

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



**Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v zařízeních
dlouhodobé ošetrovatelské péče (II.)**

**Evaluation of the rationality of geriatric pharmacotherapy in long-term
care facilities (II.)**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Leona Tichá

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

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

V Hradci Králové 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové PhD. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí mé diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, PhD., za veškerou pomoc při zpracování diplomové práce a za čas, který mi věnovala. Dále bych ráda poděkovala paní analytičce RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za vypracování statistických analýz potřebných k této diplomové práci. Další mé poděkování patří paní primářce MUDr. Petře Kozmové a PharmDr. Kateřině Langmaierové za pomoc při sběru dat a komunikaci s pacienty v Krajské zdravotní a.s. v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem – Ryjice. Díky patří i celé mé rodině za podporu během studia.

ABSTRAKT

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

Název diplomové práce: Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče (II.)

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

Autor: Leona Tichá

Úvod: Anticholinergní léčiva, tj. léčiva s antagonistickým účinkem na muskarinových receptorech, se v terapii využívají především v léčbě psychiatrických, gastrointestinálních, urogenitálních, očních a respiračních onemocnění. Ovlivňují sekreci žláz, vyvolávají mydriázu, způsobují relaxaci hladkých svalů v dýchacích cestách a urogenitálním traktu a v některých indikacích se využívá i jejich anticholinergní působení v CNS. Tato léčiva však mají časté nežádoucí účinky, mezi které patří snížená sekrece žláz včetně sucha k ústům, zácpa, retence moči, vyšší riziko negativního ovlivnění kognitivních funkcí až navození demence, opakující se pády, tachykardie a synkopální stavy, ortostatická hypotenze a centrální anticholinergní syndrom. ACH (anticholinergní) léčiva jsou charakterizována anticholinergní aktivitou (AA), která může být slabá (1), střední (2) až silná (3). Při podávání více léčiv může výsledná anticholinergní zátěž lékového režimu významně přispívat ke zvýšenému riziku výskytu anticholinergních nežádoucích komplikací. U geriatrických pacientů je velmi častá polyfarmakoterapie, polymorbidita a dochází ke změnám jak farmakokinetiky, tak i farmakodynamiky léčiv. Z tohoto důvodu je třeba sledovat i anticholinergní zátěž lékových režimů a minimalizovat nutnost užití systémově působících ACH léčiv. Cílem této práce bylo stanovit v souboru seniorů projektu START/MED/093 prevalenci užití ACH léčiv a lékových režimů s různou AA a určit faktory, které determinují výskyt ACH nežádoucích účinků v populaci seniorů dlouhodobé ošetrovatelské péče.

Metodika: Tato diplomová práce byla součástí výzkumného projektu START/MED/093, který probíhal v letech 2021–2024 v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské

ve 4 evropských zemích, a to v České republice (ČR), v Chorvatsku, na Slovensku a v Bulharsku. Ve všech zemích byla zapojena 3-4 regionálně odlišná zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče (max 75 pacientů z každého zdravotnického zařízení ve věku 65 let a více, kteří splňovali podmínky studie). Vyřazeni byli nemocní s těžkou kognitivní poruchou, s těžkými poruchami sluchu a řeči, akutně hospitalizovaní nemocní, pacienti v paliativní péči a senioři s dobou přežití kratší než 12 měsíců. Studii schválila Etická komise Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a byli do ní zařazeni pouze pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas. Sběr dat pobíhal s využitím dotazníku interRAI-LTCF (verze pro zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče), který umožňuje komplexní geriatrické vyšetření. Toto vyšetření zahrnuje charakteristiky sociodemografické, klinické (diagnózy, symptomy), funkční, lékové, charakteristiky související s poskytovanými službami a údaje o základních laboratorních výsledcích.

Výsledky: Celkem bylo vyšetřeno 876 seniorů ve věku 65 let a více, kteří pobývali v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních (v České republice a na Slovensku se jednalo o 225 pacientů v každé zemi, v Chorvatsku o 226 nemocných a v Bulharsku o 200 nemocných). 71,4 % souboru tvořily ženy a věkový průměr všech pacientů byl 80,5 let (+/- 7,8 SD). Polyfarmakoterapii (5-9 léčiv) užívalo 43,3 % pacientů a více jak 10 léčiv (hyperpolyfarmakoterapii) užívalo 29,9 % pacientů. 10 a více léčiv užívalo nejvíce pacientů v ČR, a to 55,6 % pacientů. Alespoň 1 problém potenciálně související s užitím ACH léčiv (kognitivní dysfunkce až demence, deprese, pády, závratě a chronická zácpa) byl zaznamenán u 76,9 % pacientů. Mezi faktory statisticky významně související s výskytem těchto komplikací patřily: věk 85 let a více, přítomnost jakékoliv psychiatrické diagnózy v osobní anamnéze a užití tří a více ACH léků. Nejvíce předepisovaným léčivem s mírnou anticholinergní aktivitou (AA=1) byl furosemid (26,4 %), z léčiv s AA=2 (středně silnou aktivitou) se jednalo o ipratropium-bromid (1,8 %) a s AA=3 (silnou aktivitou) o hydroxizin (0,7 %). Ze všech léčiv s AA byl nejčastěji předepisován v celém souboru furosemid (26,4 %), dále kombinace tramadol/paracetamol (13,4 %) a metformin (10,6 %). 1 a více ACH léčiv užívalo současně 72 % pacientů (nejvíce na Slovensku (84,0 %), dále v ČR (81,3 %), Chorvatsku (80,1 %) a Bulharsku (30,0 %). Nejvíce pacientů (24,9 %) užívalo lékové režimy s kumulativním AA 1. Lékové režimy s kumulativní AA 2 byly předepisovány u 17,9 % nemocných, s AA 3 u 14,2 % a s kumulativní AA 4+ u 15,1 %

Závěr: Více jak 72,0 % seniorů užívalo alespoň 1 ACH léčivo a více jak 15,1 % pacientů užívalo lékové režimy s vysokou anticholinergní aktivitou (AA 4+). Ve snaze předcházet polékovým komplikacím je třeba kontrolovat ACH aktivitu lékového režimu a individualizovat léčbu ve stáří, zejména u seniorů, a to primárně u skupin velmi starých nemocných ve věku 85 let a více a u psychiatricky nemocných. Případné ACH nežádoucí účinky je třeba včas identifikovat a předcházet jim, aby neměly závažný dopad na zdravotní stav seniorů.

Klíčová slova: Anticholinergní léčiva, geriatrický pacient, zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče, racionální farmakoterapie ve stáří, nevhodné předepisování léků.

Etické schválení: Studii schválila Etická komise Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v České republice (číslo UKFaF/297850/2022). Všichni účastníci byli seznámeni se záměrem a cílem studie a shromážděná data jsou využívána pouze k výzkumným účelům. Pacienti souhlas s účastí ve studii potvrdili přečtením a podepsáním informovaného souhlasu. Všechna data byla sbírána a sepsána anonymně s pomocí číselných kódů, byla dodržena pravidla anonymity a důvěrnosti dat dle nařízení Evropské unie o ochraně osobních údajů (GDPR).

Podpora: Tato diplomová práce byla vypracována ve spolupráci s výzkumníky z výzkumné skupiny „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ (vedoucí doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.). Studie byla podpořena výzkumnými granty: START/MED/093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, I-CARE4OLD H2020 – 965341, fondem Cooperatio Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy (skupina doc. Fialové) a grantem SVV 260 665.

ABSTRACT

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

Title of diploma thesis: Evaluation of the rationality of geriatric pharmacotherapy in long-term care facilities (II.)

Thesis supervisor: Assoc. Prof. Daniela Fialová, PharmD, Ph.D.

Author: Leona Tichá

Introduction: Anticholinergic drugs, i.e. drugs with an antagonistic effect on muscarinic receptors, are used in therapy mainly in the treatment of psychiatric, gastrointestinal, urogenital, eye and respiratory diseases. They affect the secretion of glands, induce mydriasis, cause relaxation of smooth muscles in the respiratory tract and urogenital tract, and in some indications their anticholinergic action in the central nervous system (CNS) is also used. However, these drugs have frequent side effects, which include decreased glandular secretion (including dry mouth), constipation, urinary retention, higher risk of negative impact on cognitive functions and even induce dementia, recurrent falls, tachycardia and syncope, orthostatic hypotension, and central anticholinergic syndrome. Anticholinergic (ACH) drugs are characterized by anticholinergic activity (AA), which can be weak (1), moderate (2) or strong (3). When multiple drugs are administered, the resulting anticholinergic burden of the drug regimen may contribute to an increased risk of anticholinergic adverse complications. In geriatric patients, polypharmacotherapy and polymorbidity are very common and there are changes in both the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in older age. For this reason it is also necessary to evaluate the anticholinergic load of drug regimens and to minimize the necessity of using systemically acting ACH drugs. The aim of this work was to determine the prevalence of the use of ACH drugs and drug regimens with different AAs in the group of seniors of the START/MED/093 project and document predictive factors that determine the occurrence of ACH side effects in the population of seniors in long-term care.

Methodology: This thesis was part of the START/MED/093 research project, which took place in the years 2021–2024 in long-term care facilities in 4 European countries, namely in the Czech Republic, Croatia, Slovakia and Bulgaria. In all countries, 3-4 regionally different long-term care facilities were involved (max. 75 patients per each facility, aged 65 and over who met the conditions of the study). Patients with severe cognitive impairment, severe hearing and speech problems, acutely hospitalized or patients in palliative care and seniors with a life expectation less than 12 months were excluded from the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University, and only patients who signed an informed consent were included. Data were collected by using the interRAI-LTCF questionnaire (version for long-term care facilities), which enables a comprehensive geriatric assessment. This assessment includes sociodemographic, clinical (diagnoses, symptoms), functional, drug, service-related characteristics, and basic laboratory results.

Results: A total of 876 seniors aged 65 and over who stayed in long-term care facilities were examined (225 patients in the Czech Republic and Slovakia (in each country), 226 patients in Croatia and 200 patients in Bulgaria). 71.4 % of the group were women and the mean age of all patients was 80.5 years (+/- 7.8 SD). Polypharmacotherapy (5-9 drugs) was used by 43.3 % of patients and more than 10 drugs (hyperpolypharmacotherapy) were used by 29.9 % of patients. Most of the patients in the Czech Republic used 10+ medications (55.6 %). At least 1 problem potentially related to the use of ACH drugs (cognitive dysfunction or dementia, depression, falls, dizziness and chronic constipation) was noted in 76.9 % of the patients. Among factors statistically significantly associated with the occurrence of these complications were documented: age 85 years and older, the presence of any psychiatric diagnosis in personal anamnesis and the use of three or more ACH drugs. The most commonly prescribed drug with mild anticholinergic activity (AA=1) was furosemide (26.4 %), with AA=2 (moderate activity) ipratropium bromide (1.8 %) and with AA=3 (strong activity) hydroxyzine (0.7 %). In the whole sample, furosemide (26.4 %), followed by the combination of tramadol/paracetamol (13.4 %) and metformin (10.6 %) were the most frequently prescribed drugs with any AA. 72 % of patients used 1 or more ACH drugs at the same time (the highest number of users was documented in Slovakia (84.0 %),

followed by the Czech Republic (81.3 %) Croatia (80,1 %) and Bulgaria (30.0 %). Most the patients (24.9 %) used ACH drug régime with the cumulative AA 1. Drug regimes with cumulative AA 2 were prescribed in 17.9 % of patients, with cumulative AA 3 in 14.2 % and cumulative AA 4+with in 15.1 % of patients, respectively

Conclusion: More than 72.0 % of seniors used at least 1 ACH drug and more than 15.1 % of patients used drug regimens with high anticholinergic activity. In order to prevent drug-related complications, it is necessary to monitor the activity of the drug regimen and to individualize treatment in older age, especially in older adults using more ACH medications, aged 85 years and over and with psychiatric co-morbidities. Any adverse reactions must be identified and prevented early so that they do not have a serious impact on the health of older patients.

Keywords: Anticholinergic drugs, geriatric patient, long-term care facilities, rational geriatric pharmacotherapy, innapropriate drug prescribing.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in the Czech Republic (No UKFaF/297850/2022). All participants were informed about the purpose and objectives of the study and the collected data were used for research purposes only. Patients confirmed their consent to participate in the study by reading and signing the informed consent. All data was collected and recorded anonymously with the help of numerical codes, the rules of anonymity and confidentiality of data according to the regulation of the European Union on the protection of personal data (GDPR) were followed.

Support: This diploma thesis was summarized in cooperation with researchers from the research group "Aging, Polypharmacotherapy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in Older Age" (leader: Assoc. Prof. D. Fialová, Pharm D, Ph.D.), which was supported by research grants: START/MED/ 093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, I-CARE4OLD H2020 – 965341, Cooperatio fund of the Faculty of Pharmacy, Charles University (Research Unit of Assoc. Prof. Fialová) a by grant SVV 260 665.

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	7
PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	12
1. ÚVOD	15
2. CÍL PRÁCE	18
3. TEORETICKÁ ČÁST	19
3.1 RACIONÁLNÍ FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ.....	19
3.2 FARMAKOLOGICKÉ ZMĚNY U SENIORŮ	20
3.2.1 <i>Změny farmakokinetiky</i>	20
3.2.2 <i>Změny farmakodynamiky</i>	22
3.3 GERIATRICKÁ KŘEHKOST	24
3.3.1 <i>Nejčastější projevy geriatrické křehkosti</i>	24
3.3.2 <i>Prevence geriatrické křehkosti</i>	25
3.4 EXPLICITNÍ KRITÉRIA STANOVUJÍCÍ LÉČIVA/LÉKOVÉ POSTUPY POTENCIÁLNĚ NEVHODNÉ VE STÁŘÍ	26
3.5 ANTICHOLINERGNÍ LÉČIVA A LÉČIVA S ANTICHOLINERGNÍ AKTIVITOU	28
3.5.1 <i>Mechanismus účinku</i>	29
3.5.2 <i>Terapeuticky využitelné účinky anticholinergních léčiv</i>	30
3.5.2.1 Vliv na sekreci žláz.....	30
3.5.2.2 Vliv na akomodaci oka	31
3.5.2.3 Vliv na hladký sval dýchacích cest	31
3.5.2.4 Vliv na močovou inkontinenci	32
3.5.2.5 Vliv na centrální nervový systém.....	34
3.5.2.6 Vliv na kardiovaskulární systém	34
3.5.3 <i>Nežádoucí účinky anticholinergních léčiv</i>	35
3.5.4 <i>Kontraindikace terapie anticholinergními léčivy</i>	37
3.6 ANTICHOLINERGNÍ AKTIVITA LÉČIV	38

4.	PRAKTICKÁ ČÁST	41
4.1	METODIKA	41
4.1.1	<i>Základní metodika projektu START/MED/093 a studie pro diplomovou práci</i>	<i>41</i>
4.1.2	<i>Metodika sběru dat s pomocí dotazníku interRAI-LTCF</i>	<i>43</i>
4.1.3	<i>Statistické hodnocení</i>	<i>47</i>
4.2	VÝSLEDKY	48
4.2.1	ZÁKLADNÍ SOCIODEMOGRAFICKÉ, KLINICKÉ, FUNKČNÍ A LÉKOVÉ CHARAKTERISTIKY SOUBORU	48
4.2.1.1	Sociodemografické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	48
4.2.1.2	Klinické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	50
4.2.1.3	Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	52
4.2.1.4	Hlavní lékové charakteristiky sledovaného souboru	55
4.2.2	<i>Užití anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru</i>	<i>56</i>
4.2.2.1	Počet užívaných anticholinergních léčiv u hodnocených pacientů	56
4.2.2.2	Prevalence užití anticholinergních léčiv dle míry anticholinergní aktivity léčiv	57
4.2.2.3	Četnosti užití jednotlivých anticholinergních léčiv dle anticholinergní aktivity v celkovém souboru a jednotlivých zemích	58
4.2.2.3.1	Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 1 v celkovém souboru dle ATC klasifikace	58
4.2.2.3.2	Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 2 v celkovém souboru dle ATC klasifikace	61
4.2.2.3.3	Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 3 v celkovém souboru dle ATC klasifikace	62
4.2.2.3.4	Nejčastěji užívaná léčiva („top 10“) v rámci zúčastněných zemí	63
4.2.2.4	Prevalence užití lékových režimů dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity	68
4.2.3	<i>Výskyt vybraných anticholinergních symptomů</i>	<i>69</i>
5.	DISKUSE.....	75
6.	ZÁVĚR.....	85
7.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	86
8.	SEZNAM TABULEK	96
9.	SEZNAM GRAFŮ	98

Přehled použitých zkratek

AA – anticholinerní aktivita

AAS – z angl. „Anticholinergic Activity Scale“ – tj. škála anticholinerní aktivity

AB – asthma bronchiale

ABC – z angl. „Anticholinergic Burden Classification“ – tj. stupnice klasifikace anticholinerní zátěže

ACB – z angl. „Anticholinergic Cognitive Burden scale“ – tj. stupnice anticholinerní kognitivní zátěže

ADL – z angl. „Activities of Daily Living“, tj. běžné denní činnosti

ADS – z angl. „Anticholinergic Drug Scale“, tj. škála anticholinerních léků

ACH – anticholinerní léčiva

ALS – z angl. „Anticholinergic Load Scale“, tj. stupnice anticholinerní zátěže

AP – angina pectoris

apod. – a podobně

ARS – z angl. „Anticholinergic Risk Scale“, tj. stupnice anticholinerního rizika

ATC – z angl. „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“, tj. anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

atd. – a tak dále

BB – beta blokátory

BHP – benigní hyperplazie prostaty

BKK – blokátory kalciových kanálů

BMI – z angl. „Body Mass Index“, tj. index tělesné hmotnosti

BZD – benzodiazepiny

CFS – z angl. „Clinical Frailty Scale“, tj. klinická škála křehkosti

CNS – centrální nervová soustava

CPS – z angl. „Cognitive Performance Scale“, tj. škála hodnotící kognitivní funkce

CrAS – z angl. „Clinical-rated Anticholinergic Scale“, tj. klinická škála anticholinerní zátěže

CYP – Cytochromy P

ČR – Česká republika

DRS – z angl. „Depression Rating Scale“, tj. škála hodnotící depresi

GF – glomerulární filtrace
GIT – gastrointestinální trakt
HbA1c – glykosylovaný hemoglobin
HCl – kyselina chlorovodíková
hod. - hodin
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
iACE – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
iAChE – inhibitory acetylcholinesterázy
IKS – inhalační kortikosteroidy
IM – infarkt myokardu
InterRAI – LTCF - z angl. Resident Assessment Instrument for Long-Term Care Facilities
(dotazník vytvořený a testovaný společností InterRAI, – standardizovaný a validizovaný
pro vyšetření pacientů v dlouhodobé ošetrovatelské péči
INN – z angl. „International Nonproprietary Name“, tj. mezinárodní nechráněný název
léčiva
INR – z angl. „International Normalized Ratio“, tj. standardizovaný poměr pro
hodnocení srážlivosti krve
KVS – kardiovaskulární systém
L-DOPA – levodopa
LABA – z angl. „Long-Acting Beta-Agonist“, tj. beta agonisté s dlouhodobým účinkem
LAMA – z angl. „Long-acting muscarinic antagonist“, tj. dlouhodobě působící
cholinergní antagonisté
LDN – léčebna dlouhodobě nemocných
MARTA – z angl. „Multi Acting Receptor Targeting Antipsychotics“, tj. multireceptoroví
antagonisté
MMSE – z angl. „Mini Mental State Examination“, tj. krátký test kognitivních funkcí
N/A – z angl. „not applicable“, tj. nedostupné/ bez odpovědi
např. - například
NÚ – nežádoucí účinky
mj. – mimo jiné
SAA – z angl. „Serum Anticholinergic Activity“
SD – z angl. „Standard Deviation“, tj. směrodatná odchylka

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

START – z angl. „Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment“

STOPP – z angl. „Screening Tool of Older People's Potentially inappropriate Prescriptions“

Swe-ABS – z angl. „Swedish Anticholinergic Burden Scale“, tj. Švédská škála anticholinerní zátěže

TCA – tricyklická antidepresiva

tj. – to jest

WHO – z angl. „World Health Organization“, tj. Světová zdravotnická organizace

1. ÚVOD

V současné době se neustále zvyšuje celkové zastoupení seniorů v celosvětové populaci a prodlužuje se délka dožití obyvatel. Dle údajů WHO dochází velmi významně k nárůstu populace osob v pokročilém věku. Předpokládá se, že v roce 2030 bude 1 ze 6 lidí na světě starší 60 let. Do roku 2050 se počítá se zdvojnásobením stávající populace osob nad 60 let nad počet 2 miliardy. A u osob starších ve věku 80 let a více se očekává jejich ztrojnásobení až k necelým 500 miliónům. Tyto demografické změny mají dopad na zdravotní péči, její kvalitu a dostupnost, na bydlení, dopravu a poskytování dalších služeb. Je nutné se na nadcházející změny připravit, aby bylo možné nadále zajistit všem pacientům dobrou a kvalitní zdravotní péči a dalších služby. [1,2]

K 1.1.2023 byl počet seniorů starších 65 let v EU 448,8 miliónů, což je 1/3 populace (21,3 %). [3] V ČR (České republice) se počet seniorů starších 65 let od druhé poloviny 20. století neustále zvyšuje. Pouze v letech 2020-2021 došlo ke zpomalení růstu počtu seniorů v důsledku onemocnění covid-19. V minulých letech byl nárůst počtu seniorů 2 % za rok, v období pandemie covid-19 pouze 1,3 %. V roce 2022 bylo v ČR více než 2,2 milionu obyvatel starších 65 let, ke konci roku 2022 se jednalo o 20,4 % seniorů v celé populaci ČR. [4]

Ve věkové kategorii 65 let a více užívají osoby průměrně 4-6 léků, hospitalizovaní pacienti až 8 léků. [1,2]. Racionální farmakoterapie ve stáří je proto také velmi často diskutovanou oblastí. V pokročilém věku je třeba vzít v případě racionální lékové preskripce v potaz polymorbiditu, polyfarmakoterapii, odlišnou reakci stárnoucího organismu na podávané léky v důsledku změn farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv a časté polékové komplikace spojené s nežádoucími účinky, lékovými interakcemi, lékovými pochybeními i nonadherencí. V klinické praxi a ve výzkumu se často využívají explicitní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří ke zhodnocení základní racionality geriatrické farmakoterapie. Jedná se např. o Beersova kritéria, STOPP/START kritéria a další. [1] Nejčastější problémy, se kterými se setkáváme při předepisování léčiv v geriatrické praxi jsou „overprescribing“, tj. nadužívání léků, dále „underprescribing“, podužívání léků (např. poddávkování nebo neindikování potřebných

léků) a „inappropriate prescribing“, neboli předepisování léků farmakologicky rizikových ve stáří při existenci bezpečnějších lékových alternativ. [1, 5]

Polymorbidita, tj. větší počet onemocnění vyskytujících se současně, je velmi častá u geriatrických pacientů. U pacientů ve věku nad 70 let se již zpravidla vždy vyskytují věkem podmíněné změny a tito nemocní patří k typicky „geriatrické“ populaci. Geriatrické nemocné je třeba hodnotit vysoce individuálně a zohledňovat jejich případnou nesoběstačnost, poruchy kognitivních funkcí, zhoršený fyzický stav a další změny. S polymorbiditou úzce souvisí i polyfarmakoterapie, která je dle publikovaných studií definována jako současné užívání 5 a více léků. S větším počtem užívaných léčiv narůstá i riziko polékových nežádoucích účinků, lékových interakcí a dalších lékových komplikací. Při výběru léčiv pro geriatrické pacienty je nutné se zaměřit i na jejich specifické potřeby a individuálně definované cíle léčby. Je nutné také zvážit i další nefarmakologické vlivy jako jsou osamělost, změny mobility, prognóza pacienta a socioekonomické faktory, ale i možnost nahradit nebo doplnit farmakologické přístupy účinnými nefarmakologickými metodami. [5]

Ve stáří dochází ke změnám jak farmakokinetiky – na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu i exkrece léčiv, tak farmakodynamiky. Farmakodynamické změny jsou méně známé a souvisí např. se snižováním počtu nebo změnou citlivosti receptorů k působení léčiv. Tyto změny mohou zvyšovat predispozici seniorů k nežádoucím účinkům nebo naopak zapříčinit neúčinnost nebo nedostatečnou účinnost některých farmakologických postupů. Při předepisování je nutné brát v úvahu tyto změny, jelikož většina polékových komplikací (až 80 %) je předvídatelná a je možné těmto problémům předcházet. [6]

Téměř ve všech geriatrických doporučeních a explicitních kritériích jsou mezi léčivy rizikovými ve stáří zmiňována anticholinergní (ACH) léčiva. Jelikož samostatné stárnutí organismu provází tzv. „cholinergní deficit“, tj. snižování aktivity cholinergního systému, dochází ve stáří k častějším anticholinergním nežádoucím účinkům při užití léčiv s ACH aktivitou nebo při užití více anticholinergních léčiv v lékovém režimu, a tím k vyšší anticholinergní zátěži stárnoucího organismu. Mezi časté ACH nežádoucí účinky (NÚ) patří poruchy kognitivních funkcí a může dojít až k rozvoji demence, zácpy, retence

moči, suchosti sliznic, tachykardiím a ke vzniku tachykardií a synkopálních stavům, při kterých se zvyšuje riziko pádů apod. Z tohoto důvodu je třeba zajistit racionální užití ACH léčiv. Bezpečnějším nastavením lékových režimů lze snižovat anticholinergní zátěž u geriatrických pacientů. Více riziková pacienta k výskytu klinicky významných ACH NÚ jsou starší senioři ve věku nad 70 let, pacienti po prodělaném onemocnění CNS (centrální nervové soustavy) nebo po prodělaném delíriu, nemocní s kognitivním deficitem a pacienti užívající více léků s anticholinergní aktivitou (AA). [6]

Tato diplomová práce se skládá ze dvou částí – teoretické a praktické. Teoretická část se zabývá racionální farmakoterapií v geriatрии, jejími obecnými principy a zajištěním racionální geriatrické léčby v rámci poskytování kvalitní geriatrické péče. Další kapitoly teoretické části se věnují obecnému popisu vlastností a mechanismu působení anticholinergních léčiv, jejich žádoucími i nežádoucími účinky a nejčastějšími klinickými indikacemi a kontraindikacemi ACH léčiv.

