedomenosť pacienta je kľúčová k dosiahnutiu stanovených cieľov deprescribingu a má vplyv na dlhodobú účinnosť tohto postupu. Ďalším pádnym argumentom je, že pri redukcii užívania BZD dochádza k zlepšeniu neuropsychiatrických funkcií u pacientov.

Guideliny obecné doporučujú deprescribing BZD u tých pacientov, u ktorých sú zjavné nežiadúce účinky. Starší pacienti budú spravidla vždy profitovať zo zníženia štandardnej dávky a je možné skúsiť až úplné vysadenie BZD. Zníženie dávky o 20-25% týždenne je zvyčajne dobre tolerované. Ďalej platí, že dokonca aj pacienti na dlhodobo pôsobiach BZD majú oveľa vyšší zdravotný benefit z postupného ukončenia liečby, aj napriek tomu, že sa u nich bezprostredne po redukcii prvých dávok mohli manifestovať nežiadúce účinky. Postupné znižovanie dávky je vhodné pre všetkých pacientov, avšak doba a rýchlosť procesu „deprescribingu“ sa môže líšiť. U väčšiny pacientov je tendencia postupovať podľa schémy 15-20% zníženie dávky po dobu 6-8 týždňov. Jednou z možností, napríklad u pacientov užívajúcich BZD pri nespavosti, je odporučiť vynechať podania BZD jednu noc v týždni počas jedného či dvoch týždňov, neskôr pokračovať na vynechaní podania BZD na dve noci v týždni po dobu jedného alebo dvoch týždňov atď. Práve vďaka postupnej snahe o oprostie prípravku z medikácie je táto stratégia veľmi účinná a dáva pomerne efektívny podklad pre úplne ukončenie medikácie. Pokiaľ sa však v priebehu objavia prejavy abstinenčného syndrómu, doporučuje sa vrátiť k predchádzajúcemu kroku a predĺžiť dobu vysádzania. (49)

3.7.3 Evaluácia pacienta, rozhodovacie procesy a management „deprescribingu“ BZD

V prvotnom štádiu je vždy nutné vyšetriť pacienta, zhodnotiť jeho zdravotný stav, riziká liečby a komplexne zhodnotiť benefit-risk užívania BZD prípravkov. Touto prvotnou, komplexnou analýzou pacienta sa snažíme detekovať tzv. „deprescribing triggers“, t.j. faktory, ktoré priamo poukazujú na potrebu odstránenia liečiva z medikácie. Medzi ne radíme nevhodnú indikáciu (napríklad pacient nemá jasnú indikáciu k užívaniu BZD), prítomnosť nežiadúcich účinkov, liekové interakcie, DBI („drug burden index, v preklade index liekovej záťaže) či nadužívanie BZD. Odborníka, ktorý je zodpovedný za zhodnotenie pacienta, často zaujíma, či existuje v lekárskej správe jasná a racionálna indikácia alebo symptómy, ktoré podporujú potrebu dlhodobého užívania BZD. Vždy sa ale považuje za nevhodné pokračovať v dlhodobej terapii, pokiaľ pacient užíva dlhodobo pôsobiace BZD molekuly alebo v prípade prítomnosti BPSD (behaviorálne a psychologické symptómy v demencii). Nedoporučuje sa deprescribing v prípade ťažkých anxiózných stavov (je možný, ale len v prípade spolupráce s psychiatrom), akútnych stavov spojených s odvykaním od alkoholu, akútnych fyzických či psychických stavoch prejavujúcich sa zhoršujúcou nespavosťou. Ďalej sa rieši riziko a prítomnosť nežiadúcich účinkov. Prvotnou úlohou je stanoviť celkový pomer benefit-risk. V závere úvodnej fázy sa koná rozhovor s pacientom za účelom poukázania na riziká terapie BZD. Jedná sa predovšetkým o diskusiu, kedy je potrebná aktívna spolupráca pacienta v rozhodovacom procese. V konečnom dôsledku musí pacient súhlasiť s doporučením pre „deprescribing“. (50)

Za účelom správnej spolupráce s pacientom je dôležité založiť vierohodný vzťah s pacientom, ktorý sa opiera o znalosti a pomoc zdravotníka, ako aj zahrnúť pacienta do diskusie s ohľadom na liečbu jeho zdravotného stavu. V začiatkoch je dôležité, aby sa našla správna nefarmakologická intervencia, ktorou sa snažíme vysadzovať medikamenty z terapie – jedná sa o tzv. alternatívny management. Spadá sem napríklad spánková hygiena alebo kognitívne behaviorálne intervencie. Iniciačná všeobecná miera redukcie je 25% každý jeden až štyri týždne. V prípade prítomnosti nežiadúceho účinku sa doporučuje redukcii urýchliť. Substitúcia BZD za iné látky sedatívneho charakteru sa neodporúča a to z dôvodu chýbajúcich evidencií o prínose a bezpečnosti. V priebehu deprescribingu sa vyžaduje, aby sa pacient stretával so zodpovedným pracovníkom pravidelne. Taktiež sa od pacienta očakáva self-monitoring a hlásenie akýchkoľvek nežiadúcich okolností. Po uplynutí iniciačnej fázy sa upravuje režim v závislosti na odozve. Pokiaľ

sa v priebehu vysádzanie neobjavujú žiadne bariéry, pokračuje sa do úplného ukončenia užívania. V prípade, že sa pacient dostáva do finálnej fázy, doporučuje sa znížiť mieru redukcia na 12,5% pri finálnej najnižšej dávke. V tomto bode je dôležité ale ukončiť terapiu čo najskôr, najlepšie do dvoch týždňov. Na druhej strane existujú pacienti, u ktorých môžeme očakávať spätné symptómy. V prípade výskytu sa vraciame k poslednej zníženej dávke, ktorá bola podaná pred nástupom abstinenčných príznakov. Na tejto dávke sa zostáva 6-12 týždňov a potom sa opätovne začne s vysádzaním znížením redukčnej miery na 5-12,5% dennej dávky každý mesiac až do úplného vysadenia. (50)

Ako už bolo zmienené, je potrebné pacienta pravidelne monitorovať. V prvých troch dňoch od začatia redukcie dávkovania sa sleduje prítomnosť abstinenčných symptómov, ktoré môžu byť nielen mierne, ale aj závažné. Medzi mierne spadajú príznaky ako podráždenosť, nespavosť, potenie. Medzi závažné radíme dysfóriu, nočné mory, prechodné zhoršenie kognitívnych funkcií, halucinácie, hypertenzie, tachykardie, psychózy, tremor, záchvaty, ťažká anxieta alebo insomnia. Akonáhle sa tieto závažné symptómy objavia, je potrebné zastaviť proces na poslednej efektívnej nižšej dávke a opakovať znovu redukciu až po uplynutí určitej doby. Ďalej sa z dlhodobé hľadiska monitoruje návratnosť symptómov anxiety a depresie, ktoré sa často objavujú najskôr 7 dní po uplynutí prvotnej redukcie dávky. (50)

3.7.4 Evidencia, bezpečnosť a účinnosť „deprescribingu“ BZD

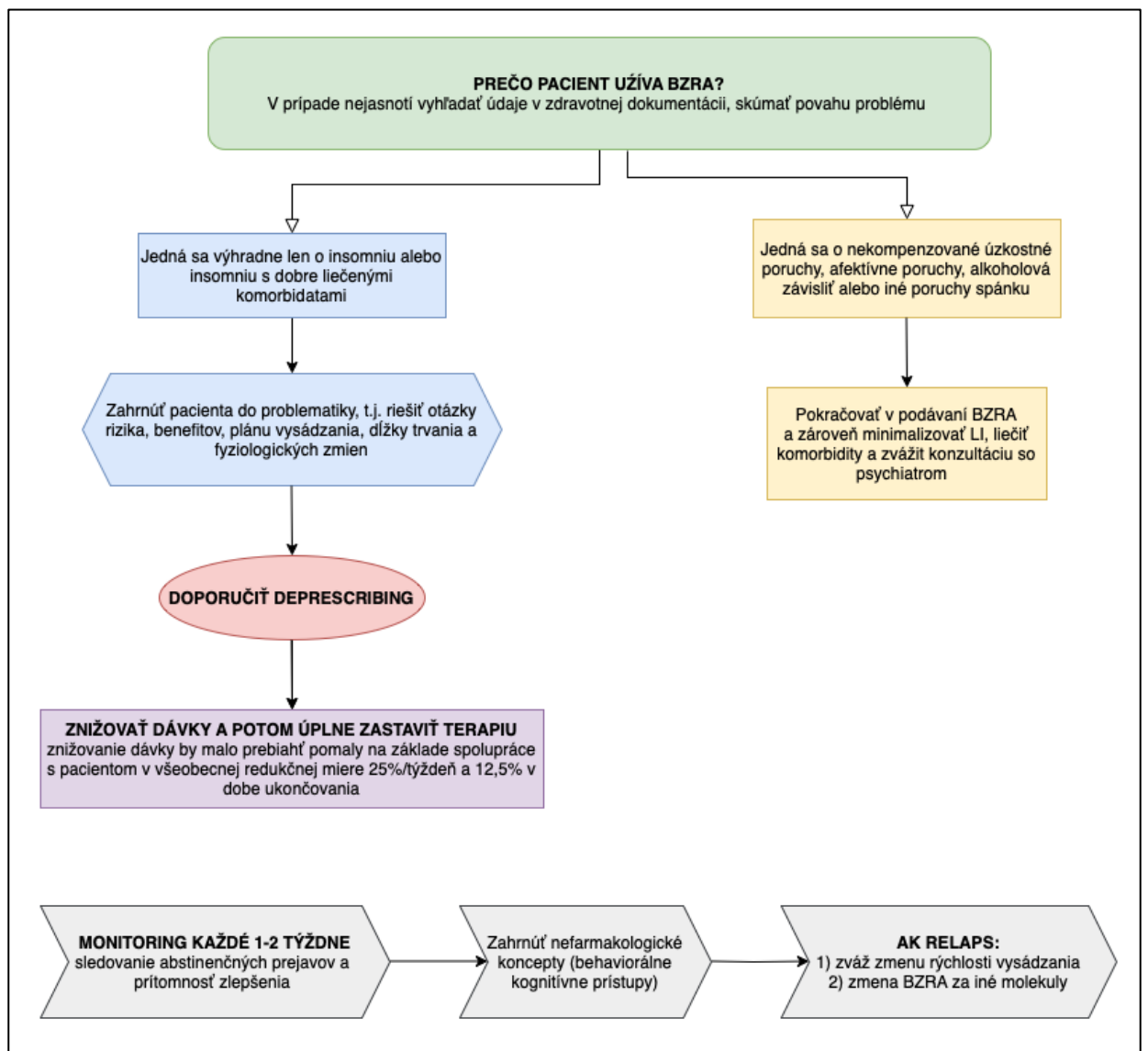
Meta-analýzy poukazujú na signifikantný výskyt pádov u starších pacientov z dôvodu dlhodobého užívania BZD, kedy sa relatívne riziko RR je pohybuje v rozmedzí 1.2 – 16 u pacientov vo veku nad 65 rokov. Čím starší pacient, tým väčšie riziko pri dlhodobom užívaní – vo veku nad 85 rokov sa relatívne riziko blíži k hodnotám 3.6. Dokonca zlomeniny vzniknuté v dôsledku pádov, konkrétne zlomeniny panvy, predstavujú až 10% výskytu všetkých zlomenín tohoto typu. Úspešnosť deprescribingu BZD u seniorov je možno dosiahnuť v rozmedzí od 27 – 80%. Zlepšenie kognície a posturálnych funkcií sú viditeľné už v prvých troch týždňoch od počiatku zmeny. Z prieskumov vychádza, že až 90% pacientov by pristúpilo k deprescribingu v prípade doporučenia od praktického lekára. Preto je veľmi dôležité ďalej sa venovať tejto otázke, zaoberať sa možnosťami zlepšenia zdravotného stavu pacientov a zníženia farmakologickej záťaže v spolupráci s predpisujúcim lekárom. Otázkou ale zostáva i postoj súčasného

zdravotného systému k metódam deprescribingu. Prípadnými bariérami v implementácii je potreba ďalšej edukácie zdravotníkov, pacientov a odbornej verejnosti. (48, 51).

3.7.5 Algoritmus „deprescribingu“ BZD

Nasledujúci algoritmus schematicky znázorňuje odporúčenia, ktorými by sa mal prípadný zdravotník riadiť v prípade snahy o deprescribing BZD u konkrétneho pacienta. Algoritmus vychádza zo štúdií a znalostí získaných z prác deprescribingových spoločností CaDeN, UDEN a Bruyére. Originálny algoritmus je priložený v časti „Prílohy“.

Obrázok 2 Algoritmus procesu „deprescribingu“ BZD (upravené podľa Bruyére)(25)



4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

4.1 Metodika

4.1.1 Projekt EUROAGEISM ESR7 H2020 a medzinárodná prierezová štúdia užívateľov benzodiazepínov

Zber dát slúžiaci pre vypracovanie experimentálnej časti diplomovej práce bol uskutočnený počas európskeho projektu EUROAGEISM ESR7 H2020, ktorý sa zameriava na hodnotenie vybraných aspektov racionality preskripcie liečiv u geriatrických pacientov v rôznych prostrediach poskytovanej zdravotnej starostlivosti (hodnotení boli v tomto projekte predovšetkým seniory, ktorým bola poskytovaná ambulantná, akútna a komunitná starostlivosť). Projekt bol financovaný od roku 2017 do roku 2022 z programu Horizont 2020 Európskej komisie. Participujúcimi krajinami boli Estónsko, Chorvátsko, Srbsko, Bulharsko, Španielsko, Turecko a Česká republika. Hlavnou myšlienkou projektu bolo (a v ďalších nadväzujúcich analýzach zostáva) sledovanie rizikovej liekovej preskripcie u geriatrických pacientov, predovšetkým s využitím rôznorodých explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv v starobe.

Všetky zúčastnené krajiny poskytli súhlas s konaním štúdie skrz jednotlivé etické komisie v súlade s európskymi a miestnymi nariadeniami. Štúdia bola súčasne odsúhlasená tiež Etickou komisiou Farmaceutickej fakulty Univerzity Karlovy. Pacienti mali právo kedykoľvek slobodne ukončiť svoju účasť v štúdií. Zároveň boli všetky dáta zbierané a uchovávané pod unikátnym kódovaním za účelom zachovania anonymity a dôvernosti dát. Identita pacientov nemohla byť z protokolu štúdie, ani z databázy výskumných údajov rozpoznaná.

Podkladom pre vypracovanie tejto diplomovej práce boli medzinárodná dáta projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 (2017-2022), ktorých zber prebiehal v 7 európskych krajinách. Celkovo sa štúdie EUROAGEISM ESR7 H2020 zúčastnilo 2 865 v komunite žijúcich seniorov, ktorí boli starší ako 65 rokov. Vyšetrenie týchto seniorov prebiehalo vždy v troch zdravotníckych zariadeniach v danej zemi v rôznych regiónoch, a to v Českej republike, Srbsku, Estónsku, Bulharsku, Chorvátsku, Turecku a Španielsku. Zber dát bol realizovaný v období medzi februárom roku 2019 a decembrom roku 2021. V každej krajine malo byť podľa prepočtov štatistickej sily štúdie vyšetrených približne 450 starších pacientov (3-krát 150 seniorov v každej krajine). Dáta boli získavané z rozhovoru s pacientom (prípadne s ošetrovateľom, pokiaľ bol

prítomný) a niektoré údaje boli doplnené po telefonickom rozhovore s lekárom. Vyšetrenie pacientov bolo uskutočňované dotazníkovou metódou, ktorá je založená na komplexnom geriatrickom vyšetrení. Pacienti boli pri návšteve vyšetřovaní zacvičenými výskumníkmi štúdie.

Všetci seniori so stabilným zdravotným stavom vo veku viac než 65 rokov boli zaradení do štúdie, pokiaľ splňovali zaraďovacie kritériá a nemuseli byť vyradení zo sledovania z dôvodu vyradovacích kritérií. Seniori neboli zaradení do štúdie, pokiaľ u nich prebiehal akútny relaps ochorenia vyžadujúci pohotovostný alebo ambulantný zásah, či v terminálnej fáze ochorenia (pokiaľ ich očakávaná doba prežitia bola menšia ako 12 mesiacov) či v paliatívnej starostlivosti. Súčasne boli do štúdie zaradení len seniori, ktorí netrpeli ťažkým stupňom demencie (odpovedajúc ťažkej demencii a stupni MMSE < 10) a boli vyradení takí taktiež pacienti s ťažkou poruchou sluchu alebo ťažkou poruchou vyjadrovania, u ktorých by nebolo možné zaistiť kvalitný priebeh rozhovoru a dotazníkového vyšetřenia. Zaradenie pacienta do štúdie bolo podmienené podpisom informovaného súhlasu.

Zber dát prebiehal s využitím štruktúrovaného, štandardizovaného dotazníku projektu EUROAGEISM ESR7 H2020, ktorý umožnil komplexné zhodnotenie zdravotného stavu sledovaných seniorov. Všetky informácie boli najskôr uvedené v písomných dotazníkoch a potom zaznamenané elektronicky do excelovskej tabuľky, ktorá bola štatisticky zhodnotená. Vo všetkých dokumentoch boli pacienti uvedení pod anonymným číslom, t.j. nebolo možné ich totožnosť zo záznamu identifikovať. Obsahom dotazníka boli rôzne sociodemografické informácie, informácie o výsledkoch klinických škál pacienta (výpočty kognitívnych a psychiatrických funkcií, stareckej krehkosti, mobility, bolesti apod., ďalej boli sledované aj diagnózy pacienta, prítomné symptómy (v posledných 7 dňoch okrem pádov, u ktorých bola sledovaná častota výskytu za posledný rok), kompletne informácie o užívanom liekovom režime a vybrané laboratórne hodnoty. Polymorbidita bola definovaná ako súčet všetkých identifikovaných chronických diagnóz v počte 6 a viac. Údaje o užívaných liekových režimoch pacientov zahrňovali všetky liečivé prípravky užívané na dennej báze alebo v režime „podľa potreby“ (tzv. PRN – „as per needed“) v posledných 7 dňoch, prípadne aj lieky užívané pravidelne s nižšou frekvenciou (ako napríklad bisfosfonáty 1x za štvrtý roka). Informácie o užívaných liekoch obsahovali názov účinnej látky, ATC kód (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia) podľa „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“, liekovú formu, frekvenciu užívania

počtu jednotiek liekovej formy (napríklad tabliet) počas dňa, sily jednej jednotky liekovej formy a cesty podávania a subjektívne údaje pacienta o adherencii k užívanej medikácii.

Hlavné charakteristiky sledovanej populácie pre túto prácu (ako hlavné sociodemografické a klinické charakteristiky), tak charakteristiky týkajúce sa užitia BZD (hlavne užívanej účinnej látky, jednotlivé a denné dávky, dĺžky terapie, výskytu „deprescribing triggers“ alebo tzv. signály, podľa ktorých by bolo možné rozpoznať pacientov vhodných k využitiu metódy deprescribingu) boli štatisticky hodnotené s pomocou deskriptívnych štatistických metód. Rozdiely v kategorických premenných naprieč skupinami boli porovnávané s využitím chi-kvadrát testu v prípade, že všetky očakávané počty dosahovali najmenej hodnotu 5. V opačnom prípade bol uplatnený Fischerov exaktný test. Prevalencie užitia BZD boli stanovené i ako percentuálne zastúpenie pacientov užívajúcich BZD v sledovaných populáciách. 95% konfidenčný interval bol stanovený s využitím Clopper-Pearsonovej metódy. Úroveň štatistickej významnosti bola nastavená na hodnotu $p < 0.05$ a všetky dáta boli analyzované za pomoci R softvéru verzie 4.1.1.

Tabuľka 2 znázorňuje všetky ATC kódy BZD, ktoré boli pri analýzach medzinárodných dát použité. Jedná sa o všetky známe ATC kódy BZD v databáze WHO centra.

