

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Užití anticholinergních léčiv u seniorů

Use of anticholinergic drugs in seniors

Diplomová práce

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

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

V Hradci Králové 2021

Andrea Havrošová

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Práci jsem vypracovala samostatně, pod odborným vedením mé školitelky doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování své práce 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 1. 9. 2021

Podpis

Andrea Havrošová

Poděkování:

Na prvním místě bych ráda tímto poděkovala své školitelce paní doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D., za odbornou pomoc, cenné rady a trpělivost v průběhu vedené mé diplomové práce. Ráda bych též poděkovala paní RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D., za pomoc při statistickém zpracování dat. Velké poděkování patří rovněž vedení a personálu Geriatrické kliniky 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice a obzvlášť všem pacientům za jejich trpělivost, bez nichž by se daný výzkum nemohl uskutečnit. Děkuji také své rodině a přátelům za podporu během psaní diplomové práce a celého studia.

ABSTRAKT

Úvod: V posledních desetiletích roste zastoupení seniorů a zvyšuje se význam poznatků a přístupů geriatric a gerontology. Se zvyšujícím se věkem narůstá též počet onemocnění a užívaných léčiv (prevalence polymorbidity a polyfarmakoterapie) a s ohledem na fyziologické, patologické a další změny provázející stárnutí se zvyšuje i riziko polékových komplikací. Pro racionální užití léčiv ve stáří je podstatné eliminovat negativní vliv a negativní dopady různých lékových a nelékových faktorů a zajistit co nejvyšší účinnost, bezpečnost a náladovou efektivitu podávaných lékových režimů. Zejména podávání anticholinergních léčiv může mít řadu negativních dopadů u seniorů (např. zmatenost), jelikož v souvislosti s procesy stárnutí se zvyšuje tzv. „cholinergní deficit“. V případě, že je podávání anticholinergních léčiv u seniorů nezbytné, je třeba volit lékový režim s co nejnižší anticholinergní aktivitou. Tato diplomová práce se zaměřila na hodnocení prevalence užití anticholinergních léčiv a na to, která anticholinergní léčiva a které kombinace těchto léčiv jsou nejčastěji předepisovány u geriatrických pacientů v akutní, ambulantní a lékárenské zdravotní péči v České republice.

Metodika: Sběr analyzovaných dat probíhal v letech 2018 - 2020 v rámci ESR7 projektu EUROAGEISM H2020 (2017 - 2021). Do studie v České republice bylo zařazeno celkem 1602 seniorů ve věku 65 let a více, a to 589 pacientů z akutní péče (vyšetřených na geriatrických klinikách v Brně, Hradci Králové, Opavě a Praze), 563 pacientů z ambulantní geriatrické péče (vyšetřených ve shodných městech) a 450 pacientů vyšetřených v lékárenské péči (v Holešově, Hradci Králové a Kroměříži). Data byla sbírána prospektivně výzkumnými pracovníky prostřednictvím validovaného dotazníku, který umožňoval komplexní geriatrické hodnocení (tzv. CGA - Comprehensive Geriatric Assessment). Toto vyšetření obsahovalo více jak 300 geriatrických charakteristik, zahrnujících údaje o socio-demografických charakteristikách, klinickém a funkčním stavu seniorů, laboratorních vyšetřeních, subjektivní a objektivní hodnocení zdravotního stavu a stařecké křehkosti, spotřeby zdravotnických služeb a informace týkající se komplexních údajů o užívané medikaci. Data z akutní a ambulantní péče byla získána rozhovorem s pacienty a upřesněna ze zdravotnické dokumentace a z rozhovorů s ošetřujícím personálem. V lékárenské péči byly údaje získávány pouze strukturovaným rozhovorem s pacientem.

Výsledky: Geriatřiční pacienti v České republice, kteří se zúčastnili naší studie, trpěli nejčastěji 5 - 9 chronickými onemocněními (N = 789, 49,5 %) a nejvyšší procento pacientů užívalo 5 - 9 léčiv (N = 691, 43,1 %). Třetina geriatrických pacientů, jež se zúčastnila studie, měla problémy s inkontinencí moči. Dalším zjištěním bylo, že až třetina geriatrických mužů se léčila s benigní hyperplazií prostaty. V akutní péči užívali senioři nejvíce léčiv v množství 5 - 9 a 10 a více léčiv (N = 271, 46,0 % resp. N = 276, 46,9 %), v ambulantní péči užívali 5 - 9 léčiv (N = 308, 54,7 %), v lékárenské péči pak nejvíce 2 - 4 léčiv (N = 215, 47,8 %). Z analýzy našeho studovaného souboru je patrné, že nejvíce geriatrických pacientů (N = 479, 29,9 %) užívalo jedno anticholinergní léčivo. Nejčastěji byly z anticholinergních léčiv a jejich kombinací ve sledovaných souborech užívány: furosemid (1) a furosemid v kombinaci s warfarinem (2) v akutní péči (1/ N = 247, 41,9 %, 2/ N = 8, 1,3 %) a ambulantní péči (1/ N = 141, 25,0 %, 2/ N = 12, 2,1 %), metformin (3) a metformin v kombinaci s warfarinem (4) v lékárenské péči (3/ N = 72, 16,0 %, 4/ N = 5, 1,1 %). Po zhodnocení celkové anticholinergní aktivity lékových režimů, tak z 1050 geriatrických pacientů, jich nejvíce (N = 436, 41,5 %) užívalo kombinaci anticholinergních léčiv s celkovou aktivitou 0,50 až 1,49 (tj. s mírnou anticholinergní aktivitou).