V praktické části diplomové práce jsou zpracována data získaná v projektu START/MED/093, jehož cílem bylo zhodnotit racionalitu farmakoterapie u seniorů v léčebnách pro dlouhodobě nemocné ve 4 zemích střední a východní Evropy – ČR, Slovensku, Chorvatsku a Bulharsku a zjistit potřebu klinicko-farmaceutických služeb v tomto prostředí péče. Cílem této diplomové práce bylo popsat situaci s předepisováním ACH léčiv u seniorů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče zúčastněných zemí (dle ATC (Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) skupin a užívaných AA) a zhodnotit faktory nejčastěji související s výskytem nežádoucích, potenciálně anticholinergních komplikací u této seniorské populace.

2. CÍL PRÁCE

Tato diplomová práce byla zpracována jako součást projektu START/MED/093, který probíhal ve 4 evropských zemích – České republice, Bulharsku, Chorvatsku a Slovensku a do kterého byli zapojeni senioři nad 65 let pobývající ve zdravotnických zařízeních pro dlouhodobou ošetrovatelskou péči (LDNs). Cílem projektu START/MED/093 bylo zhodnotit z různých pohledů racionalitu předepisování a užívání léčiv u vyšetřované populace pacientů a přinést první evidence o potřebě rozvoje klinicko-farmaceutických služeb v prostředí LDNs v zemích střední a východní Evropy.

Cílem diplomové práce (DP), která je součástí výstupů tohoto projektu, bylo:

I/ V teoretické části

- krátce popsat základní principy racionální (bezpečné a účinné) farmakoterapie ve stáří, základní změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv u geriatrických pacientů, význam geriatrické křehkosti a zmínit význam explicitních kritérií – START/STOPP, Beersových kritérií apod. v racionální geriatrické farmakoterapii
- krátce sumarizovat poznatky týkající se racionálního užití anticholinergních léčiv ve stáří, mechanismu jejich účinku, klinického významu míry anticholinergní aktivity léčiv a shrnout nejčastější indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky ACH léčiv

II/ V praktické části DP

- popsat základní sociodemografické, klinické, funkční a lékové charakteristiky geriatrických pacientů účastnících se projektu START/MED/093
- stanovit prevalenci užití ACH léčiv v celkovém souboru a v jednotlivých zemích – České republice, Bulharsku, Chorvatsku a na Slovensku (dle míry AA léčiv a dle ATC klasifikace) a popsat s ohledem na uvedené klasifikace nejčastěji předepisovaná léčiva (v celkovém souboru i v jednotlivých zemích)
- zdokumentovat prevalenci komplikací často souvisejících s užitím ACH léčiv v celkovém souboru a v souboru uživatelů ACH léčiv a stanovit nejčastější prediktivní faktory (prediktory) související s výskytem těchto ACH komplikací.

3. TEORETICKÁ ČÁST

Tato část diplomové práce shrnuje vybrané základní poznatky z oblasti racionální geriatrické farmakoterapie, specifika a principy účinné a bezpečné farmakologické léčby ve stáří.

3.1 Racionální farmakoterapie ve stáří

Racionální léčbou (nejen u seniorů) se rozumí léčba s nejvyšším možným přínosem, s nejnižším možným rizikem a současně i léčba nákladově-efektivní. V oblasti racionální farmakoterapie ve stáří se za racionální léčbu považuje léčba vysoce individualizovaná ve vztahu k farmakologickým a nefarmakologickým faktorům ovlivňující účinnost, bezpečnost a nákladovou efektivitu léčby. V jednodušším pojetí se jedná alespoň o léčbu dostatečně bezpečnou a účinnou s ohledem na nejčastější faktory ovlivňující terapeutickou hodnotu léků v geriatrii. [7]

Nevhodná preskripce léčiv ve stáří se bohužel řadí mezi nejčastější klinické problémy, jelikož ani základní principy geriatrické léčby nejsou v klinické praxi dostatečně respektovány. Nevhodné předepisování léčiv je spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou ve stáří a také vyššími náklady na zdravotní péči. [7, 8]

Rizikový může být již výběr samotného léčiva, kdy je v rámci lékové skupiny zvoleno léčivo významně rizikové ve stáří s ohledem na běžné farmakologické změny provázející stárnutí. Rizikové může být i podání bezpečného léčiva za rizikových podmínek (vlivem chybné komunikace, administrace, vlivem přítomných interagujících geriatrických syndromů a symptomů, vlivem seniorské křehkosti apod.) nebo nonadherence pacienta a zdravotníků (chybné podávání, užívání a skladování léčiv apod.) [7, 8] Ve vyšším věku je velmi častá polymorbidita, a s tím je spojený i vyšší počet užívaných léčiv. Tím se zvyšuje riziko různorodých interakcí (lék-lék, lék-nemoc, lék-laboratorní hodnoty apod.), riziko nežádoucích účinků a možných pochybení v užívání léků. U starších lidí je nižší adherence k léčbě způsobena mnoha rizikovými faktory, např. nesoběstačností, osamělostí, užíváním velkého počtu léků apod. [9]

Nežádoucími účinky jsou nejčastěji ohroženi geriatrickí pacienti. V pokročilém věku je totiž častá odlišná odpověď organismu na léčivo při dosažení shodných plazmatických koncentrací nebo koncentrací v místě působení oproti mladým jedincům (viz. kapitola č. 3.2.2 Změny farmakodynamiky ve stáří). [10] U geriatrických pacientů je také častá multifaktorialita – složitost a individuální odlišnost faktorů, které mohou ovlivňovat účinnost a bezpečnost léčby. Zhoršuje se korelace mezi chronologických a biologickým neboli farmakologickým věkem pacienta, u různých pacientů nacházíme různé kombinace polyfarmakoterapie a polymorbidity, různé stupně disability (demence, nesoběstačnosti atd.), různé stupně fyzické křehkosti (související se snížením rezerv organismu) a různý vliv psychosociálních a ekonomických faktorů na racionalitu farmakoterapie. [11]

3.2 Farmakologické změny u seniorů

Ve vyšším věku existuje mnoho faktorů, které mají vliv na změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv ve stáří – změny provázející fyziologické stárnutí organismu, patologické změny navozené přítomnými onemocněními, změny způsobené užívanou medikací, chybnou aplikací apod. V následujících kapitolách se budeme zabývat pouze obecnými, postupnými změnami provázejícími stárnutí, které vznikají v důsledku fyziologického stárnutí a které je třeba respektovat u každého geriatrického nemocného, o to více u křehkých geriatrických pacientů.

3.2.1 Změny farmakokinetiky

Ke změnám farmakokinetiky ve stáří může docházet na všech úrovních, od absorpce, přes distribuci, metabolismus až po eliminaci léčiv. [9]

Absorpce léčiv začíná již v dutině ústní, kde může být ovlivněna např. sníženou tvorbou slin, což může vést k nedostatečnému uvolnění léčiva z jeho lékové formy a k jeho neúplnému vstřebání. Další problém může nastat při spolknutí větších tablet/tobolek, kdy nižší tvorba žaludečních šťáv, zejména HCl (kyseliny chlorovodíkové) ve stáří, má za následek zvýšení pH v žaludku, které vede k pozdější a obtížnější absorpci kyselých léčiv (aspirinu, NSAID, furosemidu, derivátů sulfonylurey apod.). S procesy stárnutí také dochází ke zpomalení peristaltiky gastrointestinálního

traktu (GITu), což má za následek prodloužení doby vyprazdňování žaludku, a tím se může zpomalit také vstřebání řady léčiv. [12–14] Zpomalená peristaltika navíc může vést k pomalejšímu vyprazdňování střev a tím zvýšit riziko obstrukce. Toto riziko se dále zvyšuje při užití léčiv s anticholinergními účinky (např. při užití opioidů, klasických antipsychotik a antipsychotik ze skupiny MARTA (z angl. „multi-receptor antagonists“), sedativních antihistaminik apod.). Stejně tak i pokles slizniční sekrece a riziko syndromu suchých sliznic se zvyšuje při užití ACH léků. Dalšími významnými faktory ovlivňující absorpci léčiv jsou hmotnost pacienta, nutriční režim, přítomné nemoci apod. [15]

Procentuální zastoupení a rozložení tělesných tekutin a tkání, vazba léčiv na plazmatické proteiny, kumulace léčiv v různých prostředích a průtok krve tkáněmi úzce souvisí s procesem distribuce léčiv, který je ve vyšším věku také v různé míře ovlivněn. U hydrofilních léčiv je distribuční objem nižší, jelikož zastoupení vody se v seniorském věku v těle snižuje. Naopak se zvyšuje zastoupení tkáně tukové (zejména do 85 let, poté může toto zastoupení klesat v důsledku rozvoje seniorské křehkosti). Léčiva, u kterých je snižená distribuce ve stáří, jsou zpravidla silně hydrofilní léčiva, např. lithium, digoxin apod. U těchto léčiv je nutné začít terapii co nejnižší účinnou terapeutickou dávkou a vzhledem k nízkému terapeutickému indexu dále sledovat plazmatickou koncentraci těchto léčiv a individuálně upravovat jejich dávkování. Liposolubilní látky jsou látky, které se více kumulují v tukové tkáni. Liposolubilita může ale zajistit i prodloužený účinek léčiva nebo může mít za následek kumulaci léčiva v tukové tkáni a být tak příčinou jeho dlouhodobé toxicity. Liposolubilním léčivem je například diazepam, který se významně kumuluje v tukové tkáni ve stáří a který významně prodlužuje svůj eliminační poločas (z průměrných 50 hod. ve středním věku na cca 140–200 hod.). Ve stáří se dále klinicky významně snižuje zastoupení plazmatických hladin albuminu, na který se váží kyselá léčiva (např. digoxin, warfarin). Dochází tak k jejich vyšším volným koncentracím v krvi a k vyšší účinnosti. Zvyšují se i hladiny kyselého alfa-1-glykoproteinu, na který se naopak více váží bazická léčiva (např. TCA). [12, 13]

Metabolismus léčiv ve stáří je ovlivněn především v 1. fázi biotransformace. V této fázi dochází k zavedení polární skupiny do molekuly léčiva, čímž vzniknou lépe

rozpustné metabolity, které se snadněji vylučují z těla. Jedná se například o proces oxidace, redukce nebo hydrolýzy. Během stárnutí organismu klesá aktivita izoenzymů CYP450 (např. izoformy CYP3A4) a snižuje se také schopnost jater biotransformovat léčiva v důsledku sníženého průtoku krve játry portální žilou. Tím dochází ke zvýšenému množství původně podávané léčivé látky. Metabolizace různých léčiv je ovlivněna různou měrou, jedná se například o benzodiazepiny, u kterých byla popsána snížená schopnost oxidace v játrech v 1. fázi metabolizace. Druhá fáze biotransformace, ve které dochází ke konjugačním reakcím (např. s kyselinou glukuronovou, sírovou či glycinem), není ve velké míře procesy stárnutí ovlivněna. [9, 15]

Na úrovni eliminace léčiv dochází ve stáří ke změně renální clearance léčiv, a to jak na úrovni glomerulární filtrace, tak na úrovni tubulární sekrece. Glomerulární filtrace (GF) se stanovuje dle zjištěné clearance kreatininu, jehož produkce ve stáří klesá. Z tohoto důvodu může GF vykazovat i falešné normální hodnoty při mírně snížených renálních funkcích. Následkem poklesu renální eliminace dochází k poklesu eliminace zejména u léčiv významně vylučovaných renálně (např. u iACE (inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu), allopurinolu, metforminu, methotrexátu, digoxinu, aminoglykosidů atd.). To má za následek zvýšení jejich plazmatických koncentrací a zvýšené riziko NÚ. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je proto potřeba se zaměřit na individuální úpravu dávkovacích schémat těchto léčiv, a to jak dle renálních funkcí, tak dle komplexního stavu pacienta. [9]

3.2.2 Změny farmakodynamiky

Změny farmakodynamiky nejsou zatím oproti farmakokinetickým změnám tak dobře popsány. K farmakodynamickým změnám dochází v různých místech organismu, ať již na úrovni receptorů, cílových enzymů, přenašečů, na úrovni produkce a degradace neuromediátorů apod. Tyto změny mohou být tkáňově specifické, což má často za následek odlišné změny v účinnosti různých léčiv v různých orgánových systémech.

Například ve stáří dochází ke snížení počtu opioidních receptorů. Důsledkem této změny jsou častější nežádoucí účinky opioidů jako anorexie, impotence a změny chování. Další změnou mohou být změny v aktivním transportu vápníku, neboť

funkčnost aktivních transportérů ve stáří obecně klesá. Vápník je nezbytný pro mnoho funkcí, hraje důležitou roli při svalové kontrakci, dělení buněk a jeho nekonzistentní rozložení v těle či jeho nedostatek má významné klinické důsledky. Stejně tak významná je ve stáří snížená tvorba a snížená aktivní absorpce vitamínu D. [15, 16]

Změny ve farmakodynamické odpovědi na léčiva pobíhají také v CNS. Zvyšuje se prostup léčiv hematoencefalickou bariérou, ale snižuje se průtok krve (distribuce) a počet neuronů, což může dále ovlivnit vyšší citlivost CNS u seniorů k centrálním nežádoucím účinkům některých léčiv. [15, 16] V CNS dále může dojít ke snížení dopaminergního přenosu, snižuje se počet dopaminergních neuronů a dopaminu, což vede ke zvýšenému riziku vzniku pseudoparkinsonismu a extrapyramidových nežádoucích účinků léčiv. K tomuto může typicky docházet při léčbě klasickými i atypickými antipsychotiky a při podávání cinnarizinu a flunarizinu. [17]

Vzhledem k vyšší citlivosti CNS u starších pacientů na různá léčiva hrozí, zejména při užití vyšších dávek nebo při podávání polyfarmakoterapie, vznik delíria. Léčiva sedativní a anticholinergní s prostupem do CNS mají ve stáří významný negativní vliv na kognitivní funkce pacienta a v neposlední řadě se zvyšuje i riziko pádů a zlomenin při podávání těchto léčiv. V tomto ohledu jsou riziková i další léčiva zejména benzodiazepiny, lipofilní BB (beta blokátory), TCA (tricyklická antidepresiva), barbituráty, opioidy, antipsychotika, a jiná centrálně působící léčiva. [15, 16]

K dalším významným farmakodynamickým změnám ve stáří patří např. změny v citlivosti baroreceptorů a snížená schopnost reagovat zapojením jejich funkce na rychlý pokles krevního tlaku. Starší pacienti jsou tímto mechanismem náchylní k ortostatické hypotenzi při užívání řady léčiv – diuretik, nitroglycerinu, kalciových blokátorů (nifedipinu, felodipinu apod.), periferních alfa-blokátorů (terazosinu, doxazosinu) apod. Dochází také ke změně funkce systému renin-angiotensin – aldosteron. Snižuje se aktivita reninu a starší pacienti díky tomu lépe reagují na diuretika a přímé antagonisty angiotensinových receptorů (sartany) při snižování krevního tlaku. [10,17]

3.3 Geriatrická křehkost

Syndrom geriatrické křehkosti je častý zejména u pacientů v pokročilém věku. Provází jej pokles zdraví, častější výskyt mentálních poruch, ale i pohybové a nutriční změny. Při syndromu geriatrické křehkosti se snižuje zdatnost, soběstačnost, odolnost a dochází k poklesu funkčních rezerv organismu. Tyto změny probíhají nejen vlivem fyziologického stárnutí, ale i při komplikacích onemocnění a po úrazech. [18, 19]

V dnešní době se hodnocení geriatrické křehkosti provádí na specializovaných klinikách a u specializovaných lékařů – geriatrů. Pacienti se syndromem geriatrické křehkosti mohou hůře snášet léčbu a vykazovat častější polékové komplikace. Z tohoto důvodu je vyšetření geriatrické křehkosti podstatné i pro racionální nastavení lékového režimu. [18, 19]

3.3.1 Nejčastější projevy geriatrické křehkosti

U seniorů se syndromem geriatrické křehkosti jsou pozorovány jak změny mentální (apatie, únava, vyčerpání, nevhodné chování), pohybové změny (zpomalení pohybu, neobratnost, časté pády, úrazy), tak i změny nutriční (hubnutí, snížení svalové hmoty, malnutriční syndrom apod.). [20]

K nejčastějším projevům patří:

- Únava i při běžných denních úkonech
- Omezení pohybové aktivity – hypomobilita, bolest při pohybu
- Snížení příjmu potravy, nedostatečný příjem tekutin
- Hubnutí, nechutenství, dyspepsie
- Úbytek svalové hmoty, sarkopénie, kachexie
- Snížení kondice, snížení tolerance zátěže
- Nestabilita spojená s pády
- Změna stoje a chůze
- Kognitivní poruchy, delíria
- Opakované nemoci, snížení imunity
- Chronické bolesti

- Imobilita na lůžku
- Apatie, deprese, ztráta zájmů [20]

3.3.2 Prevence geriatrické křehkosti

Podstatná je zejména prevence vzniku tohoto syndromu a mírnění všech nasedajících změn a obtíží. Cílem je zmírnit dopady jak přítomných onemocnění, tak vlastního syndromu geriatrické křehkosti na zdravotní a psychosociální stav pacienta, a to úpravou léčebného i ošetrovatelského režimu, a zvýšit tím kvalitu života nemocného. Je nutné pacienty motivovat a podporovat jejich vůli k léčbě a zpětnému návratu do stavů nižší zátěže, i ke zpětnému začlenění do společnosti a kvalitnímu životu. [20]

Pro účinné a bezpečné nastavení farmakoterapie je třeba sledovat také oblasti související se syndromem seniorské křehkosti, a to nutriční stav, mobilitu nemocného, psychosociální zdraví a stav kognitivních funkcí. Nutriční stav může být ve stáří významně ovlivněn špatným stavem chrupu (absence zubů, nevyhovující zubní náhrada nebo špatná péče o ní) nebo onemocněním trávicího traktu (dyspepsie, regurgitace, problémy s vyprazdňováním). U geriatrického pacienta je nutné zhodnotit stav jeho celkové výživy a případně zavést změny ve stravě nebo dietu dle přítomných onemocnění. Jedna z možností užívaných v dnešní době je doplnění živin pomocí tzv. sippingu nebo umělá výživa enterální či parenterální. [21]

Dále je nutné se zaměřit na pohybový aparát pacienta a jeho mobilitu. Ve starším věku často dohází k úbytku svalové hmoty, osteoporóze a úrazům spojeným se zlomeninami. Cílem komplexní péče je aspoň částečně pacienta zapojit zpět do života a zajistit jeho soběstačnost. [21] Toho lze dosáhnout fyzioterapií, zlepšením pohybových schopností a ovlivněním bolesti při pohybu dobrým nastavením farmakoterapie či pomocí nefarmakologických léčebných postupů s využitím opěrných pomůcek jako jsou hole, chodítka, vozíky k usnadnění pohybu apod. [20] Vhodné je bolest tlumit použitím co nejšetrnější a nejúčinnější terapie s minimem nežádoucích účinků. [22]

V pozdním věku jsou častá depresivní onemocnění, apatie, nevhodné a agresivní chování, ztráta vůle. Je nutné se zaměřit na kognitivní funkce nemocného, případně

cvičit tyto kognitivní funkce za účelem jejich zvýšení pomocí společenských her, komunikace, křížovek apod. [21]

Kognitivní stav pacienta lze zhodnotit pomocí testu MMSE (z angl. Mini Mental State Examination) nebo jiných standartních testů, např. CPS (z angl. Cognitive Performace Scale), který byl využit v naší studii. Tyto testy slouží k objektivnímu zhodnocení kognitivního stavu nemocného a u pacientů s nižší kognicí se očekává zhoršená nebo žádná spolupráce, vysoké riziko nonadherence, neporozumění pokynům, citlivější odpověď na sedativní a ACH léčiva apod. [21]

3.4 Explicitní kritéria stanovující léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří

K zajištění základní účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie ve stáří jsou v geriatrické preskripci často užívána tzv. explicitní kritéria léčiv/lékových postupů ve stáří. Tato kritéria vyjmenovávají léčiva/lékové postupy, kterým bychom se u seniorů měli z důvodů vyššího rizika polékových komplikací vyvarovat. buď obecně nebo v konkrétních klinických situacích. Mezi nejznámější kritéria patří STOPP/START kritéria (vhodnější pro evropské země) a Beersova kritéria (vhodnější pro americký lékový trh). [23]

START/STOPP kritéria slouží k posouzení bezpečnosti předepisovaných léčiv u pacientů nad 65 let a jsou novějšími kritérii oproti Beersovým kritériím. STOPP kritéria uvádějí léčiva/lékové postupy nevhodné/rizikové ve stáří, které je vhodné nahradit bezpečnějšími a méně rizikovými lékovými alternativami se shodnou účinností. START kritéria poukazují na lékové postupy, které jsou ve stáří velmi často přínosné, ale bývají opomíjeny. [23]

STOPP kritéria (Screening Tool of Older peoples Potentially inappropriate Prescriptions) se skládají ze 133 léčiv či lékových skupin, START kritéria (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) obsahují 57 léčiv/lékových postupů. V ČR je nová verze STOPP/START kritérií doporučována k užití všem lékařům, jelikož se jedná o velmi vhodný základní nástroj racionální geriatrické farmakoterapie. V českém jazyce byla v minulém roce publikovaná 3. verze STOPP/START kritérií. [11]

Jelikož se tato diplomová práce v dalších částech zaměřuje na racionální užití ACH léčiv ve stáří, uvádíme níže některé příklady STOPP/START kritérií týkajících se bezpečného a účinného užívání ACH léčiv.

Příklad STOPP kritérií týkajících se léčiv s AA:

- Nedoporučuje se podávat 2 a více léků s ACH účinkem. Jedná se například o různá spasmolytika, TCA, antihistaminika 1. generace, antipsychotika – zvyšuje se případná toxicita ACH léčiv.
- Nedoporučuje se podávat BZD (benzodiazepiny) u pacientů po opakovaných pádech – možné zhoršení sensorických a kognitivních funkcí, zhoršení rovnováhy.
- Nedoporučuje se podávat antipsychotika u pacientů po opakovaných pádech, může nastat zhoršení parkinsonického syndromu. [24]

Příklad START kritérií u léčiv s AA:

- Je třeba zajistit podávání antidepressiv v případě diagnostikované vážné deprese (ne však TCA).
- Je třeba podávat L-DOPU (levodopu) a agonisty dopaminu u Parkinsonovy choroby s funkčním postižením a následnou disabilitou.
- Je třeba podávat inhalační LAMA (dlouhodobě účinné muskarinové antagonisty) a/nebo LABA (dlouhodobě účinné beta-2 - agonisty) v terapii symptomatické CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc) nebo v terapii AB (astma bronchiale). [24]

K dalším celosvětově nejčastěji užívaným explicitním kritériím patří Beersova kritéria. Jedná se o seznam léčiv, která jsou riziková v rámci lékových skupin pro geriatrické pacienty, a to buď nezávisle na diagnóze nebo v souvislosti s konkrétními komorbiditami. Tato kritéria se týkají pacientů nad 65 let, vyjma nemocných v paliativním režimu. Jsou specifitější pro hodnocení racionality terapie ve stáří pro americký lékový trh, i když byla užívána v mnoha epidemiologických studiích i v jiných zemích. V jiných zemích než v USA ale zpravidla nejsou všechna léčiva uváděná v Beerových kritériích registrována, z tohoto důvodu jsou získávané prevalence

podhodnocené a těžce srovnatelném např. co se týká srovnatelnosti výstupů amerických a evropských studií. [25]

Bylo vydáno 7 verzí Beersových kritérií (v r. 1991, 1997, 2003, 2012, 2015, 2019 a 2023), které byly vždy navrženy expertním panelem odborníků a poslední verze byly schváleny a podpořeny i Americkou geriatrickou společností jako oficiální klinické guideliney. [26] Pro Českou republiku byl v roce 2013 vytvořen seznam léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, který vycházel ze všech do té doby publikovaných explicitních kritérií. Tato „Česká explicitní kritéria léčiv/lékových postupů ve stáří“ reflektovala dostupnost léčiv na českém farmaceutickém trhu. Během následujících let došlo k rozšíření a častějšímu využití těchto kritérií v klinické praxi. V současné době probíhají práce na inovaci těchto kritérií. Pro podmínky klinické praxe v ČR byla přeložena a vydána i nová verze STOPP/START kritérií v českém jazyce. [11] Znalost explicitních kritérií je vyžadována u klinických farmaceutů a geriatrů v přípravě na specializovanou odbornou způsobilost a tyto poznatky jsou přednášeny lékařům v různorodých klinických kurzech. Přes snahu šířit povědomost o významu expertních geriatrických kritérií převažuje stále vysoký výskyt rizikové lékové preskripce u seniorů v ČR. Lepších výstupů by mohlo být v budoucnosti dosaženo intenzivnějším šířením těchto poznatků v primární péči a významnějším zapojením regulačních institucí do kontroly bezpečné farmakoterapie ve stáří.