Tabuľka 2 Zoznam analyzovaných ATC kódov BZD v medzinárodnom súbore

| ATC KÓD | ÚČINNÁ LÁTKA | ATC KÓD | ÚČINNÁ LÁTKA |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------|
| <i>BZD ANXIOLYTIKA</i> | | <i>BZD HYPNOTIKA</i> | |
| N05BA01 | Diazepam | N05CD01 | Flurazepam |
| N05BA02 | Chlordiazepoxid | N05CD02 | Nitrazepam |
| N05BA03 | Medazepam | N05CD03 | Flunitrazepam |
| N05BA04 | Oxazepam | N05CD04 | Estazolam |
| N05BA05 | Klorazepát draselný | N05CD05 | Triazolam |
| N05BA06 | Lorazepam | N05CD06 | Lormetazepam |
| N05BA07 | Adinazolam | N05CD07 | Temazepam |
| N05BA08 | Bromazepam | N05CD08 | Midazolam |
| N05BA09 | Klobazam | N05CD09 | Brotizolam |
| N05BA10 | Ketazolam | N05CD10 | Quazepam |
| N05BA11 | Prazepam | N05CD11 | Loprazolam |
| N05BA12 | Alprazolam | N05CD12 | Doxefazepam |
| N05BA13 | Halazepam | N05CD13 | Cinolazepam |
| N05BA14 | Pinazepam | | |

| ATC KÓD | ÚČINNÁ LÁTKA | ATC KÓD | ÚČINNÁ LÁTKA |
|------------------------|---------------------------|----------------------|--------------|
| <i>BZD ANXIOLYTIKA</i> | | <i>BZD HYPNOTIKA</i> | |
| N05BA15 | Kamazepam | | |
| N05BA16 | Nordazepam | | |
| N05BA17 | Fludiazepam | | |
| N05BA18 | Ethyl-loflazepát | | |
| N05BA19 | Etizolam | | |
| N05BA21 | Klotiazepam | | |
| N05BA22 | Kloxazolam | | |
| N05BA23 | Tofisopam | | |
| N05BA56 | Lorazepam v iných formách | | |

4.1.2 Metóda zhodnotenia spektra užívaných benzodiazepínov u užívateľov v jednotlivých krajinách

Pre hodnotenie užitia rôznych BZD v rôznych krajinách boli využité jednoduché prevalenčné analýzy. Súčasne pre sledovanie vhodnosti podávaných jednotlivých a denných dávok, dĺžky terapie a prípadne aj indikačného spektra BZD bola zostavená referenčná tabuľka, do ktorej boli z SmPC a rešerší geriatrických guidelinov a štúdií zapracované údaje týkajúce sa vhodnej indikácie jednotlivých BZD v geriatrickej, doporučované jednotlivé a denné dávky pre geriatrických pacientov, doporučované dávkovacie intervaly podávania a doporučovaná dĺžka užitia v geriatrickej pre jednotlivé indikácie BZD. Základným zdrojom pre tvorbu takejto tabuľky boli údaje z SmPC z viacerých európskych liekových agentúr. Jednalo sa hlavne o liekové databázy Španielska, Belgicka a USA (viď ďalej).

Veľké množstvo údajov zahrňujúcich údaje o geriatrických špecifikách voľby a dávkovania BZD boli čerpané zo španielskej inštitúcie CIMA („*Centro de información de medicamentos*“ – Centrum pre liekové informácie). Jedná sa o voľne dostupnú databázu na webe www.cima.aemps.es. Databáza tejto liekovej agentúry obsahuje SmPC všetkých, v Španielsku registrovaných liečivých prípravkov a každé SmPC obsahuje zvlášť vyhradené údaje pre geriatrických pacientov. Na španielskom trhu je registrované takmer najširšie portfólio BZD v Európe, t.j. z tejto databázy bolo čerpaných najviac údajov, aj pre BZD nedostupné v našich podmienkach. Pokiaľ BZD nebol dohľadateľný v španielskej databáze, využili sme belgickú databázu FAGG („*Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten*“ – Federálna agentúra pre medicínu a liečivé prípravky, voľne dostupná na webe www.fagg-afmps.be). Pokiaľ sa daný benzodiazepín v európskom regióne nepoužíva, nasledovalo

získavanie informácií z americkej databázy www.drugs.com. Takto vytvorená tabuľka následne slúžila k štatistickým účelom, kedy stanovené geriatrické limity boli porovnávané s realitou užitia BZD v dátovom súbore projektu EUROAGEISM ESR7 H2020.

Výsledky analýz, ktoré sledovali, u koľkých pacientov nebolo dodržané doporučené dávkovanie BZD (jednotlivé či denné), kde nebola dodržaná doporučená dĺžka podávania a kde sa spektrum užívaných BZD odchyľovalo od doporučených indikácií apod., boli spracované do výsledkových tabuliek. V týchto súhrnných tabuľkách boli počty (prevalencie) pacientov, u ktorých boli prekročené geriatrické limity, zvýraznené červenou farbou a žltou boli zvýraznené neznáme údaje alebo údaje, ktoré nebolo možné ďalej z iných dôvodov analyzovať (viď vlastné výsledkové tabuľky).

4.1.3 Identifikácia „deprescribing triggers“ BZD v hodnotenom súbore

V dostupných dátach sme individuálne hodnotili komplexné záznamy jednotlivých pacientoch-seniorov, dostupné v databáze projektu EUROAGESIM ESR7 H2020. S ohľadom na využitie metodiky komplexného geriatrického pacienta bolo o každom pacientovi v databáze dostupných vyše 350 údajov (sociodemografických, klinických, funkčných, liekových apod.) Cieľom tejto analýzy bolo identifikovať, koľko oblastí „geriatrickej nevhodnosti alebo potenciálnej geriatrickej nevhodnosti“ je možné v liekovom režime pacientov nájsť, a ktorí chorí by mali byť s vysokou pravdepodobnosťou doporučení k metóde „deprescribingu“. Z tohto sledovania boli vylúčené záznamy pacientov, ktorí užívali liekový režim len „podľa potreby“ (PRN) s n=87), alebo liekový režim nebol známy (n=43), a tiež pacienti, u ktorých boli BZD indikované pre iné problémy než pre nespavosť, anxiétu a depresiu (napríklad užitie BZD u epilepsie). Do súhrnných podkladových tabuliek hodnotenia pripravených k analýzam bolo zaznamenané, v akých oblastiach pri podrobnom posúdení liekového režimu a klinického stavu pacienta bola nájdená chyba v geriatrickom podávaní BZD. Tieto hodnotiace tabuľky uvádzali tzv. „*deprescribing triggers*“, t.j. oblasti, v ktorých by bolo vhodné s ohľadom na nevhodné užívanie liečiva (riziková geriatrická dávka, dĺžku podávania, kombináciu s inými liekmi a apod.) pristúpiť k redukcii liekovej záťaže. Celková hodnotiacia tabuľka pre uskutočnenie štatistických analýz obsahovala 18 stĺpcov – identifikačné číslo pacienta v štúdiu, vek, pohlavie, ATC kód BZD, názov liečiva (BZD) a jednotlivé „*deprescribing triggers*“, z ktorých boli do tabuľky zaznamenané nasledujúce oblasti:

- 1) či bola prekročená individuálna a denná doporučená geriatrická dávka,
- 2) či bol BZD podávaný v nevhodnej indikácii (naše údaje v tejto oblasti boli limitované skutočnosťou, že sa v našich údajoch jednalo len o zoznam diagnóz, nie jasne preverenú indikáciu, ktorú lekár zvolil),
- 3) či sa vyskytli nežiadúce symptómy, ktoré by mohli súvisieť s vyššou plazmatickou hladinou alebo vyšším účinkom BZD (potenciálne nežiadúce účinky BZD),
- 4) či je BZD podávaný u pacientov s recentnými pádmi v osobnej anamnéze (aspoň jeden pád v poslednom roku),
- 5) či je BZD podávaný s inými liečivami, ktoré môžu zvyšovať jeho rizikovosť (v dôsledku farmakokinetických alebo farmakodynamických interakcií), oddelene boli zaznamenávané „duplicity“ BZD.

Oblasť potenciálnych liekových interakcií bola spracovaná na podklade databázy Medscape Interaction checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>). V práci s touto databázou sme sa stretli so 4 typmi liekových interakcií, a to „*Minor*“ čiže klinicky málo významná interakcie, „*Serious – Use Alternative*“ – klinicky významná a závažná (v prípade takejto interakcií je vhodné nájsť alternatívu). V hodnotiacej tabuľke sme zaznamenávali i „*Duplicity*“ – duplicitné podávanie 2 a viac BZD a klinické situácie „*Monitor closely*“, t.j. interakcie, ktoré vyžadujú častejšie sledovanie pacienta. U potenciálnych nežiadúcich účinkov sme hodnotili súčasne prítomnosť klinických symptómov, ktoré sa u pacientov vyskytli v posledných 7 dňoch a ktoré mohli potenciálne súvisieť s užitím BZD. Tieto „*deprescribing triggers*“ boli pripravené k analýze na podklade britskej učebnice „*Clinical pharmacy and therapeutics*“, šieste vydanie z roku 2019 od autorky Cate Whittlesea (27). V súvislosti s užitím BZD boli sledované klinické stavy spojené s motaním hlavy, so závratami, orthostatickou hypotenziou, kognitívnymi dysfunkciami a pádmi. Závažnosť pacienta pri užití BZD zo strany výskytu pádov bola zaznamenávaná aj s ohľadom na častosť výskytu pádov – pri frekvencií 1x mesačne a menej bol pacient označený stupňom závažnosti 0, pri pádoch najmenej dvakrát do mesiace značíme číslom 1 a pri výskyte niekoľkokrát do týždňa číslom 2. Výsledkom zistenia všetkých parametrov bola zdrojová tabuľka, ktorá obsahuje hodnoty 0 a 1 vo väčšine kategórií, v prípade frekvencie pádov hodnoty 0-2.

Záznamová tabuľka bola vyhodnotená s pomocou deskriptívnej štatistiky a sledovali sme absolútne a relatívne zastúpenie jednotlivých javov „*deprescribing triggers*“, pre príslušné molekuly BZD (denominátory pre hodnotenie prevalencií jednotlivých účinných látok, t.j. počty užívateľov jednotlivých BZD v celkovom súbore boli nasledujúce: n=26 klonazepam, n=120 diazepam, n=19 oxazepam, n=71 lorazepam, n=98 bromazepam, n=103 alprazolam, n=13 nitrazepam a n=17 lormetazepam). Prevalenciu užívania pre jednotlivé BZD sme vyjadrili vo vzťahu i k celkovému denominátoru, ktorý predstavoval celkový súbor všetkých užívateľov BZD (n=426).

4.1.4 Hodnotenie závažnosti pacienta podľa „*deprescribing triggers*“ pre proces „*deprescribingu*“

V závere výskumných prác sme vytvorili primárnu verziu hodnotiaceho protokolu, ktorá by sa v budúcnu mohla využívať ako protokol pre stanovenie miery rizikovosti pacienta pre proces „*deprescribingu*“. Nakoľko rozhodovanie o významnosti faktorov vo vytváranom protokole je zatiaľ teoretické, jeho klinické a výskumné overenie a využitie bude vyžadovať ďalšie výskumné práce (napríklad testovanie skórovania jednotlivých bodov a snahu o vytvorenie skutočnej klinickej škály hodnotenia).

Vytvorený prvotný protokol, ktorý bol použitý v tejto diplomovej práci, predstavuje bodovací systém, v ktorom sú body priradované na základe prítomnosti faktorov, rozdelených do skupín podľa „*deprescribing triggers*“. Za každú problematickú oblasť v osobnej anamnéze týkajúcej sa neracionálneho užívania BZD je pacientovi pridelený jeden „záťažový“ bod. Pokiaľ sa jedná o závažnejší nález, bodovací systém doporučuje prideliť pacientovi viac záťažových bodov (napríklad klinicky málo významné liekové interakcie = 1 bod, klinicky veľmi významné liekové interakcie = 2 body). Špecifickú jednotku hodnotenia predstavujú pády, u ktorých je priradovanie bodov závislé na ich frekvenciách (pády niekoľkokrát týždenne = 2 body, pády aspoň 2x mesačne = 1 bod, pády menej 1x mesačne a menej = 0 bodov). Účelom tejto bodovacej škály je stanovenie rizika pacienta k procesu „*deprescribingu*“, t.j. ako veľmi problematická je súčasná farmakoterapia BZD. Náhľad hodnotiaceho protokolu uvádzame pod textom.

Celkové rozdelenie pacientov do kategórií podľa rizikovosti (miery neracionality liekovej preskripcie BZD) musí byť predmetom ďalšieho klinického a výskumného hodnotenia, ako bolo uvedené vyššie. Nakoľko stanovovanie týchto skórovacích modelov nie je cieľom tejto

diplomové práce, pracovne sme pre účely našich analýz rozdelili pacientov do nasledujúcich kategórií rizík (podľa miery celkovej neracionality liekového režimu pri podávaní BZD), a to:

- Kategória I: 0 - 2 bodov – mierne riziko u pacienta pre proces „deprescribingu“;
- Kategória II: 3 - 4 bodov – stredne vysoké riziko pacienta pre proces „deprescribingu“;
- Kategória III: 5 - 19 bodov – vysoké riziko pacienta pre proces „deprescribingu“.

Tabuľka 3 Hodnotiaci protokol oblasti „deprescribing triggers“ (hodnotenie miery neracionality predpisovania BZD) u jedného pacienta

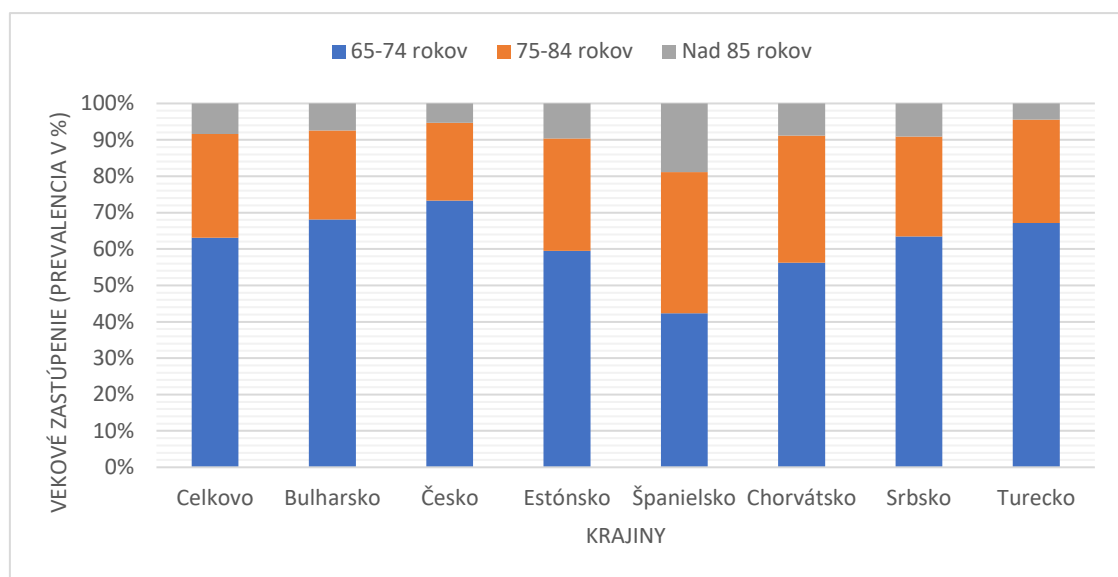
| HODNOTIACI PROTOKOL | | |
|---|-----|-----|
| TRIGGERS | ÁNO | NIE |
| DÁVKOVANIE | | |
| Je prekročená maximálna geriatrická jednotlivá dávka? | 1 b | 0 b |
| Je prekročená maximálna geriatrická denná dávka? | 1 b | 0 b |
| Je prekročená doporučená doba užívania? | 1 b | 0 b |
| INDIKAČNÉ OKNO | | |
| Chýba vhodná indikácia? | 1 b | 0 b |
| LIEKOVÉ INTERAKCIE | | |
| Je klinicky menej významná? | 1 b | 0 b |
| Je klinicky závažná? | 2 b | 0 b |
| Je potreba pacienta monitorovať? | 1 b | 0 b |
| Nachádza sa vo farmakologickej anamnéze duplicita BZD? | 2 b | 0 b |
| POTENCIÁLNE NEŽIADÚCE ÚČINKY (nežiadúce účinky potenciálne spojované s užitím BZD alebo zhoršované BZD) | | |
| Vyskytuje sa motanie hlavy? | 1 b | 0 b |
| Vyskytujú sa závrate? | 1 b | 0 b |
| Je prítomná kognitívna dysfunkcia? | 1 b | 0 b |
| Vyskytuje sa orthostáza? | 1 b | 0 b |
| Vyskytuje sa sedácia? | 1 b | 0 b |
| VÝSKYT PÁDOV | | |
| Vyskytol sa u pacienta pád v poslednom roku | 1b | 0b |
| Vyskytujú sa pády niekoľkokrát v týždni? | 2 b | ___ |
| Vyskytujú sa pády aspoň 2x/mesiac? | 1 b | ___ |
| Vyskytujú sa pády 1x mesačne alebo menej? | 0 b | ___ |

4.2 Výsledky

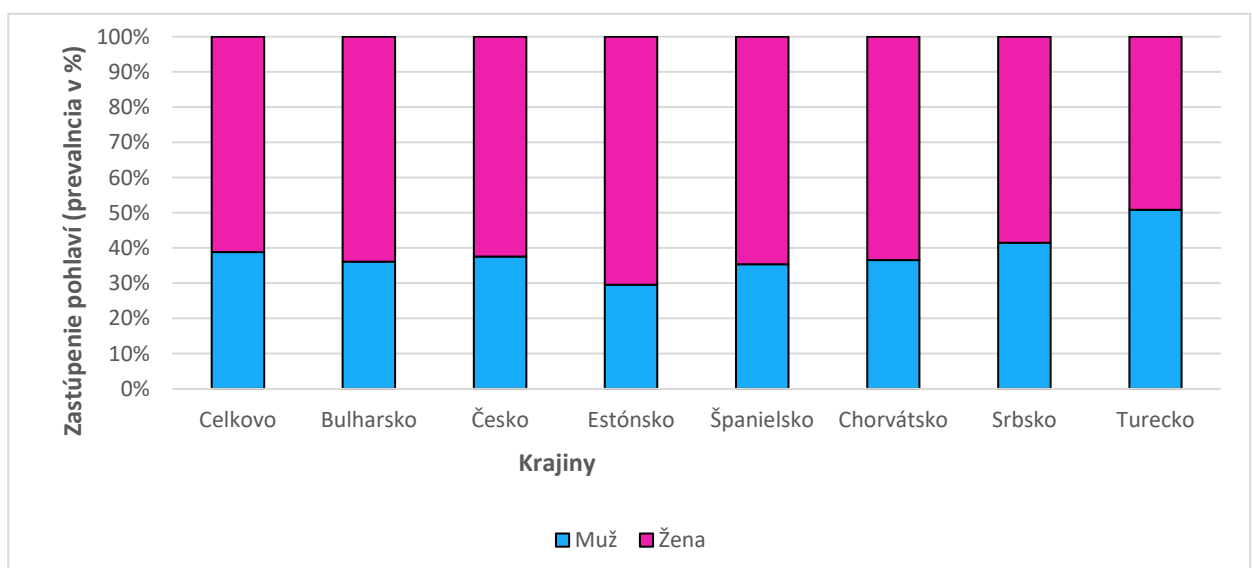
4.2.1 Základné charakteristiky sledovaného súboru

Celkový počet pacientov daného európskeho súboru činil 2865 jedincov – jednalo sa o pacientov z krajín ako Bulharsko, Česká republika, Estónsko, Španielsko, Chorvátsko, Srbsko a Turecko. Najväčšie množstvo pacientov bolo vo veku od 65 do 74 rokov (n=2865, 63,1%). Zastúpenie vekových kategórií v jednotlivých súboroch krajín účastniacich sa štúdie EUROAGEISM je uvedené v grafe 1.

Graf 1 Zastúpenie hlavných vekových kategórií v sledovanom súbore v jednotlivých krajinách



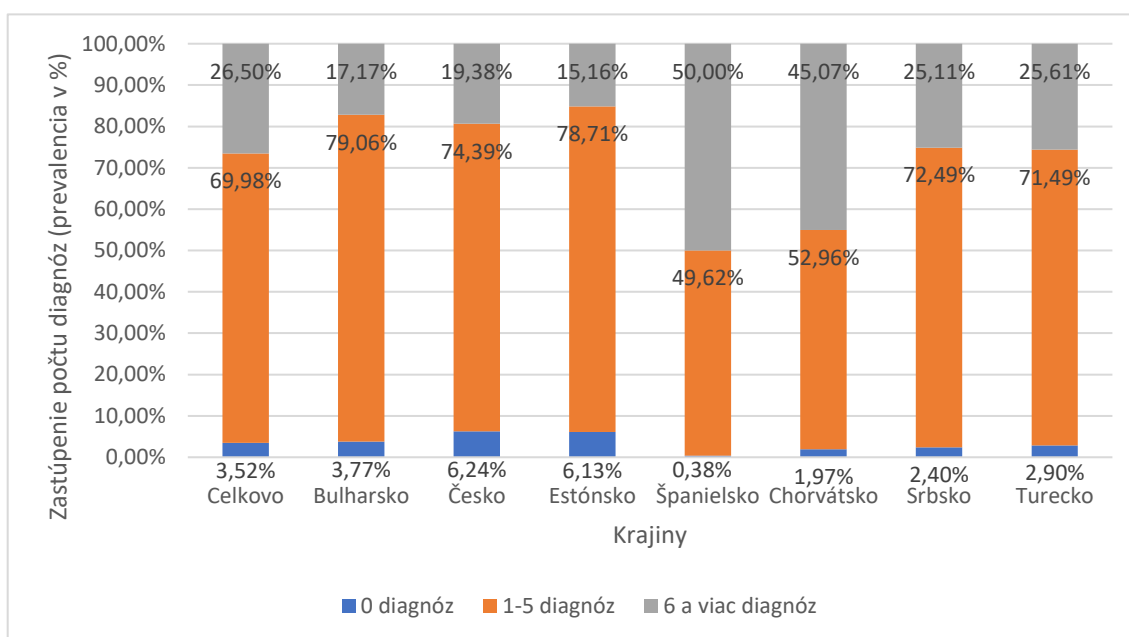
Graf 2 Prevalencia mužov a žien v sledovanom súbore v jednotlivých krajinách



V sledovanom medzinárodnom súbore pri hodnotení mužov a žien prevažoval počet žien, čo odpovedá aj klinickému zloženiu populácie pacientov v seniorských štúdiách, nakoľko ženy majú väčšiu dĺžku dožitia v porovnaní s mužmi. Súbor tvorili v 61,2% (n=2865) ženy a 38,8% (n=2865) muži. V jednotlivých krajinách bol tento trend rovnaký, s výnimkou Turecka, kde bolo zastúpenie oboch pohlaví takmer 1:1. Zastúpenie žien a mužov v sledovanom súbore v jednotlivých krajinách uvádza graf 2.