Závěr: Na základě provedeného průzkumu jsme získali přehledné informace o užití jednotlivých anticholinergních léčiv a jejich kombinací českých geriatrických pacientů v akutní, ambulantní a lékárenské péči. Rovněž jsme analýzou dat získali informace o polyfarmakoterapii, množství užívaných anticholinergních léčiv současně a celkové anticholinergní aktivitě užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v České republice. Zpravidla byla předepisována anticholinergní léčiva a anticholinergní lékové režimy se slabou anticholinergní aktivitou a případy užití silně anticholinergních lékových režimů byly vzácné. Anticholinergní aktivitě užívaných lékových režimů je třeba věnovat neustále pozornost, jelikož případné nežádoucí účinky je třeba včas diagnostikovat a správně řešit, zejména ve vyšším věku, kde mohou být závažné dopady na nemocnost a kvalitu života seniorů.

Klíčová slova: anticholinergní léčiva, senioři, racionální předepisování léčiv, anticholinergní potenciál

Podpora: Tato práce vznikla díky účasti ve výzkumném projektu EUROAGEISM H2020, který obdržel podporu a financování od výzkumného a inovačního programu Evropské unie v rámci grantu Marie Skłodowska-Curie No. 764632 a byla podpořena i dalšími projekty výzkumné skupiny "Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří" vědeckého programu PROGRESS Q42- KSKF2 (vedoucí doc. D. Fialová), ke kterým patří předaplikační výzkum zaměřený na inovativní léčiva a inovativní léčebné technologie pod názvem InoMed, spolufinancovaný Evropskou unií (NO.CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18_069 / 0010046); SVV program 260 551, START projekt No START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) a ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341

ABSTRACT

Introduction: In the past decades, the representation of seniors is increasing and the knowledge and the approaches to geriatrics and gerontology are more and more important. With the increasing age, there is also a grow in number of diseases and drugs (high incidence of polymorbidity and polypharmacotherapy). With regard to physiological, pathological and other changes related to aging, there is a higher risk of complications after drugs. For the rational use of drugs with old people, it is essential to eliminate negative influence and negative impacts of various drugs or non-drugs factors and to ensure the maximum effectiveness, safety and cost-effectiveness of given drugs regimens. Especially using anticholinergic drugs can have negative effect on older people (e.g confusion) while aging, “the cholinergic deficit” is increasing. As the anticholinergic drugs is necessary for seniors, it is required to use drugs with the lowest anticholinergic activity. This diploma thesis evaluates the prevalence of anticholinergic drugs usage. It also elaborates which anticholinergic drugs and combinations of these anticholinergic drugs are most commonly prescribed to geriatric patients in acute, ambulatory and pharmacy healthcare in the Czech Republic.

Methodology: The analyzed data were collected from 2018 to 2020 within the ESR7, EUROAGEISM H2020 (2017-2021) project. In the study placed in the Czech Republic, there were included 1602 seniors (65 years plus) total. They were consisted of 589 patients from acute care (involved in geriatric clinics in Brno, Hradec Králové, Opava and in Prague), 563 patients from ambulatory geriatric care (involved in the same cities) and 450 patients involved in pharmacy care (in Holešov, Hradec Králové and in Kroměříž). Prospective data were collected by researchers. They used certified questionnaire which provided complex geriatric evaluation (CGA- Comprehensive Geriatric Assessment). This research contained more than 300 geriatric characteristics, including socio-demographic data, clinical and functional state of the seniors, laboratory examination, subjective and objective evaluation of their health condition and geriatric fragility, use of health services and information concerning complex data about implemented medication. The data from acute and ambulatory care were obtained by an interview with the patients and they were more specified with the help of medical documentation and an interview with medical personnel. In the pharmacy care, the information was gathered exclusively by a structured interview with the patient.

Results: Geriatric patients in the Czech Republic, who involved in the study, most often suffered with 5 - 9 chronic diseases (N = 789, 49,5 %) and the highest percentage of patients took 5 - 9 drugs (N = 691, 43,1 %). One-third of geriatric patients who involved in the study had problems with incontinence. Another finding was that up to one-third of men were treated for benign prostatic hyperplasia. Seniors took the highest amount of drugs in acute care of 5 - 9, 10 and more (N = 271, 46,0 % resp. N = 276, 46,9 %), in ambulatory care they used about 5 - 9 (N = 308, 54,7 %), in pharmacy care they used about 2 - 4 drugs (N = 215, 47,8 %). From the analysis of our studied file, it is clear that the most geriatric patients (N = 479, 29,9 %) used one anticholinergic drugs. In the monitored files, the most commonly used anticholinergic drugs and their combinations were: furosemid (1) and furosemid in combination with warfarin (2) in acute care (1/ N = 247, 41,9 %, 2/ N = 8, 1,3 %) and ambulatory care (1/ N = 141, 25,0 %, 2/ N = 12, 2,1 %), metformin (3) and metformin in combination with warfarin (4) in pharmacy care (3/ N = 72, 16,0 %, 4/ N = 5, 1,1 %). Following the evaluation of overall anticholinergic activity of drugs regimens, from total 1050 of geriatric patients, most of them (N = 436, 41,5 %) took a combination of anticholinergic drugs with the overall activity 0,50 to 1,49 (with the low anticholinergic activity).

Conclusion: Based on the research, we obtained comprehensible information about the usage of individual anticholinergic drugs and about their combinations for czech geriatric patients in acute, ambulatory and pharmacy care. Additionally, along with the data analysis, we acquired information about polypharmacotherapy as well as about the amount of anticholinergic drugs used simultaneously. Moreover, we obtained information about overall anticholinergic activity of anticholinergic drugs used by geriatric patients in the Czech Republic. Generally, there were prescribed anticholinergic drugs and anticholinergic drugs regimens with low anticholinergic activity. Anticholinergic drugs regimens with high activity were used rarely. The anticholinergic activity of pharmaceutical methods needs to be constantly monitored. If there are any unwanted side effects, they need to be determined early and they need to be dealt with properly. This especially applies to elderly people since it can have serious impact on morbidity and the quality life of senior.