3.5 Anticholinergní léčiva a léčiva s anticholinergní aktivitou

V případě anticholinergních léčiv a léčiv s anticholinergní aktivitou se jedná o léčivé látky s antagonistickým účinkem na cholinergní systém, které blokují aktivitu acetylcholinu v centrálním a periferním nervovém systému. V běžné klinické praxi byla jako anticholinergní léčiva označována léčiva s významnou anticholinergní aktivitou (viz dále), jako např. tricyklická antidepresiva (TCA), spasmolytika, antiparkinsonika apod. Výzkumy posledních let však zařazují do skupiny léčiv s anticholinergní aktivitou často i léčiva, která dříve nebyla považována za anticholinergní, ale jejichž mírná anticholinergní aktivita (AA) byla farmakologickými studiemi také prokázána (např. metformin, furosemid, tramadol atd.). Nově tedy hovoříme spíše o skupině léčiv

s prokázanou anticholinergní aktivitou (AA), která tvoří širokou škálu více jak 241 léčiv. [27]

V praxi se využívají silnější, tj. klasická ACH (anticholinergní) léčiva v omezených indikacích, a to především v terapii některých psychiatrických onemocnění, v terapii urogenitálních onemocnění jako např. v léčbě hyperaktivního močového měchýře, v léčbě dráždivého tračníku a v inhalačních formách v léčbě respiračních onemocnění. Ačkoliv mají v organismu mnoho dalších účinků, systémové terapeutické užití těchto léčiv ve stáří má být významně omezené (a to indikací, dávkou, i délkou podávání) s ohledem na významné nežádoucí účinky. Zejména při systémovém podávání se ACH NÚ často vyskytují a limitují racionální léčbu. Z fyziologických funkcí mají ACH léčiva významný vliv na krevní tlak a srdeční činnost, na dýchání, kognitivní funkce, akomodaci oka, funkce GITu (gastrointestinálního traktu) aj. (viz. kapitola 3.5.2 Terapeuticky využitelné účinky anticholinergních léčiv). [28]

3.5.1 Mechanismus účinku

Anticholinergní léčiva kompetitivně antagonizují účinky ACH v parasympatickém nervovém systému tím, že blokují muskarinové receptory. V dnešní době je snaha vyvinout selektivní parasympatolytika, aby byl účinek těchto léčiv více orgánově specifický a snížil se podíl nežádoucích účinků v jiných orgánových systémech, a tím i celková anticholinergní zátěž organismu. Převažují však stále parasympatolytika spíše neselektivní nebo málo selektivní, která účinkují na většinu podtypů M receptorů. Těchto receptových podtypů je známo pět (viz. níže) [29] a jedná se o receptory spřažené s G proteinem, které ovlivňují významně funkci periferního i centrálního nervového systému. [30]

- M1 receptory – se nacházejí v CNS (centrální nervové soustavě) a podílejí se na správném fungování kognice (ovlivňují např. učení a paměť). Při antagonizaci těchto receptorů může dojít ke kognitivní dysfunkci a následnému vzniku nežádoucích účinků s tím souvisejících [31], např. k rozvoji demence. Dále se nacházejí v parietálních buňkách žaludku (při aktivaci těchto receptorů dojde ke zvýšení sekrece HCl, při antagonizaci nastává opačná reakce). [13, 30]

- M2 receptory – se nacházejí v srdci a jejich stimulací dochází ke zpomalení tepové frekvence, snížení rychlosti vedení vzruchu a sníží se i kontraktilita myokardu, a to především síní. [13, 30]
- M3 receptory – ovlivňují sekreční žlázy a hladké svaly a jejich stimulací se zvýší sekrece žláz a dochází ke kontrakci mimocévních a relaxaci vaskulárních hladkých svalů, dochází také k bronchokonstrikci, zvýší se sekrece slz a slin, zvýší se motilita GITu a sníží se kontrakce sfinkterů, zejména v močovém měchýři. [29]
- M4 receptory – se nacházejí v bazálních gangliích mozku a jejich agonizace má pozitivní vliv na kognici [31]
- M5 receptory – se nacházejí po celém CNS. [13, 32]

ACH léčiva obsahují v molekule buď terciální nebo kvarterní dusík. Léčiva s terciálním dusíkem (díky zvýšené lipofilitě) působí i v CNS, kde mohou navozovat centrální nežádoucí účinky. Naopak léčiva s kvarterním dusíkem nepronikají do CNS a mají částečně antagonistický účinek na N_N receptorech ve vegetativních gangliích a N_M receptorech na nervosvalové ploténce. Díky tomu mají vyšší účinek na hladké svaly močového měchýře a GIT. [29]

3.5.2 Terapeuticky využitelné účinky anticholinergních léčiv

3.5.2.1 Vliv na sekreci žláz

Anticholinergní léčiva mohou inhibovat sekreci slinných, slzných, bronchiálních a potních žláz. Následkem toho vznikají nežádoucí účinky jako je sucho v ústech, zhoršené vykašlávání hlenů a suchá, horká kůže. V GITu dochází zejména ke klinicky významnému snížení motility a snížení tonu hladkého svalstva. Příkladem léčivé látky ovlivňující sekreci žláz je glykopyrronium. Je to ACH léčivo, které je široce užívané k inhibici sekrece slinných žláz a žláz v dýchacích cestách před operací. Jeho další indikací je snížení chronického slinění u pediatrických pacientů s neurologickými onemocněními, jako je např. dětská obrna. [33] Dále se využívá v terapii hyperhidrózy, což je stav nadměrné produkce potu. Studie ukázaly, že topicky podávaný 2,4 % roztok glykopyrronia je bezpečnou možností léčby hyperhidrózy. [34] V intravenózní formě účinkuje jako lék k prevenci bradykardie při operacích. V inhalační formě je indikován při

chronické obstrukční pulmonální nemoci (CHOPN) jako jedna z možností dlouhodobé terapie. [33]

3.5.2.2 Vliv na akomodaci oka

Anticholinergní léčiva vyvolávají mydriázu (tj. rozšíření zornic), světlolachost, mohou narušit akomodaci oka, a to může vést až k úplné paralýze akomodace. [35] U pacientů s diagnostikovaným glaukomem může dojít ke zvýšení nitroočního tlaku, proto glaukom s uzavřeným úhlem je kontraindikací pro užívání ACH léčiv. [36] Krátkozrakost je celosvětový a neustále se zvyšující problém. Ve stáří jsou krátkozrací pacienti náchylnější ke vzniku očních onemocnění s následkem oslepnutí. [37] V terapii krátkozrakosti se užívá například atropin, který zpomaluje progresi onemocnění. Studie ukazují že 1 % lokálně podávaný atropin dokáže zpomalit progresi myopie až o 80 %. Mezi jeho nežádoucí účinky se řadí dilatace zornic a dočasné ochrnutí akomodace. Nežádoucí účinky a vysazení léčiva nastávají nejčastěji v prvním roce užívání, důvodem jsou alergické reakce, pocit nepohodlí při lokální aplikaci a rozmazané vidění. [35]

3.5.2.3 Vliv na hladký sval dýchacích cest

Anticholinergní léčiva v bronších způsobují relaxaci hladkého svalstva. Tento účinek lze využít v léčbě AB a CHOPN. Hlavní příznaky CHOPN jsou dušnost, kašel a zvýšená tvorba hlenu. [38] Mezi bronchodilatační léky, které se užívají v terapii CHOPN, řadíme kromě beta2-agonistů s dlouhým účinkem (LABA) i dlouhodobě účinkující antagonisty muskarinových receptorů (LAMA). Užívají se buď v monoterapii nebo v lékových kombinacích. V několika zemích jako je Česká republika, Kanada a Španělsko se doporučuje v počátcích léčby nasadit LAMA přednostně před LABA, v jiných zemích jsou upřednostňovány v začátku léčby LABA. U pacientů, kteří i přes terapii LAMA jsou stále symptomatictí, se využívá duální terapie LABA/LAMA. Pro pacienty s eozinofilním fenotypem CHOPN, častými exacerbacemi a astmatem se doporučuje kombinace s inhalačními kortikosteroidy (IKS). Výhodou kombinační terapie je zvýšení tolerance zátěže a snížení počtu exacerbací. [39]

Mechanismus účinku LAMA spočívá v blokování muskarinových receptorů, a tím dochází ke snížení kontrakce hladkých svalů bronchů. Užívají se v inhalační formě v léčbě

akutního bronchospazmu při CHOPN a při léčbě chronické bronchitidy a emfyzému. [40] Mezi často inhalačně užívaná LAMA se řadí tiotropium (vyhrazené pro chronickou, dlouhodobou léčbu) a ipratropium-bromid (užívaný spíše pro akutní podávání). Ipratropium-bromid působí kratší dobu (4-6 hod), tiotropium 24 hod. Ipratropium-bromid může být podáván inhalačně, ale i intranasálně. Inhalačně se podává ve formě aerosolu anebo ve formě roztoku do nebulizéru. Do nebulizéru se využívá v kombinaci s albuterolem, kdy poté dochází k synergickému působení. Ve studiích zabývajících se ipratropiem bylo prokázáno, že toto léčivo snižuje sekreci žláz, navozuje bronchodilataci a zabraňuje progresi obstrukce a vzniku dalších komplikací. [41]

Několik studií poukázalo na výhody užití LAMA v lékových kombinacích s LABA oproti IKS s LABA v terapii CHOPN. Ve studii „Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis“ (autoři Oba Y. a kol., 2018), která porovnávala data téměř 10 tisíc pacientů, kombinace LAMA/LABA vedla k menšímu počtu exacerbací a u pacientů s CHOPN se snížilo riziko pneumonie a celkově se zlepšila jejich prognóza. Naopak kombinace LABA s IKS vedla k vyššímu riziku pneumonie. [42]

Mezi nežádoucí účinky inhalačních ACH léčiv se řadí bronchitída, nevolnost, sucho v ústech, zčervenání („flush“) v obličeji, dušnost, závratě, dyspepsie, tachykardie, arytmie a paradoxně i bronchospasmus v úvodu léčby. Tyto NÚ zpravidla vyžadují přerušování terapie. U nazálního podání patří mezi nežádoucí účinky infekce horních cest dýchacích, zánět hltanu, bolesti hlavy, změna chuti, nevolnost a podráždění nosní sliznice. [41]

3.5.2.4 Vliv na močovou inkontinenci

Účinků ACH léčiv na hladký sval se využívá také v terapii inkontinence močového měchýře. Inkontinence je neschopnost ovládat močový měchýř a jeho vyprazdňování. Nejvíce jsou tímto onemocněním postiženy ženy ve vyšším věku. Inkontinence negativně ovlivňuje jejich sociální život, hygienu, ekonomickou situaci a snižuje kvalitu jejich života. U žen jedna z příčin inkontinence může být těhotenství, porod a předchozí operace v malé pánvi. [43] U mužů je častou příčinou benigní hyperplazie prostaty (BHP). ACH

léčiva ovlivňující hladké svaly v prostatě mohou u mužů s BHP zhoršit retenci moče. [25] V některých případech je možné inkontinenci zcela vyléčit nebo alespoň co nejvíce omezit její symptomy. Inkontinence může být akutní nebo chronická. Vzniká na podkladě obstrukce, nádoru, infekce, častého nebo opakovaného zánětu v močových cestách, užívané farmakoterapie nebo může být zapříčiněna neurologickými onemocněními. Léky, které rozvolňují sfinktery, jsou např. spasmolytika, antidepressiva, antihistaminika, blokátory kalciových kanálů (BKK) a některá psychofarmaka. [43, 44]

Existuje několik druhů močové inkontinence. Jedná se o stresovou inkontinenci, způsobenou hyperaktivním močovým měchýřem, smíšenou inkontinenci a močovou inkontinencí z přetékání. U stresové inkontinence dochází k úniku moči při zvýšení nitrobřišního tlaku, např. při kašli, kýchnutí, zvedání těžkých břemen apod. Hyperaktivní močový měchýř je syndrom, při kterém je přítomné časté nucení na močení, časté močení během dne a nykturie. Poté se vyskytuje i smíšená inkontinence, což je kombinace stresové inkontinence a hyperaktivního močového měchýře. [43] Terapie se odvíjí od typu inkontinence a zahrnuje buď farmakoterapii nebo chirurgický zákrok. [44]

Nejčastěji užívanými léčivy v terapii močové inkontinence jsou spasmolytika, jako např. solifenacin, tolterodin, fesoterodin a oxybutynin. V roce 2023 byla publikována studie s názvem „Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis“ (autoři: We H. a kol), která porovnávala účinek a bezpečnost perorálně užívaných léků u močové inkontinence. Celkem do studie bylo zahrnuto 60 klinických studií s 50 tisíci pacienty. Jako nejúčinnější lék se u denních epizod inkontinence ukázal solifenacin 10 mg. Solifenacin v dávce 5mg/den nebo 10mg/den byl účinný i u nykturie. Fesoterodin 8 mg byl vyhodnocen jako účinné léčivo u urgentní inkontinence. Oxybutin 5 mg byl nejúčinnější v porovnání objemu vyloučené moči ku počtu močení, ale jedná se o léčivo s významnými systémovými ACH nežádoucími účinky, zejména při užití neretardovaných lékových forem. [45]

3.5.2.5 Vliv na centrální nervový systém

Na CNS mají vliv ACH léčiva s terciálním dusíkem, která jsou schopná proniknout do CNS. Terapeutické užití centrálně působících ACH léčiv je limitované, zejména pro časté nežádoucí účinky související s centrálním anticholinergním syndromem, který je spojován s vyšším rizikem rozvoje depresí, demencí a delirií, a to zejména u starších nemocných. Některá z centrálních anticholinergních léčiv se mohou v terapii uplatnit v léčbě Parkinsonovy choroby při tlumení extrapyramidových nežádoucích příznaků (biperiden, procyklidin, benzatropin, orphenadrin), ale prvním krokem by mělo být spíše bezpečné nastavení méně rizikových základních lékových schémat a individualizace dávkování. [29, 46] ACH léčiva mají vliv i na kontrolu třesu u nemocných s Parkinsonovou chorobou, jedná se například o trihexyfenidyl a benzotropin. Tyto léčivé látky mají účinek na zlepšení třesu a motorických symptomů u Parkinsonovy choroby, ale vzhledem k velkému riziku výše uvedených kognitivních a psychických nežádoucích účinků je snahou nepodávat tato léčiva nebo omezit jejich podávání pouze na případy velmi komplikovaných pacientů, kde již byly vyzkoušeny všechny ostatní bezpečnější možnosti eliminace nežádoucích příznaků. [47]

3.5.2.6 Vliv na kardiovaskulární systém

Anticholinergní léčiva zvyšují srdeční frekvenci, čehož lze využít v terapii bradykardie. K terapii bradykardie se využívá atropin, jehož účinek je okamžitý. Je třeba si dát pozor na případné nežádoucí účinky, a to hlavně na tachykardii, které je ale možné předejít pomalým titrováním dávky. Předávkování atropinem může vyvolat anticholinergní nežádoucí účinky (např. rozšíření zornic, teplou a suchou kůži, tachykardii, třes a delírium). Další NÚ, které hrozí, jsou ortostatická hypotenze a vznik synkopálních stavů. Toto je nutné brát v potaz u starších pacientů z důvodu jejich omezené hybnosti a rizika pádů. Dále se vlivem ACH léčiv může zvýšit riziko vzniku anginy pectoris (AP) anebo infarktu myokardu (IM). [48, 49, 50]

3.5.3 Nežádoucí účinky anticholinergních léčiv

Dlouhodobé užívání ACH léčiv je spojeno s častými nežádoucími účinky jako jsou sucho v ústech, snížená sekrece žláz, poruchy akomodace a dilatace očí, zácpa, polékové deprese, kognitivní poruchy, demence, delíria a KVS NÚ. [51]

Nežádoucími účinky ovlivňujícími KVS (kardiovaskulární systém), které jsou uvedené také v kapitolách výše (viz. Kap. 3.5.2.6 Vliv na kardiovaskulární systém), jsou negativní vliv ACH léčiv na srdeční rytmus, srdeční výdej, dochází k prodloužení QTc intervalu a rozvoji tachyarytmie, k výskytu ortostatická hypotenze, synkopálních stavů a pádů. [52] Spojitostí mezi ACH léčivy a vznikem KVS příhod se zabývala studie z roku 2023 (autoři Huang W. a kol., 2023). Do této studie bylo zapojeno 317 tisíc pacientů starších 65 let, kteří v letech 2011–2018 prodělali akutní KVS příhodu (jednalo se o IM, mrtvici, arytmie a úmrtí následkem KVS onemocnění). V této studii byla nalezena souvislost mezi zvýšenou anticholinergní zátěží a vyšším rizikem vzniku KVS komplikací. [53]

Zvýšené riziko pádů při užívání ACH léčiv popsala např. studie „Anticholinergic Medication Use, Dopaminergic Genotyp and Recurrent Falls“ (autoři Rosso A. a kol., 2022). Této studii se zúčastnilo 2 372 pacientů, jejichž průměrný věk byl 73,6 let. Pacienti byli sledováni po dobu 10 let s ohledem na výskyt pádů při současném užívání ACH léčiv. Testovala se souvislost mezi výskytem ≥ 2 pádů během 12 měsíců a užitím ACH léků. V průběhu studie byly zaznamenány opakované pády u 841 pacientů. U pacientů užívajících ACH léčiva bylo riziko výskytu opakujících se pádů dvakrát vyšší. [54]

Při užití ACH léčiv sezvyšuje i riziko centrálních nežádoucích účinků jako jsou polékové deprese, kognitivní poruchy, zhoršení tardivní dyskineze, delíria, závratě, somnolence, nespavost a poruchy paměti. Souvislostí mezi vlivem anticholinergních léčiv na kognitivní funkce pacientů se zabývala studie ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly, autoři Broder J., a kol., rok 2022). Do studie bylo zařazeno necelých 20 tisíc pacientů z USA a Austrálie starších 70 let (a ve věku 65 let u menšinových populací v USA). Tito pacienti byli hodnoceni po dobu 4,7 roku. V začátku studie se jednalo o pacienty bez závažných KVS onemocnění, tělesného postižení a demence.

V závěru studie bylo prokázáno, že anticholinergní zátěž úzce souvisí se zhoršením kognitivních funkcí v průběhu času. [55] Je také pravděpodobné, že dlouhodobé podávání ACH léčiv u pacientů se schizofrenií zhoršuje jejich kognitivní funkce a kvalitu života. [12] Může zvýšit riziko demence až o 46 %. Dle Beersových kritérií se nedoporučuje užívání anticholinergních léků u pacientů, kteří jsou křehcí nebo jinak vulnerabilní k projevům ACH NÚ (jedná se např. o kognitivní deficit, pády, synkopálními stavy apod.). [51]

Další časté nežádoucí účinky vyplývají z vlivu ACH léčiv na GIT systém. Jedná se o sucho v ústech, sníženou sekreci žláz a zácpu. Dlouhodobě snížená sekrece žláz může vést až ke vzniku zubního kazu, vzniku orálních infekcí, bolestivosti v ústech a problémům s mluvením a polykáním. [56] Byla provedena rešeršní práce (autoři Prado-Mel E. a kol., 2022), která zkoumala osoby ve věku nad 65 let a snažila se nalézt souvislosti mezi užívanými ACH léky a xerostomií (tj. suchem v ústech) a xeroftalmií (tj. suchostí očí). Byla zjištěna jednoznačná souvislost mezi těmito léky a sníženou sekrecí žláz, výskyt NÚ ale velmi závisel na individuální snášenlivosti léčivých přípravků pacienty. [57]

Výskyt zácpy související s užitím anticholinergních léčiv není v současné době dostatečně zdokumentován. V roce 2021 byla provedena systematická literární rešerše, která hodnotila souvislost mezi zácpou a ACH léčbou. Tato literární rešerše ukázala, že existuje souvislost mezi ACH zátěží a vznikem zácpy. Je třeba ale provést další analýzy a vyřadit např. nefarmakologické příčiny zácpy. [58]

Dále se ACH léčiva využívají v terapii hyperaktivního močového měchýře a existují obavy, že tyto léky mohou způsobit retenci moči. V UK proběhl výzkum, ve kterém bylo hodnoceno 2 000 pacientů s akutní retencí moči. [59] Kontrolní skupinu tvořilo 10 tisíci pacientů bez tohoto nežádoucího účinku. Incidence retence moči se s věkem zvyšovala a bylo prokázáno, že současné užití ACH léčiv je spojeno s vyšším rizikem retence moči. Výskyt tohoto nežádoucího účinku byl omezen pouze na pacienty užívající močová spasmolytika. U pacientů, kteří užívali ACH léčiva v jiných indikacích, nebylo významně zvýšené riziko vzniku retence moči. [59]

Studie z roku 2023 (autoři We H. a kol.) představila nejčastější nežádoucí účinky močových spasmolytik. U solifenacinu byla častým nežádoucím účinkem zácpa a vyšší riziko infekce močových cest. U imidafenacinu bylo potvrzeno zvýšené riziko vzniku hypertenze. Bolesti hlavy byly častější u fesoterodinu a darifenacinu. Z hlediska bezpečnosti byl nižší výskyt suchosti v ústech pozorován u solifenacinu 5 mg, tolterodinu 4 mg, mirabegronu, vibegronu a retardovaného oxybutinu 10 mg. Nižší výskyt zácpy byl zaznamenán i u fesoterodinu 4 mg, oxybutinu 10 mg, tolterodinu 2 mg a vibegronu.

Z hlediska bezpečnosti je nutné se zaměřit na individuální potřeby pacienta a volbu individuální, co nejnižší dávky. Již nízké dávky ACH léčiv mohou navozovat vyšší riziko nežádoucích účinků v závislosti na citlivosti pacienta, individuální farmakokinetice léčiv i volbě lékové kombinace. [45]

Časté nežádoucí účinky snižují adherenci pacientů k užívané léčbě. Užíváním více ACH léčiv se může významně zvyšovat ACH zátěže organismu u seniorů, proto je nutné sledovat ACH aktivitu celého lékového režimu. Racionálním užíváním těchto léků se snažíme předejít významné ACH zátěži, zhoršení řady geriatrických syndromů a negativnímu vlivu těchto léků na zdravotní stav seniorů, který se projevuje i vyšším rizikem hospitalizací a úmrtí pacienta. [60]

3.5.4 Kontraindikace terapie anticholinergními léčivy

V užívání ACH léčiv je třeba přistupovat opatrně, jelikož ve vyšším věku jsou pacienti více ohroženi ACH nežádoucími účinky. Se stárnutím organismu nastupují fyziologicky projevy tzv. periferního a centrálního cholinergního deficitu, které jsou potencovány ACH léčivy. U seniorů dochází např. snadněji ke snížení kognitivních funkcí a vzniku demence. Proto je nasazení anticholinergní terapie ve stáří posuzováno vždy vysoce individuálně dle stavu pacienta, léčeného onemocnění, ale i dle užívané komedikace a léky by měly být indikovány tak, aby celkový lékový režim nevyvolával příliš vysokou ACH zátěž. [28] Mezi kontraindikace podávání anticholinergik patří glaukom s uzavřeným úhlem, tachykardie, ulcerózní kolitida, myastenia gravis, obstrukce GIT, retence moči, těhotenství a kojení. [54]

3.6 Anticholinergní aktivita léčiv

Anticholinergní aktivitu léčiv lze měřit dvěma způsoby. In vitro, kde se měří plazmatické koncentrace léčiva a s pomocí laboratorních testů se stanovuje tzv. SAA (tj. Sérový anticholinergní test), vhodný k měření celkové anticholinergní aktivity. Jedná se zpravidla o porovnání ACH aktivity se standardem, kterým je atropin, a který představuje 100 % ACH aktivity. Sledování SSA lze doplnit testy in vivo, které sledují výskyt klinických nežádoucích účinků potenciálně způsobených ACH léčivy. [6]

Pokud pacient užívá větší počet léčiv s ACH účinky, nejsme schopni s pomocí tohoto testu stanovit, které z těchto léčiv způsobuje ACH zátěž. Léčiva ale můžeme podle výsledků v proběhlých studiích rozdělit dle jejich AA a stanovit odhadovanou kumulativní zátěž organismu součtem AA aktivit těchto léčiv. [28, 61]

Mezi prvními, kteří vytvořili hodnotící škálu dosud známých ACH léčiv byli autoři Carnahan R.M. a kol v roce 2006. Vytvořili hodnotící stupnici s názvem ADS neboli „Anticholinergic Drug Scale“. Léčiva v této studii byla rozdělena do skupin dle AA od 0 do 3. Hodnotu 0 měla léčiva bez anticholinergních vlastností, hodnotu 1 léčiva s potenciálně mírnými anticholinergními účinky, hodnotu 2 léčiva, která při vysokých dávkách mohou mít anticholinergní nežádoucí účinky a hodnota 3 byla zaznamenána u léčiv s výrazně anticholinergními vlastnostmi. [62]

V roce 2020 byla publikována studie hodnotící různorodé anticholinergní škály. Zdokumentovala 16 škál popisujících ACH zátěž léčiv. Mezi těmito škálami docházelo k různým překryvům seznamů známých ACH léčiv. Některá ACH léčiva byla uvedena nově, u některých ACH léčiv se lišily hodnoty AA atd. Z těchto 16 škál bylo při hodnocení 10 škál vyřazeno z důvodu nedostatečného počtu léčiv, ale i z důvodu chybějících podstatných dat. Zbylých 6 škál reprezentovalo škály doporučené pro epidemiologický výzkum i klinickou praxi. V doporučeném seznamu byly tyto škály: [63]

- AAS (z angl. „Anticholinergic Activity Scale“) – škála anticholinergní aktivity (Ehrt U. a kol., rok 2010),
- ABC (z angl. „Anticholinergic Burden Classification“) – stupnice klasifikace anticholinergní zátěže (Ancelin M. L. a kol., rok 2006)

- ACB (z angl. „Anticholinergic Cognitive Burden scale“) – stupnice anticholinergní kognitivní zátěže (Boustani M. a kol., rok 2008)
- ADS (z angl. „Anticholinergic Drug Scale“) – škála anticholinergních léků (Carnahan R. M. a kol., rok 2006)
- ALS/ACL (z angl. „Anticholinergic Load Scale“) – anticholinergní zátěžová stupnice (Sittironnarit G. A kol., rok 2011)
- ARS (z angl. „Anticholinergic Risk Scale“) – stupnice anticholinergního rizika (Rudolph J. L. a kol., rok 2008) [63]

Existuje několik omezení souvisejících s klinickým užitím těchto ACH škál. Tyto škály neberou v potaz lékové interakce, koncentraci léku v CNS a distribuci do dalších orgánových systémů. Stupnice ABC, AAS a ALS nebyly validovány a neberou v úvahu dávkování léčiva, i když jsou založeny na měření SAA, díky čemuž jsou biologicky přesnější. Mezi škálami existuje rozdíl v měření AA u jednotlivých léčiv a liší se také někdy jejich stanovené AA. [63]

V roce 2023 vyšla Švédská studie (Swe-ABS) hodnotící různé ACH škály. K hodnocení byly využity již existující škály a to: AAS (Anticholinergic Activity Scale), ABC (Anticholinergic Burden Classification), ACB (updated Anticholinergic Cognitive Burden scale), ADS (Anticholinergic Drug Scale), ALS (Anticholinergic Load Scale), ARS (Anticholinergic Risk Scale), CrAS (Clinical-rated Anticholinergic Scale), Německá anticholinergic burden scale, Korean anticholinergic burden scale. Cílem bylo vytvořit zjednodušený nástroj kvantifikující ACH zátěž, který by bylo možné použít v klinické praxi. [64]

V rámci výzkumných prací výzkumné skupiny „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty ve stáří“ (FaF UK, ved. doc. Fialová) byly srovnávány vlastnosti a AA léčiv ve všech dosud publikovaných a validovaných ACH škálách, jednalo se o 15 originálních a 9 modifikovaných škál. Tyto výsledky byly částečně publikovány v diplomové práci Juraje Ščešňáka, která byla vypracována pod vedením doc. Fialové na Katedře sociální a klinické farmacie FaF UK v Hradci Králové. Hodnocením těchto stupnic a škál byla léčiva rozřazena do 4 skupin: léčiva s AA 0, tj. bez anticholinergní aktivity (N= 492, např. duloxetin, buspiron), s AA 1, tj. léčiva se slabou AA (N= 133, furosemid,

warfarin), léčiva s AA 2, tj. se středně silnou anticholinergní aktivitou (n= 42, např. solifenacin, ipratropium-bromid) a léčiva s AA 3, tj. s velmi silnou anticholinergní aktivitou (n= 66, např. hydroxizin, promethazin). [27]

4. Praktická část

4.1 Metodika

4.1.1 Základní metodika projektu START/MED/093 a studie pro diplomovou práci

Cílem praktické části této diplomové práce bylo zhodnotit prevalenci předepisování anticholinergních léčiv v populaci geriatrických pacientů pobývajících v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče ve 4 evropských zemích (České republice, Slovensku, Chorvatsku a Bulharsku), kteří se účastnili projektu START/MED/093 pod názvem „Racionální geriatrická farmakoterapie, lékové chyby a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé ošetrovatelské péči“ (reg. no. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935). Hlavním cílem tohoto projektu bylo popsat současnou situaci racionální geriatrické farmakoterapie v léčebnách pro dlouhodobě nemocné (LDNs) ve 4 zemích střední a východní Evropy a vyhodnotit potenciální potřebu poskytování klinicko-farmaceutických služeb v tomto prostředí zdravotní péče. Jednalo se o velmi podstatný cíl, neboť služby klinických farmaceutů zatím nejsou dostupné seniorům v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních v zemích střední a východní Evropy a nejsou v tomto prostředí zdravotní péče propláceny zdravotními pojišťovnami.