U viac než 26,50 % (n=2865) pacientov bolo zaznamenaných 6 a viac diagnóz. Hoci v krajinách ako Chorvátsko či dokonca Španielsko bol počet pacientov polymorbídnych (6 a viac diagnóz) stanovený až na 45,07% (n=391) a 50,0% (n=260). V porovnaní s ostatnými krajinami sa v českom súbore nachádzalo 19,38% (n=450) polymorbídnych pacientov. Najnižší počet pacientov s počtom diagnóz presahujúcim hodnotu 6 bol zistených v Bulharsku (17,17%, n=460).

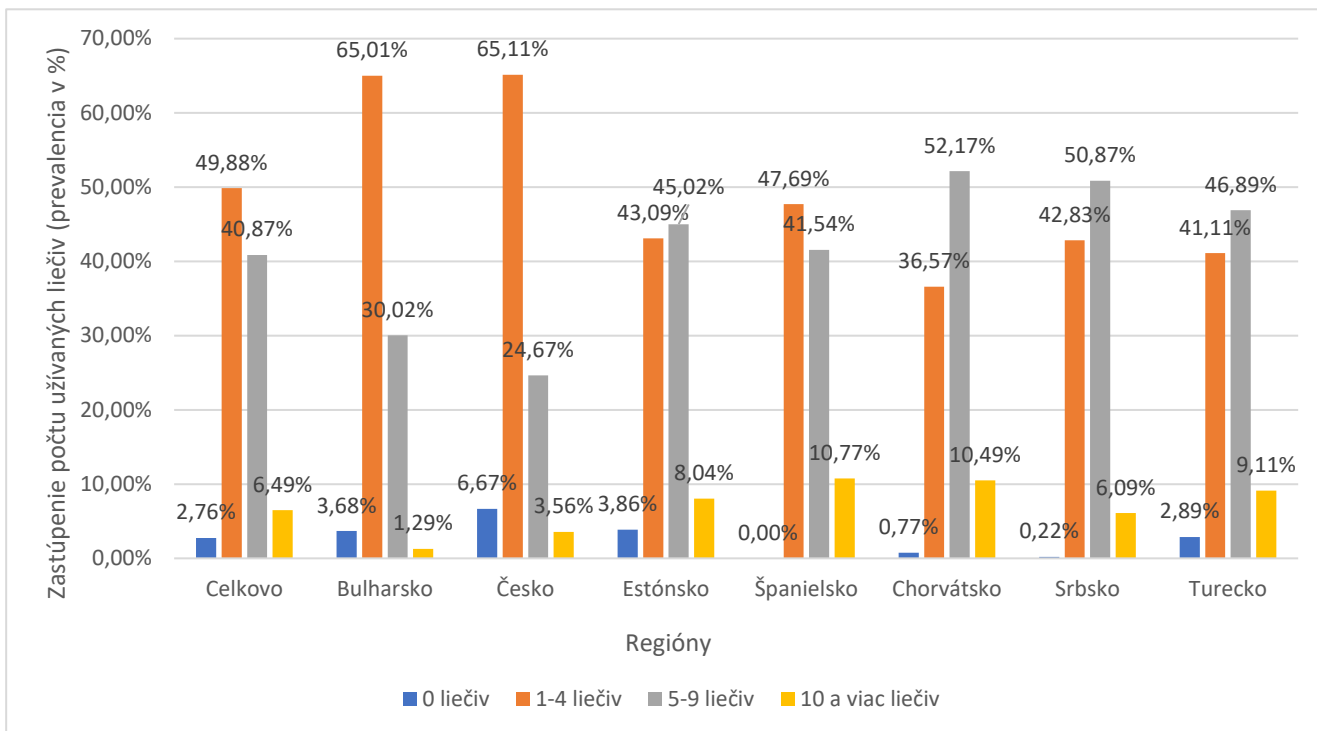
Graf 3 Prevalencia seniorov s ohľadom na ich morbiditu (v sledovanom súbore, podľa jednotlivých krajín)



Ďalšia charakteristika, ktorá bola sledovaná, je počet užívaných liečiv. Graf 4 zobrazuje rozloženie pacientov podľa počtu užívaných liečiv. Vyplýva z neho, že počet pacientov v seniorskom veku, ktorí sa neliečili farmakologicky, bol v európskom súbore veľmi obmedzený, v Španielsku prakticky nulový. Priemerný počet užívaných liečiv bol stanovený na hodnotu 4,7

(+/- 3.0). V prípade 1357 pacientov (47,36%) bolo možné hovoriť o polypragmázii (užitie 5 a viac liečiv).

Graf 4 Zastúpenie pacientov podľa počtu užívaných liečiv v sledovanom súbore



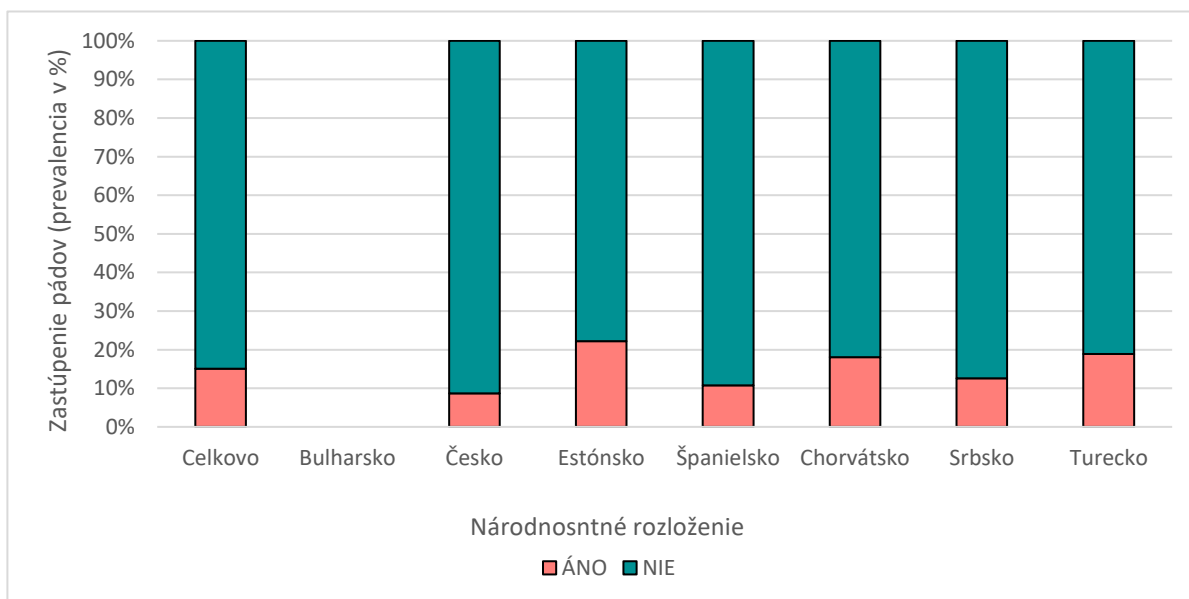
Hodnotili sme aj prevalenciu hlavných diagnóz dostupných v elektronickej databáze, ktoré mohli byť spojené s podávaním BZD v nami sledovanom súbore. Jednalo sa o klinicky významnú depresiu, ktorou trpelo v nami sledovanom súbore seniorov 9,2% (n=2865) pacientov - nižšie prevalence boli zaznamenané vo väčšine krajín v čele s Estónskom s hodnotou 5,8% (n=311), veľmi vysoké najmä v Španielsku (19,2%; n=260). Obdobné výsledky sme získali v prípade sledovania úzkostných porúch, kde v celkovom súbore trpelo týmito poruchami 8,3% seniorov (n=2865) a najvyššia prevalencia bola opäť v Španielsku (18,8%, n=260) a najnižšia v Chorvátsku (18,8%, n=391). Zo sledovaných psychiatrických problémov insomnie predstavovali najčastejší psychiatrický problém v hodnotenej populácii seniorov. Najvyššia prevalencia bola opätovne pozorovaná v Španielsku (50,4%; n=260), ďalej v Chorvátsku, na treťom mieste v Srbsku, a na štvrtom mieste i v Českej republike (17,6%, n=450). Demencia sa vyskytovala v sledovanom súbore s významne nižšou prevalenciou, v celkovom súbore sa jednalo o 2,3% pacientov (n=2797), prvá a druhá najvyššia prevalencia v jednotlivých krajinách bola dokumentovaná v Srbsku (5,9%, n=460) a Chorvátsku (3,1%, n=391).

Tabuľka 4 Prevalencia najčastejších diagnóz, na ktoré bývajú BZD indikované

| Diagnóza | (Ne)prítomnosť | Celkovo | Bulharsko | Česko | Estónsko | Španielsko | Chorvátsko | Srbsko | Turecko |
|------------------|----------------|---------|-----------|-------|----------|------------|------------|--------|---------|
| Demencia | nie | 97.7% | 97.8% | 99.1% | 99.7% | 99.6% | 96.9% | 94.1% | 98.0% |
| | áno | 2.3% | 2.2% | 0.9% | 0.3% | 0.4% | 3.1% | 5.9% | 2.0% |
| Depresia | nie | 90.8% | 92.4% | 92.7% | 94.2% | 80.8% | 90.5% | 91.1% | 90.7% |
| | áno | 9.2% | 7.6% | 7.3% | 5.8% | 19.2% | 9.5% | 8.9% | 9.3% |
| Úzkostné poruchy | nie | 91.7% | 95.9% | 94.9% | 97.4% | 81.2% | 81.2% | 93.7% | 92.4% |
| | áno | 8.3% | 4.1% | 5.1% | 2.6% | 18.8% | 18.8% | 6.3% | 7.6% |
| Insomnie | nie | 80.5% | 95.2% | 82.4% | 88.4% | 49.6% | 66.5% | 75.7% | 90.4% |
| | áno | 19.5% | 4.8% | 17.6% | 11.6% | 50.4% | 33.5% | 24.3% | 9.6% |
| Panické poruchy | nie | 98.9% | 98.3% | 99.8% | 100.0% | 97.3% | 99.7% | 98.9% | 98.0% |
| | áno | 1.1% | 1.7% | 0.2% | 0.0% | 2.7% | 0.3% | 1.1% | 2.0% |

V súbore vybraných pacientov sa ďalej sledovala história pádov (výskyt aspoň 1 pádu v poslednom roku). V poslednom roku sa vyskytoval minimálne jeden pád u 15,1% (n=2865) seniorov, pričom najnižšie prevalence pádov boli zaznamenané v súbore Českej republiky (8,7%, n=450) a najvyšší v súbore seniorov vyšetrených v Estónsku (22,2%, n=260). Uvedený graf 5 nezaznamenáva údaje v Bulharsku, nakoľko sa tam tieto údaje nesledovali.

Graf 5 Prevalencia výskytu pádov (aspoň 1 pád v poslednom roku) v sledovanom súbore podľa krajín

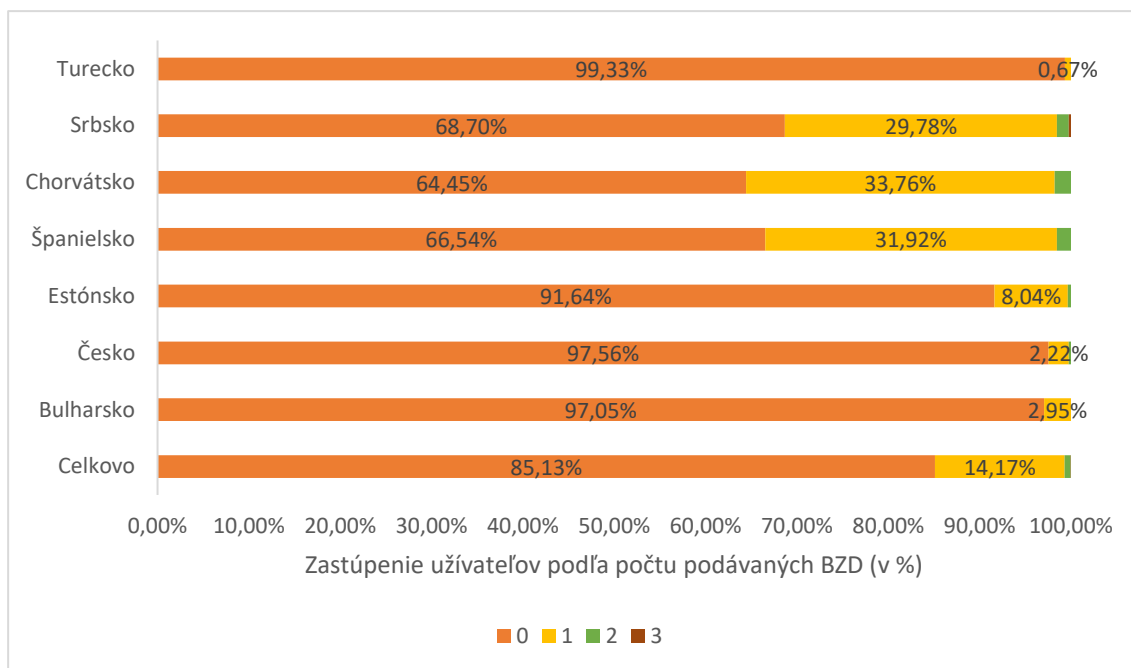


4.2.2 Prevalencia užívania BZD v sledovanom súbore

Dôležitým sledovaným parametrom bol počet užívaných benzodiazepínov u pozorovanej vzorky seniorov. Z celkovej študovanej populácie až 426 pacientov (tvoriac 14,9%) užívalo aspoň jeden benzodiazepín. 20 pacientov užívalo dokonca viac ako jeden benzodiazepín,

ktorí reprezentovali 0,7% celkového súboru. Najvyššie percento užívateľov 2 a viac BZD bolo dokumentované v Španielsku (1,5%; n=260), Chorvátsku (1,8%; n=391) a Srbsku (1,5%, n=460). Čo sa týka užívania aspoň 1 BZD medzi sledovanými krajinami bola najväčšia prevalencia užívateľov BZD popísaná v Chorvátsku, na druhom mieste v Španielsku a na treťom v Srbsku. Medzi krajiny s nízkou prevalenciou užívania BZD patrilo Turecko, kde len 0,7% (n=450) pacientov užívalo BZD.

Graf 6 Zastúpenie počtu užívateľov BZD v sledovanom súbore podľa krajín



4.2.3 Prevalencia užívania jednotlivých BZD naprieč krajinami

K medzi najčastejšie predpísaným benzodiazepínom v sledovaných európskych krajinách patrili diazepam, alprazolam, bromazepam a lorazepam.

Tabuľka 5 Prevalencia užívania jednotlivých BZD v jednotlivých krajinách

| Účinná látka | Celkom (n=2865) | Bulharsko (n=543) | Česko (n=450) | Estónsko (n=311) | Španielsko (n=260) | Chorvátsko (n=391) | Srbsko (n=460) | Turecko (n=450) |
|-----------------|-----------------|-------------------|---------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Alprazolam | 3,5% | 0,9% | 1,1% | 2,6% | 4,6% | 13,6% | 3,5% | 0,4% |
| Bromazepam | 3,4% | 1,5% | 0,7% | 1,0% | 0,8% | 0,3% | 17,4% | |
| Brotizolam | 0,0% | | | | 0,4% | | | |
| Cinolazepam | 0,1% | 0,4% | | | | | | |
| Klobazam | 0,1% | | | | 0,4% | | 0,2% | |
| Diazepam | 4,2% | 0,2% | 0,2% | 5,1% | 4,2% | 15,3% | 6,5% | |
| Flurazepam | 0,0% | | | | 0,4% | | | |
| Chlordiazepoxid | 0,0% | | 0,2% | | | | | |
| Lorazepam | 2,5% | | | | 16,5% | 1,3% | 4,8% | 0,2% |
| Lormetazepam | 0,6% | | | | 6,5% | | | |
| Midazolam | 0,0% | | | | 0,4% | | | |
| Nitrazepam | 0,5% | | | | | 2,6% | 0,7% | |
| Oxazepam | 0,7% | | 0,4% | | | 4,3% | | |

Z 426 užívateľov BZD bol diazepam predpísaný v 26,6% prípadoch, alprazolam u 22,6% seniorov, bromazepam u 21,7% a lorazepam u 15,9% starších pacientov užívajúcich BZD. Tabuľka 5 uvádza najčastejšie predpisované BZD v sledovanom súbore. V porovnaní krajín juhovýchodnej Európy bola situácia v Španielsku odlišná. V tejto krajine bol najpoužívanější BZD lorazepam, potom lormetazepam, alprazolam a diazepam. Medzi krajiny s veľmi vysokou mierou preskripcie diazepam a alprazolam sa radilo aj Estónsko. Až 62% estónskych seniorov užívalo diazepam a 31% z nich alprazolam. Avšak v porovnaní s inými krajinami je zrejmé, že v Estónsku bol počet preskripcií benzodiazepínov celkovo nižší ako v ostatných krajinách. Problematické je však veľmi časté užitie diazepamu.

Variabilita v rozdieloch používaných molekúl BZD v rôznych krajinách je značne ovplyvnená i oblasťou vplyvu farmaceutických firiem v rámci farmaceutického trhu, odlišnosťami v preskripčných zvykoch, v prístupoch jednotlivých zdravotníckych systémov (nastavenie úhrad, preskripčných limitov apod.). Veľký dopad môžu mať v prípade BZD i sociálne, kultúrne, ekonomické a behaviorálne faktory.

4.2.4 Racionalita užitia BZD v starobe z pohľadu dávky, frekvencie a dĺžky užívania

Hodnotiace tabuľky nižšie uvádzajú, ako v rôznych schémach (jednotlivá dávka, denná dávka, dĺžka podávania) boli užívané jednotlivé BZD v sledovanom súbore pacientov. V tejto časti kapitoly „Výsledky“ uvádzame hodnotiace tabuľky len pre 3 najčastejšie predpisované BZD v celkovom súbore. Ostatné hodnotiace tabuľky číslo 15 až 20 sú prezentované v prílohách.

Jeden z najčastejších predpisovaných BZD z kategórie dlhodobopôsobiacich BZD bol diazepam, s negeriatricky nastavenou liečbou u 119 pacientov (27,9%). U 75,7% pacientov bola prekročená doporučená dĺžka užívania a u 22,7% boli údaje o dĺžke užívania nedostupné. Len u 1,6% pacientov sa jednalo o dobu užívania v doporučených medziach. U 42,8% pacientov prekročila dĺžka užívania obdobie 5 rokov, 27,6% pacientov užívali diazepam 1-5 rokov, u zvyšných 5,1% sa jednalo o dobu od 6 týždňov do jedného roka. Jednotlivá dávka bola stanovená správne na základe doporučení u 80,7% pacientov, avšak u celkovej dennej dávky sa v liekových režimoch pacientov často objavovalo doporučenie „užívať podľa potreby“. Až u 58,0% pacientov nebolo možné stanoviť celkovú dennú dávku diazepam. Maximálna jednotlivá dávka diazepam bola dvojnásobne vyššia u 17,6% jednotlivcov, trojnásobne u 0,8% a takmer štvornásobne u 0,8% pacienta.

