

ABSTRAKT

Úvod

Anticholinergné (ACH) liečivá a liečivá s čiastočnou anticholinergnou aktivitou (AA) sa predpisujú starším pacientom najmä na liečbu psychiatrických, gastrointestinálnych a urogenitálnych porúch, ale aj u iných chorobných stavov. AA kombinovaných liekových režimov vedie ku ACH záťaži, ktorá by sa mala u seniorov čo najviac znížiť, aby sa predišlo zhoršeniu geriatrických syndrémov a iným negatívnym zdravotným dôsledkom. Táto diplomová práca sa v prvej časti snaží zhrnúť a zhodnotiť v súčasnosti publikované originálne a modifikované ACH škály, a vytvoriť komplexný, jednoduchý nástroj používaný na posúdenie ACH liekovej záťaže u starších dospelých užitočný nielen v klinickej praxi, ale aj vo výskume. Nasledujúca časť diplomovej práce sa zameriava na hodnotenie prevalencie užívania ACH liekových režimov, ale tiež na zdokumentovanie súvislosti medzi podávaním AA liekových režimov a zdravotnými problémami u geriatrických pacientov.

Metodika

Pomocou systematickej literárnej rešerše v 4 rôznych elektronických databázach: PubMed (N = 582), MEDLINE (N = 518), Scopus (N = 423) a Web of Science (N = 420), sme sa pokúsili identifikovať všetky publikované ACH škály za obdobie rokov 2000-2022 a zostaviť tak zoznam liečiv s AA hodnotených týmito škálami. Stratégia vyhľadávania bola vytvorená pomocou Boolean operátorov AND/OR a kľúčových slov, ktoré pozostávali zo skupiny voľných výrazov a termínov MeSH (Medical Subject Headings). Okrem toho sme použili metódu „snowballing“ na vyhľadávanie ďalších záznamov v získaných štúdiách. Celkom bolo identifikovaných 12 validovaných škál uvádzajúcich v celkovom súčte 733 liečiv s hodnotou AA 0-3. Tento výsledný zoznam bol použitý k ďalším analýzám.

Následne prebehla analýza údajov z projektu EuroAgeism H2020, ktorého sa zúčastnilo 2865 komunitných seniorov vo veku 65 a viac rokov. Dáta boli zozbierané v 7 európskych krajinách: Chorvátsko (N = 391), Estónsko (N = 311), Česká republika (N = 450), Bulharsko (N = 543), Španielsko (N = 260), Turecko (N = 450), Srbsko (N = 460). Údaje o senioroch boli prospektívne zozbierané v období február 2019 až marec 2020. K zberu bol využitý protokol štandardizovaný na komplexné geriatrické hodnotenie (Comprehensive Geriatric Assessment [CGA]). K popisu prevalencie užívania ACH

liečiv a ACH liekových režimov bola použitá deskriptívna štatistika. Na preskúmanie súvislostí medzi kumulatívnou ACH záťažou vypočítanou ako súčet AA jednotlivých liečiv (z priemeru AA validovaných škál) a výskytom aspoň 1 očakávaného zdravotného problému spojeného s AA v starobe (napr. vertigo, chronická zápcha, pády za posledný mesiac, tachykardia, kognitívna porucha atď.), boli využité logistické regresné modely (adjustované na vplyv krajiny, pohlavia, veku, počtu liečiv a chorôb).