Key words: anticholinergic drugs, seniors, rationality of drug prescribing, anticholinergic potential

Support: This work has received funding from the EUROAGEISM H2020 research project, funded by the European Union's research and innovation program under a grant agreement from Marie Skłodowska-Curie Foundation No. 764632. It was supported also by other projects of the research group “Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in older age” of the scientific program PROGRESS Q42-KSKF2 (chaired by Assoc. Prof. D. Fialová), which include pre-application research focused on innovative drugs and innovative treatment technologies entitled InoMed, co-financed by the European Union (NO.CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18_069 / 0010046); SVV program 260 551, START project No START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) and ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT.....	7
OBSAH.....	10
SEZNAM ZKRATEK	12
1 ÚVOD.....	14
2 CÍLE PRÁCE.....	18
3 TEORETICKÁ ČÁST	19
3.1 Cholinergní systém.....	19
3.2 Receptory cholinergního systému	20
3.3 Muskarinové receptory.....	20
3.3.1 Lokalizace a zapojení jednotlivých typů muskarinových receptorů	20
3.3.2 Funkce muskarinových receptorů v CNS.....	21
3.3.3 Funkce muskarinových receptorů v kardiovaskulárním systému	23
3.3.4 Funkce muskarinových receptorů v respiračním systému.....	23
3.3.5 Funkce muskarinových receptorů v močových cestách	24
3.3.6 Funkce muskarinových receptorů během produkce slin	25
3.3.7 Funkce muskarinových receptorů v gastrointestinálním traktu.....	26
3.4 Anticholinergní léčiva	27
3.5 Účinky anticholinergních léčiv a anticholinergní syndrom	28
3.6 Specifika geriatrické preskripce	29
3.7 Farmakokinetické změny v průběhu stárnutí organismu	30
3.8 Farmakodynamické změny v průběhu stárnutí organismu	31
3.9 Sledování anticholinergní aktivity léčiv.....	32
4 PRAKTICKÁ ČÁST	34
4.1 Metodika	34
4.1.1 Údaje o projektu EUROAGEISM H2020 a organizačně-technickém zabezpečení studie	34
4.1.2 Zdravotnická zařízení účastnících se studie	35

4.1.3 Metodika výběru pacientů pro studii	36
4.1.4 Metoda sběru dat	37
4.1.5 Struktura dotazníku	38
4.1.6 Zpracování souborů získaných dat	39
4.1.7 Statistické vyhodnocení dat	40
4.2 Výsledky	41
4.2.1 Základní charakteristiky studovaného souboru	41
4.2.2 Hodnocení počtu užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékových režimech ve sledovaném souboru	48
4.2.3 Hodnocení preskripce anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru	50
5 DISKUZE	61
6 ZÁVĚRY	69
7 REFERENCE.....	71
8 SEZNAM GRAFŮ	84

SEZNAM ZKRATEK

AAS	škála anticholinerní aktivity lékového režimu z angl. anticholinergic activity scale
ABC	klasifikace anticholinerní zátěže z angl. anticholinergic burden classification
ACB	anticholinerní kognitivní zátěžová škála z angl. anticholinergic cognitive burden scale
ACL	anticholinerní zátěžová škála z angl. anticholinergic loading scale
ADL	činnosti každodenního života z angl. activity for daily living
ADS	škála anticholinerních léčiv z angl. anticholinergic drug scale
AEC	škála anticholinerních účinků na kognitivní funkce z angl. anticholinergic effect on cognition scale
Ach	acetylcholin
AIS	anticholinerní impregnační škála z angl. anticholinergic impregnation scale
ARS	škála anticholinerních rizik z angl. anticholinergic risk scale
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, zn. klasifikace léčiv z angl. the anatomical therapeutic chemical classification system
ATP	adenosintrifosfát
BHP	benigní hyperplazie prostaty
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CGA	komplexní geriatrické hodnocení z angl. comprehensive geriatric assessment
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol-O-methyltransferáza
CrAS	klinické hodnocené anticholinerní škály z angl. clinician-rated anticholinergic score
ČR	Česká republika

ČSÚ	Český statistický úřad
EU	Evropská unie
GDPR	obecné nařízení o ochraně osobních údajů z angl. general data protection regulation
GIT	gastrointestinální trakt
HEB	hematoencefalická bariéra
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICHS	ischemická choroba srdeční
IK _(ACh)	srdeční draslíkový kanál, závislý na acetylcholinu
MAP	mitogenem aktivované proteinkinázy z angl. mitogen-activated protein kinases
MARANTE	škála expozice antagonistům muskarinového acetylcholinového receptoru z angl. muscarinic acetylcholinergic receptor antagonist exposure scale
MMSE	orientační test kognitivních funkcí z angl. mini-mental state examinatin
mRNA	ribonukleová kyselina
SAA	sérová anticholinergní aktivita z angl. serum anticholinergic activity
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
WHO	Světová zdravotnická organizace z angl. World Health Organization

1 ÚVOD

Stárnutí obyvatelstva je dlouhodobý trend, který začal v Evropě před několika desetiletími. Přináší s sebou celou řadu změn v oblasti sociální, ekonomické, ale i v oblasti zdravotnictví. Jedním z velmi diskutovaných témat u geriatrických pacientů je mimo jiné i racionální farmakoterapie. K 1. lednu 2019 čítalo obyvatelstvo Evropská unie (EU) odhadem 446,8 milionu osob. Mladí lidé (ve věku 0 až 14 let) činili 15,2 % obyvatelstva EU a osoby v produktivním věku (15 až 64 let) tvořily 64,6 % populace. Zastoupení starších osob (ve věku 65 let a více) dosahovalo 20,3 %, což je zvýšení oproti předchozímu roku o 0,3 procentního bodu a oproti období před deseti lety o 2,9 procentního bodu [1].