Tabuľka 6 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu iracionality užitia diazepamu u seniorov v negeriatrických dávkách alebo negeriatrických dĺžkách podávania

| N05BA01 – Diazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 2 | NA | >=260 | 4 | 3,4% |
| 2 | NA | NA | 3 | 2,5% |
| 2 | PRN | >=260 | 2 | 1,7% |
| 2 | PRN | [52-260) | 2 | 1,7% |
| 2 | PRN | NA | 4 | 3,4% |
| 2,5 | 5 | [52-260) | 1 | 0,8% |
| 2,5 | 7,5 | [52-260) | 1 | 0,8% |
| 2,5 | PRN | >=260 | 1 | 0,8% |
| 5 | 10 | >=260 | 2 | 1,7% |
| 5 | 10 | [52-260) | 3 | 2,5% |
| 5 | 15 | [52-260) | 1 | 0,8% |
| 5 | 5 | >=260 | 14 | 11,8% |
| 5 | 5 | [12-52) | 4 | 3,4% |
| 5 | 5 | [52-260) | 7 | 5,9% |
| 5 | 5 | [8-12) | 2 | 1,7% |
| 5 | NA | >=260 | 8 | 6,7% |
| 5 | NA | [52-260) | 7 | 5,9% |
| 5 | NA | NA | 6 | 5,0% |
| 5 | PRN | >=260 | 9 | 7,6% |
| 5 | PRN | [52-260) | 5 | 4,2% |
| 5 | PRN | NA | 10 | 8,4% |
| 10 | 10 | >=260 | 6 | 5,0% |
| 10 | 10 | [1-2) | 1 | 0,8% |
| 10 | 10 | [52-260) | 3 | 2,5% |
| 10 | 10 | NA | 2 | 1,7% |
| 10 | 20 | [4-5) | 1 | 0,8% |
| 10 | NA | >=260 | 2 | 1,7% |
| 10 | NA | [52-260) | 2 | 1,7% |
| 10 | PRN | >=260 | 1 | 0,8% |
| 10 | PRN | [52-260) | 1 | 0,8% |
| 10 | PRN | NA | 2 | 1,7% |
| 15 | 15 | >=260 | 1 | 0,8% |
| 19 | 19 | >=260 | 1 | 0,8% |
| Celkom | | | 119 | 100,0% |

Alprazolam užívalo v negeriatricky nastavených liekových režimoch 101 seniorov (23,7%). U vyše polovice pacientov nebolo možné stanoviť celkovú dennú dávku a v doporučených limitoch ju malo nastavenú 36,8% pacientov. U 7,0 % pacientov bolo možné stanoviť, že užívajú vyššiu dennú dávku nad doporučenú. Jednotlivá dávka alprazolamu sa

pohybovala až u 70,4% pacientov nad doporučeným geriatrickým limitom, iba u jedného pacienta bola dĺžka liečby v štandardných medziach, avšak práve jednotlivá dávka bola u tohto pacienta dvojnásobne vyššia ako maximálny doporučený limit. Údaje k racionalite dávkovania a dĺžke podávania alprazolamu sú obsiahnuté v nasledujúcej tabuľke číslo 7.

Tabuľka 7 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užitia alprazolamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N05BA12 – Alprazolam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 0,0625 | 0,0625 | [12-52) | 1 | 1,0% |
| 0,25 | 0,25 | >=260 | 4 | 4,0% |
| 0,25 | 0,25 | [52-260) | 5 | 5,0% |
| 0,25 | 0,25 | NA | 1 | 1,0% |
| 0,25 | 0,5 | [52-260) | 2 | 2,0% |
| 0,25 | 0,5 | NA | 2 | 2,0% |
| 0,25 | NA | >=260 | 5 | 5,0% |
| 0,25 | NA | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 0,25 | PRN | >=260 | 3 | 3,0% |
| 0,25 | PRN | [52-260) | 3 | 3,0% |
| 0,25 | PRN | NA | 1 | 1,0% |
| 0,25 | 0,25 | [4-5) | 1 | 1,0% |
| 0,25 | 0,25 | NA | 1 | 1,0% |
| 0,5 | 0,5 | >=260 | 9 | 8,9% |
| 0,5 | 0,5 | [12-52) | 3 | 3,0% |
| 0,5 | 0,5 | [52-260) | 6 | 5,9% |
| 0,5 | 0,5 | NA | 2 | 2,0% |
| 0,5 | 1,5 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 0,5 | 1,5 | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 0,5 | NA | >=260 | 8 | 7,9% |
| 0,5 | NA | [52-260) | 7 | 6,9% |
| 0,5 | NA | NA | 4 | 4,0% |
| 0,5 | PRN | >=260 | 6 | 5,9% |
| 0,5 | PRN | [52-260) | 5 | 5,0% |
| 0,5 | PRN | [8-12) | 1 | 1,0% |
| 0,5 | PRN | NA | 6 | 5,9% |
| 1 | 1 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 1 | 1 | [52-260) | 3 | 3,0% |
| 1 | 2 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 1 | NA | >=260 | 2 | 2,0% |
| 1 | NA | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 1 | NA | NA | 2 | 2,0% |
| 1,25 | NA | >=260 | 1 | 1,0% |
| 2 | NA | [52-260) | 1 | 1,0% |
| Celkom | | | 101 | 100,0% |

U užívateľov bromazepamu bola doporučená doba podávania prekročená u 91,6% užívateľov, u zvyšných pacientov nebola doba užívania vôbec známa. V rámci jednotlivých dávok nebola prekročená doporučená hranica 1,5 mg u 21,5% pacientov (t.j. viac ako tri štvrtiny pacientov užívalo vyššiu než geriatrickú dávku). 12,3% pacientov užívalo toto liečivo „podľa potreby“, u jedného pacienta boli údaje nedostupné. Najčastejšie užívali pacienti jednotlivú a celkovú dávku 3 mg po dobu viac ako 5 rokov. Hoci u 55,7% pacientov bola jednotlivá dávka prekročená nad doporučený geriatrický limit, celková denná dávka bola nastavená správne podľa doporučení.

Tabuľka 8 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užitia bromazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach alebo negeriatrickej dĺžke podávania

| N05BA08 – Bromazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 1,5 | 1,5 | >=260 | 7 | 7,2% |
| 1,5 | 1,5 | [12-52) | 1 | 1,0% |
| 1,5 | 1,5 | [52-260) | 5 | 5,2% |
| 1,5 | 1,5 | [8-12) | 1 | 1,0% |
| 1,5 | NA | NA | 1 | 1,0% |
| 1,5 | 1,5 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 1,5 | 1,5 | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 1,5 | 1,5 | NA | 1 | 1,0% |
| 1,5 | 3 | [52-260) | 2 | 2,1% |
| 1,5 | 3 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 2 | 2 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 2,25 | 2,25 | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 3 | 3 | >=260 | 30 | 31,0% |
| 3 | 3 | [52-260) | 24 | 24,7% |
| 3 | 3 | NA | 2 | 2,1% |
| 3 | 4,5 | [12-52) | 1 | 1,0% |
| 3 | 6 | >=260 | 2 | 2,1% |
| 3 | 6 | [52-260) | 1 | 1,0% |
| 3 | 9 | >=260 | 1 | 1,0% |
| 3 | PRN | >=260 | 7 | 7,2% |
| 3 | PRN | [52-260) | 2 | 2,1% |
| 3 | PRN | [8-12) | 1 | 1,0% |
| 3 | PRN | NA | 1 | 1,0% |
| 6 | PRN | [52-260) | 1 | 1,0% |
| NA | NA | NA | 1 | 1,0% |
| Celkom | | | 97 | 100,0% |

V prípade klonazepamu bolo zaznamenaných 25 pacientov (5,9%), u ktorých došlo k porušeniu doporučených guidelinov. U všetkých pacientov, kde bola dĺžka užívania známa, bolo zistené príliš dlhé podávanie klonazepamu. Až 40% pacientov užívalo klonazepam dlhšie ako 5 rokov, 28% pacientov ho užívalo v rozmedzí jedného až piatich rokov, 8% v období do jedného roka. Jednotlivé dávky klonazepamu boli nastavená len u 28% pacientov správne (u 12% bola maximálna doporučená jednotlivá dávka prekročená dvojnásobne, u 44% až štvornásobne a u 4% päťnásobne). Len u 4% bolo zaznamenané prekročenie maximálnej doporučenej dennej dávky.

V sledovanom súbore 19 pacientov užívalo oxazepam (4,5%). U 79,2% došlo opätovne k prekročeniu doporučenej dĺžky liečby, u zvyšnej časti pacientov boli údaje neznáme. Väčšina pacientov užívala oxazepam podľa potreby, t.j. nebolo možné presne zistiť denné dávky. Z hodnotení vyplývalo, že problémom užívania oxazepamu v sledovanom európskom súbore nie je pravdepodobne ani tak dávka, ako skôr príliš dlhá dĺžka užívania.

Počet seniorov užívajúcich lorazepam bolo 71 seniorov (16,7%). U 75,9% boli podávané správne geriatrické dávky. Celkové denné dávky zodpovedali takmer u všetkých pacientov doporučeným limitom (okrem dvoch pacientov s neznámym denným liekovým režimom a troch pacientov s režimom „podľa potreby“). Počet pacientov užívajúcich lorazepam dlhšie ako 5 rokov tvorilo 44,9%, 47,8% užívalo BZD 1-5 rokov a len 2,8% v období od 12 týždňov až jedného roka (u 4,2% pacientov nebolo možné identifikovať, ako dlho prípravky užívajú).

Lormetazepam, benzodiazepín veľmi populárny v Španielsku, bol užívaný u 17 pacientov (4,0%). U všetkých pacientov bol tento benzodiazepín nastavený nevhodne v geriatrickej terapii a jednotlivé, či denné dávky boli prekročené, ako aj doba užívania.

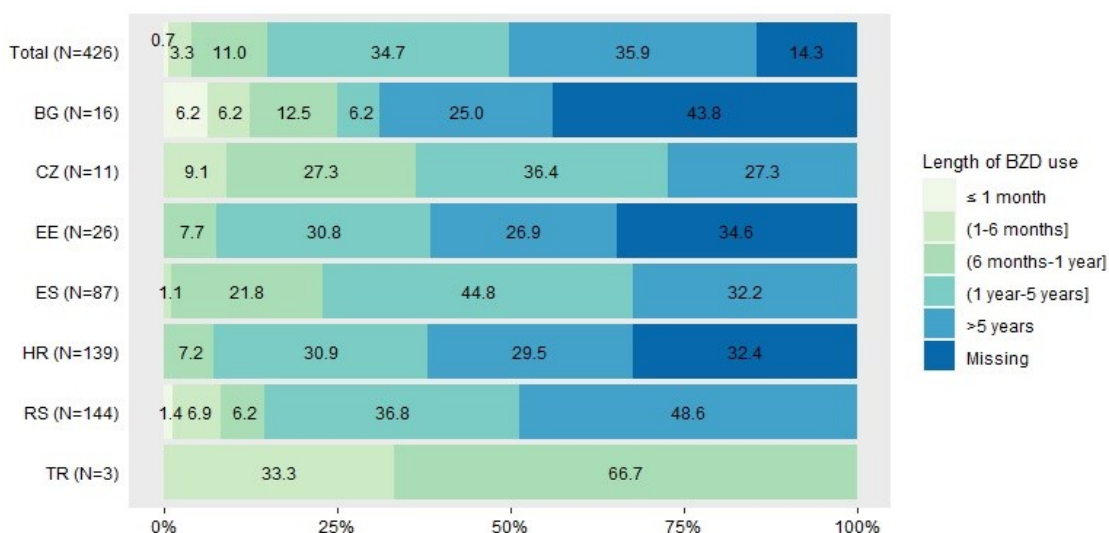
V prípade užívateľov nitrazepamu bola situácia veľmi obdobná ako u užívateľov oxazepamu. 13 pacientov (3,0%) užívalo dávky v rámci doporučeného geriatrického dávkovania. Celkové denné dávkovanie nebolo možné hodnotiť, nakoľko pacienti užívali toto liečivo spravidla „podľa potreby“ (15,4%) alebo režim užívania nebol vôbec známy (77,0% pacientov). Len u jedného pacienta bolo možné zhodnotiť, že dávkovanie je nastavené v súlade s doporučenými geriatrickými limitmi. Ako už bolo pozorované v predošlých spektrách charakteristík, aj

u nitrazepamu bola prekročená povolená doporučená doba užívania (výnimkou bolo 15,4% pacientov s chýbajúcimi údajmi).

V neposlednom rade zostávajú pacienti, ktorí užívajú benzodiazepíny, ktoré nie sú veľmi často predpisované. Rovnaký trend je sledovaný aj tu. Pacienti, u ktorých bol sledovaný klorazepát v anamnéze mali dávkovanie nastavené podľa doporučených postupov. Naproti tomu sa u subjektu užívajúceho flurazepam stretáme s prekročením ako jednotlivaj, tak aj celkovej dávky o dvojbásobok. Súbor pacientov s minoritne užívanými benzodiazepínmi tvorí 10 subjektov, u všetkých bola pozorovaná excesná doba užívania, výnimkou je jeden pacient, u ktorého, ako obvykle, nepoznáme dĺžku užívania.

V súhrne sme v tejto časti spracovali graf číslo 7 znázorňujúci prevalenciu užívateľov BZD z pohľadu dĺžky ich podávania v sledovanom súbore. Z grafu číslo 7 je zrejmé, že viac ako polovica užívateľov BZD z celkového súboru užívateľov užívalo tieto liečiva dlhšie ako jeden rok. Konkrétne sa jednalo o 0,7% pacientov užívajúcich BZD kratšie ako jeden mesiac; 3,3% pacientov užívajúcich BZD 1-6 mesiacov; 11,0% dlhšie ako 6 mesiacov – 1 rok; 34,7% 1-5 rokov a 35,9% po dobu 5 rokov a viac.

Graf 7 Zastúpenie pacientov v sledovanom súbore podľa dĺžky užívania BZD

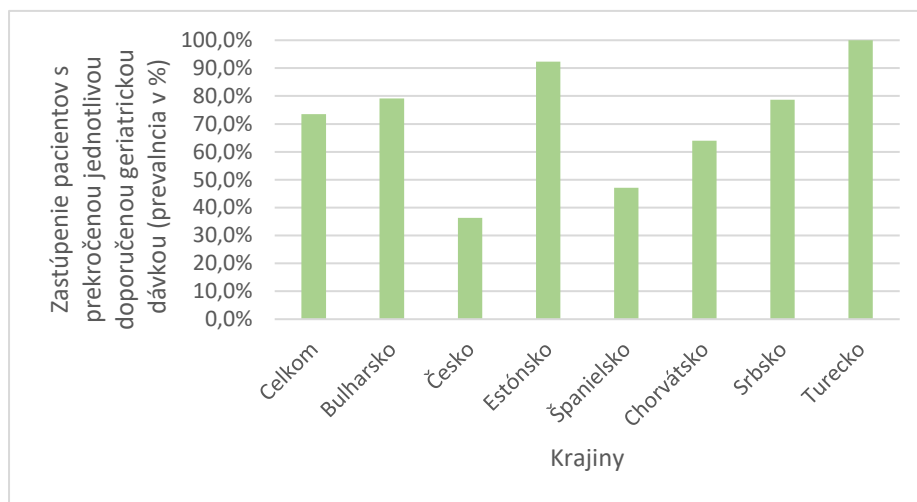


Počet pacientov s neznámymi hodnotami, t.j. ktorí neboli schopní uviesť, ako dlho BZD užívajú a u ktorých nebolo možné túto informáciu inak zistiť, tvoril 14,3 %. Nie je nič neobvyklé, že dĺžka podávania liečiva nie je známa, avšak predpokladáme, že veľká časť pacientov, kde bol údaj o užití neznámy, patrila skôr k užívateľom v dlhšom kurze, t.j. dlhšie ako obvykle doporučené 4 týždne. V prípadoch krátkeho užívania by si pacienti dĺžku podávania skôr pamätali. Percentuálne zastúpenie v grafe číslo 7 vypočítané denominátorom, ktorý zahrňuje aj neznáme údaje.

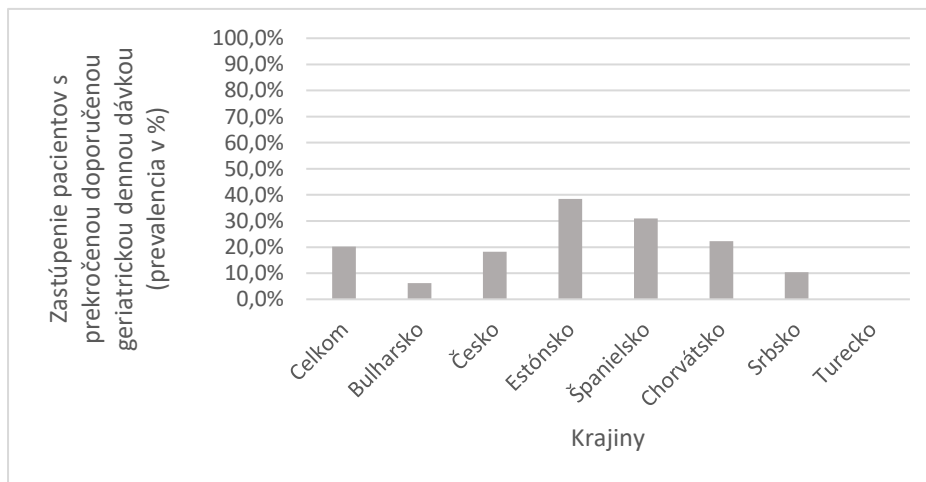
Niektorí pacienti užívali viacero benzodiazepínov súčasne. Jednalo sa predovšetkým o duplicitu BZD vo farmakologickej anamnéze, výnimočne bol u jedného pacienta pozorovaný výskyt troch benzodiazepínov. Takýchto pacientov bolo celkovo 24 (5,6%), s najvyšším zastúpením v krajinách, kde bola zistená najvyššia preskripcia BZD (v Chorvátsku n=426, 2,1% a v Srbsku n=426, 1,9%). V prípade 20 pacientov sa jednalo o látky s odlišnými ATC kódmi. U zvyšných 4 pacientov hovoríme o duplicitu tej istej látky. Dvaja pacienti užívali duplicitne alprazolam, kedy sa jednalo o prípravky obsahujúce alprazolam užívané v odlišných dávkach a odlišných denných dobách. Jeden pacienta užíval diazepam v dvoch liečivých prípravkoch v rôznych silách v odlišných indikáciách - 5mg diazepamu bolo predpísaných v jednej večernej dávke v indikácii pre úzkosť a dávka 10 mg je paradoxne podávaná v čase spánku na nespavosť. Tento terapeutický zámer je samozrejme chybný. Štvrtý pacient mal predpísané dva prípravky s obsahom bromazepamu v dávke 3mg v režime „podľa potreby“ na úzkosť, jednalo sa o 2 liečivé prípravky s iným obchodným názvom Lexaurin (Krka) a Bromazepam (Lexilium). Otázkou zostáva, či sa v tomto prípade jednalo o chybu v spracovávaní údajov, neaktuálnosť či chyba v liekovom zázname, alebo nevedomosť pacienta alebo o nevedomosť pacienta, že užíva to isté liečivo pod dvoma rôznymi obchodnými názvami

Grafy číslo 8 a 9 uvádzajú súhrnné výsledky prevalencií užitia negeriatrických jednotlivých a denných dávok BZD v sledovanom súbore.

Graf 8 Zastúpenie pacientov s prekročenou doporučenou jednotlivou geriatrickou dávkou podľa krajín



Graf 9 Zastúpenie pacientov s prekročenou doporučenou geriatrickou dennou dávkou podľa krajín



4.2.5 Celkové hodnotenia „deprescribing triggers“ u užívateľov BZD

4.2.5.1 Pochybenia týkajúce sa dávkovania BZD v starobe

Maximálna individuálna dávka bola prekročená u väčšiny užívateľov lormetazepamu zahrnutých v štúdií a to konkrétne v percentuálnom zastúpení 88,24%, čo činí v prepočte na celkový počet užívateľov benzodiazepínov 3,52%. Opačný trend bol sledovaný u oxazepamu, kde maximálna jednotlivá dávka nebola prekročená ani u jedného z užívateľov. Rovnaký trend s dávkovaním lormetazepamu bol zaznamenaný pri sledovaní maximálnej dennej dávky. U molekúl ako je klonazepam, oxazepam a lorazepam nedošlo k prekročeniu maximálnej dennej dávky ani u jedného pacienta, hoci u týchto zástupcov mimo oxazepamu došlo k prekročovaniu maximálnych individuálnych dávok.