V rámci metodiky sběru dat ve vlastním projektu START/MED/093 byly použity 3 dotazníky:

I/ dotazník sloužící ke komplexnímu geriatrickému vyšetření pacientů, jenž sledoval všechny hlavní charakteristiky geriatrických pacientů v LDNs, a to sociodemografické charakteristiky, funkční charakteristiky, klinické a lékové charakteristiky a charakteristiky týkající se poskytování zdravotních služeb. Pro tato vyšetření byl použit standardizovaný a validovaný dotazník InterRAI – LTCF (z angl. Resident Assessment Instrument for Long-Term Care Facilities, vytvořený a testovaný společností interRAI) [55]

II/ dotazník zjišťující informace od zdravotnického personálu (zdravotních sester/bratří) ohledně kvality podávání léčiv, nastavení procesů racionální farmakoterapie a hodnotící potřebu poskytování klinicko-farmaceutických služeb

III/dotazník pro managementy LDNs zjišťující současnou personální a ekonomickou situaci ve zdravotnických zařízeních a možnost zapojení klinických farmaceutů jako poskytovatelů zdravotních služeb

Za účelem této diplomové práce byla zpracována relevantní data získaná šetřením s využitím dotazníku 1, tj. data z hodnocení komplexního zdravotního stavu seniorů a individuálních charakteristik týkajících se užití léků. Tato data byla sbírána v letech 2021–2024.

Studie s využitím dotazníku 1 se zúčastnilo 876 pacientů ve věku 65 let a více. Bylo třeba vyšetřit minimálně 225 pacientů v každé zemi. S ohledem na skutečnost, že LDNs mají zpravidla menší počty nemocných, byla do projektu v každé zemi zapojena 3-4 zdravotnická zařízení (LDNs). V těchto zdravotnických zařízeních byla zaznamenána data od všech nemocných, kteří splňovali podmínky zařazení do studie. Zpravidla bylo vyšetřeno 70-75 pacientů v jednom zdravotnickém zařízení. V České republice se do studie zapojilo 225 pacientů, v Bulharsku 200, v Chorvatsku 226 a na Slovensku 225. V ČR výzkum probíhal ve třech různých zařízeních a ve třech různých regionech, a to v Praze, Ústí nad Labem a v Chrudimi. Obdobně byla vybrána regionálně odlišná zdravotnická zařízení i v dalších zemích účastnících se studie.

Studie projektu START/MED/093 byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Podle zařazovacích kritérií byli do studie zahrnuti všichni senioři pobývající v LDNs déle jak 3 měsíce (toto kritérium vyloučilo pacienty setrvávající v daném zdravotnickém zařízení pouze po krátkou dobu), senioři bez velmi významné vady řeči, sluchu nebo komunikace (např. v důsledku těžké demence), tj. mohl být zařazen pouze pacient, kteří mohli relevantně odpovídat na otázky kladené s pomocí dotazníku interRAI – LTCF. Kognitivní funkce byly hodnoceny škálou MMSE (z angl. Mini Mental State Examination), kdy výsledek musel odpovídat hodnotě 12 bodů a více (tj. vyhovujícímu stavu kognice, případně úrovni lehké až středně těžké kognitivní

poruchy). Z výzkumu byli vyřazeni pacienti neschopni udělit informovaný souhlas a s MMSE pod 12 bodů (s těžkou poruchou kognice). Do studie nebyli zařazeni senioři, kteří byli v posledních 7 dnech hospitalizováni nebo byli ošetřeni na urgentním příjmu. Tito nemocní byli vyšetřeni s pomocí dotazníku interRAI-LTCF později, po stabilizaci zdravotního stavu a uplynutí minimální doby 7 dní po návratu z hospitalizace nebo urgentního příjmu. Ze studie byli vyřazeni také senioři zařazení do programu paliativní péče a pacienti s očekávanou dobou přežití kratší než 12 měsíců, u nichž se předpokládalo významné progresivní horšení zdravotního stavu.

Všichni pacienti, kteří se zúčastnili tohoto výzkumného projektu, byli poučeni o průběhu a cílech projektu a vlastním vyšetření a svou účast ve studii potvrdili podepsáním informovaného souhlasu. Pacienti i zdravotničtí pracovníci měli právo kdykoliv ukončit svou účast v probíhající studii. Všechna data byla sbírána a zpracována pod unikátním kódem, aby byla zachována anonymita a důvěrnost dat a byly splněny všechny požadavky GDPR. Identitu pacienta nebylo a není možné rozpoznat ze zpracovávaných dat a data jsou používána pouze k výzkumným účelům.

4.1.2 Metodika sběru dat s pomocí dotazníku interRAI-LTCF

Informace s pomocí dotazníku interRAI-LTCF byly získány několika způsoby, a to primárně rozhovorem s pacientem a dále ujasněním a doplněním dat rozhovorem s ošetřující zdravotní sestrou/bratrem a dalším doplněním údajů ze zdravotní dokumentace pacienta.

Dotazník interRAI-LTCF umožnil výzkumným pracovníkům provést standardizované vyšetření geriatrických pacientů, a to ve všech hlavních charakteristikách – sociodemografických, funkčních, klinických, sbírány byly i komplexní údaje týkající se aktuálně užívaného lékového režimu a poskytovaných služeb. [65]

Součástí dotazníku bylo přes 300 údajů strukturovaných do sekcí podle vyšetřovaných charakteristik, a to:

I/ Sociodemografické údaje o pacientovi (věk, pohlaví, datum narození, rodinný stav, důvod pro přijetí do zdravotnického zařízení, vzdělání, datum sběru dat).

II/ Funkční charakteristiky pacienta – kognitivní funkce (schopnost se rozhodovat, stav krátkodobé i dlouhodobé paměti), test MMSE a hodnocení kognitivních funkcí s pomocí škály CPS (z angl. Cognitive Performace Scale). Dle této škály se rozdělují senioři do kategorií: CPS=0 (zachovalé kognitivní funkce), CPS=1-2 (minimální porucha kognice), CPS=3-4 (středně těžká kognitivní dysfunkce) a CPS=5+ (velmi těžká kognitivní dysfunkce). [65, 66]

Následovala škála ADL (z angl. Activities of Daily Living Scale), jejíž výsledky udávají závislost pacientů v každodenních aktivitách života. Tato škála popisuje závislost nemocných v každodenních činnostech o sebe sama, jako jsou např. osobní hygiena, používání toalety, příjem potravy, oblékání, pohyb a dal. Dle této škály se dělí stupně postižení seniorů v ADL činnostech na: ADL=0 (nezávislé pacienty), ADL=1 (pacienti potřebující minimální dopomoc v každodenních činnostech), ADL=2-4 (pacienti potřebující výraznou pomoc při každodenních činnostech) a ADL=5-6 (pacienti kompletně závislí na pomoci druhých). [65] Dále se užívá test stařecké křehkosti podle škály CFS (z angl. Cognitive Frailty Scale), která rozděluje seniory podle míry stařecké křehkosti na:

- Stupeň 1 - senioři velmi zdatní na svůj věk (pacienti aktivní, motivovaní, kteří pravidelně cvičí).
- Stupeň 2 - senioři v dobré kondici (pacienti, kteří jsou méně zdatní než ve stupni 1, ale často cvičí a snaží se být aktivní).
- Stupeň 3 - senioři dobře zvládající zátěž (pacienti, kteří nejsou pravidelně aktivní, ale zvládají běžnou zátěž).
- Stupeň 4 - zranitelní senioři (pacienti, kteří mají zhoršené schopnosti v každodenních činnostech).
- Stupeň 5 - mírně křehcí senioři (pacienti, kteří již potřebují asistenci v každodenních činnostech, např. v přesunech, zařizování léků, spravování financí).
- Stupeň 6 - středně křehcí senioři (pacienti, kteří potřebují větší dopomoc v každodenních činnostech – např. v koupání, oblékání).

- Stupeň 7 - významně křehcí senioři (pacienti velmi závislí na pomoci ostatních v každodenních činnostech).
- Stupeň 8 - velmi významně křehcí senioři (pacienti zcela závislí na pomoci ostatních). [65, 67]

Dále byl prováděn také test DRS (z angl. Depression Rating Scale) hodnotící chování a emoční stav pacientů. Nálada, chování a psychický stav pacienta, např. deprese, úzkosti, agresivita, vztahy s rodinou a okolím apod. byly součástí hodnocení této samostatné sekce. Pokud bylo DRS= 0, jednalo se o pacienty bez změny nálady, u hodnot DRS= 1-2 měl pacient lehké změny nálady. U hodnot DRS= 3-4 se již objevovala mírná deprese a pacienti s hodnotou DRS vyšší jak 5 trpěli středně těžkou až těžkou depresí. [65, 68]

III/ Klinické údaje o pacientovi

- Byly sbírány diagnózy pacientů, a to současná i minulá onemocnění a způsob jejich léčby, pokud byla tato onemocnění aktivně léčena (onemocnění byla řazena do podsekci na onemocnění kardiovaskulární, metabolická, muskuloskeletální, neurologická, respirační, infekční, psychiatrická či jiná onemocnění). Výzkumníci zaznamenávali, zda se onemocnění vyskytují, zda jsou aktivně léčena nebo je zdravotní stav pacienta pouze monitorován.
- Výskyt akutních symptomů v posledních třech dnech (např. pády, závratě, GIT potíže, problémy se spánkem, otoky, horečka, bolest na hrudi atd.).
- Bolest byla hodnocena jako samostatná sekce (hodnocení intenzity, lokalizace, charakteru a subjektivního vnímání bolesti).
- Hodnocení inkontinence (jak je častá a silná, případné užití katetru nebo inkontinenčních pomůcek).
- Hodnocen byl i nutriční stav, stav ústní dutiny a zubů, dietní opatření, BMI (z angl. Body Mass Index), výška, váha, pitný režim.
- Stav kůže (vředy, dekubity, poranění kůže), subjektivní zdravotní stav pacienta a objektivní hodnocení zdravotního stavu pacienta zdravotnickým pracovníkem.
- Údaje o životním stylu, stavu zraku a sluchu a aktivitách a zájmech pacienta.

- Kouření a příjem alkoholu a případné závislosti ovlivňující zdravý životní styl.
- Způsob komunikace, stav zraku a sluchu a případné užití kompenzačních pomůcek ke korekci těchto potíží.
- Aktivity a zájmy (pacientovy preference a schopnosti).
- Hlavní lékové charakteristiky, počet léků a doplňků stravy, alergie, užití léčebného konopí.
- Přehled obchodních názvů všech léků, léková forma, léčivá látka, síla, dávkování, pravidelnost užívání, ATC kód, možné související nežádoucí účinky, subjektivně hodnocená léková adherence pacienta.

IV/ Další léčebné výkony a poskytování zdravotně-sociálních služeb

- Podstoupené léčebné procedury (chemoterapie, dialýza, kyslíková terapie, transfúze, očkování, logopedie, fyzická, pracovní či rekreační terapie).
- Vyšetření lékařem nebo sestrou v posledních 14 dnech, návštěva pohotovosti.
- Laboratorní vyšetření (zaznamenávána byla pouze základní laboratorní vyšetření, pokud byla dostupná, např. hladina plazmatického kreatininu, clearance kreatininu, plazmatická hladina glukózy nalačno, plazmatická hladina glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) a postprandiální glukóza, hodnoty INR u warfarinu apod.).

Data byla nejprve zaznamenávána výzkumníkem ve zdravotnickém zařízení do písemného protokolu a poté přepisována do připravené elektronické databáze v programu Microsoft Excel. Dále byla tato data podrobena čištění a validování pro budoucí analytické zpracování.

Počet chybějících údajů nepřesáhl ve většině zemí (kromě Bulharska) požadovaných 5 %. Do tohoto výpočtu nebyla zahrnována data laboratorní, která v aktuální podobě byla u většiny nemocných ve všech LDNs v různých zemích velmi těžce dostupná. V Bulharsku některé sekce nebyly vyšetřeny pro obtížnou dostupnost uvedených dat. Tyto oblasti jsou ve výsledcích označeny symbolem N/A (not available). Zde je třeba podotknout, že prostředí LDNs je prostředím, kde je provádění

epidemiologických a klinických studií u seniorů nejobtížnější a v osobních anamnézách pacientů často chybí velké množství klinických údajů. Naopak, malé procento ostatních chybějících údajů svědčilo o vysoké kvalitě vlastního sběru dat a svědomitosti výzkumníků ve většině zemí zapojených do sledování.

4.1.3 Statistické hodnocení

Metody deskriptivní statistiky byly použity s cílem zpracování analýz popisných charakteristik sledovaných souborů pacientů v účastnících se zemích, k hodnocení prevalence užití ACH léčiv ve stáří a prevalence ACH lékových režimů a ke stanovení základních charakteristik uživatelů ACH léčiv. ACH léčiva a jejich ACH aktivity byly identifikovány podle seznamů dosud identifikovaných ACH léčiv a jejich aktivit ze systematické literární rešerše prováděné J. Ščeňákem ve spolupráci s výzkumným týmem „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ (vedoucí doc. Fialová, výzkumný program Cooperatio FaF UK) v rámci diplomové práce pod názvem Hodnotenie užitia anticholinergných liečiv v starobe, ktorá bola obhájena v roce 2023. [27]

Ve výsledcích statistických analýz byly numerické proměnné popsány průměrem a směrodatnou odchylkou (SD) a kategoriální proměnné absolutními a relativními (procentuálními) četnostmi. Průměrný věk pacientů se mezi zeměmi porovnával analýzou variance a rozdělení kategoriálních proměnných chí-kvadrátovým testem, nebo Fisherovým testem (pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla v absolutním počtu menší než 5). Prediktivní faktory výskytu ACH komplikací byly hodnoceny s pomocí multiregresní analýzy a vyjádřeny formou OR („odds ratio“, tedy poměrem šancí), 95 % CI (konfidenčním intervalem) a p-hodnotou statistické významnosti. Statistická analýza byla prováděna s pomocí R-software, verze 4.3.2. Výsledky analýzy byly zpracovány do formy tabulek a grafů. Pokud byly pro danou zemi údaje nedostupné nebo pokud chybělo více jak 40 % údajů (viz některé analýzy bulharského souboru), byly tyto údaje vyznačeny symbolem N/A (z angl. „not available“).

4.2 Výsledky

Celkem se projektu START/MED/093 zúčastnilo 876 pacientů. Pacienti pocházeli ze 4 evropských zemí, a to z České republiky, Chorvatska, Bulharska a Slovenska, a v každé zemi byl sběr dat realizován minimálně ve třech různých regionálně odlišných LDNs. V České republice se výzkumu zúčastnilo 225 pacientů, stejný počet pacientů byl dokumentován i na Slovensku, v Chorvatsku se výzkumu zúčastnilo 226 pacientů a v Bulharsku 200 pacientů.

4.2.1 Základní sociodemografické, klinické, funkční a lékové charakteristiky souboru

4.2.1.1 Sociodemografické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 1 popisuje základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru. Pacienti byli rozřazeni do čtyř skupin podle věku: 65-74 let (mladší senioři), 75-84 let (střední senioři), 85 let- 94 let (starší senioři) a 95 let a více (dlouhověcí senioři). Nejobsáhlejší skupinu tvořili pacienti ve věku 75-84 let, a to 43,4 % z celého souboru. Druhou nejvíce zastoupenou věkovou kategorií seniorů byli pacienti starší 85 let, kteří tvořili 33,1 %. Nejméně početná byla skupina seniorů ve věku 65-74 let, jednalo se pouze o 23,5 % pacientů. Ve všech zemích byla nejvíce zastoupena věková skupina 75-84 let. Pouze v Bulharsku převážila skupina seniorů ve věku 65-74 let (43 %). Průměrný věk českého souboru byl 80,5 let \pm 7,8 SD (směrodatná odchylka). Nejvyšší průměrný věk byl zaznamenán u pacientů v Chorvatsku (82,5 let \pm 6,2SD) a nejnižší v Bulharsku (77,4 \pm 8,1 SD).

Z Tabulky č. 1 lze také vyčíst, že vyšší procento pacientů vyšetřených v naší studii a v projektu START/MED/093 tvořily ženy, a to 74,1 % z celkového souboru, přičemž zastoupení mužů představovalo pouze 28,6 %. Ve všech zemích ženy tvořily přibližně 2/3 hodnocených pacientů (67 % - 77 % pacientů). Vzhledem k časnější mortalitě mužů ve vyšším věku je takové proporcionální zastoupení obou pohlaví typické pro většinu geriatrických studií.

S ohledem na rodinný stav pacientů nejvyšší zastoupení tvořili ovdovělí pacienti, a to jak v České republice (46,7 %), tak na Slovensku (68,8 %) a v Chorvatsku (72,1 %). Data z Bulharska v této kategorii nebyla k dispozici.

Tabulka č. 1 Sociodemografické charakteristiky seniorů ve sledovaném souboru

	Celkem N= 876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N=225		Bulharsko N= 200		p- hodnota
Věk (v letech)											
průměr (SD)	80.5 (7.8)		80.0 (8.2)		82.5 (6.2)		81.9 (7.7)		77,4 (8,1)		<0,001
Věkové kategorie (v letech)											
65-74	206	(23,5 %)	57	(25,3 %)	23	(10,2 %)	40	(17,8 %)	86	(43,0 %)	<0,001
75-84	380	(43,4 %)	103	(45,8 %)	112	(49,6 %)	93	(41,3 %)	72	(36,0 %)	
85+	290	(33,1 %)	65	(28,9 %)	91	(40,3 %)	92	(40,9 %)	42	(21,0 %)	
Pohlaví											
Ženy	625	(71,4 %)	150	(66,7 %)	173	(76,5 %)	159	(71,0 %)	143	(71,5 %)	0,143
Muži	250	(28,6 %)	75	(33,3 %)	53	(23,5 %)	65	(29,0 %)	57	(28,6 %)	
Rodinný stav											
Svobodný/ á	53	(7,9 %)	8	(3,6 %)	19	(8,4 %)	26	(11,6 %)	N/A	N/A	<0,001
Ženatý/vda ná	117	(17,3 %)	70	(31,1 %)	27	(11,9 %)	20	(8,9 %)	N/A	N/A	
Partnerství	8	(1,2 %)	8	(3,6 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	N/A	N/A	
Ovdovělý/á	422	(62,5 %)	105	(46,7 %)	163	(72,1 %)	154	(68,8 %)	N/A	N/A	
Odloučený /á	10	(1,5 %)	7	(3,1 %)	3	(1,3 %)	0	(0,0 %)	N/A	N/A	
Rozvedený /á	65	(9,6 %)	27	(12,0 %)	14	(6,2 %)	24	(10,7 %)	N/A	N/A	

SD – směrodatná odchylka, N/A = not available, tj. data se statisticky přijatelným počtem chybějících dat nebyla k dispozici

4.2.1.2 Klinické charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 2 popisuje výskyt polymorbidity a hlavních psychiatrických diagnóz ve sledovaném souboru. Polymorbidita v souboru pacientů z LDNs byla velmi častá – více jak 6 chronických onemocnění bylo zaznamenáno u 312 pacientů, tj. 54,9 % seniorů z celého souboru a 4-5 onemocnění bylo přítomno u 144 pacientů, tj. 25,4 % nemocných. Méně jak 3 chronická onemocnění uvedlo pouze 112 pacientů (19,7 % sledovaných seniorů). V České republice byla zjištěna nejvyšší prevalence pacientů s více jak 6 onemocněními, bylo jich 92 (70,2 %), dále pacientů se 4-5 onemocněními (27 pacientů, 20,6 %) a nejméně bylo popsáno nemocných s méně než 3 chronickými onemocněními (12 pacientů, 9,2 %). V Chorvatsku tvořili také nejpočetnější skupinu pacienti s více jak 6 onemocněními (118 pacientů, 54,4 %), obdobně i na Slovensku, kde se jednalo o 102 pacientů (46,4 %). Validní data z Bulharska v této sekci nebyla k dispozici.

Nejčastější diagnózou v námi hodnoceném souboru byla porucha spánku, kterou trpělo 293 pacientů, tj. 33,4 % z celkového souboru. Vysoká prevalence problémů se spánkem byla potvrzena v Chorvatsku, kde tímto problémem trpělo 140 pacientů (61,9 %). V České republice se jednalo o 78 pacientů (34,7 %), na Slovensku o 54 pacientů (24,0 %) a nejméně časté byly problémy se spánkem v Bulharsku (21 pacientů, 10,5 %). Dalším častým onemocněním ve sledovaném souboru byla deprese v osobní anamnéza, přítomná u 123 pacientů, tj. 14,0 % z celého souboru. Nejvyšší prevalence deprese byla popsána opět v Chorvatsku, kde záznam o tomto onemocnění byl dostupný u 52 pacientů (23,0 %), v ČR se jednalo o 35 pacientů (15,6 %) a na Slovensku o 34 pacientů (15,1 %). Nejnižší zastoupení deprese bylo zaznamenáno z Bulharsku (1,0 %), ale vzhledem k nízké kvalitě bulharských dat je ze zjištěné prevalence zřejmé, že je tento údaj významně podhodnocen. Úzkostná porucha se vyskytovala u 110 pacientů (12,6 %) z celkového souboru, s nejvyšší prevalencí opět v Chorvatsku (70 pacientů, 31,1 %), poté na Slovensku (24 pacientů, 10,7 %), nižší prevalence byly zaznamenány v ČR (4,9 %) a v Bulharsku (2,5 %). Dalším sledovaným onemocněním pro účely naší analýzy byla demence v osobní anamnéze. Ta se vyskytovala u 90 pacientů (10,3 %) z celkového souboru a nejčastěji byla přítomná na Slovensku (16,9 %), poté v České republice (10,2 %, N= 23) a dále následovalo Bulharsko s 10,0 % (N= 20) a Chorvatsko se 4 % prevalencí (N= 9). Poslední diagnózou sledovanou

v našem souboru byla panická porucha, která byla zaznamenána v osobní anamnéze pouze u 4 pacientů z Chorvatska (0,5 % pacientů). Přehled sledovaných diagnóz uvádí Tabulka č. 2.