Dle Českého statistického úřadu (ČSÚ) česká společnost rovněž demograficky stárne. Znamená to, že ve složení obyvatelstva České republiky (ČR) roste počet osob ve věku 65 a více let a zvyšuje se jejich zastoupení v celé populaci. Mezi lety 2010 a 2019 vzrostl počet seniorů téměř o půl milionu z 1,64 na 2,13 milionu (k 31. prosinci 2019) a podle posledních dostupných údajů tvoří seniori již jednu pětinu obyvatelstva ČR. Počet seniorů roste ve všech dílčích věkových skupinách. Nejpočetnější skupinu tradičně představují v ČR nejmladší seniori ve věku 65-69 let, kterých byla ke konci roku 2019 zhruba jedna třetina (679 tisíc), dalších téměř 30 % seniorů (603 tisíc) se nacházelo ve věkové skupině 70-74 let. Zbylé dvě pětiny seniorů zastupovaly dvě poměrně obdobně početné skupiny osob ve věku 75-79 let (409 tisíc) a osob ve věku 80 a více let (441 tisíc). Většina (85 %) z nejstarší věkové skupiny 80+ pravidelně patří mezi osmdesátníky, tj. jejich věk se pohybuje mezi 80 a 89 lety. Devadesátníků bylo podle posledních údajů ČSÚ z roku 2019 v obyvatelstvu ČR 63 tisíc a věku 100 a více let se dožilo 713 obyvatel (z toho 515 bylo žen) [2].

Stárnutí je nevratný, univerzální, druhově specifický biologický proces, který jsme stále obtížně schopni definovat. Postihuje s různou rychlostí prakticky všechny orgány, které ztrácejí svou funkční rezervu. Starý organismus se tak stává méně přizpůsobivým k měnícím se podmínkám vnitřního i zevního prostředí, ztrácí své adaptační schopnosti a snadno i při mírných podmínkách dochází ke dekompenzaci jak orgánové funkce, tak organismu jako celku. Involuční změny a současná mnohočetná orgánová patologie charakterizují zvláštnosti chorob ve stáří, které tvoří jedno z rozhodujících specifíků geriatrické medicíny.

Proces stárnutí je doprovázen poklesem soběstačnosti a fyzické zdatnosti. Zároveň může být stáří spojeno i s vyšším výskytem multimorbidity (většího počtu souběžných onemocnění). Geriatrická medicína se proto snaží pohlížet na pacienta individuálně, hodnotit s pomocí specifických geriatrických pravidel jeho funkční a duševní schopnosti a racionalitu užívané farmakoterapie, což je pro správné předepisování léčiv ve stáří velmi důležité. Rozvoj geriatrické medicíny tak napomáhá předcházet řadě komplikací, které jsou spojeny s nevhodnou diagnostikou a nevhodnými postupy při řešení změn funkčních schopností a duševního stavu starších nemocných. Snaží se rovněž vyvarovat komplikacím, které souvisejí s nadměrnou preskripcí léčiv tzv. polypragmazií [3].

Polypragmázie je chápána jako podávání více léčiv v rizikové kombinaci mnoha léčiv a/nebo bez jasné indikace (a tedy nadbytečně). V běžné praxi se jako polypragmázie označuje současné užívání rizikového lékového režimu o počtu pěti a více léčiv se systémovou dostupností. U násobných lékových režimů hrozí pak zvýšené riziko lékových interakcí [4].

Mezi nejčastější nedostatky v předepisování léčiv starším pacientům patří:

1) Nadužívání léčiv (overprescribing), tj. nadměrné předepisování léčiv a nadužívání léčiv pacienty samotnými. Exaktní definice nadužívání léčiv na základě doporučení či předpisu lékaře neexistuje. Může se jednat jak o stav, kdy pacient užívá příliš mnoho přípravků najednou, nebo užívání léčivého přípravku trvá delší dobu, než je potřeba, případně užívá nadměrnou dávku léčivého přípravku, která nemá medicínské opodstatnění.

2) Podužívání (underprescribing), tj. nedostatečná léčba. Zpravidla se setkáváme buď se situací, kdy je pacient léčen nízkou dávkou léčivého přípravku, tj. s pod dávkováním, případně mu není přípravek, z něhož by mohl profitovat, předepsán vůbec.

3) Nevhodné předepisování (inappropriate prescribing). Což zahrnuje v geriatrické léčbě situace, kdy je pacientovi vyššího věku podáváno potenciálně nevhodné léčivo. Nejčastěji se jedná o rizika nežádoucích účinků či závažných lékových interakcí, případně interakcí mezi léčivým přípravkem a vlastní nemocí. Jedná se zpravidla o léčivé přípravky, které bývají běžně podávány v mladším a středním věku bez rizika významnějších komplikací, avšak u pacientů starších 65 let se s ohledem na změny ve farmakodynamice a farmakokinetice provázející stárnutí stávají rizikovými. Jedná se také o situace, kdy je pacientovi předepisováno více „rizikových“ léčivých přípravků

v lékové kombinaci, což násobí pravděpodobnost výskytu vzniku nežádoucích účinků, a nebezpečí z podávání často převyšuje potenciální užitek z léčby [5].

Rozhodujícím faktorem z medicínského, ale i praktického hlediska je u budoucí populace seniorů jejich funkční zdravotní stav a jejich schopnost zvládat každodenní aktivity života z angl. *activity for daily living* (ADL). Činnosti každodenního života (zkratky ADL) je termín používaný ke společnému popisu základních dovedností, které jsou vyžadovány pro samostatnou péči o sebe, jako je zajištění stravy, koupání a mobility, schopnosti se sám najíst apod. Hodnota ADL se používá jako jeden z indikátorů funkčního stavu seniorů. Neschopnost provádět činnosti ADL má za následek závislost nemocného na dalších jedincích, ať již rodinných příslušníků nebo pečovatelů z pečovatelských nebo ošetrovatelských zařízení. Neschopnost vykonávat základní činnosti ADL může vést k nebezpečným situacím a významně zhoršovat kvalitu života pacienta. Měření ADL činnosti jednotlivce je důležité, protože se jedná o prediktory přijetí do domovů s ošetrovatelskou péčí nebo pečovatelskou službou, potřebu alternativního způsobu života, vyšší riziko hospitalizace, nutnost placené domácí péče atd. Rovněž výsledek léčebného procesu lze také posuzovat s pomocí změn v ADL činnostech pacientů [6, 7].