Tabuľka 9 Prekročenie maximálnych jednotlivých a denných dávok u užívateľov jednotlivých BZD

| | Klonazepam | Diazepam | Oxazepam | Lorazepam | Bromazepam | Alprazolam | Nitrazepam | Lormetazepam |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Celkový počet užívateľov | 26 | 120 | 19 | 71 | 98 | 103 | 13 | 17 |
| Počet užívateľov s chybným režimom | 11 | 63 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| Prekročená max. individ. dávka | | | | | | | | |
| Nie | 4 | 6 | 12 | 46 | 20 | 15 | 7 | 0 |
| Áno | 7 | 57 | 0 | 16 | 57 | 47 | 1 | 15 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 26,92% | 47,50% | 0,00% | 22,54% | 58,16% | 45,63% | 7,69% | 88,24% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 1,64% | 13,38% | 0,00% | 3,76% | 13,38% | 11,03% | 0,23% | 3,52% |
| Prekročená max. denná dávka | | | | | | | | |
| Nie | 11 | 36 | 12 | 62 | 74 | 39 | 7 | 0 |
| Áno | 0 | 27 | 0 | 0 | 3 | 23 | 1 | 15 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 0,00% | 22,50% | 0,00% | 0,00% | 3,06% | 22,33% | 7,69% | 88,24% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,00% | 6,34% | 0,00% | 0,00% | 0,70% | 5,40% | 0,23% | 3,52% |
| Prekročená doba užívania | | | | | | | | |
| Nie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Áno | 11 | 63 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 42,31% | 52,50% | 63,16% | 87,32% | 78,57% | 60,19% | 61,54% | 88,24% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 2,58% | 14,79% | 2,82% | 14,55% | 18,08% | 14,55% | 1,88% | 3,52% |

4.2.5.2 Pochybenia týkajúce sa indikácií BZD v starobe

Medzi ďalšie hodnotené parametre patrilo sledovanie racionality indikácie BZD v starobe. Nakoľko pre toto sledovanie boli k dispozícii len údaje zo zoznamu diagnóz pacienta a zoznamu užívaných liečiv (nebol známy presný zámer lekára), jedná sa o hrubú prvú analýzu, ktorá má svoje limity a ktorá bola postavená len na „absencií aspoň jednej vhodnej indikácie v zozname diagnóz“ alebo „objavenia sa aspoň jednej vhodnej indikácie v zozname diagnóz“, pričom iné liečivo na túto diagnózu nebolo indikované. V prípade dvoch účinných látok, a to konkrétne nitrazepam a lormetazepam, sme pozorovali potenciálnu správnosť indikácie u všetkých užívateľov.

Najvyššia prevalencia potenciálne iracionálnej indikácie bola zaznamenaná u bromazepamu, ktorý bol v pravdepodobne správaných indikáciách podávaný len u jednej tretiny užívateľov. Nevhodnou geriatrickou indikáciou tohto liečiva bolo vo väčšine prípadoch užitie v liečbe nespavosti (65,3% užívateľov bromazepamu, 15,0% všetkých užívateľov). V prípade alprazolamu, diazepamu a klonazepamu bola potenciálna iracionalita indikácie identifikovaná spravidla u jednej tretiny pacientov.

Tabuľka 10 Hodnotenie potenciálnej iracionality indikácie u užívateľov BZD

| | Klonazepam | Diazepam | Oxazepam | Lorazepam | Bromazepam | Alprazolam | Nitrazepam | Lormetazepam |
|---|-------------------------------|----------|----------|-----------|------------|------------|------------|--------------|
| Celkový počet užívateľov | 26 | 120 | 19 | 71 | 98 | 103 | 13 | 17 |
| Počet užívateľov s chybným režimom | 11 | 63 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| | Iracionalita indikácie | | | | | | | |
| Nie | 2 | 24 | 3 | 22 | 13 | 27 | 8 | 15 |
| Áno | 9 | 39 | 9 | 40 | 64 | 35 | 0 | 0 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 34,62% | 32,50% | 47,37% | 56,34% | 65,31% | 33,98% | 0,00% | 0,00% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 2,11% | 9,15% | 2,11% | 9,39% | 15,02% | 8,22% | 0,00% | 0,00% |

4.2.5.3 Potenciálne rizikové kombinácie BZD s inými liečivami

Okrem dávkovania, dĺžky podávania a racionality indikácie je v rámci „deprescribing“ managementu veľmi dôležité zohľadniť i vhodnosť voľby kombinovaného liekového režimu a prítomnosť liekových interakcií s BZD. Liekové interakcie boli v našom hodnotení kategorizované do štyroch skupín. V prvej skupine sa jednalo o klinicky málo významné interakcie, ktoré boli v pomerne minoritnom zastúpení pri užívaní jednotlivých benzodiazepínov - u väčšiny užívateľov konkrétnej molekuly BZD činila miera výskytu týchto interakcií menej než 12%, s výnimkou vyššej prevalencie týchto interakcií u lorazepamu (21,13%) a lormetazepam (29,41%) .

Život ohrozujúce interakcie neboli v našom súbore identifikované. Najvýznamnejší bol v sledovanej bol v sledovanom súbore výskyt interakcií, u ktorých sa doporučuje bližšie sledovanie pacienta. U takmer každého piateho užívateľa bolo pozorované potenciálne riziko ohrozenie zdravia či bezpečnosti užíwanej terapie. Nakoľko ďalšie údaje o monitorovaní pacienta nie sú známe zo zdrojov použitých pre tento projekt, nie je zcela jasné, v akom veľkom rozsahu

bolo riziko týchto interakcií klinicky významné a dlhodobo monitorované. Veľmi problematické boli duplicity BZD v liekových režimoch.

Tabuľka 11 Hodnotenie potenciálnej interakcie BZD s inými liečivami

| | Klonazepam | Diazepam | Oxazepam | Lorazepam | Bromazepam | Alprazolam | Nitrazepam | Lormetazepam |
|--|------------|----------|----------|-----------|------------|------------|------------|--------------|
| Celkový počet užívateľov | 26 | 120 | 19 | 71 | 98 | 103 | 13 | 17 |
| Počet užívateľov s chybným režimom | 11 | 63 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| Liekové interakcie - klinicky málo významné | | | | | | | | |
| Nie | 11 | 49 | 10 | 47 | 75 | 50 | 8 | 10 |
| Áno | 0 | 14 | 2 | 15 | 2 | 12 | 0 | 5 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 0,00% | 11,67% | 10,53% | 21,13% | 2,04% | 11,65% | 0,00% | 29,41% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,00% | 3,29% | 0,47% | 3,52% | 0,47% | 2,82% | 0,00% | 1,17% |
| Liekové interakcie - klinicky významné a život ohrozujúce | | | | | | | | |
| Nie | 11 | 62 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| Áno | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Monitorclosely | | | | | | | | |
| Nie | 6 | 39 | 8 | 45 | 68 | 42 | 4 | 11 |
| Áno | 5 | 24 | 4 | 17 | 9 | 20 | 4 | 4 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 19,23% | 20,00% | 21,05% | 23,94% | 9,18% | 19,42% | 30,77% | 23,53% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 1,17% | 5,63% | 0,94% | 3,99% | 2,11% | 4,69% | 0,94% | 0,94% |
| Duplicity | | | | | | | | |
| Nie | 9 | 51 | 9 | 56 | 72 | 54 | 6 | 15 |
| Áno | 2 | 12 | 3 | 6 | 5 | 8 | 2 | 0 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 7,69% | 10,00% | 15,79% | 8,45% | 5,10% | 7,77% | 15,38% | 0,00% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,47% | 2,82% | 0,70% | 1,41% | 1,17% | 1,88% | 0,47% | 0,00% |

4.2.5.4 Výskyt symptómov potenciálne súvisiacich s nežiadúcimi účinkami BZD

V rámci hodnotenia liečby sme sa zamerali aj na aktuálny výskyt symptómov u sledovaných pacientov (symptómy prítomné v posledných 7 dňoch, v prípade pádu v poslednom roku), ktoré mohli súvisieť s potenciálnymi nežiadúcimi účinkami BZD. Nakoľko nebolo možné zistiť kauzalitu medzi podávaným liekom a potenciálnym nežiadúcim účinkom, pristupovali sme k problému tak, že pokiaľ sa jedná o stavy navodené inými faktormi, je pri nich užitie BZD tiež menej vhodné alebo v niektorých prípadoch nie je vhodné, nakoľko BZD môžu daný klinický problém zhoršovať. Aj v takých prípadoch je potreba revízie liekového režimu, úprava dávky alebo postupné, kompletne vysadenie BZD a jeho náhrada bezpečnejšou terapiou.

Pomerne frekventovane bol zaznamenaný výskyt závratí, kedy v prípade užívania nitrazepamu, lormetazepamu a lorazepamu bol tento nežiadúci účinok pozorovaný celkom u jednej tretiny pacientov. Prevalencia výskytu tohto problému prekročila hranicu 10% (kedy sa jedná o veľmi častý jav) u všetkých BZD. Závrate boli najčastejšie identifikované u nitrazepamu (38,5%) a s najnižšou prevalenciou u užívateľov klonazepamu (7,7%).

BZD môžu zhoršovať, hlavne pri dlhodobom užití, kognitívne funkcie u seniorov. Zatiaľ čo u lormetazepamu sme nezistili jediný prípad pacienta, ktorý by užíval BZD a súčasne trpel kognitívnou dysfunkciou, u nitrazepamu bol tento potenciálny problém identifikovaný u každého tretieho užívateľa. Výskyt kognitívnej dysfunkcie a súčasné užitie BZD bol v celkovom súbore identifikovaný s prevalenciou 20,8%, teda u každého 5. pacienta. V neposlednom rade sa hodnotila prítomnosť orthostatickej hypotenzie u užívateľov BZD. U 14,8% sa súčasne vyskytovali orthostatické hypotenzie a užitie BZD (najvyššia prevalencia bola zaznamenaná u užívateľov bromazepamu). Všetky podrobnejšie číselné údaje sú označené v priloženej tabuľke nižšie. Tabuľka zaznamenáva jednotlivé absolútne a percentuálne početnosti sledovaných javov u užívateľov konkrétnej molekuly BZD i v celom súbore.

Tabuľka 12 Zastúpenie potenciálne nežiadúcich účinkov

| | Klonazepam | Diazepam | Oxazepam | Lorazepam | Bromazepam | Alprazolam | Nitrazepam | Lormetazepam |
|---|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Celkový počet užívateľov | 26 | 120 | 19 | 71 | 98 | 103 | 13 | 17 |
| Počet užívateľov s chybným režimom | 11 | 63 | 12 | 62 | 77 | 62 | 8 | 15 |
| | Závrate | | | | | | | |
| Nie | 9 | 41 | 5 | 48 | 59 | 41 | 3 | 13 |
| Áno | 2 | 22 | 7 | 14 | 18 | 21 | 5 | 2 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 7,69% | 18,33% | 36,84% | 19,72% | 18,37% | 20,39% | 38,46% | 11,76% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,47% | 5,16% | 1,64% | 3,29% | 4,23% | 4,93% | 1,17% | 0,47% |
| | Kognitívna detoriácia | | | | | | | |
| Nie | 9 | 41 | 10 | 52 | 64 | 49 | 4 | 15 |
| Áno | 2 | 22 | 2 | 10 | 13 | 13 | 4 | 0 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 7,69% | 18,33% | 10,53% | 14,08% | 13,27% | 12,62% | 30,77% | 0,00% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,47% | 5,16% | 0,47% | 2,35% | 3,05% | 3,05% | 0,94% | 0,00% |
| | Orthostatická hypotenzia | | | | | | | |
| Nie | 10 | 55 | 12 | 53 | 61 | 52 | 7 | 13 |
| Áno | 1 | 8 | 0 | 9 | 16 | 10 | 1 | 2 |
| % zastúpenie chybného režimu u konkrétneho BZD | 3,85% | 6,67% | 0,00% | 12,68% | 16,33% | 9,71% | 7,69% | 11,76% |
| % zastúpenie z celkového počtu užívateľov | 0,23% | 1,88% | 0,00% | 2,11% | 3,76% | 2,35% | 0,23% | 0,47% |

Pády sú významným rizikovým faktorom v starobe i komplikáciou rady liekových i neliekových problémov a užitie BZD u geriatrických pacientov významne zvyšuje riziko pádov, ktoré môžu mať závažný dopad na zdravie jednotlivca (nárast hospitalizácií, imobility, nesebestačnosti a mortality). Z 317 pacientov užívajúcich BZD boli pády v poslednom roku zaznamenané u 199 (62,8%) pacientov. Len 12 pacientov (3,8%) udávalo častosť pádov minimálne dvakrát mesačne a 3 pacienti (0,9%) mali frekvenciu pádov dokonca vyššiu, niekoľkokrát týždenne. U 184 (58,0%) starších chorých zo sledovaného súboru, ktorí užívali BZD boli zaznamenané pády menej než raz mesačne. Riziko pádov alebo už prebiehajúce nežiadúce komplikácie formou pádov sú významným podnetom k úvahe nad „deprescribingom“ BZD.

4.2.6 Hodnotenie závažnosti a rizikovosti pacientov pre indikáciu metódy „deprescribingu“

V záverečnej fáze diplomovej práce sme z analýzy potenciálne nevhodných liekových režimov u pacientov – u seniorov sme stanovili hodnotiaci protokol k zisteniu miery rizikovosti pacienta a jeho indikácie k metóde „deprescribingu“. Hodnotiaci protokol obsahoval rizikové oblasti „deprescribingu“ (viď metodika), ktorým bolo pridelené určité bodové skóre a konečný súčet bodov určoval orientačné zaradenie pacientov do kategórií: mierne riziko (do 2 preskripčných chýb), stredne vysoké riziko (3-4 preskripčné chyby) a vysoké riziko (5 a viac preskripčných chýb).

Tabuľka 13 Zastúpenie pacientov na základe hodnotenia potenciálnej rizikovosti podľa hodnotiaceho protokolu

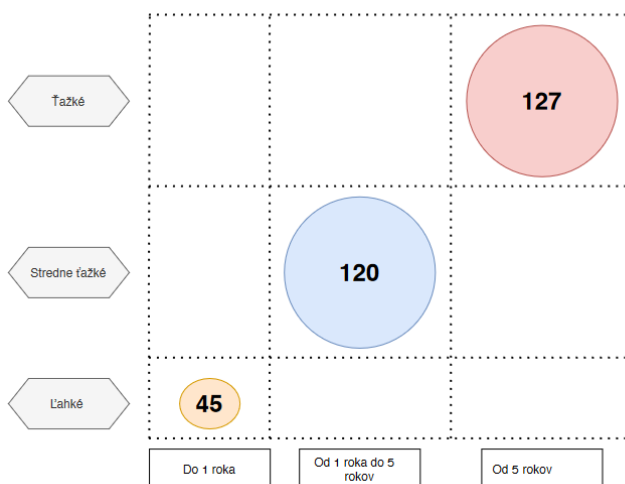
| | Česko (n=10) | Bulharsko (n=15) | Estónsko (n=18) | Španielsko (n=78) | Chorvátsko (n=74) | Srbsko (n=119) | Turecko (n=3) | Celkom (n=317) |
|-----------------------|-----------------|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Mierne riziko | 0,0% | 13,3% | 5,6% | 20,5% | 6,8% | 0,0% | 0,0% | 7,6% |
| Stredne vysoké riziko | 30,0% | 33,3% | 0,0% | 39,7% | 25,7% | 17,6% | 0,0% | 24,9% |
| Vysoké riziko | 70,0% | 53,3% | 94,4% | 39,7% | 67,6% | 82,4% | 100,0% | 67,5% |

V tejto analýze bolo hodnotených 317 seniorov užívajúcich BZD a ich liekové režimy, najvyššie zastúpenie bolo u pacientov v skupine s vysokým rizikom (67,5%), a ďalej v skupine so stredne vysokým rizikom (24,9%). Z tabuľky je zreteľné, že najväčšie zastúpenie pacientov je v skupine s vysokým potenciálnym rizikom. V prípade Turecka sa jednalo o všetkých sledovaných pacientoch. Krajiny ako Česko, Srbsko alebo Turecko nemali ani jedného pacienta, ktorý by bol kategorizovaný v skupine s miernym rizikom, avšak najvyššie zastúpenie bolo v opačnom prípade sledované v Španielsku. V rámci hodnotenia rozvoja možností manažmentu a rozhodovacích nástrojov pre deprescribing sme prišli s hypotézou, ktorá definuje vzťah medzi dĺžkou užívania liečiva a náročnosťou implementácie metód pre vysadenie liečiva z farmakoterapie pacienta.

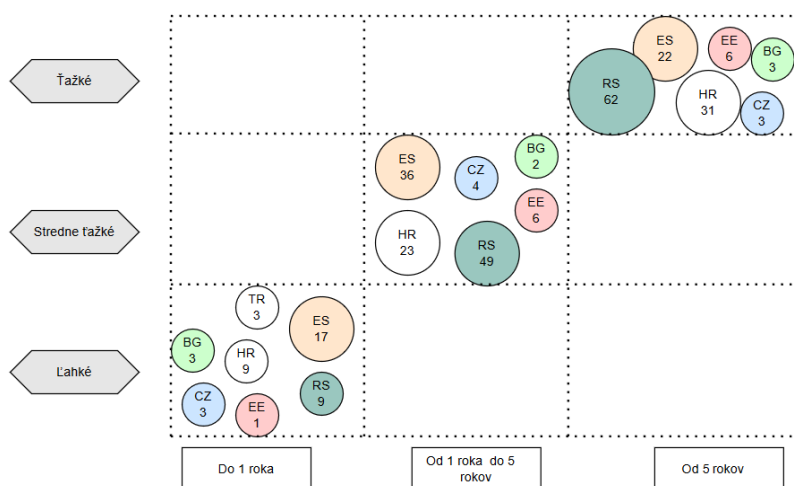
V analýze sme tiež hodnotili obtiažnosť pacienta k uskutočňovaniu procesu „deprescribingu“. Rozhodujúcim faktorom do zaradenia pacienta do skupiny s miernou, stredne vysokou a vysokou závažnosťou implementácie metód „deprescribingu“ bola dĺžka užívania liečiva (ktorá odpovedá miere liekovej závislosti), kedy pri užití po dobu 1 roka a viac už pacient vždy patril do kategórie stredného rizika a pri užití nad 5 rokov a viac do kategórie veľmi vysokého rizika pre implementáciu metód „deprescribingu“. Miera rizika v klinickej praxi znamená pomalšiu titráciu dávky a nutnosť častejšieho monitorovania chorého. Obrázok zobrazuje

množiny jednotlivých skupín užívateľov BZD podľa stanoveného rizika implementácie „deprescribingu“. Z 317 pacientov spadalo do skupiny seniorov s nízkym rizikom len 45 (14,2%), 120 (37,9%) užívateľov do kategórie stredného rizika a 127 (40,0%) do kategórie veľmi vysokého rizika, kde titrácia dávky musí byť významne malá a pacient oveľa prísnejšie monitorovaný.

Obrázok 3 Množiny pacientov vzhľadom k predpokladanej náročnosti implementácie „deprescribingu“ (celkový súbor)



Obrázok 4 Množiny pacientov vzhľadom k predpokladanej náročnosti implementácie „deprescribingu“ (zrovnanie jednotlivých krajín)



Legenda: BG – Bulharsko, CZ – Česko, EE – Estónsko, ES – Španielsko, HR – Chorvátsko, RS – Srbsko, TR – Turecko

5. DISKUSIA

Hlavnou tému diplomovej práce bolo hodnotenie racionality predpisovania BZD v európskom súbore seniorov, ktorí boli vyšetrení v rámci projektu EUROAGEISM ESR7 H2020. Na základe nazbieraných dát sme boli schopní popísať z pohľadu geriatrických doporučení racionalitu podávaných dávok (jednotlivých i denných), racionalitu dĺžky užívania, podávania BZD v potenciálne nevhodných indikáciách, liečbu BZD za prítomnosti potenciálne nežiadúcich účinkov, ktoré by mohli byť riešené metódou „deprescribingu“ (sedácia, orthostatické hypotenzie, kognitívne dysfunkcie, pády) a podávanie BZD v rizikových liekových kombináciách, ktoré by opäť mohli byť riešené metódou „deprescribingu“ BZD. V rámci hodnotenia potenciálne rizikových režimov sme sa snažili o vypracovanie protokolu pre stanovenie rizikovosti liekového režimu pacienta a stanovenie rizikovosti aplikácie metódy „deprescribingu“.

Do projektu EUROAGEISM H2020 bolo zaradených 2865 pacientov zo siedmich európskych krajín (Estónsko, Srbsko, Chorvátsko, Česko, Španielsko, Turecko a Bulharsko). V rámci základných charakteristík sledovaného súboru bol pozorovaný trend častejšieho užívania benzodiazepínov ženami. Vekový priemer tvorí 73 rokov (+/- 6,8 rokov) a dve tretiny užívateľov BZD tvorili ženy. Celková prevalencia užívania BZD bola stanovená na 15%, s najvyšším zastúpením užívateľov BZD v krajinách bývalej Juhoslávie (v Chorvátsku 36%, v Srbsku 31%) a v Španielsku (34%). Zvýšený trend užívania BZD v Chorvátsku bol pozorovaný už v rokoch 2015 a 2016, kedy bolo pozorované užitie BZD o 4,1% vyššie než v predchádzajúcich rokoch. Užívateľia BZD boli častejšie ženy vo všetkých vekových skupín. Zvýšená miera preskripcie BZD v Chorvátsku stále zostáva závažným zdravotníckym problémom. (52). V regionálnom porovnaní dominovalo v našej analýze Chorvátsko, kde bola pozorovaná prevalencia užitia BZD 35,5%. I štúdia z roku 2019 autora Markovića a kolektívu, ktorá sledovala socioekonomický dopad expozície voči BZD poukazuje na skutočnosť, že sa zvyšuje miera hospitalizácie seniorov užívajúcich BZD, a že je potreba začať prijímať i systémové opatrenia k redukcii predpisovania BZD v primárnej starostlivosti okrem orientácie na kvalitu predpisovania a dôkazy EBM (Evidence Based Medicine) pri ich predpisovaní. Nadužívanie BZD v Európe s potenciálne takou nízkou dostupnosťou psychoterapie a relatívne zlou štruktúrou organizácií a koordinácií starostlivosti o psychiatricky chorého pacienta seniora je pokračujúcim problémom. (53).