Tabulka č. 2 Výskyt polymorbidity a hlavních psychiatrických diagnóz

	Celkem N= 876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N=225		Bulharsko N= 200		p- hodnota
Polymorbidita (počet onemocnění)											
<3	112	(19,7 %)	12	(9,2 %)	40	(18,4 %)	60	(27,3 %)	N/A	N/A	<0,001
4-5	144	(25,4 %)	27	(20,6 %)	59	(27,2 %)	58	(26,4 %)	N/A	N/A	
6+	312	(54,9 %)	92	(70,2 %)	118	(54,4 %)	102	(46,4 %)	N/A	N/A	
Hlavní psychiatrické diagnózy											
Demence	90	(10,3 %)	23	(10,2 %)	9	(4,0 %)	38	(16,9 %)	20	(10,0 %)	<0,001
Deprese	123	(14,0 %)	35	(15,6 %)	52	(23,0 %)	34	(15,1 %)	2	(1,0 %)	<0,001
Úzkostná porucha	110	(12,6 %)	11	(4,9 %)	70	(31,1 %)	24	(10,7 %)	5	(2,5 %)	<0,001
Problémy se spánkem	293	(33,4 %)	78	(34,7 %)	140	(61,9 %)	54	(24,0 %)	21	(10,5 %)	<0,001
Panická porucha	4	(0,5 %)	0	(0,0 %)	4	(1,8 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)	0,016

N/A = not available, tj. data se statisticky přijatelným počtem chybějících dat nebyla k dispozici

Další klinickou charakteristikou sledovanou v našem souboru byl výskyt pádů v posledních 30 dnech. Celkem 776 (88,6 %) pacientů nezaznamenalo v posledních 30 dnech žádný pád. Jeden pád byl dokumentován u 92 pacientů (10,5 %) a 2 a více pádů u 8 pacientů (0,9 %) z celkového souboru. Nejvíce pádů bylo zaznamenáno v České republice, a to minimálně jeden pád v posledním měsíci u 76 pacientů (33,8 %), z toho právě jeden pád u 70 pacientů (31,1 %) a dva pády u 6 pacientů (2,7 %). V Chorvatsku v posledních 30 dnech byly zaznamenány pády pouze u 6,2 % pacientů, na Slovensku u 3,6 % a v Bulharsku u 1,0 % nemocných. Údaje týkající se této klinické charakteristiky uvádí Tabulka č. 3.

Tabulka č. 3 Výskyt pádů ve sledovaném souboru za posledních 30 dní

Počet pádů v posl. 30 dnech	Celkem N= 876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N=225		Bulharsko N= 200	
	0	776	(88,6 %)	149	(66,2 %)	212	(93,8 %)	217	(96,4 %)	198
1	92	(10,5 %)	70	(31,1 %)	14	(6,2 %)	6	(2,7 %)	2	(1,0 %)
2+	8	(0,9 %)	6	(2,7 %)	0	(0,0 %)	2	(0,9 %)	0	(0,0 %)

4.2.1.3 Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

Tabulka č. 4 popisuje funkční charakteristiky geriatrických pacientů v námi sledovaném souboru. Nejvíce byli v celkovém souboru zastoupeni senioři soběstační v aktivitách denního života (ADL = 0, 53,7 %), tj. nezávislí na pomoci druhých osob. Dále následovali se 17,5 % senioři vyžadující lehkou dopomoc a poté s 17,3 % senioři potřebující výraznou dopomoc. Nejmenší část tvořili senioři zcela závislí na pomoci druhých, tedy v námi sledovaném prostředí (LDNs) na pomoci zdravotnických pracovníků. Data z Bulharska z tohoto vyšetření nebyla k dispozici. V České republice bylo popsáno nejvyšší procento pacientů s ADL = 1-2 (32,0 %), kde je nutná drobná dopomoc při běžných činnostech. V Chorvatsku bylo popsáno nevyšší zastoupení pacientů s ADL = 0 (91,6 %), tedy nezávislých, stejně tak na Slovensku (53,8 %).

K dalšímu funkčnímu hodnocení patřilo stanovení kognitivních funkcí seniorů s pomocí škály CPS (z angl. Cognitive Performance Scale). Nejvyšší zastoupení v celkovém souboru tvořili pacienti s CPS = 1-2, tj. senioři s minimálně narušenými kognitivními funkcemi (45,1 %), dále nemocní bez kognitivní poruchy (CPS= 0, 32,8 %) a následovali senioři se středně těžce narušenými kognitivními funkcemi (CPS= 3-4, 13,0 %). Poslední skupinu tvořili pacienti s velmi těžkým poškozením kognitivních funkcí (CPS= 5+, 9,0 %). Data z Bulharska ve všech vyšetřeních týkajících se funkčního stavu seniorů nebyla k dispozici.

Psychický stav seniorů byl hodnocen s pomocí škály DRS (z angl. Depression Rating Scale). V celkovém souboru byl zaznamenán nejvyšší podíl pacientů s DRS= 0, tj.

bez poruch nálady (47,9 %). Pacienti s DRS= 1-2 tvořili 17,4 % celkového souboru a v tomto případě se jednalo o nemocné, kteří nevykazovali klinicky významné symptomy deprese. U pacientů s DRS= 3-4 (11,1 %) byly přítomny příznaky mírné deprese. Početnou skupinu tvořili pacienti také s DRS= 5+ (23,6 %), u nichž byla přítomná středně těžká až těžká forma deprese. Tito pacienti měli významné zastoupení v České republice a v Chorvatsku, v obou zemích se jednalo o prevalenci 27,4 %. Pacienti s DRS= 0, tj. bez významných změn nálady, představovali v České republice 39,7 % pacientů (N= 89), v Chorvatsku 46,0 % (N= 104) a na Slovensku 58,0 % (N= 130).

Dále bylo s pomocí škály CFS (z angl. Clinical Fragility Scale) stanoveno i zastoupení seniorů v různých stupních seniorské křehkosti (viz. kapitola č 4.1.2 Metodika sběru dat pomocí dotazníku interRAI-LTCF). Nejpočetnější skupinu v celkovém souboru tvořili pacienti s CFS= 5+, tj. nemocní křehcí. Jednalo se o 384 pacientů (47,7 %). Skupinu s CFS= 1-3 („fit“ seniory neboli seniory dobře zvládající zátěž) tvořilo 268 pacientů (33,3 %). Nejméně početnou byla hraniční skupina nemocných s CFS= 4 (153 pacientů, 19,0 %). V České republice a na Slovensku bylo potvrzeno nejvíce pacientů ve vyšších stupních seniorské křehkosti (CFS= 5+), a to v ČR 184 pacientů (81,8 %) a na Slovensku 110 (70,5 %). V Chorvatsku bylo popsáno nejvíce pacientů, kteří nepatřili do skupiny křehkých seniorů, tj. s CFS= 1-3 (121 pacientů, 53,5 %), stejně tak i v Bulharsku (133 pacientů, 57,1 %).

Tabulka č. 4 Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru

Výsledky funkčních škál	Celkem N= 876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N=225		Bulharsko N= 200		p- hodnota
ADL											
0	363	(53,7 %)	35	(15,6 %)	207	(91,6 %)	121	(53,8 %)	N/A	N/A	<0,001
1-2	118	(17,5 %)	72	(32,0 %)	9	(4,0 %)	37	(16,4 %)	N/A	N/A	
3-4	117	(17,3 %)	67	(29,8 %)	5	(2,2 %)	45	(20,0 %)	N/A	N/A	
5+	78	(11,5 %)	51	(22,7 %)	5	(2,2 %)	22	(9,8 %)	N/A	N/A	
CPS											
0	222	(32,8 %)	74	(32,9 %)	124	(54,9 %)	24	(10,7 %)	N/A	N/A	<0,001
1-2	305	(45,1 %)	94	(41,8 %)	94	(41,6 %)	117	(52,0 %)	N/A	N/A	
3-4	88	(13,0 %)	41	(18,2 %)	8	(3,5 %)	29	(17,3 %)	N/A	N/A	
5+	61	(9,0 %)	16	(7,1 %)	0	(0,0 %)	45	(20,0 %)	N/A	N/A	
CFS											
1-3	268	(33,3 %)	14	(6,2 %)	121	(53,5 %)	20	(12,8 %)	133	(57,1 %)	<0,001
4	153	(19,0 %)	27	(12,0 %)	60	(26,5 %)	26	(16,7 %)	40	(20,2 %)	
5+	384	(47,7 %)	184	(81,8 %)	45	(19,9 %)	110	(70,5 %)	45	(22,7 %)	
DRS											
0	323	(47,9 %)	89	(39,7 %)	104	(46,0 %)	130	(58,0 %)	N/A	N/A	<0,001
1-2	117	(17,4 %)	36	(16,1 %)	37	(16,4 %)	44	(19,6 %)	N/A	N/A	
3-4	75	(11,1 %)	32	(10,2 %)	23	(10,2 %)	20	(8,9 %)	N/A	N/A	
5+	159	(23,6 %)	67	(27,4 %)	62	(27,4 %)	30	(13,4 %)	N/A	N/A	

N/A – not available,, tj. data se statisticky přijatelným počtem chybějících dat nebyla k dispozici, ADL (z angl. Activities of Daily Living): ADL=0 (nezávislí pacienti), ADL=1 (pacienti potřebující minimální pomoc v každodenních činnostech), ADL=2-4 (pacienti potřebující výraznou pomoc při každodenních výkonech), ADL=5-6 (pacienti kompletně závislí na pomoci druhých); CPS (z angl. Cognitive Performance Scale): CPS=0 (zachovalé kognitivní funkce), CPS=1-2 (minimální narušení kognice), CPS=3-4 (středně narušené kognitivní funkce), CPS=5+ (velmi těžce nenarušené kognitivní funkce); DRS (z aj. Depression Rating Scale): DRS=0

(pacienti beze změny nálady), DRS= 1-2 (pacienti s lehkými změnami nálady), DRS= 3-4 (mírná deprese), DRS= 5+ (středně těžká až těžká deprese); CFS (Clinical Fragility Scale): CFS= 1-3 (fit nebo pacienti dobře zvládající zátěž) CFS= 4 (zranitelní senioři), CFS= 5+ (vyšší stupeň seniorské křehkosti).

4.2.1.4 Hlavní lékové charakteristiky sledovaného souboru

Tato kapitola se zabývá zejména výskytem polyfarmakoterapie (užitím 5-9 léků) a hyperpolyfarmakoterapie (užitím 10 a více léků) ve sledovaném souboru. Charakteristiky týkající se užití ACH léčiv jsou jako hlavní výstup popsány v samostatné kapitole věnované výskytu a užití ACH léčiv (viz kap. 3.5 Anticholinergní léčiva a léčiva s anticholinergní aktivitou).

Tabulka č. 5 popisuje výskyt polyfarmakoterapie. Nejvíce pacientů užívalo 5-9 léků, a to 43,3 % seniorů z celkového souboru. 10 a více léků užívalo 29,9 % pacientů. V tabulce jsou zřejmé významné rozdíly mezi sledovanými zeměmi. V České republice byl výskyt polyfarmakoterapie velmi častý. Nejvíce zastoupenou byla skupina pacientů, která užívá 10 a více léků (55,6 %). 38,7 % pacientů užívalo 5-9 léků a nejméně početnou byla skupina užívající méně než 5 léků (5,8 %). V Chorvatsku (49,6 %) a na Slovensku (54,7 %) užívali pacienti nejčastěji 5-9 léků. V Bulharsku byla naopak nejvíce početná skupina pacientů užívající méně než 5 léků (68,5 %) a následovali pacienti nejčastěji užívající 5-9 léků (28,5 %). Pouze 3,0 % pacientů užívalo více jak 10 léků.

Tabulka č. 5 Polyfarmakoterapie ve sledovaném souboru

	Celkem N= 876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N=225		Bulharsko N= 200		p- hodnota
Polyfarmakoterapie (počet užívaných léků)											
<5	235	(26,8 %)	13	(5,8 %)	56	(24,8 %)	29	(12,9 %)	137	(68,5 %)	<0,001
5-9	379	(43,3 %)	87	(38,7 %)	112	(49,6 %)	123	(54,7 %)	57	(28,5 %)	
10+	262	(29,9 %)	125	(55,6 %)	58	(25,7 %)	73	(32,4 %)	5	(3,0 %)	

4.2.2 Užití anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru

4.2.2.1 Počet užívaných anticholinergních léčiv u hodnocených pacientů

V Grafu č 1 popisuje prevalenci užití anticholinergních léčiv. Minimálně jedno ACH léčivo v celém souboru užívalo 72 % pacientů. Prevalence ACH léčiv v České republice byla 81,3 %, v Chorvatsku 80,1 %, na Slovensku 84,0 % a v Bulharsku pouze 30,0 %.

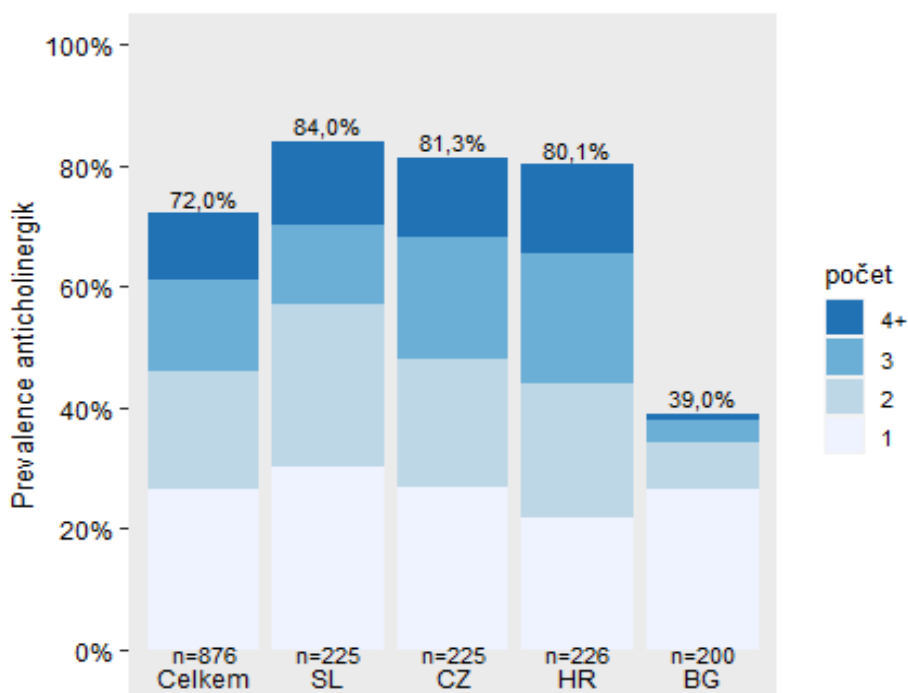
Jedno ACH léčivo užívalo v celkovém souboru 230 pacientů (26,3 %) a jednalo se o nejvyšší prevalenci, která se s vyšším počtem užívaných ACH léčiv postupně v celkovém souboru snižovala (viz. Tabulka č. 6). 4 a více ACH léčiv užívalo 96 pacientů (11,0 %). Na Slovensku užívalo 1 ACH léčivo 68 pacientů (30,2 %), v Chorvatsku 49 pacientů (21,7 %). Dvě ACH léčiva užívalo 60 pacientů na Slovensku (26,7 %), v Chorvatsku 50 pacientů (22,1 %), v České republice 48 pacientů (21,3 %) a v Bulharsku 15 pacientů (7,5 %). Tři ACH léčiva byla nejčastěji podávána v Chorvatsku, a to u 49 pacientů (21,7 %), v České republice se jednalo o 45 pacientů (20,0 %), na Slovensku o 30 pacientů (13,3 %) a v Bulharsku o 8 pacientů (4,0 %). 4 a více ACH léčiv současně užívalo v celkovém souboru užívalo 96 pacientů (11 %). V Chorvatsku se jednalo o 14,6 % pacientů, na Slovensku o 13,8 %, v České republice o 13,3 % a v Bulharsku o 1,0 %.

Tabulka č. 6 Počet současně užívaných anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru

Počet ACH léčiv	Celkem n= 876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200	
	absolutní počet	procento	absolutní počet	procento	absolutní počet	procento	absolutní počet	procento	absolutní počet	procento
0	245	28 %	42	18,7 %	45	19,9 %	36	16,0 %	122	61 %
1	230	26,3 %	60	26,7 %	49	21,7 %	68	30,2 %	53	26,5 %
2	173	19,7 %	48	21,3 %	50	22,1 %	60	26,7 %	15	7,5 %
3	132	15,1 %	45	20,0 %	49	21,7 %	30	13,3 %	8	4,0 %
4+	96	11,0 %	30	13,3 %	33	14,6 %	31	13,8 %	2	1,0 %

Seznam ACH léčiv k hodnocení byl použit dle metodiky DP Juraje Ščešňáka [27] (viz str. 40), v níž popsal všechna dosud známá ACH léčiva s identifikovanou AA (1-4).

Graf č. 1 Prevalence užití anticholinergních léčiv



4.2.2.2 Prevalence užití anticholinergních léčiv dle míry anticholinergní aktivity léčiv

K vypracování této diplomové práce byla použita metodika diplomové práce od J. Ščešňáka, kterou obhájil pod vedením doc. Fialové na Katedře sociální a klinické farmacie FaF UK v Hradci Králové v červnu 2023. [28] V jeho diplomové práci byly srovnávány vlastnosti a AA léčiv ze všech dosud publikovaných a validovaných ACH škál. Jednalo se o 15 originálních a 9 modifikovaných škál. Hodnocením těchto stupnic a škál byla léčiva rozřazena do 4 skupin: léčiva s AA 0, tj. bez anticholinergní aktivity, s AA 1, tj. léčiva se slabou AA, léčiva s AA 2, tj. se středně silnou AA a léčiva s AA 3, tj. s velmi silnou anticholinergní aktivitou.

Z celkového počtu 241 známých ACH léčiv bylo v námi sledovaných zdravotnických zařízeních (LDNs) předepisováno 92 z těchto léčiv. Z celkového počtu užívaných ACH léčiv tvořila nejpočetnější skupinu léčiva s mírnou anticholinergní aktivitou (AA=1), kterých bylo 66 ze všech analyzovaných léčiv. Následovala skupina 15 léčiv se střední anticholinergní aktivitou (AA= 2) a poté skupina 11 léčiv se silnou anticholinergní aktivitou (AA= 3).

Ve všech zemích byla nejčastěji užívaná léčiva s AA=1 nejvíce v České republice (42, 45,6 %) a nejméně v Bulharsku (26, 28,2 %). Celkem v ČR bylo užíváno ze všech zemí nejvíce různých známých ACH léčiv (56, 60,8 %), na druhém místě bylo Chorvatsko s 59,8 % ACH léčivy (55) a poté Slovensko s 55,4 % ACH léčiva (51). Nejméně léčiv s AA bylo předepisováno v Bulharsku (34,7 %, 32) (viz Tab. č. 7).

Tabulka č. 7 Počty předepisovaných léčiv (z celkového počtu anticholinergních léčiv předepisovaných v celkovém souboru) dle anticholinergní aktivity

	Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n=225		Bulharsko n=200	
ACH léčiva s mírnou ACH aktivitou (AA=1)	42	45,6 %	26	28,2 %	37	40,2 %	42	45,6 %
ACH léčiva se střední ACH aktivitou (AA=2)	8	8,7 %	4	4,3 %	9	9,8 %	10	10,9 %
ACH léčiva se silnou ACH aktivitou (AA=3)	6	6,5 %	2	2,2 %	5	5,4 %	3	3,3 %
Celkový soubor	56	60,8 %	32	34,7 %	51	55,4 %	55	59,8 %

AA – anticholinergní aktivita viz. DP od J. Ščešňáka [27], AA 1 (slabá anticholinergní aktivita), AA 2 (středně silná anticholinergní aktivita), AA 3 (silná anticholinergní aktivita), ACH – anticholinergní léčiva

4.2.2.3 Četnosti užití jednotlivých anticholinergních léčiv dle anticholinergní aktivity v celkovém souboru a jednotlivých zemích

4.2.2.3.1 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 1 v celkovém souboru dle ATC klasifikace

Nejčastěji užívaná léčiva v našem souboru byla ACH léčiva s AA 1, kterých bylo 66. Jejich rozdělení můžeme vidět v Tabulce č. 8. Nejčastěji byla předepisována léčiva z ATC skupiny „N – centrální nervová soustava“. Z této početné skupiny byla nejčastěji užívána „N05B-Anxiolytika“ (30,6 %), z toho nejvíce alprazolam (10,3 %), diazepam (8,2 %), oxazepam (7,4 %) a bromazepam (4,0 %). Skupinu „N02 – analgetika“ užívalo 19,1 % pacientů. Nejčastěji předepisovanou byla kombinace tramadol/paracetamol, kterou užívalo 13,4 % pacientů. Tramadol samostatně užívalo pouze 4,3 % pacientů. Ze skupiny „N06A – antidepressiva“ bylo nejčastěji předepisováno léčivo mirtazapin (5,6 %). Dále byl často užíván citalopram (3,4 %), escitalopram (3,2 %), sertralin (3,0 %) a trazodon (2,5 %). Další skupinou byla léčiva s ATC kódem „N05A – antipsychotika,

neuroleptika“. Zde byl nejčastěji předepisován kvetiapin (5,4 %), stejný počet pacientů užívalo i tiaprid. Nejčastěji předepisovaným léčivem s AA 1 byl furosemid z ATC skupiny „C – kardiovaskulární systém“. Toto léčivo užívalo 231 pacientů (26,4 %). Z ATC skupiny „B – krev a krve tvorné orgány“ byl předepisován pouze warfarin, a to u 4,2 % pacientů. Dalším často předepisovaným léčivem byl metformin z ATC skupiny „A10 – léčiva k terapii diabetu“. Užívalo jej 93 pacientů (10,6 %). Léčiva ze skupiny „R – respirační systém“ byla předepsána 9,2 % pacientům. Nejčastěji byl užíván teofylin (2,9 %). Tabulka č. 8 popisuje všechna užívaná léčiva s AA 1 rozdělená dle ATC skupin.

Tabulka č. 8 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 1 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru

Hlavní ATC skupina	INN název léčiv	ATC kód léčiv	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
A – Trávicí trakt a metabolismus	lansoprazol	A02BC03	1	2	0,2 %
	mebeverin	A03AA04	1	2	0,2 %
	metoklopramid	A03FA01	1	13	1,5 %
	domeperidon	A03FA03	1	1	0,1 %
	loperamid	A07DA03	1	2	0,2 %
	metformin	A10BA02	1	93	10,6 %
B – Krev a krve tvorné orgány	warfarin	B01AA03	1	37	4,2 %
C – Kardiovaskulární systém	digoxin	C01AA05	1	13	1,5 %
	isosorbid-dinitrát	C01DA08	1	10	1,1 %
	isosorbid-mononitrát	C01DA14	1	15	1,7 %
	chlortalidon	C03BA04	1	2	0,2 %
	furosemid	C03CA01	1	231	26,4 %
	nifedipin	C08CA05	1	2	0,2 %
	kaptopril	C09AA01	1	9	1,0 %
J – Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	klindamycin	J01FF01	1	1	0,1 %
	vankomycin	J01XA01	1	1	0,1 %
L – Cytostatika a imunomodulační látky	azathioprin	L04AX01	1	1	0,1 %
M – Muskuloskeletární systém	baklofen	M03BX01	1	3	0,2 %
	kolchicin	M04AC01	1	1	0,7 %
N – Nervový systém	morfin	N02AA01	1	1	0,1 %
	oxykodon	N02AA05	1	2	0,2 %

	fentanyl	N02AB03	0,5	8	0,9 %
	tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	117	13,4 %
	tramadol	N02AX02	1	38	4,3 %
	ASA, kombinace kromě psycholeptik	N02BA51	1	2	0,2 %
	fenytoin	N03AB02	1	1	0,1 %
	klonazepam	N03AE01	1	18	2,1 %
	karbamazepin	N03AF01	1	8	0,9 %
	kys valproová	N03AG01	0,5	13	1,5 %
	topiramát	N03AX11	1	1	0,1 %
	rasagilin	N04BD02	1	1	0,1 %
	haloperidon	N05AD01	1	10	1,1 %
	kvetiapin	N05AH04	1	47	5,4 %
	sulpirid	N05AL01	1	7	0,8 %
	tiaprid	N05AL03	1	47	5,4 %
	risperidon	N05AX08	1	15	1,7 %
	aripirazol	N05AX12	1	1	0,1 %
	diazepam	N05BA01	1	72	8,2 %
	oxazepam	N05BA04	1	65	7,4 %
	lorazepam	N05BA06	1	6	0,7 %
	bromazepam	N05BA08	1	35	4,0 %
	alprazolam	N05BA12	1	89	10,2 %
	flurazepam	N05CD01	1	1	0,1 %
	citalopram	N06AB04	1	30	3,4 %
	sertralin	N06AB06	1	26	3,0 %
	fluvoxamin	N06AB08	1	2	0,2 %
	escitalopram	N06AB10	1	28	3,2 %
	trazodon	N06AX05	1	22	2,5 %
	mirtazapin	N06AX11	1	49	5,6 %
	vanlafaxin	N06AX16	1	8	0,9 %
	cinarizin	N07CA02	1	3	0,3 %
R – Respirační systém	salmeterol a flutikason	R03AK06	1	6	0,7 %
	olodaterol a tiotropium-bromid	R03AL06	1	4	0,5 %
	glykopyrrolonium-bromid	R03BB06	1	1	0,1 %
	teofylin	R03DA04	1	25	2,9 %
	guaifenesin	R05CA03	1	2	0,2 %
	kodein	R05DA04	1	2	0,2 %
	cetirizin	R06AE07	1	15	1,7 %
	levocetirizin	R06AE09	1	5	0,6 %
	loratadin	R06AX13	1	11	1,3 %
	fexofenadin	R06AX26	1	2	0,2 %
	desloratadin	R06AX27	1	7	0,8 %

H – Systémová hormonální léčba kromě pohlavních hormonů a insulinu	dexamethason	H02AB02	1	1	0,1 %
	methylprednison	H02AB04	1	2	0,2 %
	prednison	H02AB07	1	13	1,5 %
	hydrokortizon	H02AB09	1	1	0,1 %

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

4.2.2.3.2 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 2 v celkovém souboru dle ATC klasifikace

V celkovém souboru byla nejčastěji užívaná léčiva s AA 2 z ATC skupiny „N – centrální nervová soustava“. Tato léčiva užívalo 4,4 % pacientů a nejčastěji se jednalo o léčiva z ATC skupiny „N05A – antipsychotika“. Dalšími předepisovanými skupinami byla „N02 – analgetika“, „N03-antiepileptika“, „N04 – antiparkinsonika“, „N05 – psycholeptika“ a „N06 – psychoanaleptika“. Z těchto skupin byl nejčastěji předepisován olanzapin (1,1 %), pethidin (0,8 %), oxkarbamazepin a paroxetin (v obou případech 0,5 %). K dalším předepisovaným léčivům s AA 2 patřila léčiva z ATC skupiny „G – urogenitální trakt a pohlavní hormony“. Tato léčiva užívalo 16 pacientů a jednalo se zejména o solifenacin (0,8 %), trospium (0,7 %), kombinaci tamsulosin/solifenacin (0,2 %) a darifenacin (0,1 %). Dále bylo předepisované léčivo ipratropium bromid ze skupiny „R03 – Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest“, které užívalo 16 pacientů (1,8 %). Rozdělení těchto léčiv uvádí Tabulka č. 9.