Na zvyšující se zastoupení seniorů a geriatrizaci medicíny i farmacie se musí připravovat zdravotnické systémy mnoha zemí, sociální sféra, společnost, ale i rodinní příslušníci. Cílem všech by mělo být uchovat co nejdéle dobré zdraví a dobrou kvalitu života pacientů - seniorů. Tím se podaří zajistit i zdravé stárnutí obyvatelstva, snížení nákladů na ošetřování a na léčbu starších nemocných.

Ve své diplomové práci jsem se zaměřila na sledování užívání anticholinergních léčiv u seniorů v akutní, ambulantní a v lékárenské péči. Teoretická část diplomové práce popisuje problematiku anticholinergních léčiv, vlastnosti cholinergního systému, změny související s procesy stárnutí organismu, a otázky racionálního užití anticholinergních léčiv u geriatrických pacientů. Praktická část diplomové práce analyzuje a interpretuje data posbíraná v českých zdravotnických zařízeních v rámci projektu EUROAGEISM H2020 (2017 - 2021), který v současné době probíhá v návaznosti na iniciativu EU COST Action IS1402 a zabývá se hodnocením racionality geriatrické farmakoterapie ve více než 8 zemích světa. Tato diplomová práce vyhodnocuje užívání jak jednotlivých anticholinergních léčiv, tak jejich různých kombinací u geriatrických pacientů v různých věkových skupinách.

Mým konkrétním úkolem bylo shrnout informace o užívání anticholinergních léčiv a jejich kombinací u geriatrických pacientů ze všech prostředích zdravotní péče, která byla zahrnuta do sledování. Výsledky práce přinášejí důležitou zpětnou vazbu pro posouzení míry a četosti užití anticholinergních léčiv s různou mírou anticholinergní aktivity a jejich kombinací u seniorů ve sledovaných zdravotnických zařízeních ČR. Závěry této diplomové práce budou použity jako pilotní výstupy pro formulování analýz v mezinárodním souboru a budou dále využity v navazujících analýzách projektu EUROAGEISM H2020 (ESR7 výzkumný program), kterého se účastní výzkumná skupina s názvem „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ programu PROGRESS Q42 pod vedením doc. PharmDr. D. Fialové, Ph.D.

2 CÍLE PRÁCE

Diplomové práce si kladla za cíle:

1. V teoretické části sumarizovat informace o cholinergním systému, o stárnutí organismu a o rizicích užívání anticholinergních léčiv ve stáří.
2. V praktické části získat informace, pomocí komplexního geriatrického vyšetření, o hlavních charakteristikách a o užití anticholinergních léčiv a jejich kombinací ze záznamů léčby (farmakoterapie) geriatrických pacientů prospektivně zapojených v akutní, ambulantní a v lékárenské péči ve vybraných zdravotnických zařízeních v ČR, sledovaných v rámci projektu EUROAGEISM H2020 (ESR7 program).
3. Porovnat z kvalitativního i kvantitativního pohledu nejčastěji užívaná anticholinergní léčiva a jejich lékové kombinace v analyzovaném souboru seniorů zapojených v ČR v akutní, ambulantní a v lékárenské péči v projektu EUROAGEISM H2020 (ESR7 program).

3 TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část diplomové práce se věnuje popisu cholinergního systému, užití anticholinergních léčiv a informuje o specifických rysech geriatrické farmakoterapie v této oblasti. V Teoretické části jsou zdůrazněna obecná rizika, která představuje anticholinergní terapie u geriatrických pacientů. Velmi stručně jsou také shrnuty obecné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky provázející stárnutí organismu, která mohou riziky podávaných léčiv dále zvyšovat. Poznatky Teoretické části diplomové práce byly následně využity při nastavení analýz v Praktické části práce.

3.1 Cholinergní systém

Cholinergní systém je v centrálním nervovém systému (CNS), ale i v periférii jedním z nejdůležitějších a nejrozšířenějších neuromodulačních neurotransmitterových systémů. Všechny oblasti lidské kůry a thalamu mají významnou cholinergní inervaci. Původ této projekce se nachází zejména v jádrech bazálního a předního mozku a v pedunkulopontinním jádře. Neurotransmitterem (mediátorem) je v tomto systému zejména acetylcholin (ACh). ACh se po uvolnění do synaptické štěrbiny váže na acetylcholinové receptory a aktivací receptoru, vyvolané touto vazbou, dochází k přenosu signálu z buňky na buňku. Acetylcholinové receptory jsou dvojího typu. První z nich jsou tzv. ionotropní nikotinové receptory. Jedná se o neselektivní, ligandem řízené iontové kanály [8]. Druhou skupinu tvoří tzv. metabotropní muskarinové receptory. Tyto muskarinové receptory používají G protein pro signální transdukcí [9-11]. Nikotinové a muskarinové receptory jsou široce distribuovány v CNS. Cholinergní systém ovlivňuje téměř všechny aspekty kognitivních funkcí, zejména oblasti pozornosti, zpracování informací, paměti a učení. Muskarinové receptory pak zprostředkovávají autonomní funkce ve všech hlavních orgánových systémech. Vzhledem k difúzní přítomnosti cholinergních receptorů v celém lidském těle může dysfunkce těchto receptorů přinášet různé změny. Abnormální funkce muskarinového receptoru prokázala korelace např. s onemocněními, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, schizofrenie a epilepsie. Nepřiměřené užívání anticholinergních léčiv tak může vést k rozvoji různých patologických stavů [12-14].

3.2 Receptory cholinergního systému

Cholinergní receptory jsou aktivovány Ach a podílejí na přenosu signálu mezi buňkami jak v somatickém, tak i autonomním nervovém systému. Nikotinové receptory reagují na nikotinu, zatímco muskarinové receptory jsou senzitivní na muskarin. Nikotinové receptory zajišťují přenos signálu v CNS a na nervosvalové ploténce. Muskarinové receptory fungují jak v CNS, tak i v periferním nervovém systému a zprostředkovávají inervaci viscerálních orgánů [8].