Španielska národná zdravotná agentúra poukazuje na skutočnosť, že BZD molekuly patria medzi 15 najčastejšie predpisovaných liečiv a náklady na preskripciu BZD predstavovali viac než 98 miliónov eur (54). Extenzívne užívanie benzodiazepínov u starších chorých v tejto krajine bolo potvrdené i v našej štúdií a jedná sa o alarmujúce zistenie, ako čo do výšky prevalencie užitia BZD v geriatrickej populácii, tak v širokom spektre predpisovania BZD, ich geriatrické indikácie a špecifika geriatrického užitia nie sú často rešpektované. Jedná sa o zistenie, na základe ktorého by malo dôjsť k uplatneniu guidelinov a špecifických geriatrických nástrojov k zlepšeniu kvality predpisovania BZD v starobe.

Protipólom ku krajinám, kde bola u komunitných seniorov potvrdená stále vysoká preskripcia BZD, sú krajiny s významne nižšou prevalenciou v našom súbore, a to Bulharsko (2,9%), Česká republika (2,4%) a Turecko (0,7%). Frekvencia užívania BZD u tureckých seniorov činí ročne 3,62% zastúpenie užívateľov. Príčinou je nízka preskripcia BZD psychiatrami a špecialistami, ktorí si plne uvedomujú riziká BZD ako potenciálne nevhodných liečiv v starobe. Problémom v oblasti predpisovania sú stále praktický lekári, ktorí z pohľadu tureckých odborníkov občas zbytočne BZD naďalej i geriatrickým pacientom doporujú. K celkovo nízkemu zastúpeniu užívateľov BZD v Turecku prispieva celospoločenské vedomie, že sa jedná o účinné látky, ktoré sa podobajú „drogám“ s vysokým potenciálom liekovej závislosti. Často i veľmi ťažko chorý pacienti nemajú záujem započat' liečbu BZD. Tiež v Turecku, pokiaľ sú BZD predpísané, sú častejšie užívané ženami. (55).

1357 sledovaných seniorov (47,36%) v našom súbore užívalo polypragmáziu (5 a viac liečiv, pričom priemerný počet liečiv užívaných na jedného pacienta bol 4,7 +/- 3.0, medián 6). V prípade 26,5% pacientov počet diagnóz prekročil hranicu polymorbidity (6 a viac ochorení). Najvyššie zastúpenie týchto chorých bolo v Španielsku (50%) a Chorvátsku (45.1%). Vysoké počty pacientov trpiacich nespavosťou boli sledované v Španielsku (50,4%). V Španielsku je insomniá častým problémom sledovaným u jednej pätiny populácie, preskripcia je opäť častejšia u žien vyššieho veku. Podľa preskripčných zvyklostí bola v nedávnej španielskej štúdií dokumentované, že až 18,5% opýtaných respondentov (n=1500) verí, že hypnotická medikácia je nevyhnutná pre ich „zdravý“ spánok. BZD bývali liečivami často nevhodne indikovanými na poruchy spánku, miesto racionalnejšieho využitia Z-drugs alebo alternatívnych hypnotík, ako je trazodon, mirtazapín apod. (56)

V celkovom súbore pacientov bol zaznamenaný počet 426 (14,9%) užívateľov benzodiazepínov. Predpisovanie rôznych účinných látok zo skupiny BZD sa však výrazne líšilo regionálne, napríklad v Chorvátsku je dominantnou molekulou práve diazepam. Chorvátsko-švédskia porovnávacía štúdia autorov Ines Potončjaka a Erica Nhama poukázala na skutočnosť že užívanie BZD bolo v porovnaní zo Švédskom 4,8 – 6,5 násobne vyššie. (57) Analýza sleduje, že v roku 2015 bol diazepam zaradený na 4. meste v analýze spotreby liečiv a alprazolam na 7. mieste. Výrazný rozdiel oproti voľbe geriatricky vhodnejších BZD v zahraničí sa pripisoval v danej štúdií hlavne odlišným socioekonomickým podmienkam, iným preskripčnými zvyklostiam, neexistencií národných guidelines pre kvalitu predpisovania BZD a nižšej organizácií zdravotnej starostlivosti. Hlavnou príčinou je pri zrovnaní všetkých spolupôsobiacich rizikových faktorov hlavne nízka regulácia BZD v Chorvátsku, ľahšia možnosť zaobstarávania si BZD (i mimo lekárskej predpis), nízka cena a takmer žiadne limity týkajúce sa ich preskripcie pre neexistenciu národných doporučených postupov. (58) V susednej krajine, v Srbsku, bola situácia s užitím BZD trochu iná – tu bol najpredpisovanejším liečivom bromazepam (2,8% z užívateľov z celkového súboru, 18,78% užívateľov BZD). Výsledky ukazujú, že až 83% všetkých užívateľov bromazepamu sú srbskí seniori, t.j. tento BZD bol dominantne predpisovaný hlavne v tejto zemi. Štúdie sledujúce racionalitu predpisovania liečiv v domovoch pre dôchodcov poukázala, že bromazepam patrí k najčastejším liečivám identifikovaným medzi potenciálne nevhodné liečivá (tzv. PIM). (59) Španielski seniori sa v protiklade k balkánskym krajinám stretávajú častejšie s užitím lorazepamu a ďalej (v nižšom zastúpení) aj lormetazepamu, diazepamu či alprazolamu (u 87 užívateľov BZD v tejto krajine boli percentuálne zastúpenia užitia týchto BZD 49%, 20%, 14% a 13%). Nedávna španielska štúdia, ktorá sledovala seniorov v komunitnom prostredí, však prišla ale s iným výsledkom – v súbore 735 identifikovala ako najčastejšie užívaný BZD klonazepam (33%), nasledovaný lorazepamom (28%) a diazepamom (21,5%). Nakoľko v našom súbore boli dáta zbierané hlavne v oblasti Barcelony, je možné, že v iných výsledkoch hrá rolu taktiež významná regionálna rozličnosť, ktorú je možné v krajine ako Španielsko očakávať. V prípade pacientov, u ktorých dominovali depresívne či úzkostné stavy bol pozorovaný častejší výskyt lorazepamu. (60). Medzi krajiny s veľmi vysokou mierou preskripcie diazepam a alprazolamu sa radí aj Estónsko. Až 62% estónskych seniorov v našej analýze užívalo diazepam a 31% z nich alprazolam. Obdoba týchto výsledkov je patrná v porovnaní s estónskym národným šetrením v období 2016 až 2018, kde štatistická analýza poukazuje na najvyšší predaj diazepam a bromazepam. (61) Mimo iného však nanešťastie nie sú dostupné

iné dáta v kontexte geriatrickej populácie spojenej s užívaním BZD látok v tejto krajine v porovnaní s inými krajinami je však zrejmé, že v Estónsku je počet preskripcií benzodiazepínov nižší ako v ostatných krajinách. Naproti tomu je však užívanie diazepamu v značnej miere vysoké, čo sa zvyčajne hodnotí ako problematika v tejto oblasti a spustenie deprescribingových stratégií by nebolo na škodu za cieľom zlepšenia kvality života estónskych pacientoch.(62) V Českej republike bolo zastúpené užšie spektrum používaných BZD (alprazolam 1,1%, bromazepam 0,7%, diazepam 0,2% a chlórdiazepoxid 0,2% z počtu užívateľov BZD) a užívanie jednotlivých zástupcov je zrovnateľné, okrem mierne vyššej prevalence alprazolamu, u ktorého je v dôsledku preskripčných zvyklostí v našich podmienkach najčastejšie užívaným BZD. Krajina pôvodu je teda v našej štúdií dokumentovaná ako významný faktor ovplyvňujúci častot predpisovania jednotlivých BZD. Národná variabilita užívania je daná i inou oblasťou vplyvu farmaceutických firiem v rámci trhu, odlišnosťami v preskripčných zvyklostiach a postupoch jednotlivých zdravotníckych systémov, veľký dopad preskripčných zvyklostí a významný vplyv majú i sociálne, kultúrne, ekonomické a behaviorálne faktory, ktoré ovplyvňujú i možnosti „deprescribingu“ v tejto oblasti.

U 74,4% (n=426) subjektov bol zaznamenaný potenciálne nevhodný liekový režim. Hlavným sledovaným parametrom boli maximálne jednotlivé a denné dávky, doba užívania, nevhodné indikácie, liekové interakcie a výskyt potenciálnych nežiadúcich účinkov, ktoré je možné metódami „deprescribingu“ eliminovať.

Pri analýze maximálnych jednotlivých geriatrických dávok bol veľmi často nevhodne predpisovaný lormetazepam, u ktorého bola vo všetkých prípadoch prekročená maximálna individuálna dávka. Naopak u oxazepamu nedošlo ani u jedného pacienta k prekročeniu maximálnych denných či individuálnych dávok. Z analýzy je zrejmé, že oxazepam (liečivo voľby v skupine BZD v starobe spoločne s lorazepamom) pravdepodobne predpisuje lekár znalý nielen skutočnosti, že sa jedná o liečivo voľby, ale tiež znalý doporučených geriatrických dávok, ktoré sú uvedené v rade explicitných kritérií liečiv potenciálne nevhodných v starobe (napríklad Beersove kritéria). Optimálna doba liečby (vo väčšine indikácií maximálne 4 týždne, odlišná maximálna dĺžka je uvedená napríklad u BZD používaných v liečbe úzkostí v rozmedzí od 6 do 12 týždňov) bola prekročená takmer vo všetkých prípadoch. Jednotlivé limity maximálnej jednotlivej, dennej dávky i dĺžky podávania boli spracované na základe SPmC dokumentov, predovšetkým z databáz belgickej, českej a francúzskej štátnej liekovej agentúry. (63,64,65)

V našej štúdií sme sa stretli s pomerne širokým zastúpením „podľa potreby“ režimov (20,2%) alebo neznámou dĺžkou užitia (14,3% pacientov).

Štúdia luxemburských kolegov Cloosa a Bosqueta z roku 2015 sledovala možnú spojitosť s rizikom užívania vyšších dávok BZD u seniorov starších ako 69 rokov. Signifikantne vyššie riziko bolo sledované u hypnoticky pôsobiacich účinných liečivých látok, pričom pre nitrazepam bolo OR 1,8 (95% CI), pre brotizolam OR=181,40 (95%CI) a pre triazolam OR=215.85 (95% CI). V porovnaní s užitím liečivých látok v anxiolytickej indikácii (klobazam a klonazepam) sa jednalo v niektorých prípadoch o veľmi signifikantný rozdiel v rizikách spojených s dlhodobým užívaním vysokých dávok. (66).

Mimo užívania vyšších doporučených geriatrických dávok BZD sa javí ďalším problémom dlhodobé užívanie týchto liečiv. Limitom v tomto prípade môžu byť jednotlivé doporučenia v rámci maximálnej doporučenej doby podávania. Zatiaľ čo v hypnotických indikáciách je doba stanovená na maximálne 4 týždne, doba užívania BZD v indikácii anxiolytík je stanovená v rozmedzí od 8 – 12 týždňov. (65,67) V prípade hodnotenia potenciálne nevhodných liekových režimov u seniorov je jednoznačne jasný postoj medzinárodných explicitných kritérií, ktoré stanovujú maximálnu dĺžku užitia BZD na 4 týždne. (45) V prípade našej štúdie bolo identifikovaných 34,7% pacientov s dĺžkou užívania než jeden rok, 36% pacientov užíva BZD dlhšie než päť rokov. Zo všetkých subjektov (n=426) v zastúpení 14,3% chýbali dáta. Dlhodobejšie užívanie BZD u pacientov starších ako 65 rokov zvyšuje riziko pádov, zlomením krčka femuru a je spojené s častejšími hospitalizáciami, a častejšími lekáorskými kontrolami. (68, 69) Autori poukazujú na zmenu účinnosti BZD v čase, ktorá súvisí s biologickými zmenami v kľúčových cieľových systémoch, s ktorými benzodiazepíny interagujú. Súčasne chronické užívanie benzodiazepínov zrejme prináša výrazne vyššie riziko nežiaducich účinkov v porovnaní s prerušovaným užívaním (u mužov je toto riziko vyššie než u žien. Práve pohlavne špecifickým účinkom v psychofarmakologických systémoch v súvislosti s pohlavím pacienta (ako je napríklad neurotransmisia sprostredkovaná GABA) sa venuje v dnešnej dobe zvýšená pozornosť. (70).

V podstate sa vďaka projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 zistilo, že vo väčšine prípadov bola u sledovaných seniorov v komunite prekračované maximálne doporučené dávky a BZD sú podávané významne dlhšie než je bezpečná dĺžka podávania. Práve tieto zistenia sú nanajvyš znepokojujúce a idú proti doporučeným postupom v oblasti explicitných kritérií. (71). Z tohto

hľadiska je potrebné, aby geriatrické princípy nastavovania liekových režimov boli viac uplatňované v liekovej preskripcii lekárov rôznych špecializácií. Mali by byť viac uplatňované krátkodobé terapie BZD s ohľadom na komplexnejší prístup v riešení otázok intervencií psychiatrických ochorení – možnosťou sú práve psychoterapeutické (nefarmakologické) prístupy. Aj vďaka moderným softwarom či technickým možnostiam by bolo možné sa venovať otázke implementácie týchto doporučení viac, identifikovať pacientov, ktorí vyžadujú intervencie a identifikovať chorých, kde je potrebné skúsiť možnosti „deprescribingu“. Súčasne geriatrické programy dokážu významne pomôcť s monitorovaním predpisovaných dávok, doby užívania, liekových interakcií či iných potenciálne rizikových situácií pri poskytovanej zdravotnej starostlivosti seniorom. Treba mať preto vždy na pamäti, že je veľmi dôležité sledovať zdravotný stav pacienta a zabrániť zhoršeniu jeho zdravotného stavu. V rade prípadov musí byť zdravotník pripravený na obtiažne prekonávanie liekovej závislosti (fyzickej a psychickej), ktoré predovšetkým sprevádzajú dlhodobého užívanie BZD. (72)

Na základe poznatkov získaných v oblasti deprescribingu sme vytvorili hodnotiaci protokol, ktorý by mohol potenciálne slúžiť do budúcnosti k identifikácii pacientov, kde je by bolo možné uplatniť metódy „deprescribingu“ (od redukcie dávky BZD až prípadne po úplné vysadenie). Samotný protokol je zostavený z hodnotiacich otázok, ktoré sú smerované k identifikácii nevhodného geriatrického dávkovania (užívania vyššej geriatrickej dávky jednotlivej či dennej), neopodstatnená indikácia, príliš dlhá dĺžka podávania, rizikové interakcie či potenciálne manifestované nežiaduce účinky. Základom je kategorizácia do troch skupín, ktorá definuje mieru možného rizika počtu problémov, ktoré je treba riešiť u jedného pacienta. Podľa našich sledovaní 317 pacientov spadalo do kategórie mierneho rizika (do 2 problémov) 7,6% pacientov, stredného rizika (3-4 preskripčné problémy) 24,9%, a vysokého rizika (5 a viac preskripčných problémov) 67,5%. Ďalej sme pacientov rozdelili podľa obtiažnosti aplikácie metódy „deprescribingu“. Vychádzali sme preto z hypotézy, že čím dlhšia doba užívania, tým vyššie riziko liekovej závislosti a tým zložitejšie (dlhšie a pomalšie) uplatnenie metód „deprescribingu“. Pacienti užívajúci BZD 1-5 rokov preto boli vždy zaradení do kategórie stredne ťažkej obtiažnosti (41,1%, n=292), a pacienti užívajúci BZD 5 a viac rokov do kategórie vysokej obtiažnosti (43,5%, n=292) pre aplikáciu. Metódy „deprescribingu“. Vytvorený protokol musí byť samozrejme ďalej testovaný, rovnako tak vytvorená klinická škála. Na uplatnenie metódy „deprescribingu“ má veľký dopad ochota pacienta spolupracovať – tá môže byť často narušená problémami

súvisiacimi s liekovou závislosťou a nutnosťou prekonávať problémy súvisiacich s abstinennými príznakmi. Rodinná a profesionálna psychologická podpora pacienta je preto tiež nutná, aby bolo možné celý proces úspešne dokončiť.

Prierezová štúdia uskutočnená v rámci projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 má svoje silné a slabé stránky. Na základe našich poznatkov sa jednalo o prvú a zároveň najrozsiahlejšiu štúdiu, ktorá sa venovala porovnávaním liekových režimov BZD u seniorov krajín strednej a východnej Európy. Nastavený metodický prístup založený na komplexnom geriatrickom hodnotení poskytuje komplexný obraz o hlavných sociodemografických, klinických a funkčných charakteristikách sledovaných seniorov a súčasne naša analýza upozorňuje na špecifika dávkovania, dĺžky užitia, voľba vhodného liekového režimu a potenciálu pro „deprescribing“ v geriatrickej populácii zo sledovaných krajín. Celkovo u 74,4 % bol zistený aspoň 1 preskripčný problém, ktorý by mohol byť korigovaný metódou „deprescribingu“. Avšak 247 seniorov (77,9%) bolo klasifikovaných ako stredne alebo vysoko rizikových a pri zvážení dĺžky užitia u väčšiny chorých je možné očakávať, že proces „deprescribingu“ bude vyžadovať významné úsilie v titrácií liekového režimu, sledovanie pacientov a ich podporu. Pre budúcu klinickú prax je potrebné, aby sa lekári držali geriatrických doporučení a neprekračovali stanovená schémy.

Na druhej strane má tato štúdia aj svoje limity. Tie sú založené hlavne na skutočnosti, že charakteristiky jednotlivých pacientov nie je možné zovšeobecniť a aplikovať na všetkých pacientov vyššieho veku (v tomto prípade nedošlo k randomizácii výberu pacientov a nedá sa hovoriť o súborech reprezentatívnych). Ďalším limitom štúdie je hodnotenie zoznamu diagnóz zapísaných v osobnej anamnéze, nie však znalosť skutočného indikačného zámeru lekára, t.j. potenciálne indikácie boli zo zoznamu diagnóz hodnotené retrospektívne a ti mohli dôjsť ku skresleniu výsledkov. U niektorých parametrov (napríklad pri hodnotení dĺžky užitia) pacienti nevedeli, k akej dĺžke sa prikloniť, a objavilo sa v tejto kategórii značné množstvo chýbajúcich dát. I keď je možné predpokladať, že sa pravdepodobne jednalo o dlhé užitie, neupresnené údaje boli analyzované ako „missing data“. Nehodnotili sme tak využívanie nefarmakologických prístupoch, či možnosti komplementárnej alebo alternatívnej medicíny – zamerali sme sa len na prehľad predpisovaných liekov a na sociodemografické, funkčné a klinické charakteristiky pacienta. Hodnotiaci protokol zatiaľ nebol validovaný, ani užitie škálovanie, t.j. skutočné rozčlenenie do kategórií bude vyžadovať štatistickú a klinickú validačnú štúdiu. Pri hodnotení „deprescribing triggers“ sme tiež postupovali z už známych dát pacientov a hodnotili ich

retrospektívne, i keď komplexne. To jest boli využité retrospektívne semi-implicitní metódy hodnotenia, ktoré majú tiež svoje limity. Mimo iného je dôležité dodať, že nie je prakticky možné zhodnotiť výsledky našej štúdie s inými štúdiami, nakoľko v krajinách juhovýchodnej a strednej Európy je nedostatok dôkazov v tejto oblasti, ktorý znemožňuje plné a dostatočné porovnanie získaných výsledkov a „deprescribing“ štúdie v tomto regióne Európy úplne chýbajú.

6. ZÁVER

Európsky projekt EUROAGEISM ESR7 H2020 sa zameriaval na hodnotenie rôznych aspektov týkajúcich sa iracionality preskripcie liečiv u pacientov vyššieho veku v rôznych sférach poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Jeho hlavným zámerom bola identifikácia potenciálne nevhodných preskripčných návykov na základe vopred stanovených explicitných kritérií. Medzinárodná štúdia v rámci projektu EUROAGEISM ESR7 H2020 hodnotila aj prevalenciu užívania BZD v jednotlivých regiónoch Európy a základné zistenia uvádza táto diplomová práca, ktorá sa zamerala na stanovenie prevalencie seniorov, kde sú BZD užívané v geriatricky nevhodných nastaveniach a kde by užívatelia boli pravdepodobne indikovaní k metódam „deprescribingu“.