Tabulka č. 9 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 2 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru

Hlavní ATC skupina	INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
G – Urogenitální trakt a pohlavní hormony	solifenacin	G04BD08	2	7	0,8 %
	tropium	G04BD09	2	6	0,7 %
	darifenacin	G04BD10	2	1	0,1 %
	tamsulosin a solifenacin	G04CA53	2	2	0,2 %
N – Nervový systém	pethidin	N02AB02	2	7	0,8 %
	kodein a paracetamol	N02AJ06	2	3	0,3 %
	paracetamol, kombinace	N02BE51	1,5	2	0,2 %
	oxkarbazepin	N03AF02	2	4	0,5 %
	levodopa/inh dopadecarboxylasy a inhibitory COMT	N04BA03	1,5	3	0,3 %
	amantadin	N04BB01	2	2	0,2 %
	flufenazin	N05AB02	2	2	0,2 %
	chlorprothixen	N05AF03	2	3	0,3 %
	olanzapin	N05AH03	2	10	1,1 %
	paroxetin	N06AB05	2	4	0,5 %
R – Respirační systém	ipratropium-bromid	R03BB01	2	16	1,8 %

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

4.2.2.3.3 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 3 v celkovém souboru dle ATC klasifikace

Mezi nejčastěji užívaná léčiva s AA 3 se řadila léčiva z ATC skupiny „N – centrální nervová soustava“ (obdobě jako u léčiv s AA 1 a 2). Z této skupiny byla často předepisována „N05 – psycholeptika“ a „N06 – psychoanaleptika“. Ze skupiny N05 se jednalo o hydroxyzin (0,7 %) a promazin (0,2 %) a ze skupiny psychoanaleptik se jednalo zejména o amitryptilin (0,6 %), imipramin (0,1 %) a klomipramin (0,1 %). Z dalších ATC skupin byly předepisovány dicykloverin ze skupiny „A03 – léčiva k terapii funkčních poruch gastrointestinálního traktu“ (0,2 %) a tizanidin ze skupiny „M03 – myorelaxancia“ (0,2 %). Z ATC skupiny „G04 – urologika“ byla užívána léčiva propiverin (0,3 %) a oxybutinin (0,1 %). Z ATC skupiny „R05 – léčiva proti nachlazení a kašli“ byla

předepisován zejména léčiva promethazin a cyproheptadin (v obou případech 0,5 %) (viz Tabulka č. 10).

Tabulka č. 10 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 3 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru

Hlavní ATC skupina	INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
A – Trávicí trakt a metabolismus	dicykloverin	A03AA07	3	2	0,2 %
G – Urogenitální trakt a pohlavní hormony	oxybutinin	G04BD04	3	1	0,1 %
	propiverin	G04BD06	3	3	0,3 %
M – Muskuloskeletární systém	tizanidin	M03BX02	3	2	0,2 %
N – Nervový systém	promazin	N05AA03	3	2	0,2 %
	hydroxyzin	N05BB01	3	6	0,7 %
	imipramin	N06AA02	3	1	0,1 %
	klomipramin	N06AA04	3	1	0,1 %
	amitriptylin	N06AA09	3	5	0,6 %
R – Respirační systém	promethazin	R06AD02	3	4	0,5 %
	cyproheptadin	R06AX02	3	4	0,5 %

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

4.2.2.3.4 Nejčastěji užívaná léčiva („top 10“) v rámci zúčastněných zemí

Ve sledovaných souborech pacientů z České republiky, Slovenska, Chorvatska a Bulharska, ale i v celkovém souboru, byl nejčastěji užívaným léčivem furosemid z ATC skupiny „C – kardiovaskulární systém“. Toto léčivo užívalo 231 seniorů, tj. 26,4 % ze všech zúčastněných subjektů. Druhá v pořadí byla kombinace léčiv tramadol/paracetamol z ATC skupiny „N02A – opioidní analgetika (anodyna)“. Tuto kombinaci mělo předepsáno 117 pacientů (13,4 %). Třetím nejčastěji předepisovaným léčivem v celém souboru byl metformin z ATC skupiny „A10 – léčiva k terapii diabetu“. Toto léčivo užívalo 10,6 % pacientů, tj. 93 pacientů. Nejvíce byla předepisována léčiva ze skupiny „N – nervový systém“, a to „N05 – psycholeptika“, „N06 – psychoanaleptika“ a „N02 – analgetika“. 10 nejčastěji užívaných léčiv v celkovém souboru uvádí Tabulka č. 11.

Tabulka č. 11 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv (dle počtu pacientů) v celkovém souboru

INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
Furosemid	C03CA01	1	231	26,4
tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	117	13,4
Metformin	A10BA02	1	93	10,6
Alprazolam	N05BA12	1	89	10,2
Diazepam	N05BA01	1	72	8,2
Oxazepam	N05BA04	1	65	7,4
Mirtazapin	N06AX11	1	49	5,6
Tiaprid	N05AL03	1	47	5,4
Kvetiapin	N05AH04	1	47	5,4
Tramadol	N02AX02	1	38	4,3

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

Tabulka č. 12 uvádí prevalence užití u 10 nejčastěji předepisovaných léčiv v České republice. Nejčastěji užívané bylo léčivo furosemid z ATC skupiny „C – kardiovaskulární systém“ (N= 79, 35,1 %), dále následoval mirtazapin z ATC skupiny „N06A – antidepresiva“ (toto léčivo užívalo 42 pacientů (18,7 %)) a na třetím místě byla léková kombinace tramadol/paracetamol z ATC skupiny „N02A – opioidní analgetika (anodyna)“ (15,1 %). Všechny 10 nejčastěji předepisovaných léčiv v ČR vykazovalo mírnou anticholinergní aktivitu (AA=1).

Tabulka č. 12 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v České republice (dle počtu pacientů)

INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
furosemid	C03CA01	1	79	35,1
mirtazapin	N06AX11	1	42	18,7
tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	34	15,1
oxazepam	N05BA04	1	29	12,9
tramadol	N02AX02	1	26	11,6
escitalopram	N06AB10	1	16	7,1
sertralin	N06AB06	1	14	6,2
klonazepam	N03AE01	1	14	6,2
tiaprid	N05AL03	1	12	5,3
kvetiapin	N05AH04	1	12	5,3

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

Tabulka č. 13 uvádí prevalence užití u 10 nejčastěji předepisovaných léčiv v Chorvatsku. Nejčastěji bylo užívané léčivo furosemid ze skupiny ATC „C – kardiovaskulární systém“. Toto léčivo užívalo 69 pacientů (30,5 %). Dále následovala kombinace léčiv tramadol/paracetamol z ATC skupiny „N02A – opioidní analgetika (anodyna)“, kterou užívalo 67 pacientů (29,6 %). Na třetím místě bylo léčivo diazepam z ATC skupiny „N05B – anxiolytika“ (29,6 %). Všechna předepisovaná léčiva v ČR vykazovala mírnou anticholinergní aktivitu (AA 1), pouze léčivo ipratropium-bromid měl AA 2 (střední anticholinergní aktivitu). Toto léčivo je zařazeno do ATC skupiny „R03 – Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest“ (3,5 %). Tato léčiva vidíme v Tabulce číslo 13.

Tabulka č. 13 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v Chorvatsku (dle počtu pacientů)

INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
Furosemid	C03CA01	1	69	30,5
tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	67	29,6
Diazepam	N05BA01	1	67	29,6
Alprazolam	N05BA12	1	36	15,9
Warfarin	B01AA03	1	24	10,6
Metformin	A10BA02	1	23	10,2
Oxazepam	N05BA04	1	20	8,8
Kvetiapin	N05AH04	1	10	4,4
Sertralin	N06AB06	1	10	4,4
ipratropium-bromid	R03BB01	2	8	3,5

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

Tabulka č. 14 uvádí prevalence užití u 10 nejčastěji předepisovaných léčiv na Slovensku. V souboru pacientů ze Slovenska byl nejčastěji předepisovaným léčivem furosemid z ATC skupiny „C – kardiovaskulární systém“ (30,7 %). Dále následoval alprazolam („N05B – anxiolytika“), který užívalo 44 pacientů 19,6 % pacientů. Na třetím místě byl tiaprid z ATC skupiny „N05A – antipsychotika, neuroleptika“. Toto léčivo užívalo 35 pacientů (15,6 %). Všech 10 nejčastěji předepisovaných léčiv na Slovensku vykazovalo mírnou anticholinergní aktivitu (AA=1).

Tabulka č. 14 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv na Slovensku (dle počtu pacientů)

INN název léčiv	ATC kód léčiva	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
Furosemid	C03CA01	1	69	30,7
alprazolam	N05BA12	1	44	19,6
tiaprid	N05AL03	1	35	15,6
metformin	A10BA02	1	27	12,0
citalopram	N06AB04	1	23	10,2
bromazepam	N05BA08	1	22	9,8
oxazepam	N05BA04	1	16	7,1
kvetaipin	N05AH04	1	16	7,1
tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	14	6,2
teofylin	R03DA04	1	11	4,9

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

Tabulka č. 15 uvádí prevalence užití u 10 nejčastěji předepisovaných léčiv v Bulharsku. Nejvíce předepisovaným léčivem v Bulharsku byl metformin z ATC skupiny „A10 – léčiva k terapii diabetu“, který užívalo 32 pacientů (16,0 %). Druhý následoval furosemid z ATC skupiny „C – kardiovaskulární systém“ (7,0 %), dále kvetaipin z ATC skupiny „N05A – antipsychotika, neuroleptika“, který užívalo 9 pacientů (4,5 %). Všechna léčiva v této tabulce mají mírnou anticholinergní aktivitu (AA 1) s výjimkou hydroxyzinu z ATC skupiny „N05B – anxiolytika“ (3,0 %), který má silnou anticholinergní aktivitu (AA 3) a olanzapinu z ATC skupiny „N05A – antipsychotika, neuroleptika“ (N=4, 2,0 %), který má střední anticholinergní aktivitu (AA 2).

Tabulka č. 15 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v Bulharsku (dle počtu pacientů)

INN název léčiv	ATC kód léčiv	Anticholinergní aktivita (AA)	Počet uživatelů (N)	Prevalence užití (%)
metformin	A10BA02	1	32	16,0
furosemid	C03CA01	1	14	7,0
kvetiapin	N05AH04	1	9	4,5
kys valproová	N03AG01	0,5	8	4,0
hydroxyzin	N05BB01	3	6	3,0
digoxin	C01AA05	1	5	2,5
olanzapin	N05AH03	2	4	2,0
Isosorbid-dinitrát	C01DA08	1	4	2,0
teofylin	R03DA04	1	3	1,5
tramadol a paracetamol	N02AJ13	1	2	1,0

AA – anticholinergní aktivita, ATC – Anatomicko-Terapeuticko-Chemický klasifikační systém, INN – mezinárodní nechráněný název léčiva (z angl. International Nonproprietary Name).

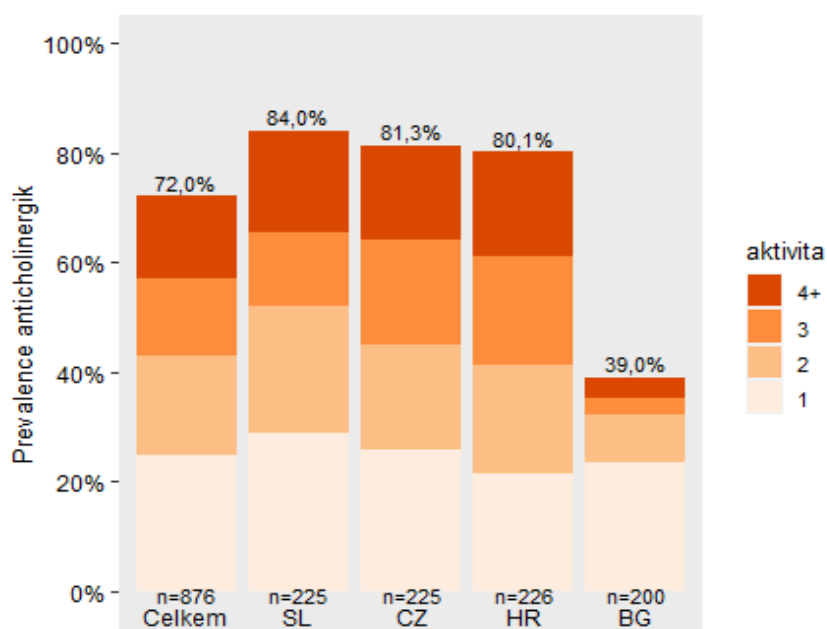
4.2.2.4 Prevalence užití lékových režimů dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity

Tabulka č. 16 a Graf č. 2 znázorňují prevalenci užití lékových režimů dle jejich celkové (tj. kumulativní) AA. Lékové režimy s kumulativní AA 1 užívalo 218 pacientů (24,9 %), nejvíce na Slovensku (65, 28,9 %) a nejméně v Bulharsku (47, 23,5 %). Lékové režimy s kumulativní AA 2 užívalo 157 pacientů (17,9 %), a to nejvíce na Slovensku (52, 23,1 %) a nejméně v Bulharsku (17, 8,5 %). Lékové režimy s kumulativní AA 3 byly předepisovány u 124 pacientů (14,2 %) v celkovém souboru, a to nejčastěji v Chorvatsku (45, 19,9 %) a nejméně v Bulharsku (6, 3,0 %). Lékové režimy se součtem AA vyšší než 4 v našem souboru užívalo 15,1 % pacientů (132), opět nejvíce v Chorvatsku (43, 19,0 %) a nejméně v Bulharsku (8, 4,0 %).

Tabulka č. 16 Četnosti užití lékových režimů ve sledovaném souboru dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity

Kumulativní AA	Celkem n=876		Česká republika n=225		Chorvatsko n=226		Slovensko n= 225		Bulharsko n=200	
0	245	28,0 %	42	18,7 %	45	19,9 %	36	16,0 %	122	61,0 %
1	218	24,9 %	58	25,8 %	48	21,2 %	65	28,9 %	47	23,5 %
2	157	17,9 %	43	19,1 %	45	19,9 %	52	23,1 %	17	8,5 %
3	124	14,2 %	43	19,1 %	45	19,9 %	30	13,3 %	6	3,0 %
4+	132	15,1 %	39	17,3 %	43	19,0 %	42	18,7 %	8	4,0 %

Graf č. 2 Prevalence í lékových režimů ve sledovaném souboru dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity



4.2.3 Výskyt vybraných anticholinergních symptomů

Ve všech zúčastněných zemí jsme sledovali výskyt vybraných problémů, které mohou potenciálně souviset s užitím ACH léčiv. Ke sledovaným problémům patřil výskyt deprese (stanovením z osobní anamnézy nebo s pomocí testu DRS), demence (stanovením z osobní anamnézy nebo s pomocí testu CPS), výskyt symptomů jako jsou

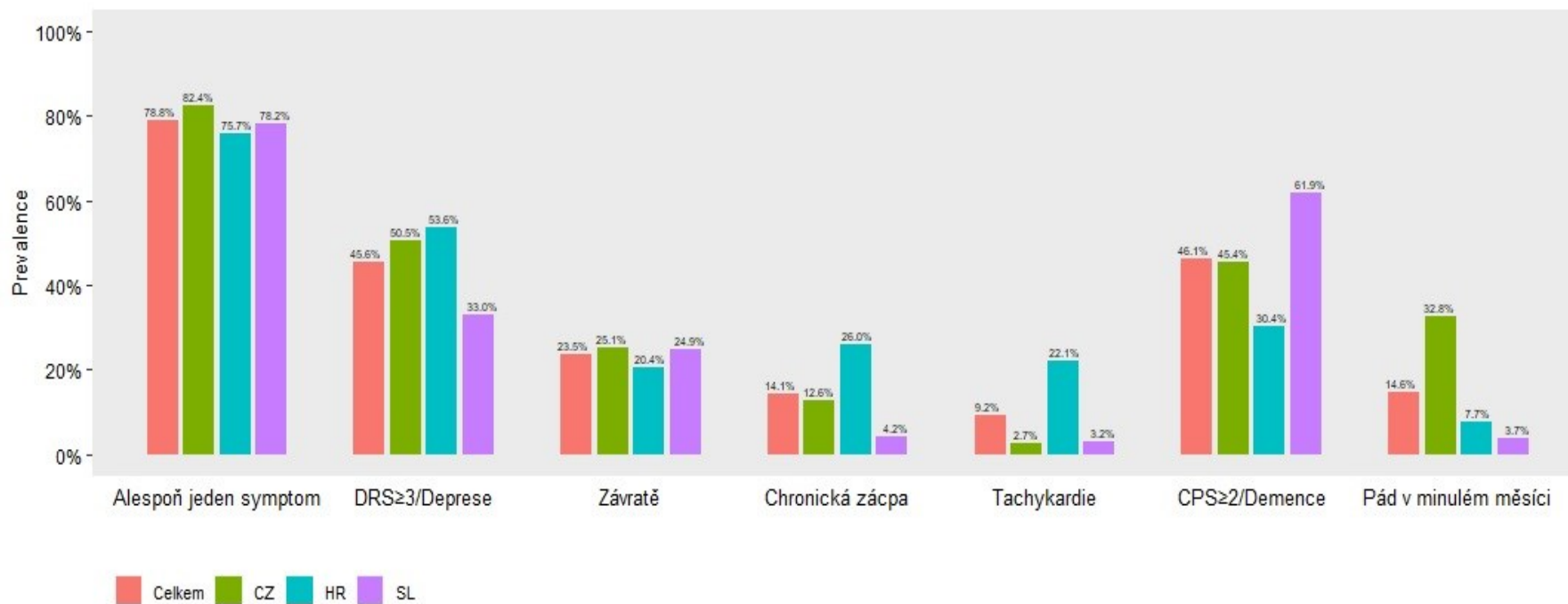
např. závratě, chronická zácpa, tachykardie a výskyt pádů v posledním měsíci. Tabulka č. 17 uvádí absolutní a relativní četnosti výskytu těchto problémů, přičemž alespoň 1 problém ze sledovaných komplikací byl potvrzen u 76,9 % pacientů v celém souboru a u 78,8 % nemocných užívajících alespoň 1 ACH léčivo. Významně se četnosti nelišily mezi sledovanými zeměmi. Data z Bulharska nebyla opět pro tuto analýzu k dispozici z důvodu velkého počtu chybějících hodnot. Pro všechny sledované komplikace nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi prevalencemi dokumentovanými v celém souboru a jednotlivých zemích. Prevalence klinických komplikací zjištěných v souboru uživatelů ACH léčiv uvádí Graf č. 3. Pokud bychom sestavili obdobný graf pouze z prevalencí daných klinických problémů u všech sledovaných pacientů, byly by výstupy téměř shodné. To značí, že danými symptomy trpěli převážně uživatelé ACH léčiv.

Tabulka č. 17 Prevalence výskytu problémů potenciálně souvisejících s užitím anticholinergních léčiv v celém souboru a u pacientů užívající minimálně 1 anticholinergní léčivo

	Celkem N=876		Česká republika N=225		Chorvatsko N=226		Slovensko N= 225		Bulharsko N=200		p- hodnota
Přítomnost symptomů souvisejících s užitím ACH léčiv (1+)											
V celém souboru	518	76,9 %	188	83,9 %	159	70,4 %	171	76,3 %	N/A	N/A	0,003
U uživatelů ACH léčiv	434	78,8 %	150	82,4 %	137	75,7 %	147	78,2 %	N/A	N/A	0,285
Deprese											
V celém souboru	289	42,9 %	111	49,6 %	110	48,7 %	68	30,4 %	N/A	N/A	0
U uživatelů ACH léčiv	251	45,6 %	92	50,5 %	97	53,6 %	62	33 %	N/A	N/A	<0,001
Závratě											
V celém souboru	156	23,1 %	58	25,8 %	45	19,9 %	53	23,6 %	N/A	N/A	0,328
U uživatelů ACH léčiv	130	23,5 %	46	25,1 %	37	20,4 %	47	24,9 %	N/A	N/A	0,494

Chronická zácpa											
V celém souboru	89	13,2 %	24	10,7 %	54	23,9 %	11	4,9 %	N/A	N/A	<0,001
U uživatelů ACH léčiv	78	14,1 %	23	12,6 %	47	26 %	8	4,2 %	N/A	N/A	<0,001
Tachykardie											
V celém souboru	58	8,6 %	5	2,2 %	46	20,4 %	7	3,1 %	N/A	N/A	<0,001
U uživatelů ACH léčiv	51	9,2 %	5	2,7 %	40	22,1 %	6	3,2 %	N/A	N/A	<0,001
Demence											
V celém souboru	313	46,3 %	107	47,6 %	67	29,6 %	139	61,8 %	N/A	N/A	<0,001
U uživatelů ACH léčiv	255	46,1 %	83	45,4 %	55	30,4 %	117	61,9 %	N/A	N/A	<0,001
Pády v minulosti											
V celém souboru	98	14,5 %	76	33,8 %	14	6,2 %	8	3,6 %	N/A	N/A	<0,001
U uživatelů ACH léčiv	74	13,4 %	55	30,1 %	14	7,7 %	5	2,6 %	N/A	N/A	<0,001

Graf č. 3 Prevalence vybraných problémů potenciálně související s užitím anticholinergních léčiv u uživatelů anticholinergních léčiv



Tabulka č. 18 srovnává pacienty s vybranými psychiatrickými diagnózami, u kterých se vyskytl buď žádný nebo alespoň 1 klinický problém potenciálně související s užitím ACH léčiv. Do tohoto srovnání byli zahrnuti pacienti s úzkostnou poruchou, bipolární poruchou, schizofrenií, PTSD (posttraumatickou stresovou poruchou), s problémy se spánkem a s panickými atakami. Tabulka č. 18 uvádí statisticky významné výsledky u populací pacientů trpících úzkostnou poruchou (p-hodnota= 0,002) a spánkovými poruchami (p-hodnota= 0,026). U pacientů s těmito dvěma diagnózami byla zaznamenána statisticky vyšší pravděpodobnost výskytu sledovaných komplikací.

Tabulka č. 18 – Srovnání četností pacientů s a bez výskytu potenciálních anticholinergních symptomů u vybraných psychiatrických diagnóz

Psychiatrické diagnózy v našem souboru	Žádný symptom N= 156		Alespoň 1 symptom N= 518		p-hodnota
Úzkostná porucha	12	(7,7 %)	93	(18,0 %)	0,002
Bipolární porucha	0	(0,0 %)	8	(1,5 %)	0,118
Schizofrenie	0	(0,0 %)	6	(1,2 %)	0,178
PTSD	0	(0,0 %)	3	(0,6 %)	0,341
Problémy se spánkem	51	(32,7 %)	221	(42,7 %)	0,026
Panické ataky	0	(0,0 %)	4	(0,8 %)	0,271

PTSD (posttraumatická stresová porucha)

Tabulka č. 19 uvádí výsledky multiregresní analýzy a poukazuje na statisticky významné faktory (prediktivní faktory, prediktory) související s výskytem klinicky významných komplikací provázejících podávání ACH léčiv. Mezi tyto faktory patřila země, ve které senioři byli vyšetřeni – v Chorvatsku a na Slovensku měli senioři významně nižší riziko výskytu těchto komplikací než v ČR. Dále věk 85 let a více, přítomnost jakékoliv psychiatrické diagnózy v osobní anamnéze a užití třech a více léčiv s jakoukoliv AA. Tyto tři faktory zvyšovaly až dvojnásobně riziko výskytu sledovaných klinických komplikací.