3.3 Muskarinové receptory

Metabotropní muskarinové receptory patří mezi receptory spřažené s G proteiny, fungující buď jako stimulační regulační G proteiny (Gs) nebo inhibiční regulační G proteiny (Gi). Navázáním Ach na tento typ receptoru dochází k aktivaci G proteinu, což spouští kaskádu reakcí vedoucích k přenosu vzruchu mezi buňkami. V lidském těle se receptory vyskytují v pěti podtypech označovaných jako M1 - M5 [11, 15, 16]. Muskarinové receptory jsou lokalizované především v postsynaptické membráně, receptory typu M2 a M4 se nachází také v presynaptické membráně [17].

Muskarinové receptory jsou proteinové receptory zapojené do parasymptického nervového systému. Jedinou výjimkou jsou potní žlázy, které mají muskarinové receptory, ale jsou součástí sympatického nervového systému [11]. Muskarinové receptory se podílejí na peristaltice, mikci, bronchokonstrikci a několika dalších parasymptických reakcích [18-20]. V CNS ovlivňují celou řadu fyziologických dějů, např. kognitivní [21, 22], behaviorální [23], lokomoční [24], termoregulační [25] a další funkce.

3.3.1 Lokalizace a zapojení jednotlivých typů muskarinových receptorů

M1 podtyp muskarinového receptoru je nejvíce zastoupeným podtypem v CNS. V menší míře se vyskytují tyto typy receptorů i v periferním nervovém systému. Receptory jsou lokalizované hlavně v kůře, hippokampu a ve striatu [26, 27]. M1 receptory mají primární roli při zprostředkování cholinergních účinků na kognitivní funkce (paměť a učení) [28].

M2 receptory jsou roztroušené v celém mozku, nicméně ne v takovém rozsahu a množství jako M1 receptory. Vyskytují se ve kmeni mozku a v mozečku [29]. M2 receptory jsou společně s M3 receptory lokalizované především na periférii.

Nacházejí se v srdeční svalovině a v hladké svalovině žaludku, močového měchýře a průdušek. Společně s M3 receptory zde zajišťují kontraktilitu hladkého a srdečního svalstva [30]. M2 receptory se také podílejí na termoregulaci a vedení bolesti [25, 31].

M3 receptory, jak již bylo řečeno, jsou zejména receptory periferního nervového systému. V CNS je najdeme také, ale v malém množství. Nejvíce jich je v diencefalu, konkrétně v hypotalamu [27, 32]. Na periférii jsou exprimované ve velkém množství v GIT, exokrinních žlázách a močovém měchýři. Jejich hlavní funkcí je kontrakce hladkého svalstva. V endokrinních a exokrinních žlázách zvyšují sekreci, v dýchacích cestách stimulují hlenovou produkci a způsobují brochokonstrikci a v oblasti močového měchýře vyvolávají kontrakci hladké svaloviny. Dále jsou M3 receptory zodpovědné za periferní vazodilataci a v CNS jsou zapojení do procesu zvracení [33].

M4 podtyp muskarinového receptoru je hojně rozšířený v CNS. Receptory jsou lokalizované opět v mozkové kůře, hippocampu a ve striatu. M4 receptory ovlivňují kognitivní funkce. Mají vliv na dopaminergní systém a ovlivňují tak lokomoční funkce [24].

M5 receptory najdeme v hippocampu, striatu a v substantia nigra. M5 receptory, stejně jako M4 jsou zapojené do regulace dopaminergní transmise ve striatu, čímž mají značný podíl na modulaci extrapyramidových drah [34].

3.3.2 Funkce muskarinových receptorů v CNS

Jak již bylo řečeno v CNS se vyskytuje všech pět podtypů muskarinových receptorů [26, 27]. M1 muskarinové receptory jsou v CNS nejvíce zastoupeným podtypem. Nejvyšší koncentrace M1 receptorů je lokalizována v kortikálních oblastech a hippocampu. M1 receptory významně ovlivňují kognitivní funkce [28]. M1 receptory v CNS prostřednictvím mitogenem aktivované proteinkinázy (MAP kinázy) z angl. mitogen-activated protein kinases aktivují dráhy, které jsou v kortexu zodpovědné za neurální plasticitu, jež je nezbytná pro učení a dlouhodobou paměť [35, 36].

M2 receptory mají v mozku podobnou distribuci jako M1, ale jsou exprimovány v mnohem menším množství. Tento M2 typ receptoru se vyskytuje ve vysokých koncentracích v mozečku, kmeni mozgovém, thalamu, hypothalamu a v nucleus basalis [29]. V menší míře jsou M2 receptory exprimovány i v kortikálních oblastech, hippocampu a striatu [26, 27, 29, 37]. M2 receptory jsou v CNS spojovány s termoregulací a vedením bolesti. Centrálně podání agonisté M2 a M4 muskarinový receptorů vykazují na zvířecích modelech výrazné analgetické účinky [31]. Též byly

prokázány změny regulace teploty závislé na M2 muskarinovém receptoru [25]. M2 receptory také ovlivňují stav kognitivních funkcí a jsou spojovány se stavy deprese [38].

M3 receptory jsou v CNS exprimovány v malém množství. Jejich distribuce naznačuje, že zprostředkovávají širokou škálu cholinergních procesů v mozku, včetně možných rolí v učení a paměti [32], motorické funkci a kontrole stavu chování [39]. M3 receptory se vyskytují v hypotalamu a souvisí s indukci zvracení [27, 33]. Rovněž bylo prokázáno, že M3 receptory ovlivňují procesy související s příjmem potravy [40].

M4 muskarinové receptory v CNS ovlivňují celou řadu funkcí a dějů. Nacházejí se v nejvyšších koncentracích v bazálních gangliích a v substantia nigra, kde se vyskytují ve spojení s dopaminergními receptory a ovlivňují tak lokomoční děje [34]. M2 a M4 podtypy muskarinových receptorů se vyskytují jak pre-, tak postsynapticky a jsou zapojené do regulace hladin Ach. Vazba Ach na presynaptické muskarinové receptory působí antiregulačně. M4 receptory ovlivňují také kognitivní děje. Poškození kognitivních funkcí, zejména paměťová dysfunkce, tedy může být výsledkem antagonismu M1 a do určité míry i M2 nebo M4 receptorů v CNS.