Medzi ciele teoretickej časti tejto diplomovej práce patrilo zoznámenie sa metódou „deprescribingu“ ako novým konceptom klinickej farmácie, ktorý poskytuje možnosti rozvoja geriatrickej starostlivosti. Cieľom experimentálnej časti diplomovej práce bolo i sledovanie prevalencie a spektra použitia BZD v rôznych krajinách, hodnotenie liekových režimov a identifikácia potenciálne rizikových oblastí liekovej preskripcie, z pohľadu prekročenia seniorskej dávky, doby podávania a z pohľadu podávania BZD v nevhodných indikáciách, v rizikových liekových režimoch alebo rizikových pacientov. Na základe identifikovaných liekových režimov došlo k vypracovaniu prototypu hodnotiaceho nástroja pre budúcu geriatrickú prax.

V tejto diplomovej práci bolo sledovaných 2865 seniorov, z toho 426 užívateľov BZD. Najčastejšie predpisovanými liečivami v celkovom súbore boli diazepam (26,6%), alprazolam (22,6%) a bromazepam (21,7%), pričom použitie BZD sa významne líšilo medzi sledovanými krajinami. V ČR bol najpredpisovanejší alprazolam, v Estónsku to bol naopak diazepam, lorazepam v Španielsku apod. Rozdiely sú spôsobené rôznou oblasťou vplyvu farmaceutických firiem v rámci európskeho farmaceutického trhu, odlišnosťami v preskripčných zvykoch, zdravotníckych systémoch, ale veľký dopad majú dokonca i ďalšie sociálne, kultúrne, ekonomické a behaviorálne faktory.

Až 74,4% (n=426) seniorov BZD užívalo v rizikových liekových režimoch alebo rizikových klinických situáciách, obzvlášť z pohľadu dávkovania a doby užívania dochádzalo

k prekročenia doporučených maximálnych limitov. Optimálna doba liečby bola prekročená takmer vo všetkých sledovaných prípadoch. V sledovaní potenciálne rizikových liekových interakcií neboli život ohrozujúce interakcie s BZD u pacientov s potenciálne nevhodným liekovým režimom identifikované. Medzi rizikové klinické situácie patrilo užitie BZD u pacientov, ktorí mohli trpieť potenciálnymi nežiadúcimi účinkami, napríklad BZD orthostatické hypotenzie (14,8%), kognitívne dysfunkcie (20,8%), či pády (62,8%).

Podľa zostaveného hodnotiaceho protokolu, väčšina pacientov je v skupine s vysokým potenciálnym rizikom spojeným s implementáciou „deprescribingu“. Najvyššie zastúpenie takýchto pacientov bolo pozorované v Turecku, Estónsku a Srbsku. Krajiny ako Česko, Srbsko alebo Turecko nemali ani jedného pacienta, ktorý by bol kategorizovaný v skupine s miernym rizikom, naproti tomu v Španielsku bolo zastúpenie pacientov s miernym rizikom najvyššie.

Hoci sa v súčasnosti BZD považujú za liečiva potenciálne nevhodné v starobe a dochádza k snahe o redukciu ich preskripcie u seniorov, stále sa poukazuje na skutočnosť, že tieto liečiva sú v starobe predpisované veľmi často, veľmi dlho, v nevhodných liekových režimoch a ponechávané v nevhodných klinických situáciách a vyššie popísané riziká iracionálnej preskripcie BZD v starobe vedú k závažným a život ohrozujúcim nežiadúcim účinkom, k častým hospitalizáciám, vyššej mortalite a znižovaniu kvality života. Nielen v kontexte užívania BZD, ale aj iných látok, je potrebné aj naďalej rozvíjať geriatrické poznatky a snažiť sa o vyššie rešpektovanie geriatrických pravidiel a geriatrizáciu zdravotnej starostlivosti. Starnutie populácie je v súčasnej dobe trendom, ktorý vyvíja nátlak na potrebu zmien v zdravotných systémoch a zvyšovaniu kvality starostlivosti o starnúcu populáciu. Z tohto hľadiska je nutné podieľať sa na rozvoji prístupov, ktoré prinesú bezpečnejšiu farmakoterapiu a bezpečnú budúcnosť našim starším spoluobčanom.

Zoznam použitých skratiek

| | |
|-------|--|
| ADeN | Austrálska deprescribingová sieť (z angl. <i>Australian Deprescribing Network</i>) |
| ATC | anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia |
| BPSD | behaviorálne a psychologické symptómy u demencie |
| BZD | benzodiazepíny |
| CaDeN | Kanadská deprescribingová sieť (z ang. <i>The Canadian Deprescribing Network</i>) |
| CIMA | Centrum pre liekové informácie (zo špan. <i>Centro de información de medicamentos</i>) |
| CNS | centrálny nervový systém |
| ČR | Česká republika |
| DBI | index liekovej záťaže (z angl. <i>drug burden index</i>) |
| EBM | medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence based medicine</i>) |
| EÚ | Európska únia |
| FAGG | Federálna agentúra pre medicínu a liečivé prípravky (z hol. <i>Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten</i>) |
| FiS | fibrilácia siení |
| HCl | kyselina chlorovodíková |
| MMSE | krátky test kognitívnych funkcií (z angl. <i>mini mental state examination</i>) |
| NA | nedostupné (z angl. „ <i>not available</i> “) |

| | |
|-------|--|
| NERD | Severoeurópski výskumníci v deprescribingu (z angl. <i>North European researchers in deprescribing</i>) |
| NÚ | nežiadúci účinok |
| OR | pomer šancí (z angl. <i>odds ratio</i>) |
| PRN | v čase potreby (z lat. <i>pro re nata</i>) |
| SmPC | súhrn informácií o prípravku (z angl. <i>Summary of Product characteristics</i>) |
| USDeN | Americká deprescribingová výskumná sieť (z angl. <i>US Deprescribing Research Network</i>) |

Zoznam literatúry

- (1) Eurostat Statistics Explained. *Ageing Europe - statistics on population developments*, [online]. 2023 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments#Older_people_.E2.80.94_population_overview
- (2) Cristea, M., Noja, G. G., Stefea, P., & Sala, A. L. *The Impact of Population Aging and Public Health Support on EU Labor Markets*. International journal of environmental research and public health, 2020; 17(4):3-5. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041439>
- (3) TOPINKOVÁ, Eva. *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2010, s. XVII. pp. 270, ISBN 978-80-7262-365-5.
- (4) TOPINKOVÁ, Eva a D. FICKOVÁ. *Účinná a bezpečná farmakoterapie ve stáří*. [online]. 2002 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanky/ucinna-a-bezpecna-farmakoterapie-ve-stari/>
- (5) TOPINKOVÁ, Eva, P. MÁDLOVÁ, D. FIALOVÁ a J. KLÁN. *Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)* [online]. 2008 [cit. 2023-04-20]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2008-12/nova-evidence-based-kriteria-pro-posouzeni-vhodnosti-lekoveho-rezimu-u-senioru-kriteria-stop-screening-tool-of-older-persons-prescriptions-a-start-screening-tool-to-alert-doctors-to-right-treatment-56140>
- (6) Deprescribing.org. *What is Deprescribing?* [online]. 2022 [cit. 2022-07-04]. Dostupné z: <https://deprescribing.org/what-is-deprescribing/>
- (7) STEINMAN, Michael a E. REEVE. *Deprescribing*. UpToDate [online]. 2022 [cit. 2022-07-04]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/deprescribing#H812447500>
- (8) Steinman, M. A., & Hanlon, J. T. *Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium"*. JAMA, 2010; 304(14), 1592–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1482>
- (9) Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. *Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older: The GerontoNet ADR Risk Score*. Arch Intern Med. 2010;170(13):1142–1148. doi:10.1001/archinternmed.2010.153
- (10) Duncan, P., Duerden, M., & Payne, R. A. *Deprescribing: a primary care perspective*. European journal of hospital pharmacy : science and practice, 2017; 24(1), 37–42. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-000967>
- (11) NHS. *Deprescribing: A Practical Guide* [online]. 2019 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://www.derbyshiremedicinesmanagement.nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/clinical_guidelines_front_page/Deprescribing.pdf
- (12) Reeve, E., Shakib, S., Hendrix, I., Roberts, M. S., & Wiese, M. D. *The benefits and harms of deprescribing*. The Medical journal of Australia, 2014; 201(7), 386–389. <https://doi.org/10.5694/mja13.00200>

- (13) Thompson, W., & Reeve, E., *Deprescribing: Moving beyond barriers and facilitators*. Research in Social & Administrative Pharmacy, 2022; 18(3), 2547–2549. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.04.004>
- (14) Anderson, K., Stowasser, D., Freeman, C., & Scott, I. *Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis*. BMJ open, 2014; 4(12), e006544. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006544>
- (15) Damarell, R. A., Morgan, D. D., & Tieman, J. J. *General practitioner strategies for managing patients with multimorbidity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative research*. BMC family practice, 2020;21(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01197-8>
- (16) Wallis, K. A., Andrews, A., & Henderson, M. *Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice*. Annals of family medicine, 2017; 15(4), 341–346. <https://doi.org/10.1370/afm.2094>
- (17) Doherty, A. J., Boland, P., Reed, J., Clegg, A. J., Stephani, A. M., Williams, N. H., Shaw, B., Hedgecoe, L., Hill, R., & Walker, L. *Barriers and facilitators to deprescribing in primary care: a systematic review*. BJGP open, 2020; 4(3), bjgpopen20X101096. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101096>
- (18) Thompson, W., Reeve, E., Moriarty, F., Maclure, M., Turner, J., Steinman, M. A., Conklin, J., Dolovich, L., McCarthy, L., & Farrell, B. *Deprescribing: Future directions for research*. Research in social & administrative pharmacy : RSAP, 2019; 15(6), 801–805. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.08.013>
- (19) Canadian Medication Appropriateness and Deprescribing Network. *Our Goals* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.deprescribingnetwork.ca/canadian-deprescribing-network>
- (20) US Deprescribing Research Network. *What we do* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://deprescribingresearch.org/about-us/what-we-do/>
- (21) Australian Deprescribing Network. *Who we are* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.australiandeprescribingnetwork.com.au>
- (22) Network of European Researchers in Deprescribing. *Home Page* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://deprescribing.eu>
- (23) Deprescribing.org. *Home Page* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://deprescribing.org>
- (24) ESCP: Special Interest Groups [online]. 2023 [cit. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://escpweb.org/what-we-do/special-interest-groups/>
- (25) Deprescribing.org. *Deprescribing Guidelines and Algorithms* [online]. 2022 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>
- (26) TOPINKOVÁ, Eva a J. NEUWIRTH. *Geriatric pro praktického lékaře*. Praha: Grada, 1995, pp. 504 ISBN 80-716-9099-6.
- (27) ČERVENÝ, Rudolf a E. TOPINKOVÁ. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: Geriatric*. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře[online]. Společnost všeobecného lékařství, 2014 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatric-2014.pdf>

- (28) WHITTLESEA, Cate a K. HODSON. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 6. Elsevier, 2019; pp. 1094, ISBN 978-0-7020-7011-2.
- (29) JUŘICA, Jan. *Remedia: Specifika farmakoterapie ve stáří* [online]. 30. Medical Tribune, 2020; 30 s. [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/specifika-farmakoterapie-ve-stari-11366/>, ISSN 2336-3541.
- (30) KOMJÁTHY, Hajnalka. *Praktické lékařství: Riziká farmakoterapie geriatrických pacientů* [online]. 6. Solen, 2006 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://farmaciepropraxi.cz/artkey/lek-201801-0002_Rizika_farmakoterapie_ve_stari.php, ISSN 2788-1717.
- (31) DÚBRAVA, Martin. *Via Practica: Účinná a bezpečná farmakoterapie seniorů* [online]. 3. Solen, 2006 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/Dubrava.pdf>, ISSN 2788-1717.
- (32) MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, Hana. *Medicína pro praxi: Specifika komplexního přístupu k nemocnému vyššího věku – multimorbidní senior* [online]. 10. Solen, 2013 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201306-0007_Specifika_komplexniho_pristupu_k_nemocnemu_vyssiho_veku-multimorbidni_senior.php, ISSN 2788-1717.
- (33) Teijo I. Saari, M. Uusi-Oukari, J. Ahonen and K. T. Olkkola, M Koulou. *Pharmacological Reviews March 2011; 63 (1) 243-267*; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.110.002717>
- (34) Griffin, C. E., 3rd, Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. *Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects*. The Ochsner journal, 2013; 13(2), 214–223. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Benzodiazepine-pharmacology-and-central-nervous-Griffin-Kaye/5c254d857bc675ebcb35bb31ae89a4a4b546642c#citing-papers>
- (35) ŠVIHOVEC, Jan, J. BULTAS, P. ANZENBACHER, J. CHLÁDEK, J. PŘÍBORSKÝ, J. SLÍVA a M. VOTAVA, ed. *Farmakologie*. Ilustroval Miroslav BARTÁK. Praha: Grada Publishing, 2018; pp. 962. ISBN 978-80-247-5558-8.
- (36) Richter, G., Liao, V. W. Y., Ahring, P. K., & Chebib, M. *The Z-Drugs Zolpidem, Zaleplon, and Eszopiclone Have Varying Actions on Human GABA A Receptors Containing $\gamma 1$, $\gamma 2$, and $\gamma 3$ Subunits*. *Frontiers in neuroscience*, 2020; 14, 599812. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.599812>
- (37) Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. *Benzodiazepine use in the United States*. *JAMA psychiatry*, 2015; 72(2), 136–142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1763>
- (38) Atkin, T., Comai, S., & Gobbi, G. *Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery*. *Pharmacological reviews*, 2018; 70(2), 197–245. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014381>
- (39) Bogunovic, O., & Greenfield, S. F. *Practical Geriatrics: Use of Benzodiazepines Among Elderly Patients*. *Psychiatric Services*, 2004; 55(3), 233–235. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.233>
- (40) Dailly, E., & Bourin, M. *The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations*. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2008; 21(2), 144–150.
- (41) Singh, S., & Sarkar, S. *Benzodiazepine abuse among the elderly*. *Journal of Geriatric Mental Health*, 2014; 3(2), 123. <https://doi.org/10.4103/2348-9995.195605>

- (42) Treves, N., Perlman, A., Kolenberg Geron, L., Asaly, A., & Matok, I. *Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis*. *Age and ageing*, 2018; 47(2), 201–208. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx167>
- (43) FIALOVÁ, Daniela. *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I: změna terapeutické hodnoty léků ve stáří*. Praha: Karolinum, 2007; pp. 90. ISBN 978-80-246-1353-6.
- (44) FIALOVÁ, Daniela a E. TOPINKOVÁ. *Remedia: Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty* [online]. 15. *Medical Tribune*, 2005 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/koncept-leciv-nevhodnych-ve-stari-farmakologicke-a-farmakoepidemiologicke-aspekty-683/>, ISSN 2336-3541.
- (45) 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2019; 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- (46) Sithampanathan, K., Sadera, A., Leung, L.J., & Leung, L.J. *Adverse effects of benzodiazepine use in elderly people: a meta-analysis*. *Asian Journal of Gerontology and Geriatrics*, 2017; 7(2):107-111. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673272/>
- (47) Markota, M., Rummans, T. A., Bostwick, J. M., & Lapid, M. I. *Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies*. *Mayo Clinic proceedings*, 2016; 91(11), 1632–1639. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.024>
- (48) Ng, B. J., Le Couteur, D. G., & Hilmer, S. N. *Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients*. *Drugs & aging*, 2018; 35(6), 493–521. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0544-4>
- (49) PHN Tasmania, Consultant Pharmacy Service a Primary Health Tasmania. *A guide to deprescribing: Benzodiazepines* [online]. 2023 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2023/03/A-guide-to-deprescribing-benzodiazepines.pdf>
- (50) NSW Health Translational Research. *Deprescribing guide for benzodiazepines and Z-drugs*[online]. 2018 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.nswtag.org.au/wp-content/uploads/2018/06/1.1-Deprescribing-Guide-for-Benzodiazepines-and-Z-Drugs.pdf>
- (51) Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A., & Busto, U. E. *Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2005; 331(7526), 1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.38623.768588.47>
- (52) Delaš Aždajić, M., Likić, R., Aždajić, S. et al. *Outpatient benzodiazepine utilization in Croatia: drug use or misuse*. *Int J Clin Pharm*, 2019; 41, 1526–1535, <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00915-2>
- (53) Marković, S. Z., Dimitrijević Jovanović, N. I., Sedić, B., Vuković, M. H., Okjan, J. J., Dimitrijević, I. K., Trikoš, L. D., Mojović, M. D., & Kastratović, D. A. *Impact of Differences in Economic Development and Socioeconomic Stability on Benzodiazepine Exposure between the Three Balkans Countries*. *Psychiatria Danubina*, 2019; 31(Suppl 5), 750–760. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160168/>

- (54) Ministerio De Sanidad. *Informe de prestacion farmaceutica en el Systema Nacional de Salud 2020-2021*[online]. 2023 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/Informe_PrestacionFarmaceutica_2020-21.pdf
- (55) Akpınar, A., Yaman, A., Karakuş, K., Atay, I.M., & Demirci, K. *The Frequency of Benzodiazepine Use in the Isparta Province*. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2016; 26, 169-174. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.5455/bcp.20150707103818>
- (56) Manuel de Entrambasaguas, Odile Romero, José Aurelio Cordero Guevara, Ainhoa Álvarez Ruiz de Larrinaga, Francesca Cañellas, Jesús Pujol Salud, Hernando Pérez Díaz. *The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes*, *Sleep Epidemiology*, Volume 3, 2023; ISSN 2667-3436. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667343622000348>
- (57) Potočnjak, I., Likić, R., Degoricija, V., Nham, E., & Wettermark, B. *The benzodiazepine nation of Croatia: an observational, comparative study of psychotropic drug utilization between Croatia and Sweden 2014-2015*. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 2018; 18(6), 641–646. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.150782>
- (58) Rapić, M., Cikač, T., Barišić-Marčac, Z., & Stimac, D. *Nine-year trends in the morbidity of mental disorders and psychotropic drug utilization in Croatia: over-diagnosis and over-utilization?*. *Collegium antropologicum*, 2014; 38 Suppl 2, 37–42. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643525/>
- (59) Stojanović, M., Vuković, M., Jovanović, M., Dimitrijević, S., & Radenković, M., *Potentially Inappropriate Medications in Belgrade, Serbia Nursing Home Residents: A Comparison of Two Approaches*. *Evaluation & the health professions*, 2021; 44(2), 180–185. <https://doi.org/10.1177/0163278719900653>
- (60) Simal-Aguado, J., Campos-Navarro, M. P., Valdivia-Muñoz, F., Galindo-Tovar, A., & García-Carmona, J. A. *Evaluation of Risk Factors Associated to Prescription of Benzodiazepines and its Patterns in a Cohort of Patients from Mental Health: A Real World Study in Spain*. *Psychopharmacology bulletin*, 2021; 51(1), 81–93. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063129/>
- (61) State Agency Of Medicines Republic of Latvia. *Baltic Statistics on Medicines 2016-2018*[online]. 2023 [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.zva.gov.lv/en/news-and-publications/publications/baltic-statistics-medicines/baltic-statistics-medicines-2016-2018>
- (62) UUSKÜLA, M. a M. UUSKÜLA. *Eesti Arts: Bensodiasepiinide ja Z-ravimite ambulatoorne kasutamine Eestis* [online]. 99(8). 2020, 472-479 [cit. 2023-05-07] Dostupné z: <https://eestiartst.ee/bensodiasepiinide-ja-z-ravimite-ambulatoorne-kasutamine-eestis/>
- (63) *Centro de información de medicamentos* [online]. 2023 [cit. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.htm>
- (64) *Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten* [online]. 2023 [cit. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.afmps.be/fr>
- (65) *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2023 [cit. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>

- (66) Cloos, J. M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., Koch, P., & Chouinard, G. *Hypnotics and Triazolobenzodiazepines--Best Predictors of High-Dose Benzodiazepine Use: Results from the Luxembourg National Health Insurance Registry*. *Psychotherapy and psychosomatics*, 2015; 84(5), 273–283. <https://doi.org/10.1159/000434755>
- (67) MOŤOVSKÝ, Branislav. *Psychiatrie pro praxi: Hypnotiká a anxiolytiká* [online]. 2009; 10(1), 42-45 [cit. 2023-05-07]. ISSN 1213-058. Dostupné z: https://www.psychiatriepropraxi.cz/artkey/psy-200903-0005_Hypnotika.php
- (68) Airagnes, G., Pelissolo, A., Lavallée, M., Flament, M., & Limosin, F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Current psychiatry reports*, 2016; 18(10), 89. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0727-9>
- (69) Xing, D., Ma, X. L., Ma, J. X., Wang, J., Yang, Y., & Chen, Y. *Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis*. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2014; 25(1), 105–120. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2446-y>
- (70) Davies, S. J., Rudoler, D., de Oliveira, C., Huang, A., Kurdyak, P., & Iaboni, A. *Comparative safety of chronic versus intermittent benzodiazepine prescribing in older adults: A population-based cohort study*. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 2014; 36(4), 460–469. <https://doi.org/10.1177/02698811211069096>
- (71) O'Mahony D. *STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):15–22. doi:10.1080/17512433.2020.1697676
- (72) Ashton, H. *The diagnosis and management of benzodiazepine dependence*. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005; 18(3):p 249-255. doi: 10.1097/01.yco.0000165594.60434.84