Tabulka č. 19 Prediktivní faktory (prediktory) související s výskytem alespoň 1 komplikace potenciálně související s užitím anticholinergních léčiv

	OR (poměr šancí)	95 % CI	p-hodnota
Země			
Česká republika	1,00		
Chorvatsko	0,28	(0,16; 0,48)	<0,001
Slovensko	0,54	(0,33; 0,90)	0,017
Pohlaví			
Muž	0,92	(0,61; 1,40)	0,709
Věk			
65-74	1,00		
75-84	1,38	(0,83; 2,29)	0,217
85+	2,07	(1,19; 3,59)	0,010
Psychiatrická porucha*	1,92	(1,23; 3,00)	0,004
Počet léčiv bez ACH			
<4	1,00		
5-9	0,89	(0,57; 1,40)	0,626
10+	0,64	(0,34; 1,21)	0,169
Počet ACH			
0	1,00		
1	1,15	(0,68; 1,96)	0,605
2	1,66	(0,93; 2,96)	0,084
3+	1,90	(1,06; 3,40)	0,031

Psychiatrická porucha* - jakákoliv z diagnóz uvedených v Tab. 18, ACH – anticholinergní léčiva, 95 % CI – interval spolehlivosti, OR – poměr šancí

5. Diskuse

Tato diplomová práce se zabývala zhodnocením racionality předepisování anticholinergních léčiv u geriatrických pacientů. Do naší studie byli zapojeni pacienti pobývající v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče ve 4 zemích střední a východní Evropy, a to České republice, Chorvatsku, Slovensku a v Bulharsku. Cílem bylo zhodnotit prevalenci užití anticholinergních léčiv, anticholinergní aktivitu předepisovaných lékových režimů a prediktivní faktory, které statisticky významně souvisejí s výskytem klinicky významných komplikací potenciálně provázející užití ACH léčiv. Tato diplomová práce hodnotí data získaná z mezinárodního evropského výzkumu START/MED/093, který je prvním mezinárodním projektem v zemích střední a východní Evropy, jenž přináší evidence o rozličných problémech racionální geriatrické farmakoterapie v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče. [69]

Projekt START/MED/093 byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a data byla sbírána v letech 2021-2024. Nyní probíhají analýzy dat a tato diplomová práce zpracovává některé z podstatných výstupů.

Data byla získána prospektivním vyšetřením geriatrických pacientů dlouhodobě pobývajících v LDNs (3 měsíce a více), a to s využitím dotazníku interRAI-LTCF. Vyšetřen byl dosud největší soubor seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči ve střední a východní Evropě, a to 876 pacientů, přičemž v České republice a na Slovensku se jednalo o 225 pacientů, v Chorvatsku o 226 nemocných a v Bulharsku o 200 pacientů. Jelikož zařízení LDNs jsou zpravidla těžce dostupná pro provádění výzkumných projektů, je dosažení těchto počtů významným úspěchem. V Bulharsku bohužel řada dat v LDNs nebyla dostupná, z tohoto důvodu v některých výsledcích výstupy pro tuto zemi nemohly být analyzovány.

Nejpočetnější skupinou vyšetřených nemocných v námi sledovaném souboru byli pacienti ve věku 75-84 let (43,3 %) a průměrný věk byl 80,5 let (+/- 7,8 SD). Nejvyšší zastoupení seniorů ve věkové kategorii 75-84 let bylo potvrzeno v Chorvatsku, a to 49,6 %, a nejvyšší průměrný věk vyšetřených nemocných byl dokumentován také v Chorvatsku, a to 82,5 let (+/- 6,2 SD). V našem souboru se nacházelo 625 žen (71,4 %)

a nejvyšší zastoupení měli ovdovělí pacienti (62,5 %). Základní charakteristiky sledované populace odpovídaly charakteristikám jiných geriatrických studií, které byly prováděny v prostředí dlouhodobé ošetrovatelské péče. [69, 70, 71]

V roce 2022 byla např. publikována studie, která se zabývala současným předepisováním anticholinergních léčiv u uživatelů inhibitorů acetylcholinesterázy (autoři Gromek K. a kol., 2023). Probíhala v letech 2015–2016 a analyzovala 37 087 uživatelů iAChE s velmi těžkou demencí, kteří pobývali v domovech s pečovatelskou službou. Z analyzovaného souboru užívalo 5 609 pacientů (15,1 %) alespoň jedno anticholinergní léčivo. Nejvíce početnou skupinu tvořili pacienti ve věku 80–89 let (48,3 %) a nejméně početnou skupinu nemocní ve věku 65-69 let (2,4 %). Tato studie také doložila, že senioři pobývajcí v LDNs patří zpravidla do vyšších věkových kategorií a trpí častěji polymorbiditou, užívají vyšší počet léků a bývá u nich dokumentována vyšší prevalence geriatrické křehkosti. V této studii měly ženy také významně vyšší procentuální zastoupení (75,5 %). Převaha žen (často 2/3 zastoupení) bývá častou charakteristikou geriatrických studií, což je dáno časnější mortalitou mužů v seniorském věku. [72]

V evropském projektu EUROAGEISM ESR7 H2020, který se zabýval hodnocením vybraných aspektů racionální geriatrické preskripce u seniorů v komunitě a hodnotil mezinárodní data celkem 2865 seniorů (z Estonska, Chorvatska, Srbska, Bulharska, Španělska, Turecka a v České republiky), se nejvíce pacientů nacházelo ve věkové skupině od 65 do 74 let (63,1 %) a 61,2 % tvořily ženy. Tato populace seniorů byla významně mladší a méně polymorbidní než senioři vyšetřovaní v LDNs v našem projektu START/MeD/093, což odpovídá rozdílu mezi populacemi seniorů v komunitě a v dlouhodobé ošetrovatelské péči. [73]

V souboru hodnoceném pro tuto diplomovou práci užívalo polyfarmakoterapii (5-9 léčiv) 43,3 % nemocných a 10 a více léčiv (hyperpolyfarmakoterapii) 262 pacientů, tj. 29,9 % nemocných. Nejvyšší prevalence hyperpolyfarmakoterapie byla popsána v České republice (n= 125, 55,6 %). Naopak méně než 5 léčiv bylo nejčastěji podáváno v Bulharsku, a to u 137 pacientů (68,5 %). Tento výstup v bulharském souboru ale může znamenat i podcenění léčby a podužívání léčiv, tato oblast sledování ale nebyla

předmětem této diplomové práce. V článku publikovaném Kummer I. a kol, v roce 2024 autoři uvádí, že v geriatrických studiích z prostředí LDNs se prevalence polyfarmakoterapie pohybovala kolem 50 % a hyperpolyfarmakoterapie kolem 26 %. [69] Prevalence dokumentované v této diplomové práci byly obdobné. V dlouhodobé ošetrovatelské péči jsou nejčastěji zaznamenávány problémy s velmi častým (a často zbytečně rizikovým) užitím polyfarmakoterapie, což dokumentuje i naše analýza.

Polyfarmakoterapie ve stáří je vnímána jako celosvětový problém a racionální nastavení lékového režimu u seniorů je podstatné k prevenci závažných a pro zdravotnický systém nákladných polékových komplikací. [74] Dle publikace autorů Bleszyńska E. a kol., z roku 2020 užívá v obecné populaci ve vyspělých zemích 5 a více léků přibližně 30-40 % pacientů starších 65 let a 10 a více léků 12 % pacientů. [75] Jelikož tyto údaje zahrnují i mladší a méně polymorbidní seniory, než byli pacienti vyšetřovaní v našem souboru, jsou i tyto prevalence alarmující a optimalizace farmakoterapie ve stáří vyžaduje vyšší zapojení klinických farmaceutů v bezpečné a účinné geriatrické farmakoterapii, a to v různých prostředích zdravotní péče. [1, 17] V Polsku proběhl výzkum popisující polyfarmakoterapii (autoři Bleszyńska E. a kol., 2022) i o 2 roky později. Do tohoto výzkumu bylo zapojeno 3014 pacientů starších 65 let a více jak 5 léků užívalo 53,5 % pacientů a více jak 10 léčiv užívalo 8,7 % pacientů. Vyšší prevalence polyfarmakoterapie následovala trendy ve vzrůstající polymorbiditě ve stáří, zatímco snižující se hyperpolyfarmakoterapie potvrdila současné postupy snažící se redukovat užití velmi vysokého počtu léčiv. [76]

Problémem polyfarmakoterapie a hyperpolyfarmakoterapie jsou časté polékové komplikace, např. nežádoucí účinky léčby, nonadherence, časté lékové chyby atd., a také lékové interakce. Může se jednat o klinicky významné interakce lék-lék, lék-nemoc, lék-laboratorní markery, léky-dieta, lék-životní styl apod. Studie autorů Ryan C. a kol. ze Severního Irsku, publikovaná v roce 2019, prokázala, že až 18,3 % (N=243) pacientů v souboru užívalo potenciálně nevhodné kombinace léčiv. [77] Další výzkumná studie autorů Grina D. a kol. zabývající se polyfarmakoterapií v Litvě analyzovala v roce 2017 400 tisíc pacientů ve věku 65 let a více v ambulantní péči a zjistila, že 24,1 % pacientů mělo předepsáno minimálně jednu nevhodnou kombinaci léčiv. [78]

Užitím vyššího počtu léčiv se zvyšuje i pravděpodobnost častějšího užití ACH léčiv. Jelikož i řada běžně předepisovaných léčiv má prokázanou jistou anticholinergní aktivitu (např. furosemid, metformin, citalopram, tramadol atd.), polyfarmakoterapie velmi úzce souvisí i s vyšší ACH zátěží organismu podávaným lékovým režimem. [27] V námi sledovaném souboru z prostředí LDNů užívalo alespoň 1 ACH léčivo 230 seniorů (26,3 %) a tato prevalence se s počtem užívaných ACH léčiv snižovala (viz Tabulka č. 6) až na 11 % uživatelů 4 a více ACH léčiv. Ve studii autorů Al-Azayzhiha A. a kol. z roku 2023 užívalo 25 % pacientů 5 a více ACH léků. Tato studie prokázala souvislost mezi polyfarmakoterapií a kumulativní anticholinergní zátěží. [79, 80]

Epidemiologické studie uvádějí, že až 50 % geriatrických pacientů užívá alespoň 1 lék s ACH vlastnostmi. Tyto léky mohou ve stáří působit vážné nežádoucí účinky, proto se při přepisování využívají explicitní kritéria potenciálně nevhodné preskripce ve stáří [11], definující mj. i vysoce riziková ACH léčiva a podmínky, za kterých se jejich klinickému užití vyvarovat. Užití ACH léčiv je častým a vážným problémem zejména u seniorů pobývajících v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče. [81, 82] Studie poukázaly také na skutečnost, že i při hospitalizaci pacientů se zvyšuje prevalence užití ACH léčiv. [83]

Ženy dle publikovaných prací (pravděpodobně s ohledem na vyšší prevalenci polyfarmakoterapie a hyperpolyfarmakoterapie ve srovnání s populací mužů) mají vyšší pravděpodobnost předepsání anticholinergního léčiva. Naopak velmi staří nemocní a menšinové populace (černošské a hispánské) mají pravděpodobnost předepsání ACH léčiv nižší. [72] Také tyto výsledky pravděpodobně souvisí s rozdílnou prevalencí polyfarmakoterapie, kdy u pacientů nad 85 let byla ve studiích doložena vyšší obezřetnost k potenciálně nevhodné preskripci ve stáří a k užití ACH léčiv. [84] Minoritní skupiny pacientů jsou spíše vystavováni riziku podléčení, tj. prevalence polyfarmakoterapie u těchto populačních skupin a kumulativní anticholinergní léková zátěž není zpravidla vysoká. [72]

V námi sledovaném souboru užívalo lékové režimy s mírnou kumulativní anticholinergní aktivitou (AA=1) 218 pacientů (24,9 %), se středně silnou kumulativní aktivitou (AA=2) 157 pacientů (17,9 %), se silnou anticholinergní aktivitou (AA=3) 124

nemocných (14,2 %) a s velmi silnou aktivitou (AA=4+) 132 pacientů (15,1 %). Zvýšená prevalence užití léčiv s AA zvyšuje anticholinerní zátěž organismu. Mezi známé komplikace ACH léčby patří sucho v ústech, snížená sekrece žláz, zácpa, vyšší riziko pádů, kognitivní poruchy (demence, tardivní dyskineze, závratě, somnolence, nespavost, poruchy paměti a delírium), negativní vliv na KVS systém (prodloužení QTc intervalu, arytmie, tachyarytmie, aj.) a retence moči. Řada těchto NÚ souvisí s anticholinerní aktivitou lékového režimu. [51, 54] Násobné lékové režimy mají proto ve stáří za následek časté zhoršení fyzických a kognitivních funkcí. [79] Již kumulativní ACH zátěž 3 a více může dle publikovaných studií významně zvýšit riziko pádů, kognitivních dysfunkcí, delirií a demencí. Studie autorů Al-Azayzih A. a kol. z roku 2023 prokázala, že při užití 5 a více ACH léčiv (u 25 % pacientů) byly zaznamenávány častějším ACH komplikace, např. výskyt pádů, kognitivní poruchy, delíria a demence. Tato studie potvrdila i souvislost mezi polyfarmakoterapií a kumulativní anticholinerní zátěží. [80]

V naší analýze jsme sledovali některé ACH komplikace, které bylo možné identifikovat z dostupných dat. Jednalo se zejména o výskyt deprese, závratí, chronické zácpy, tachykardií, demencí a pádů. Alespoň 1 z těchto problémů potenciálně souvisejících s užitím ACH léků a lékových režimů se vyskytl u 518 pacientů (76,9 %) v celkovém souboru. Nejčastěji se jednalo o kognitivní dysfunkce až demence (46,3 %), deprese (42,9 %) a závratě (23,1 %). Hodnotili jsme také prevalenci chronických psychiatrických a neurologických diagnóz u uživatelů ACH léčiv, z nichž se nejčastěji ve sledovaném souboru vyskytovaly spánkové poruchy (33,4 %), dále deprese (14,0 %) a úzkostná porucha (12,6 %). Demence a deprese u našich pacientů mohly být potenciálně zhoršeny ACH léčbou, ale příčiny těchto stavů mohly být i jiné. Obdobná interpretace může platit i pro další komplikace s ohledem na skutečnost, že se jednalo pouze o průřezovou studii (ne longitudinální) a časové souvislosti mezi nasazením léčiva a projevem nežádoucích komplikací nejsou známy. V roce 2014 byla publikována autory Landi F. a kol. studie zabývající se pacienty staršími 65 let, kteří užívali ACH léčiva. Tato studie hodnotila možné negativní důsledky ACH léčby. Studie proběhla v 31 pečovatelských domech v Itálii a sběr dat probíhal 6-12 měsíců. Data byla zaznamenána od 1490 pacientů a 48 % těchto pacientů užívalo ACH léčiva. Bylo zjištěno, že u uživatelů ACH léčiv se častěji vyskytovaly kognitivní poruchy, srdeční onemocnění, Parkinsonova

choroba, deprese, úzkosti a schizofrenie. V závěru bylo potvrzeno, že užívání ACH léčiv je spojeno se závažnými nežádoucími komplikacemi a ACH zátěž lékových režimů je třeba častěji revidovat. [85]

Geriatrickí pacienti jsou rizikovou skupinou nemocných s ohledem na častý výskyt a závažné komplikace pádů. Mnoho léků v lékovém režimu může zvyšovat rizika pádů, např. ACH a sedativní léčiva, diuretika, opioidy, vasodilatancia apod. [60] V našem souboru jsme sledovali výskyt pádů v posledních 30 dnech. V celkovém souboru nejvíce pacientů nezaznamenalo ani jeden pád (88,6 %), zatímco v České republice byl popsán nejvyšší počet pacientů, kteří v posledních 30 dnech zaznamenali 1 pád (70, 31,1 %). V ostatních zemích byly počty těchto pacientů velmi nízké (v Chorvatsku 14 pacientů, na Slovensku 6 a v Bulharsku pouze 2 pacienti). Mezi roky 2012-2015 proběhla v Nizozemsku studie zabývající se pády u hospitalizovaných pacientů ve věku 65 let a více, kteří během hospitalizace užívali ACH léčiva. Do studie bylo zařazeno 905 pacientů přijatých na akutní oddělení v daném období. Po přijetí došlo u 94 pacientů (10,4 %) k alespoň jednomu pádu. U mužů byly pády častější než u žen (60,6 % vs. 46,9 %) a muži měli i častější pozitivní osobní anamnézu ve vztahu k výskytu pádů. [86] V naší analýze jsme neprováděli srovnání výskytu pádů u pohlaví mezi uživateli ACH léčiv, ale celková prevalence výskytu pádů u uživatelů ACH léčiv byla 14,8 % (tj. blížila se výsledkům této studie). Další studie (autoři Machado-Duque M. a kol., 2024) sledovali 250 hospitalizovaných pacientů užívajících ACH léčiva v Kolumbii, kteří trpěli jedním a více pády, ke kterým došlo po přijetí pacientů do akutní péče. Tato studie našla 1,6x – 2,3x vyšší pravděpodobnost rizika pádu u pacientů užívajících ACH léčiva s nízkou AA a až 2,3x vyšší pravděpodobnost pádu u pacientů užívajících ACH léčiva s vysokou AA. Výsledky tedy potvrdily, že u pacientů nad 65 let je velká pravděpodobnost pádu v průběhu hospitalizace při současném užití ACH léčiv. [87]

Souvislost mezi užíváním ACH léčiv a chronickou zácpou není dostatečně popsána, jelikož není k dispozici dostatečné množství studií zabývajících se touto problematikou. Mezi lety 2006–2020 byla provedena systematická rešeršní studie zabývající se souvislostmi mezi ACH zátěží a zácpou. Výsledky této studie naznačily, že existuje asociace mezi užitím ACH léčiv a vznikem zácpy. Bohužel ale velká

rozmanitost mezi výstupy hodnocených studií a nezohlednění nefarmakologických příčin zácpy limitovaly závěry této studie. [58]

V roce 2022 byla publikována studie ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly), zabývající se vlivem užití ACH medikace na kognitivní funkce u téměř 20 tisíc pacientů z USA a Austrálie. Jednalo se o nemocné bez demence a jiných kognitivních poruch. Tato studie potvrdila, že vyšší ACH zátěž lékového režimu zvyšuje riziko kognitivní dysfunkce, a to zejména horšení paměti a myšlení. [89]

Ze všech ACH léčiv byl v celkovém souboru nejčastěji předepisován furosemid (26,4 %), dále kombinace tramadol/paracetamol (13,4 %) a třetím nejčastěji podávaným léčivem byl metformin (10,6 %). Následovaly mirtazapin (5,6 %), tiaprid (5,4 %), kvetiapin (5,4 %) a tramadol samotný (4,3 %). Furosemid se řadí mezi kličková diuretika a klinicky je podstatným léčivem u těžších stupňů srdečního a renálního selhání. Užívá se k odstranění edémů a hromadění vody v organismu. Mezi závažné nežádoucí účinky se řadí nejčastěji poruchy elektrolytové rovnováhy, dehydratace, riziko pádů a riziko metabolických NÚ. [90] Snižuje mortalitu u nemocných s akutním renálním selháním a akutním srdečním selháním, kde je nenahraditelným lékem. Napomáhá i obnově renálních funkcí. [91] Při chronické léčbě furosemidem je třeba velmi individualizovat lékové režimy k zajištění optimální účinnosti a bezpečnosti tohoto léčiva.

Druhý nejčastěji užívaný ACH lék byl tramadol, který se řadí mezi opioidní analgetika a je využíván jak k léčbě akutních, tak chronických bolestí. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, zvracení, závratě, ospalost, pocení a sucho v ústech, což souvisí s jeho ACH vlastnostmi. Kombinace tramadolu s paracetamolem umocňuje analgetickou účinnost léčby a umožňuje podávání nižší dávky obou léčiv oproti monoterapii, což významně zlepšuje poměr přínos/riziko při podávání těchto léčiv ve stáří a snižuje se tím i riziko ACH NÚ. Z tohoto důvodu je častěji předepisovaná kombinovaná léčba tramadolem s paracetamolem než tramadol samotný. [92, 93]

Dalším nejčastěji užívaným léčivem s AA byl v naše souboru metformin, který se využívá k léčbě DM 2. typu a k léčbě prediabetu. Je nejčastěji předepisovaným lékem v této indikaci a nemá negativní vliv na hypoglykemii a zvýšení hmotnosti. Je často

podávaný v monoterapii i v kombinaci s inzulinem a dalšími p.o. antidiabetiky. Metformin může při předávkování způsobit laktátovou acidózu, proto se nedoporučuje jeho užívání u jaterního selhání a těžších stupňů srdečního a renálního selhání. Dále vyvolává dyspepsii (nevolnost, zvracení). [94, 95]

Všechna výše uvedená léčiva mají své podstatné a oprávněné indikace ve stáří a mohou být často předepisována. Význam tedy má spíše volba kombinovaného lékového režimu a snaha redukovat celkovou ACH zátěž lékového režimu. Podstatné je též užívání co nejnižších možných (dostatečně účinných) geriatrických dávek, které dále snižují ACH zátěž. Mezi léčiva často podávaná patřily i BZD, a to zejména alprazolam (10,2 %), diazepam (8,2 %) a oxazepam (7,4 %), které mají význam v terapii úzkostných stavů a úvodních fázích těžších stupňů deprese. V dlouhodobé chronické léčbě jsou ale považována za léčiva riziková a zbytná ve stáří, která lze nahradit bezpečnějšími alternativami. [96]

V Helsinkách proběhla studie porovnávající užití ACH léčiv u pacientů starších 75 let. Data byla sbírána od pacientů v letech 1999 (n= 2594), 2009 (n= 1583) a 2019 (n= 1653) s pomocí dotazníků. Během těchto let byla prokázána klesající prevalence užití ACH léčiv. V roce 1999 byla zjištěna prevalence 20 %, v roce 2009 22 % a v roce 2019 užívalo ACH léčiva pouze 16 % pacientů. U antipsychotik v roce 1999 převažovala typická antipsychotika, naopak v roce 2019 byla užívána především atypická antipsychotika. Také počet předepisovaných antidepresiv se snížil, jak u TCA, tak i u SSRI. Snížil se i počet předepsaných BZD a hypnotik. Naopak prevalence užití mirtazapinu se zvýšila (v roce 1999 užívalo toto léčivo 17 pacientů, v roce 2009 42 pacientů a v roce 2019 65 pacientů). Celková prevalence užívaných opioidů se během let snížila (vzrostla pouze prevalence užití silných opioidů). Byl tak prokázán pozitivní trend ve snižování užívaných ACH léčiv a snížení ACH lékové zátěže u starších osob. [97] Bohužel naše sledování bylo pouze průřezové a longitudinální trendy užití ACH léčiv a lékových skupin v naší studii nejsou k dispozici.

V roce 2012 byla provedena analýza v Jižní Koreji u 400 tisíc seniorů starších 70 let. Data byla zpracována z databáze „National Health Insurance Service“. Téměř polovina těchto seniorů (47,2 %) užíla během roku více než 15 dávek ACH léčiv

a nejčastěji byla předepisována léčiva ze skupiny antihistaminik, antidepresiv a močových spasmolytik. Tyto tři skupiny tvořily 88,5 % všech předepisovaných léčiv. Ze silných ACH léčiv byl nejčastěji užíván chlorpheniramine (36,8 %), amitriptyline (21,9 %) a dimenhydrinate (7,3 %), ze slabších ACH léčiv se jednalo o diazepam (17,9 %), ranitidin (17,3 %) a furosemid (13,9 %). Tato analýza poukazuje, že léky nepředepisované v nach podmínkách mohou být často předepisována seniorům v jiných zemích. [98]

Ve studii sledující geriatrické pacienty s nádorovým onemocněním v osobní anamnéze v Jordánsku mezi lety 2019–2022 byli vyšetřováni pacienti ve věku 65 a více let (420 pacientů). Nejčastěji užívaným léčivem v tomto souboru byl metoklopramid, podávaný při nevolnosti a zvracení. Následoval furosemid a tramadol. Dále byly ve velké míře předepisované psychotropní látky (např. BZDs, olanzapin, kvetiapin, mirtazapin, kyselina valproová, TCA a SSRI). Tato studie též ukazuje a skutečnost, že psychofarmaka jsou stále často předepisovanými ACH léky u geriatrických nemocných a že závisí na sledované populaci a preskripčních zvyklostech, která ACH léčiva jsou mezi nejčastěji užívanými zdokumentována v různých studiích. [80]

V naší studii trpěli klinickým komplikacemi potenciálně souvisejícími s užitím ACH léčiv zejména nemocní užívající více ACH léčiv (což značí ACH aktivitu lékového režimu 4 a více), dále velmi staří senioři ve věku 85 let a více a pacienti trpící alespoň 1 psychiatrickou diagnózou. Obdobné prediktory byly potvrzeny např. i v jiných studiích – ve studiích autorů Landi F. a kol. z roku 2014 [85], Richardson K. a kol z roku 2019 [99] a Crispo A. J. a kol. z roku 2016. [100]

Silné stránky a limity studie

K silným stránkám studie patří skutečnost, že tato studie byla prováděna jako mezinárodní studie, a to ve 4 zemích střední a východní Evropy, kdy ve všech zemích byla použita shodná metodika. Ve většině zemí se také podařilo dosáhnout stanoveného počtu plánovaných vyšetření, který byl podle výpočtů statistické síly nezbytný k získání validních dat. Velkým přínosem studie je také skutečnost, že byla prováděna v zemích střední a východní Evropy a v sektoru dlouhodobé ošetrovatelské péče, kde údaje o racionální geriatrické farmakoterapii v publikované literatuře chybí. Zapojena byla

také 4 zařízení LDNs v dané zemi, což zvyšuje validitu našich výstupů. Náš výzkum byl prováděn s pomocí standardizovaného a mezinárodně validovaného dotazníku inter-RAI, který byl speciálně vytvořen ke komplexnímu geriatrickému vyšetření seniorů pobývajících v zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče (zahrnuje více jak 300 různorodých charakteristik sociodemografických, klinických, funkčních, lékových, spojených s poskytováním služeb i výsledky základních laboratorních hodnot). Sběr dat byl proveden s pomocí proškolených výzkumných pracovníků, kteří získali data jak rozhovorem s pacienty, tak upřesněním údajů od ošetřujících lékařů, zdravotních sester a ze zdravotnické dokumentace.

Mezi limity této studie patří, že nezahrnovala všechna zařízení LDNs v dané zemi nebo reprezentativní národní vzorek, výsledky tedy nemusí plně reflektovat celkovou situaci v jednotlivých zemích. Dalším limitem je, že některá data nebyla dostupná v záznamech pacientů a nemohla být zjištěna. Toto je běžnou realitou při provádění studií v LDNs a zejména data z Bulharska chyběla v řadě analyzovaných kategorií.