M5 receptory jsou v CNS jen řídky exprimovány. Určitá exprese M5 receptorů se vyskytuje v hippocampu, striatu, v substantia nigra a ve ventrální části kmene mozku [41, 42]. M5 receptory se rovněž vyskytují ve spojení s dopaminergními receptory v substantia nigra a stejně jako M4 receptory jsou zapojené do modulace dopaminergní transmise do striata [34].

Cholinergní systémy jsou ovlivněny řadou poruch centrálního nervového systému. Dysfunkce muskarinových receptorů je často spojována s Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou, demencí schizofrenií a stavy depresí a úzkosti [12, 13, 43-45]. Zejména u Alzheimerovy choroby a dalších kognitivních poruch byly muskarinové receptory považovány za potenciální cíle při vývoji nových léčiv. M1 muskarinové receptory se zdají být zvláště důležité pro zprostředkování kognitivních účinků a bylo navrženo, že M1 selektivní agonisté jsou vhodné pro farmakoterapii Alzheimerovy choroby. Příznivé účinky léčby inhibitory acetylcholinesterázy tuto představu také podporují [44, 46]. Anticholinergika jsou léčiva, která působí na muskarinové receptory v CNS a periferním nervovém systému a inhibují reakce zprostředkované acetylcholinem kompetitivní vazbou na tyto receptory. V důsledku toho se tato léčiva používají při léčbě řady chorob CNS a periferního nervového systému [47].

3.3.3 Funkce muskarinových receptorů v kardiovaskulárním systému

Parasympatická regulace je nesmírně důležitá pro normální fungování srdce u savců a dalších obratlovců. Primárním účinkem parasympatického nervového systému na srdeční tkáň je snížení srdeční akce, a to na všech dostupných úrovních [48]. Hlavní efektorovou látkou srdečních parasympatických nervů (větve z nervus vagus) je Ach. V srdečních síních se Ach může uvolňovat i ne-neuronálním přenosem. Kromě běžného vezikulárního uvolňování existuje také nevezikulární sekrece Ach, jež byla prokázána v myokardu síní potkanů. O mechanismu sekrece Ach v síních není zatím mnoho známo. Částečně zodpovědné za uvolňování Ach z jiných než neuronálních buněk jsou polyspecifické transportéry organických kationtů, které jsou citlivé na chinin a kortikosteron [49]. Cholinergní účinky v myokardu jsou zprostředkovány prostřednictvím inhibice adenylátcyklázy a aktivací srdečního draslíkového kanálu závislého na acetylcholinu ($IK_{(Ach)}$), které hyperpolarizují membránový potenciál [50].

V srdeční tkáni jsou nejvíce zastoupeným typem M2 receptory. Tvoří zde až 92 % všech muskarinových receptorů [29, 51-53]. Studie na řadě různých druhů živočichů včetně člověka však naznačují expresi i dalších podtypů muskarinových receptorů v srdci, zejména M1 a M3 [49, 54]. Ach vyvolává negativní chronotropní a inotropní účinky aktivací M2 receptorů a v mnohem menší míře aktivací M3 receptorů [55, 56]. M2 receptory jsou tedy zodpovědné za snížení srdeční kontraktility [29, 30] a cholinergní stimulace síňových M2 muskarinových receptorů zpomaluje rychlost spontánní aktivity v sinoatriálním uzlu [50]. Muskarinové receptory M2 také ovlivňují vodivost impulsů v atrioventrikulárním uzlu [57].

Rovněž bylo prokázáno, že vysoké koncentrace muskarinových agonistů v srdci zvyšují automaticnost a možná i kontraktilitu srdeční tkáně [54, 58]. V této souvislosti byly zmiňovány muskarinové receptory typu M1 a M3. Nejvýznamnější a nejběžnější rolí acetylcholinu na srdeční tkáň je tedy snížení srdečního výdeje prostřednictvím muskarinových receptorů M2. Ostatní podtypy však mohou ovlivnit srdeční funkce také, zejména za patologických stavů jako je srdeční selhání, ischemie a arytmie [59].

3.3.4 Funkce muskarinových receptorů v respiračním systému

Dýchací cesty jsou inervovány prostřednictvím eferentních a aferentních autonomních nervů, které regulují mnoho aspektů v dýchacích cestách. Parasympatický nervový systém je dominantní neuronální cestou v řízení tonu hladkého svalstva dýchacích cest. Stimulace cholinergních nervů způsobuje bronchokonstrikci, sekreci

hlenu a bronchiální vazodilataci [60, 61]. Pokud jde o muskarinové receptory a cholinergní systém, respirační systém vykazuje velkou podobnost s močovým měchýřem. Všech pět podtypů receptorů je exprimováno v plicích a dochází k neuronálnímu i mimo neuronálnímu uvolňování acetylcholinu [62, 63].

M3 receptory mají dominantní roli v kontrakci hladkého svalstva [64]. Aktivace M3 receptoru má za následek bronchokonstrikci, hypersekreci hlenu a vazodilataci [63]. Stimulace vagového nervu vyvolá v plicích vazodilataci prostřednictvím acetylcholinu působícího na muskarinové receptory M3 [65]. To může následně způsobit endoteliální uvolňování oxidu dusnatého [66]. Cévní odpověď na acetylcholin se zdá být dvoufázová a zahrnuje také kontraktilní část. V této souvislosti byly diskutovány M1 muskarinové receptory a bylo navrženo, že hrají klíčovou roli v plicní vaskulární dysfunkci [67].