Výsledky

Výsledkom literárnej rešerše ACH škál bol zoznam 27 štúdií sumarizujúcich 15 originálnych ACH škál a 9 modifikovaných ACH škál. 14 originálnych škál bolo založených na názore a konsenze odborníkov, ktorí zohľadnili odborné literárne zdroje o vlastnostiach ACH liečiv. Škála od Chew et al. 2008, bola vyvinutá na základe experimentálne nameranej *in vitro* sérovej anticholinergnej aktivity (SAA). Celkovo iba 12 z 15 originálnych škál bolo validovaných. Ancholineric Drug Scale (Carnahan et al., 2006) obsahovala najväčší súbor hodnotených liečiv zo všetkých škál ($N = 534$). Nemecká škála (Kiesel et al., 2018), obsahovala najväčší súbor liečiv s AA ($N = 151$). Celkovo bolo identifikovaných 868 rôznych účinných látok v týchto škálach. S pomocou priemeru z validovaných škál bola AA stanovená pre 241 liečiv: jednalo sa o ACH liečivá so slabou AA=1 ($N = 133$); so stredne silnou AA=2 ($N = 42$); so silnou AA=3 ($N = 66$). Pri aplikácii vytvoreného zoznamu liečiv s AA bolo v medzinárodnom súbore projektu EuroAgesim H2020 identifikovaných 61,2 % žien a priemerný vek pacientov bol $73,2 \pm 6,8$ SD (Standard Deviation) rokov. Polyfarmácia (5-9 liečiv) a nadmerná polyfarmácia (10+ liečiv) bola dokumentovaná u 40,9 % a 6,5 % seniorov. Prevalencia užívateľov aspoň jedného ACH liečiva bola 52,4 % (v rozmedzí od 37,6 % v Bulharsku do 67,2 % v Srbsku). Vo vzorke z Českej republiky bola prevalencia 39,8 %. Kombinácia 2 alebo 3 a viac ACH liečiv užívaných súčasne bola predpísaná u 12,6 % a 7,0 % starších dospelých, s najvyššou prevalenciou v Španielsku (12,6 %) a Chorvátsku (15,1 %). Pacienti vo výskumnom súbore užívali 114 liečiv s AA 1-3. Podľa ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) klasifikačného systému mali v liekovej preskripcii najväčšie zastúpenie liečiva zo skupiny antidepresív a antipsychotik (13,2%; 12,3%). Medzi 2 najčastejšie užívané liečivá v celkovej vzorke patrili: metformín a furosemid (16,6 %, 6,0 %; obidve AA-1), paroxetín a solifenacín (0,9 %, 0,7 %; AA-2), hydroxyzín a amitriptylín (0,7 %, 0,5 %; AA-3). Adjustovaný pomer šanci (Odd Ratio [OR]) výskytu aspoň jedného zdravotného problému, ktorý môže priamo alebo nepriamo súvisieť s AA liekového

režimu, bol 3,47-krát vyšší (95 % *CI* [Confidence Interval] 2.12-5.66, $p < 0,001$) u seniorov užívajúcich vo svojom liekovom režim 3 a viac ACH liečiv v porovnaní s neužívateľmi. Adjustovaný *OR* výskytu aspoň jedného zdravotného problému, ktorý môže priamo alebo nepriamo súvisieť s AA liekového režimu, bol 5,21-krát vyšší (95 % *CI* 1.79-15.19, $p = 0,003$) u seniorov, u ktorých ACH záťaž liekového režimu dosahovala kumulatívne skóre AA 5 a viac v porovnaní s neužívateľmi.

Záver

Táto diplomová práca poukazuje na široké rozmedzie existujúcich dostupných ACH škál používaných nielen v klinických podmienkach, ale aj vo výskume. Jednou z hlavných nevýhod týchto škál je, že majú tendenciu príliš zjednodušovať variabilitu medzi jednotlivcami ako aj zložitnosť farmakologického mechanizmu navodenia ACH účinkov alebo poliekových komplikácií. Dostupné škály sa značne líšili v počte uvádzaných ACH liečiv. V súčasnej dobe, ale pripravený súhrnný nástroj predstavuje jeden z najjednoduchších spôsobov ako kvantifikovať ACH riziko a identifikovať ACH záťaž liekových režimov. Lieky s AA sú široko predpisované v seniorskej komunite a v rôznych kombináciách viacerých ACH liečiv súčasne. U tejto rizikovej populácie sa tiež v našej štúdií potvrdila významná súvislosť medzi kumulatívnou ACH záťažou a s ňou spojenými zdravotnými problémami. Zátťaž ACH liečivami by sa mala pravidelne kontrolovať a čo najviac znižovať, aby sa zlepšili individuálne zdravotné výsledky a zdravotná prognóza u starších dospelých a predchádzalo sa tak nežiadúcim komplikáciám farmakoterapie.

Kľúčové slová

racionálna farmakoterapia v starobe, anticholinergné skórovacie škály, anticholinergná aktivita liekov

Grantová podpora výskumu:



Táto diplomová práca bola podporená Európskou úniou v projekte EuroAgeism H2020, ktorý bol financovaný z európskeho výskumného a inovačného programu Horizont 2020 na základe grantovej dohody Maria Skłodowske-Curie č. 764632 (najmä projektom ESR7). Vznikla tiež vďaka podpore výskumnej skupiny „Starnutie, polyfarmakoterapia a zmeny v terapeutickej hodnote liečiv v starobe“, podporenej výskumným programom COOPERATIO (výskumná skupina pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialovej, Ph.D.) a s podporou projektov SVV 260 665, START projektu č. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) a I-CARE4 OLD Horizon 2020 projektu ID: 965341).



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Práca bola tiež podporená projektom INOMED, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046, „Predaplikačný výskum inovačných liekov a medicínskych technológií“, ktorý bol spolufinancovaný Európskou úniou, najmä výskumným zámerom 4 (VZ4, 2018-2022) s názvom „Predaplikačný výskum v racionálnej farmakoterapii v starobe – rozvoj a praktické uplatňovanie poznatkov klinickej farmácie v geriatrickej“.