6. Závěr

Tato diplomová práce byla součástí projektu STARD/MED/093 a poprvé popsala v prostředí LDNs ve 4 zemích střední a východní Evropy prevalenci užití ACH léčiv a ACH lékových režimů u seniorů. Hodnotila i četnost výskytu ACH komplikací a faktory determinující výskyt těchto komplikací. ACH léčiva užívalo 72 % seniorů, ACH lékové režimy se silnou nebo velmi silnou ACH aktivitou (AA=3-4) byly předepsány 29,4 % nemocných a klinické komplikace, které mohou potenciálně souviset nebo být zhoršovány ACH léčbou, byly prokázány u 78,8 % pacientů. Výskyt těchto komplikací byl častější u pacientů užívajících tři a více ACH léčiv, u velmi starých seniorů nad 85 let a u psychiatricky nemocných pacientů. Ačkoliv mezi nejčastěji užívaná ACH léčiva patřily léčivé látky často předepisované ve stáří, např. furosemid, tramadol a metformin, racionalita užití těchto léčiv, tak ACH kombinovaných lékových režimů, může být dále významně zlepšována.

Anticholinergní léčiva se v dnešní době řadí mezi potencionálně nevhodná léčiva ve stáří a snahou je omezit jejich nadměrné užití, zejména u křehkých geriatrických pacientů. Naše studie prokázala stále časté a v některých aspektech nevhodné předepisování ACH léčiv. Je třeba revidovat a snižovat nadužívání těchto léčiv, tj. omezit jejich užívání v nevhodných indikacích, v nevhodném dávkování a v nevhodných kombinovaných lékových režimech s vysokou ACH aktivitou. Nadále je také třeba podporovat rozšiřování klinicko-farmaceutických služeb také do zařízení LDNs, aby bylo možné zajistit bezpečnou a účinnou farmakoterapii všem potřebným pacientům, zejména s postupující vlnou zvyšujícího se zastoupení seniorů v populaci

7. Seznam použité literatury

- [1] Fialová D., Topinková E., Ballóková A., Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. nedatováno. *Klinická farmacie a farmakologie* [online]. 2013; 27(1): 18-28 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2013/01/05.pdf>
- [2] Ageing and health. *WHO* [online]. 2022 [cit. 2024-09-05]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [3] Ageing Europe – statistics on population developments [online]. 2024 [cit. 2024-09-05]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_development
- [4] Senioři v ČR v datech - 2023. *ČSU* [Online]. 2023 [cit. 2024-09-05]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori-v-cr-v-datech-ajnoatmxkq>
- [5] Varghese D., Ishida C., Patel P., Haseer Koya H. Polypharmacy. *StatPearls* [online]. 2024 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>
- [6] Prokeš M., Suchopár J. Anticholinergic drugs and cumulation of their side effects in elderly. *Medicina pro praxi* [online]. 2020; 17(3): 182–189 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: [doi:10.36290/med.2020.035](https://doi.org/10.36290/med.2020.035)
- [7] Fajreldines A. V., Insua J. T., Schnitzler E. Inappropriate prescription in elderly inpatients. *Medicina* [online]. 2016; 76(6): 362–368. [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/27959845.pdf>
- [8] Topinková, E., Mádlová P., Fialová D. a Klán J. 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). *Vnitřní lékařství* [online]. 2008; 54(12): 1161–1169 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: http://casopisvnitrnilekarstvi.cz/artkey/vnl-200812-0006_new-evidence-based-criteria-for-evaluating-the-appropriateness-of-drug-regimen-in-seniors-criteria-stopp-scre.php
- [9] Suchý D. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Praktické lékařství*. [online]. 2011; 7(3): 111-114 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2011/03/05.pdf>
- [10] Hämmerlein A., Derendorf H., Lowenthal D. T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 1998; 35(1): 49–64. [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: [doi:10.2165/00003088-199835010-00004](https://doi.org/10.2165/00003088-199835010-00004)
- [11] Topinková E., Fialová D. Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů. *Vnitřní lékařství* [online]. 2023; 69(8):

516–524 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2023.103

[12] Ogino S., Miyamoto S., Miyake N., Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* [online]. 2014; 68(1): 37–49. [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: doi:10.1111/pcn.12088

[13] Arany S., Kopycka-Kedzierawski D. T., Caprio T. V., Watson G. E. Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* [online]. 2021; 132(6): 662–670 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: doi: 10.1016/j.oooo.2021.08.015

[14] Hořčíčka L. Diagnostika a léčba močové inkontinence u žen. *Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP* [online]. 2021 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/diagnostika-a-lecba-mocove-inkontinence-u-zen-100035>

[15] www.benes-michl.cz, Beneš & Michl. Specifika farmakoterapie ve stáří. *Remedia* [online]. 2020; 30: 344-348 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/specifika-farmakoterapie-ve-stari-11366/>

[16] Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I: změna terapeutické hodnoty léků ve stáří. *Praha: Karolinum*, 2007. [cit. 2024-08-13]. ISBN 9788024613536.

[17] Fialová D., Laffon B., Marinković V., Tasić L., Doro P., Sóos G., Mota J., Dogan S., Brkić J., Teixeira J. P., Valdiglesias V., Costa S.; EUROAGEISM H2020 project and WG1b group “Healthy clinical strategies for healthy aging” of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol.* [online]. 2019; 75(4): 451-466. [cit. 2024-09-05]. Dostupné z doi: 10.1007/s00228-018-2603-5.

[18] Walston J., Buta B., Xue Q. L. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clinics in geriatric medicine* [online]. 2018; 34(1): 25–38 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi: 10.1016/j.cger.2017.09.004

[19] Lee H., Lee E., Jang I. Y. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *Journal of Korean Medical Science* [online]. 2019; 35(3): e16 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.3346/jkms.2020.35.e16

[20] Kalvach Z. Geriatrická křehkost – významný klinický fenomén. *Medicína pro praxi* [online]. 2009; (5(2): 66–69. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/02/05.pdf>

[21] Nováková M. Fragilita geriatrického pacienta – možnosti řešení. *Interní medicína pro praxi.* [online]. 2012; (14(3): 101–103. [cit. 2024-08-13]. Dostupné

z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2012/03/03.pdf>

[22] www.meditorial.cz. Geriatrická křehkost a léčba bolesti [online]. 2017 [cit. 2024-03-19]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/analgesie/detail/geriatricka-krehkost-a-lecba-bolesti-7525>

[23] O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M. N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* [online]. 2015; 44(2): 213 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/afu145

[24] Topinková E., Fialová D. New version of STOPP--START criteria 2023. A suitable tool for drug prescribing optimization in older patients. *Vnitřní lékařství* [online]. 2023; 69(8): 516–524 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2023.103

[25] By the 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* [online]. 2019; 67(4): 674–694. [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1111/jgs.15767

[26] Rochon P. A., Hilmer S. N. The Beers Criteria then and now. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 2024; 72(1): 3–7. [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1111/jgs.18668

[27] Ščešňák J. Hodnotenie užitia anticholinergných liečiv v starobe v projekte EUROAGEISM 2020 a možnosti využitia metód deprescribingu. (ESR7 projektu pod názvom „Inappropriate prescribing and availability of medication safty and medication management services in older patients in Europe“) [online]. 2023. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/186330>

[28] Ghossein N., Kang M., Lakhkar A. D. Anticholinergic Medications. In: *StatPearls* [online]. 2024 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/>

[29] Geršl V. Farmakologie pro farmaceuty II. 2007. vyd. Praha: *Karolinum*, 2007. ISBN 978-80-246-1420-5

[30] Kruse A. C., Kobilka B. K., Gautam D., Sexton P. M., Christopoulos A., Wess J. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nature reviews. Drug discovery* [online]. 2014; 13(7): 549–560 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1038/nrd4295

[31] Abrams P., Andersson K. E., Buccafusco J. J., et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* [online]. 2006; 148(5): 565-578. [cit. 2024-09-06]. doi:10.1038/sj.bjp.0706780

[32] Marsango S., Ward R. J., Alvarez-Curto E., Milligan G. Muscarinic receptor

oligomerization. *Neuropharmacology* [online]. 2018; 136(Pt C): 401–410 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.023

[33] Gallanosa A., Stevens J. B., Quick J. Glycopyrrolate. In: *StatPearls* [online]. 2024 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526035/>

[34] Nwannunu C. E., Limmer A. L., Coleman K., et al. Glycopyrronium Tosylate (Qbrexza) for Hyperhidrosis. *Skin Therapy Letter*. [online]. 2019; 24(2): 1–3. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.skintherapyletter.com/hyperhidrosis/glycopyrronium-tosylate-qbrexza-hyperhidrosis/>

[35] Cooper J., Tkatchenko A. V. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & Contact Lens* [online]. 2024; 44(4): 231–247 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1097/ICL.0000000000000499

[36] Wu A., Khawaja A. P., Pasquale L. R., Stein J. D. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye* [online]. 2020; 34(1): 12–28 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1038/s41433-019-0603-z

[37] Upadhyay A., Beuerman R. W. Beuerman. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye & Contact Lens* [online]. 2020; 46(3): 129–135. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1097/ICL.0000000000000677

[38] Vogelmeier C. F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M. K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G. T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory Medicine* [online]. 2020; 166: 105938. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmed.2020.105938

[39] Miravittles M., Kawayama T., Dreher M. LABA/LAMA as First-Line Therapy for COPD: A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022; 11(22): 6623 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11226623

[40] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. *Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* [online]. 2012 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

[41] Patel P., Saab H., Aboeed A. Ipratropium. In: *StatPearls* [online]. 2024 [cit. 2024-03-27]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544261/>

[42] Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018; 2018(12): CD012620 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012620.pub2

- [43] Romžová M. Farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního močového měchýře. *Urologie pro praxi*. [online]. 2013; (14(2): 59–62. [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/uro/2013/02/04.pdf>
- [44] Selius B. A., Subedi R. Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. *American Family Physician*. [online]. 2008; 77(5): 643–650. [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0301/p643.htm>
- [45] He W., Huang G., Cui W., et al. Comparative assessment of efficacy and safety of approved oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis – *PMC* [online]. 2023; 49(5): 535-563 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC10482468/>
- [46] Marzoughi S., Banerjee A., Jutzeler C. R., et al. Tardive neurotoxicity of anticholinergic drugs: A review. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2021; 158(6): 1334–1344. [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: [doi:10.1111/jnc.15244](https://doi.org/10.1111/jnc.15244)
- [47] Abusrir A. H., Elsekaily W., Bohlega S. Tremor in Parkinson’s Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* [online]. 2022; 12: 29 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: [doi:10.5334/tohm.712](https://doi.org/10.5334/tohm.712)
- [48] Lieberman J. A. Managing anticholinergic side effects. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* [online]. 2004; 6(2): 20–23. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC487008/>
- [49] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [Online]. 2012 [cit. 2024-09-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/books/NBK548287/>
- [50] McLendon K., Preuss C. V. Atropine. In: *StatPearls*. [Online]. 2023 [cit. 2024-09-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/books/NBK470551/>
- [51] Duperrouzel C., Martin C., Mendell A., et al. Healthcare and economic burden of anticholinergic use in adults with overactive bladder: a systematic literature review. *Journal of Comparative Effectiveness Research* [online]. 2022; 11(18): 1375–1394. [cit. 2024-08-05] Dostupné z: [doi:10.2217/ce-2022-0160](https://doi.org/10.2217/ce-2022-0160)
- [52] Burešová E. Anticholinergika v urologii a jejich nežádoucí účinky, *Urologie pro praxi* [online]. 2013; 14(1): 13-14 [cit. 2024-08-05] Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2013/01/03.pdf>
- [53] Huang W. C., Yang A. S., Tsai D. H., Shao S. C., Lin S. J., Lai E. C. Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study. *BMJ*. [online]. 2023; 382: e076045. [cit. 2024-09-06] Dostupné z: [doi:10.1136/bmj-2023-076045](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076045)
- [54] Rosso A. L., Marcum Z. A., Zhu X., Bohnen N., Rosano C. Anticholinergic

Medication Use, Dopaminergic Genotype, and Recurrent Falls. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* [online]. 2021; 77(5): 1042–1047 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1093/gerona/glab258

[55] Broder J. C., Ryan J., Shah R. C., et al. Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study. *Pharmacotherapy*. [online]. 2022; 42(2): 134-144. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z doi:10.1002/phar.2652

[56] Arany S., Kopycka-Kedzierawski D. T., Caprio T. V., Watson G. E. Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. [online]. 2021; 132(6): 662-670. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z doi:10.1016/j.oooo.2021.08.015

[57] Prado-Mel E., Ciudad-Gutiérrez P., Rodríguez-Ramallo H., Sánchez-Fidalgo S., Santos-Ramos B., Villalba-Moreno A. M. Association between anticholinergic activity and xerostomia and/ or xerophthalmia in the elderly: systematic review. *BMC Pharmacol Toxicol*. [online]. 2022; 23(1): 94. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z doi:10.1186/s40360-022-00637-8

[58] Rodríguez-Ramallo H., Báez-Gutiérrez N., Prado-Mel E., Alfaro-Lara E. R., Santos-Ramos B., Sánchez-Fidalgo S. Association between Anticholinergic Burden and Constipation: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. [online]. 2021; 9(5): 581. [cit. 2024-09-06]. Dostupné z doi:10.3390/healthcare9050581

[59] Allan S., Brett, M. D. Anticholinergic drugs and acute urinary retention, *Nejm Journal watch*. [online]. 2009 [cit. 2024-09-06]. Dostupné z: <https://www.jwatch.org/jw200911100000004/2009/11/10/anticholinergic-drugs-and-acute-urinary>

[60] Durán, C.E., Azermai, M., Stichele V. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 69 [online]. 2013; (1485–1496). [cit. 2024-08-05] Dostupné z: doi:<https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1007/s00228-013-1499-3>

[61] Nery R. T., Reis A. M. M. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein* [online]. 2019; 17(2): eAO4435 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.31744/einstein_journal/2019AO4435

[62] Carnahan R. M., Lund B. C., Perry P. J., Pollock B. G., Culp K. R. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2006; 46(12): 1481–1486 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1177/0091270006292126

[63] Lozano-Ortega G., Johnston K. M., Cheung A., et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Archives of Gerontology and Geriatrics* [online]. 2020; 87: 103885 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1016/j.archger.2019.05.010

[64] Rube T., Ecorcheville A., Londos E., Modig S., Johansson P. Development of the

Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS). *BMC Geriatrics* [online]. 2023; 23: 518 [cit. 2024-08-05]. Dostupné z: doi:10.1186/s12877-023-04225-1

[65] Kummer I., Reissigová J., Lukačišinová A., Ortner Hadžiabdić M., Stuhec M., Liperoti R., Finne-Soveri H., Onder G., van Hout H., Fialová D. Polypharmacy and potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in older nursing home residents. *Ann Med* [online]. 2024; 56(1): 2357232. [cit. 2024-09-01]. Dostupné z: doi: 10.1080/07853890.2024.2357232.

[66] Morris J. N., Fries B. E., Mehr D. R., Hawes C., Phillips C., Mor V., Lipsitz L. A. Cognitive Performance Scale. *J Gerontol.* [online]. 1994; 49(4): M174-82. [cit. 2024-09-01]. Dostupné z: doi: 10.1093/geronj/49.4.m174. PMID: 8014392.

[67] Fries B. E., Simon S. E., Morris J. N., Flodstrom C., Bookstein F. L. Pain in U.S. nursing homes: validating a pain scale for the minimum data set. *Gerontologist.* [online]. 2001; 41(2): 173-9. [cit. 2024-09-01]. Dostupné z: doi: 10.1093/geront/41.2.173. PMID: 11327482.

[68] Burrows A. B., Morris J. N., Simon S. E., Hirdes J. P., Phillips C. Development of a minimum data set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Ageing.* [online]. 2000; 29(2): 165-72. [cit. 2024-09-01]. Dostupné z: doi: 10.1093/ageing/29.2.165. PMID: 10791452.

[69] Kummer I., Reissigová J., Lukačišinová A., Ortner Hadžiabdić M., Stuhec M., Liperoti R., Finne-Soveri H., Onder G., van Hout H., Fialová D. Polypharmacy and potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in older nursing home residents. *Ann Med.* [online]. 2024; 56(1): 2357232. [cit. 2024-09-07]. Dostupné z: doi: 10.1080/07853890.2024.2357232.

[70] Richardson K., Fox C., Maidment I., et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *The BMJ* [online]. 2018; 361: k1315 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.k1315

[71] Al Aqqad S. M., Chen L. L., Shafie A. A., Hassali M. A., Tangiisuran B. The use of potentially inappropriate medications and changes in quality of life among older nursing home residents. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 2014; 9: 201 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S52356

[72] Gromek K. R. Anticholinergic co-prescribing in nursing home residents using cholinesterase inhibitors: potential deprescribing cascade – *PMC* [online]. 2022; 71(1): 77-88 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC9870851/>

[73] Balala K. Analýza preskripcie benzodiazepínov u seniorov v projekte EUROAGEISM 2020 a možnosti využitia metód deprescribingu. (ESR7 projektu pod názvom „Inappropriate prescribing and availability of medication safty and medication management services in older patients in Europe“) [online]. 2023. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z:

<https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/183015/120447733.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

[74] Phutietsile G. O., Fotaki N., Jamieson H. A., Nishtala P. S. The association between anticholinergic burden and mobility: a systematic review and meta-analyses. *BMC Geriatrics* [online]. 2023; 23: 161 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1186/s12877-023-03820-6

[75] Błaszcyńska E., Wierucki Ł., Zdrojewski T., Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina* [online]. 2020; 56(7): 320 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.3390/medicina56070320

[76] Błaszcyńska-Marunowska E., Jagiełło K., Grodzicki T., et al. Polypharmacy among elderly patients in Poland: prevalence, predisposing factors, and management strategies. *Pol Arch Intern Med.* [online]. 2022; 132(12): 16347. [cit. 2024-09-07]. Dostupné z: doi:10.20452/pamw.16347

[77] Ryan C., O'Mahony D., Kennedy J., Weedle P., Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2009; 68(6): 936–947 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03531.x

[78] Grina, D., Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [online]. 2017; 42(2): 195–200 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1111/jcpt.12494

[79] The impact of anticholinergic burden on clinical outcomes in older hospitalised surgical patients. *British Journal of Hospital Medicine* [online]. 2024; vol. 85. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/hmed.2023.0034?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

[80] Al-Azayzih A., Jarab A. S., Bani-Ahmad E., Smadi S., Kharaba Z., Al-Kubaisi K. A. Anticholinergic burden risk and prevalence of medications carrying anticholinergic properties in elderly cancer patients in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ* [online]. 2023; 31(9): 101710 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsps.2023.101710

[81] Kersten H., Wyller T. B. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [online]. 2014; 114(2): 151–159 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1111/bcpt.12140

[82] Kolanowski A., Fick D. M., Campbell J., Litaker M., Boustani M. A Preliminary Study of Anticholinergic Burden and Relationship to a Quality of Life Indicator, Engagement in Activities, in Nursing Home Residents With Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association* [online]. 2009; 10(4): 252–257 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamda.2008.11.005

- [83] Wawruch M., Macugova A., Kostkova L., et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [online]. 2012; 21(2): 170–176 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1002/pds.2169
- [84] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. [online]. 2005; 293(11): 1348-58. [cit. 2024-09-07]. Dostupné z: doi:10.1001/jama.293.11.1348. PMID: 15769968.
- [85] Landi F., Dell'Aquila G., Collamati A., et al. Anticholinergic Drug Use and Negative Outcomes Among the Frail Elderly Population Living in a Nursing Home. *Journal of the American Medical Directors Association* [online]. 2014; 15(11): 825–829 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamda.2014.08.002
- [86] Akgün Ö., Oudshoorn C., Mattace-Raso F.U. S., Egberts A. Anticholinergic Drug Use on Admission and the Risk of In-Hospital Falls in Older Hospitalized Patients. *Clinical Interventions in Aging* [online]. 2022; 17: 277–285 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S357818
- [87] Machado-Duque M. E., Camacho-Arteaga L., Sabaté M., Vidal-Guitart X., Machado-Alba J. E. Falls in hospitalized older adults and the use of fall risk-increasing drugs and anticholinergic medications in Colombia: a case–control study. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2024; 15 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2024.1369200
- [88] Rodríguez-Ramallo H., Báez-Gutiérrez N., Prado-Mel E., Alfaro-Lara E. R., Santos-Ramos B., Sánchez-Fidalgo S. Association between Anticholinergic Burden and Constipation: A Systematic Review. *Healthcare* [online]. 2021; 9(5): 581 [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: doi:10.3390/healthcare9050581
- [89] Broder J. C. Anticholinergic medication burden and cognitive function in participants of the ASPREE study. *PMC* [online]. 2022; 42(2): 134-144. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC8863638/>
- [90] Carone L., Furosemide. *Journal of Pain and Symptom Management* [online]. 2016; 52(1): 144–150 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004
- [91] Zhao G. J., Xu C., Ying J. C., et al. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care* [online]. 2020; 24: 75 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1186/s13054-020-2798-6
- [92] Morón Merchante I., Pergolizzi J. V. Jr., van de Laar M., et al. Tramadol/Paracetamol Fixed-Dose Combination for Chronic Pain Management in Family Practice: A Clinical Review. *ISRN Family Medicine* [online]. 2013; 2013: 638469

[cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.5402/2013/638469

[93] Valladales-Restrepo L. F., Duran-Lengua M., Castro-Osorio E. E., Machado-Alba J. E. Consistency between anticholinergic burden scales in the elderly with fractures. *PLoS ONE* [online]. 2020; 15(2): e0228532 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0228532

[94] Lv Z., Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases – *PMC* [online]. 2020; 11: 191. [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC7212476/>

[95] Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews. Endocrinology* [online]. 2023; 1–17 [cit. 2024-08-14]. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-023-00833-4

[96] Lukačšínová A., Reissigová J., Ortner-Hadžiabdić M., Brkic J., Okuyan B., Volmer D., Tadić I., Modamio P., Mariño E. L., Tachkov K., Liperotti R., Onder G., Finne-Soveri H., van Hout H., Howard E. P., Fialová D. Prevalence, country-specific prescribing patterns and determinants of benzodiazepine use in community-residing older adults in 7 European countries. *BMC Geriatr.* 2024 [online]. 2024; 24(1): 240. [cit. 2024-09-07]. Dostupné z: doi: 10.1186/s12877-024-04742-7

[97] Rinkinen M. O., Roitto H. M., Öhman H. R., et al. Temporal Trends Over Two Decades in the Use of Anticholinergic Drugs Among Older Community-Dwelling People in Helsinki, Finland. *PMC* [online]. 2022; 39(9): 705-713. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC9463322/>

[98] Joung K. I., Shin J. Y., Cho S. I. Features of anticholinergic prescriptions and predictors of high use in the elderly: Population-based study – Joung - 2019. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety - Wiley Online Library* [online]. 2019; 28(12): 1591-1600. [cit. 2024-08-13]. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/10.1002/pds.4902>

[99] Richardson K., Fox C., Maidment I., et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* [online]. 2019; 367: l6213. [cit. 2024-09-11]. Dostupné z: doi: 10.1136/bmj.l6213]

[100] Crispo J. A., Willis A. W., Thibault D. P., et al. Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease. *PLoS One.* [online]. 2016; 11(3): e0150621. [cit. 2024-09-11]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0150621

8. Seznam tabulek

Tabulka č. 1 Sociodemografické charakteristiky seniorů ve sledovaném souboru	49
Tabulka č. 2 Výskyt polymorbidity a hlavních psychiatrických diagnóz	51
Tabulka č. 3 Výskyt pádů ve sledovaném souboru za posledních 30 dní	52
Tabulka č. 4 Funkční charakteristiky pacientů ve sledovaném souboru	54
Tabulka č. 5 Polyfarmakoterapie ve sledovaném souboru	55
Tabulka č. 6 Počet současně užívaných anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru	56
Tabulka č. 7 Počty předepisovaných léčiv (z celkového počtu anticholinergních léčiv předepisovaných v celkovém souboru) dle anticholinergní aktivity	58
Tabulka č. 8 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 1 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru	59
Tabulka č. 9 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 2 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru	62
Tabulka č. 10 Prevalence užití anticholinergních léčiv s anticholinergní aktivitou 3 (dle počtu pacientů) v celkovém souboru	63
Tabulka č. 11 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv (dle počtu pacientů) v celkovém souboru.....	64
Tabulka č. 12 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v České republice (dle počtu pacientů).....	65
Tabulka č. 13 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v Chorvatsku (dle počtu pacientů)	66
Tabulka č. 14 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv na Slovensku (dle počtu pacientů)	67
Tabulka č. 15 TOP 10 nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv v Bulharsku (dle počtu pacientů)	68
Tabulka č. 16 Četnosti užití lékových režimů ve sledovaném souboru dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity	69
Tabulka č. 17 Prevalence výskytu problémů potenciálně souvisejících s užitím anticholinergních léčiv v celém souboru a u pacientů užívající minimálně 1 anticholinergní léčivo.....	70

Tabulka č. 18 – Srovnání četností pacientů s a bez výskytu potenciálních anticholinergních symptomů u vybraných psychiatrických diagnóz 73

Tabulka č. 19 Prediktivní faktory (prediktory) související s výskytem alespoň 1 komplikace potenciálně související s užitím anticholinergních léčiv..... 74

9. Seznam grafů

Graf č. 1 Prevalence užití anticholinergních léčiv	57
<i>Graf č. 2 Prevalence i lékových režimů ve sledovaném souboru dle jejich kumulativní anticholinergní aktivity</i>	<i>69</i>
<i>Graf č. 3 Prevalence vybraných problémů potenciálně související s užitím anticholinergních léčiv u uživatelů anticholinergních léčiv</i>	<i>72</i>