Zoznam tabuliek, grafov a obrázkov

Zoznam tabuliek

| | |
|---|----|
| Tabuľka 1 Prehľad farmakologických skupín podliehajúcich „deprescribingu“ a klinických dôvodov (25) | 25 |
| Tabuľka 2 Zoznam analyzovaných ATC kódov BZD v medzinárodnom súbore | 42 |
| Tabuľka 3 Hodnotiaci protokol oblasti „deprescribing triggers“ (hodnotenie miery neracionality predpisovania BZD) u jedného pacienta..... | 47 |
| Tabuľka 4 Prevalencia najčastejších diagnóz, na ktoré bývajú BZD indikované | 51 |
| Tabuľka 5 Prevalencia užívania jednotlivých BZD v jednotlivých krajinách | 52 |
| Tabuľka 6 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu iracionality užívania diazepam u seniorov v negeriatických dávkach alebo negeriatických dĺžkach podávania..... | 54 |
| Tabuľka 7 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania alprazolamu u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 55 |
| Tabuľka 8 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania bromazepam u seniorov v negeriatických dávkach alebo negeriatickej dĺžke podávania..... | 56 |
| Tabuľka 9 Prekročenie maximálnych jednotlivých a denných dávok u užívateľov jednotlivých BZD | 61 |
| Tabuľka 10 Hodnotenie potenciálnej iracionality indikácie u užívateľov BZD..... | 62 |
| Tabuľka 11 Hodnotenie potenciálnej interakcie BZD s inými liečivami | 63 |
| Tabuľka 12 Zastúpenie potenciálne nežiadúcich účinkov | 64 |
| Tabuľka 13 Zastúpenie pacientov na základe hodnotenia potenciálnej rizikovosti podľa hodnotiaceho protokolu | 65 |
| Tabuľka 14 Jednotlivé a denné doporučené geriatrické dávky, ako aj doporučené frekvencie užívania a doby podávania u seniorov | 88 |
| Tabuľka 15 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania klonazepam u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 89 |
| Tabuľka 16 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania oxazepam u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 90 |
| Tabuľka 17 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu lorazepam u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 91 |
| Tabuľka 18 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania lormetazepam u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 92 |
| Tabuľka 19 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania nitrazepam u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 93 |
| Tabuľka 20 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania minoritne užívaných BZD u seniorov v negeriatických dávkach či negeriatickej dĺžke podávania | 94 |

Zoznam grafov

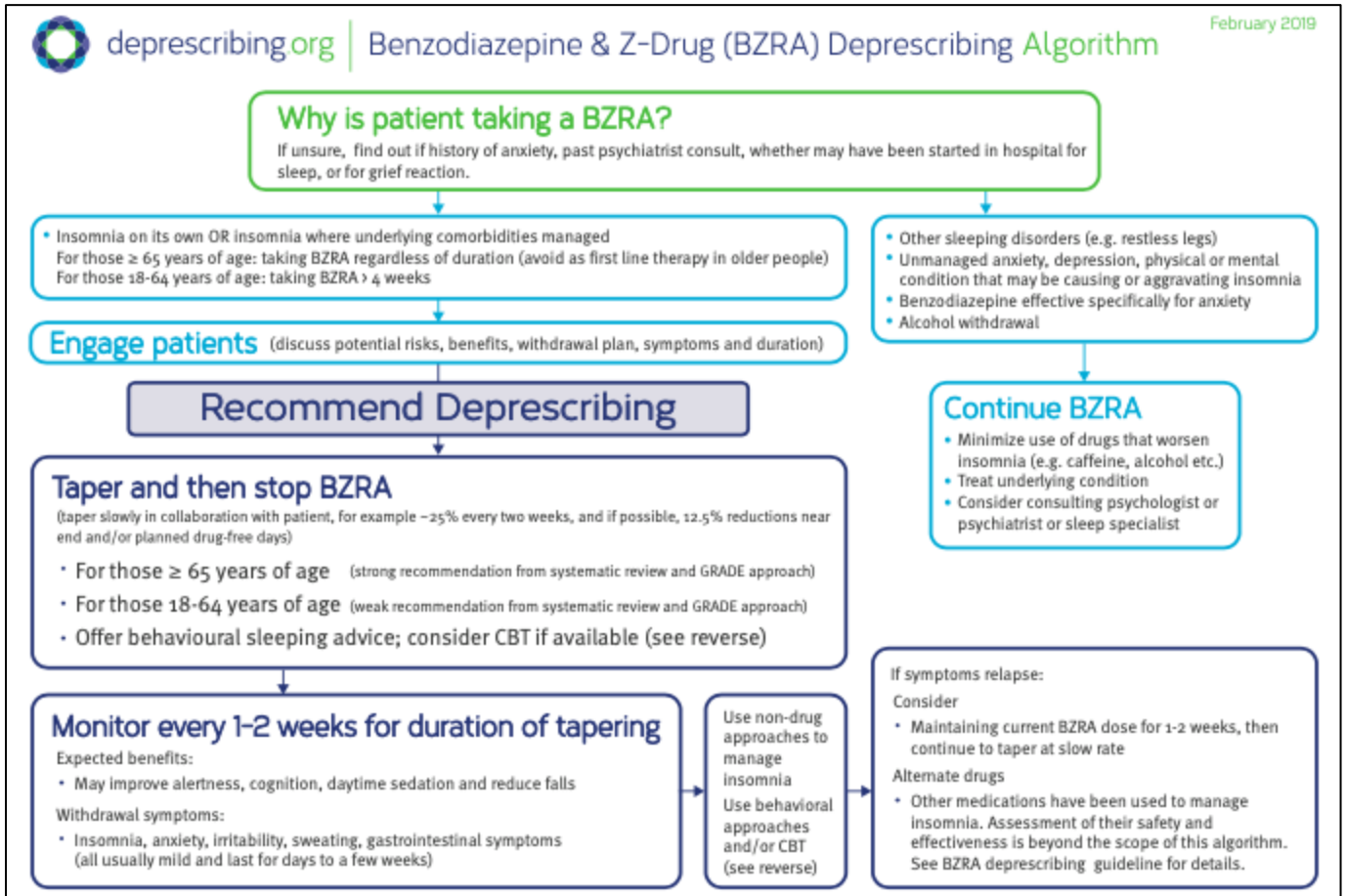
| | |
|--|----|
| Graf 1 Zastúpenie hlavných vekových kategórií v sledovanom súbore v jednotlivých krajinách..... | 48 |
| Graf 2 Prevalencia mužov a žien v sledovanom súbore v jednotlivých krajinách | 48 |
| Graf 3 Prevalencia seniorov s ohľadom na ich morbiditu (v sledovanom súbore, podľa jednotlivých krajín)..... | 49 |
| Graf 4 Zastúpenie pacientov podľa počtu užívaných liečiv v sledovanom súbore | 50 |
| Graf 5 Prevalencia výskytu pádov (aspoň 1 pád v posledním roku) v sledovanom súbore podľa krajín..... | 51 |
| Graf 6 Zastúpenie počtu užívateľov BZD v sledovanom súbore podľa krajín..... | 52 |
| Graf 7 Zastúpenie pacientov v sledovanom súbore podľa dĺžky užívania BZD | 58 |
| Graf 8 Zastúpenie pacientov s prekročenou doporučenou jednotlivou geriatrickou dávkou podľa krajín..... | 60 |
| Graf 9 Zastúpenie pacientov s prekročenou doporučenou geriatrickou dennou dávkou podľa krajín..... | 60 |

Zoznam obrázkov

| | |
|---|----|
| Obrázok 1 Stavba BZD-receptoru (33)..... | 30 |
| Obrázok 2 Algoritmus procesu „deprescribingu“ BZD (upravené podľa Bruyére)(25) | 39 |
| Obrázok 3 Množiny pacientov vzhľadom k predpokladanej náročnosti implementácie „deprescribingu“ (celkový súbor)..... | 66 |
| Obrázok 4 Množiny pacientov vzhľadom k predpokladanej náročnosti implementácie „deprescribingu“ (zrovnanie jednotlivých krajín) | 66 |
| Obrázok 5 Originálny algoritmus deprescribingu vypracovaný skupinou Bruyére (25) | 87 |

Prílohy

Obrázok 5 Originálny algoritmus deprescribingu vypracovaný skupinou Bruyére (25)



Tabuľka 14 Jednotlivé a denné doporučené geriatrické dávky, ako aj doporučené frekvencie užívania a doby podávania u seniorov

| Krátkodobo pôsobiace | | | | | | | |
|----------------------|---------|-----------|--|-----------------------|------------------|----------------------|----------------|
| BZD | ATC | Indikácia | Jednotlivá doporučená dávka | Jednotlivá max. dávka | Denná max. dávka | Interval | Dĺžka užívania |
| Brotizolam | N05CD09 | nespavosť | 0,125 mg | 0,125 mg | 0,125 mg | 1x denne pred spaním | 2 týždne |
| Remimazolam | N05CD14 | | používaný ako sedatívum pri výkonoch kratších ako 30 minút | | | | |
| Adinazolam | N05BA07 | | neobchodovaný | | | | |
| Fludiazepam | N05BA17 | | neobchodovaný | | | | |
| Etizolam | N05BA19 | nespavosť | 0,5 mg | 0,5 mg | 1,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| | | úzkosť | 0,5 mg | 0,5 mg | 1,5 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Klobazepam | N05BA21 | nespavosť | 5 mg | 10 mg | 10 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| | | úzkosť | 5 mg | 5 mg | 15 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Midazolam | N05CD08 | nespavosť | 7,5 mg | 7,5 mg | 7,5 mg | 1x denne pred spaním | 2 týždne |
| Benzazepam | N05BA24 | úzkosť | 25 mg | 25 mg | 50 mg | 2x denne | 8-12 týždňov |
| Doxefazepam | N05CD12 | | neobchodovaný | | | | |
| Triazolam | N05CD05 | nespavosť | 0,125 mg | 0,250 mg | 0,250 mg | 1x denne pred spaním | 7-10 dní |

| Strednodobo pôsobiace | | | | | | | |
|-----------------------|---------|-----------|-----------------------------|-----------------------|------------------|----------------------|----------------|
| BZD | ATC | Indikácia | Jednotlivá doporučená dávka | Jednotlivá max. dávka | Denná max. dávka | Interval | Dĺžka užívania |
| Cinolazepam | N05CD13 | nespavosť | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 1x denne pred spaním | 3 týždne |
| Alprazolam | N05BA12 | úzkosť | 0,25 mg | 0,25 mg | 0,75 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Lorazepam | N05BA06 | úzkosť | 1-2 mg | 2 mg | 10 mg | 3-4 denne | 12 týždňov |
| Camazepam | N05BA15 | | neobchodovaný | | | | |
| Estazolam | N05CD04 | nespavosť | 0,5 mg | 1 mg | 1 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Oxazepam | N05BA04 | úzkosť | 10 mg | 15 mg | 60 mg | 3-4 denne | 8-12 týždňov |
| Temazepam | N05CD07 | nespavosť | 7,5 mg | 7,5 mg | 7,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Loprazolam | N05CD11 | nespavosť | 0,5 mg | 0,5 mg | 0,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Lormetazepam | N05CD06 | nespavosť | 0,5 mg | 0,5 mg | 0,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Tofisopam | N05BA23 | úzkosť | 50 mg | 50 mg | 150 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |

| Dlhodobu pôsobiace | | | | | | | |
|--------------------|---------|---------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|----------------------|----------------|
| BZD | ATC | Indikácia | Jednotlivá doporučená dávka | Jednotlivá max. dávka | Denná max. dávka | Interval | Dĺžka užívania |
| Chlordiazepoxid | N05BA02 | úzkosť | 2,5 mg | 2,5 mg | 10 mg | 2-4x denne | 12 týždňov |
| Flunitrazepam | N05CD03 | nespavosť | 0,25 mg | 0,5 mg | 0,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Diazepam | N05BA01 | úzkosť | 2 mg | 2,5 mg | 5 mg | 2x denne | 6 týždňov |
| | | myorelaxans | 2 mg | 2,5 mg | 5 mg | 2x denne | 6 týždňov |
| | | epilepsie | 4 mg | 2,5 mg | 5 mg | 2x denne | dlhodobu |
| Flurazepam | N05CD01 | nespavosť | 15 mg | 15 mg | 15 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Bromazepam | N05BA08 | úzkosť | 1,5 mg | 1,5 mg | 4,5 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Klonazepam | N03AE01 | epilepsie | 0,5 mg | ? | 20 mg | 3x denne | dlhodobu |
| | | panické ataky | 0,25 mg | 0,5 mg | 4 mg | 2x denne | 6-9 týždňov |
| Klobazam | N05BA09 | úzkosť | 10 mg | 15 mg | 15 mg | 1x denne | 8-12 týždňov |
| Medazepam | N05BA03 | úzkosť | 5 mg | 5 mg | 15 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Kalium-klorazepat | N05BA05 | úzkosť | 7,5 mg | 15 mg | 45 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |
| Nitrazepam | N05CD02 | nespavosť | 2,5 mg | 5 mg | 5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| | | epilepsie | 0,05 mg/kg | 0,25 mg/kg | 1 mg/kg | 2x denne | dlhodobu |
| Quazepam | N05CD10 | nespavosť | 7,5 mg | 15 mg | 15 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Nimetazepam | N05CD15 | | neobchodovaný | | | | |
| Ketazolam | N05BA10 | úzkosť | 15 mg | 15 mg | 15 mg | 1x denne | 8-12 týždňov |
| | | myorelaxans | 15 mg | 15 mg | 15 mg | 1x denne | 8-12 týždňov |
| Prazepam | N05BA11 | úzkosť | 5 mg | 15 mg | - | viackrát do dňa | 8-12 týždňov |
| Halazepam | N05BA13 | úzkosť | 20 mg | 20 mg | 40 mg | 2x denne | 8-10 týždňov |
| Pinazepam | N05BA14 | úzkosť | 2,5 mg | 10 mg | 20 mg | 2x denne | 8-12 týždňov |
| Nordazepam | N05BA16 | úzkosť | 2,5 mg | 5 mg | 5 mg | 1x denne pred spaním | 8-12 týždňov |
| Ethyl-loflazepat | N05BA18 | úzkosť | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 1x denne pred spaním | 8-12 týždňov |
| Kloxazolam | N05BA22 | úzkosť | 1 mg | 2 mg | 6 mg | 3x denne | 8-12 týždňov |

| Z-drugs | | | | | | | |
|------------|---------|-----------|-----------------------------|-----------------------|------------------|----------------------|----------------|
| Z-drugs | ATC | Indikácia | Jednotlivá doporučená dávka | Jednotlivá max. dávka | Denná max. dávka | Interval | Dĺžka užívania |
| Zopiklon | N05CF01 | nespavosť | 3,75 mg | 7,5 mg | 7,5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Zolpidem | N05CF02 | nespavosť | 5 mg | 5 mg | 5 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |
| Zaleplon | N05CF03 | nespavosť | 5 mg | 10 mg | 10 mg | 1x denne pred spaním | 5 týždňov |
| Eszopiklon | N05CF04 | nespavosť | 1 mg | 2 mg | 2 mg | 1x denne pred spaním | 4 týždne |

Tabuľka 15 Hodnotiaci tabuľka pre analýzu užitia klonazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N03AE01 – Klonazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 0,5 | 1 | >=260 | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 1 | NA | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 2,25 | >=260 | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 0,5 | >=260 | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 0,5 | NA | 1 | 4,0% |
| 1 | 1 | >=260 | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 1 | [12-52] | 1 | 4,0% |
| 1 | 1 | [52-260) | 1 | 4,0% |
| 1 | 1 | NA | 1 | 4,0% |
| 0,5 | 1,5 | [52-260) | 1 | 4,0% |
| 2 | 2 | >=260 | 3 | 12,0% |
| 2 | 2 | [52-260) | 4 | 16,0% |
| 2 | 2 | NA | 1 | 4,0% |
| 2 | 4 | >=260 | 1 | 4,0% |
| 2 | 4 | [4-5) | 1 | 4,0% |
| 2 | 8 | >=260 | 1 | 4,0% |
| NA | NA | >=260 | 1 | 4,0% |
| NA | PRN | NA | 2 | 8,0% |
| 2,5 | 2,5 | [52-260) | 1 | 4,0% |
| Celkom | | | 25 | 100,0% |

Tabuľka 16 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania oxazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N05BA04 – Oxazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 2,5 | 2,5 | [52-260) | 1 | 5,3% |
| 5 | NA | >=260 | 1 | 5,3% |
| 5 | 5 | [52-260) | 1 | 5,3% |
| 10 | 30 | [52-260) | 1 | 5,3% |
| 10 | PRN | NA | 1 | 5,3% |
| 15 | NA | >=260 | 4 | 21,1% |
| 15 | NA | [52-260) | 4 | 21,1% |
| 15 | NA | NA | 2 | 10,5% |
| 15 | PRN | >=260 | 2 | 10,5% |
| 15 | PRN | [52-260) | 1 | 5,3% |
| 15 | PRN | NA | 1 | 5,3% |
| Celkom | | | 19 | 100,0% |

Tabuľka 17 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu lorazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N05BA06 – Lorazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 0,5 | 0,5 | >=260 | 1 | 1,4% |
| 0,5 | 0,5 | [52-260) | 3 | 4,2% |
| 0,5 | 1,5 | [52-260) | 1 | 1,4% |
| 1 | 1 | >=260 | 17 | 23,9% |
| 1 | 1 | [12-52) | 1 | 1,4% |
| 1 | 1 | [52-260) | 22 | 31,0% |
| 1 | 2 | >=260 | 2 | 2,8% |
| 1 | 2 | [52-260) | 1 | 1,4% |
| 1 | 4 | >=260 | 1 | 1,4% |
| 1 | 4 | NA | 1 | 1,4% |
| 1 | PRN | >=260 | 1 | 1,4% |
| 1,25 | 1,25 | [52-260) | 1 | 1,4% |
| 1,25 | 2,5 | [12-52) | 1 | 1,4% |
| 1,25 | 2,5 | >=260 | 1 | 1,4% |
| 2,5 | 2,5 | >=260 | 7 | 9,8% |
| 2,5 | 2,5 | [52-260) | 4 | 5,6% |
| 2,5 | 5 | >=260 | 1 | 1,4% |
| 2,5 | 5 | [52-260) | 1 | 1,4% |
| 2,5 | NA | NA | 2 | 2,8% |
| 2,5 | PRN | >=260 | 1 | 1,4% |
| 2,5 | PRN | [52-260) | 1 | 1,4% |
| Celkom | | | 71 | 100% |

Tabuľka 18 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užitia lormetazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N05CD06 – Lormetazepam | | | | |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 1 | 1 | >=260 | 1 | 5,9% |
| 1 | 1 | [52-260) | 8 | 47,1% |
| 1,5 | 1,5 | >=260 | 1 | 5,9% |
| 2 | 2 | >=260 | 1 | 5,9% |
| 2 | 2 | [52-260) | 4 | 23,5% |
| 2 | 4 | [52-260) | 1 | 5,9% |
| 2,5 | 2,5 | [52-260) | 1 | 5,9% |
| Celkom | | | 17 | 100,0% |

Tabuľka 19 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užívania nitrazepamu u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| N05CD02 – Nitrazepam | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov | Frekvencia užívania (%) |
| 5 | 5 | [52-260) | 1 | 7,7% |
| 5 | NA | >=260 | 5 | 38,5% |
| 5 | NA | [52-260) | 3 | 23,1% |
| 5 | NA | NA | 2 | 15,4% |
| 5 | PRN | >=260 | 1 | 7,7% |
| 5 | PRN | [52-260) | 1 | 7,7% |
| Celkom | | | 13 | 100,0% |

Tabuľka 20 Hodnotiaca tabuľka pre analýzu užitia minoritne užívaných BZD u seniorov v negeriatrických dávkach či negeriatrickej dĺžke podávania

| Spektrá minoritne užívaných BZD | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| Účinná zložka | Jednotlivá dávka (mg) | Celková denná dávka (mg) | Dĺžka užívania v týždňoch | Počet pacientov |
| Midazolam | 7,5 | 7,5 | >=260 | 1 |
| Brotizolam | 0,25 | 0,25 | >=260 | 1 |
| Cinolazepam | 40 | 20 | NA | 1 |
| Cinolazepam | 40 | 40 | >=260 | 1 |
| Flurazepam | 30 | 30 | [52-260) | 1 |
| Klobazam | 10 | 10 | [52-260) | 1 |
| Klobazam | 10 | 20 | >=260 | 1 |
| Klorazepát | 5 | 10 | [52-260) | 1 |
| Klorazepát | 5 | 5 | [52-260) | 1 |
| Chlordiazepoxid | 10 | 10 | >=260 | 1 |
| Celkom | | | | 10 |