M2 receptory, které sice převyšují počtem M3 receptory, mají pouze nepřímou roli na respirační systém. Tato nepřímá role je způsobená inhibicí relaxace indukované β -adrenoreceptory [68-70]. Většina experimentů v této oblasti tvrdí, že inhibiční receptory patří do podtypu M2, přestože některé studie na zvířatech navrhuji, aby tyto receptory byly vedeny pod podtypem M4 [71, 72]. Předpokládá se např. u astma bronchiale, že dochází k dysfunkci inhibičních muskarinových receptorů [73]. M1 receptory jsou lokalizovány v parasymptických gangliích, jež se nacházejí ve stěnách bronchů, kde usnadňují neurotransmisi Ach, stejně jako M2 receptory [73].

Muskarinové receptory hrají v dýchacích cestách nejen fyziologickou roli, ale mohou se podílet i na rozvoji patologických stavů. Nadměrná stimulace těchto receptorů může vést ke zvýšené parasymptické reakce vedoucí ke škodlivým účinkům. Nejčastější onemocnění, která jsou spojena se zvýšeným parasymptickým tonem je astma a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) [74]. CHOPN a astma bronchiale vzniká v důsledku zúžení dýchacích cest, které vede k dušnosti a obtížnému dýchání. Léčba CHOPN zahrnuje anticholinergika, zatímco léčba astmatu využívá léčiva, které způsobují zvýšení tonu sympatiku ke snížení symptomů [75].

3.3.5 Funkce muskarinových receptorů v močových cestách

V močovém měchýři je rovněž exprimováno všech pět podtypů muskarinových receptorů [76]. Výrazně se však liší v různých buňkách močového měchýře. Na buňkách hladkého svalstva musculus detruzor dominují početně M2 muskarinové receptory. Nicméně bylo potvrzeno, že M3 muskarinové receptory jsou zodpovědné za hlavní cholinergní kontraktilní reakci [77, 78]. Prokázalo se, že se zde vyskytují i ostatní podtypy

receptorů, ale výrazně v nižším počtu. Naproti tomu v buňkách urotelu (sliznice močových cest) jsou všechny subtypy muskarinových receptorů exprimovány ve velkém počtu. M1 muskarinové receptory se vyskytují na bazálních buňkách, M2 muskarinové receptory na fasetových (deštníčkových) buňkách, zatímco M3 a M4 muskarinové receptory jsou homogenně distribuovány a M5 muskarinové receptory jsou distribuovány s klesajícím gradientem od luminálních k bazálním buňkám [79].

Urotel byl tradičně považován za pasivní bariéru pro ionty a soluty. Během posledního desetiletí se však nashromáždily poznatky, která ukazují, že hraje důležitou integrační roli v regulaci správné funkce močového měchýře [80]. To naznačuje, že způsobů, jakými muskarinové receptory mohou interagovat, je více. Z urotelu se může uvolňovat řada látek, z nichž se zdá být zvláště zajímavý adenosintrifosfát (ATP) [81]. Roztáhnutí svalových buněk močového měchýře může vést k uvolnění uroteliální ATP, která přímo nebo nepřímo prostřednictvím indukce uvolňuje acetylcholin. Ne-neuronový acetylcholin následně ovlivňuje aferentní nervová vlákna při mikčním reflexu [82-84]. Ne-neuronálně uvolněný acetylcholin působením na uroteliální M5 muskarinové receptory vyvolává uvolňování oxidu dusnatého, který má inhibiční účinky a zachovává nízký tlak v močovém měchýři i přes zvyšující se objem moči [85, 86].

Muskarinové receptory jsou exprimovány jak na aferentních, tak i na eferentních neuronech močového měchýře [78]. Senzitivní neurony exprimují různé podtypy muskarinových receptorů (M2, M3 a M4) [87], což naznačuje cholinergní vliv na zpracování senzitivních informací z močového měchýře. Přestože je dobře známo, že podávání muskarinových antagonistů inhibuje neuronální aktivitu u aferentů močového měchýře [88], specifické účinky subtypů muskarinových receptorů na lokální aktivaci močového měchýře nejsou jasné.

Funkce muskarinových receptorů mohou být rovněž změněny v důsledku různých urologických onemocnění, např. v důsledku obstrukce výtoku moči, neurogeního močového měchýře, idiopatické hyperaktivity musculus detrusor a v důsledku diabetes mellitus [89].

3.3.6 Funkce muskarinových receptorů během produkce slin

Zvýšená sekrece slin, vyvolaná aktivací muskarinových receptorů, je obecně přičítána účinkům Ach na podtypech M3 receptorů. Nicméně ve slinných žlázách byly popsány všechny podtypy muskarinových receptorů [9, 90]. Údaje ze studií na několika zvířecích modelech naznačily, že zejména M1 muskarinové receptory také přispívají

k sekreční reakci vyvolané stimulací muskarinových receptorů [91]. U sublingválních žláz myši a submandibulárních žláz ovcí se souběžná aktivace různých podtypů muskarinových receptorů jeví jako nutnost pro maximální odezvu žlázy [91, 92].

Během neuronální aktivace slinných žláz jsou do regulace cholinergního účinku zapojeny také ostatní muskarinové receptory. M1 receptory usnadňují cholinergní přenos (uvolnění Ach) během krátké intenzivní nervové (parasymptické) aktivity. Při nízkých frekvencích naopak muskarinové receptory typu M2 nebo případně M4 brzdí přenos neurotransmiteru, ale s určitým zpožděním [78, 93, 94]. Ovlivnění cholinergního účinku není závislé pouze na regulaci uvolňování Ach s pomocí různých muskarinových receptorů, ale i na dalších lokálních modulátorech. Jedním z nich je vazoaktivní intestinální peptid (VIP), který se společně uvolňuje při neuronální parasymptické inervaci a výrazně zesilují cholinergní reakci. Při souběžné parasymptické a vaskulární odpovědi interaguje acetylcholin a VIP. Zde je VIP hlavním působkem, zatímco acetylcholin působící na M3 muskarinové receptory a má aditivní účinky [95, 96].

3.3.7 Funkce muskarinových receptorů v gastrointestinálním traktu

Parasymptická inervace ovlivňuje funkci hladkého svalstva a sekreci žláz gastrointestinálního traktu (GIT) také prostřednictvím muskarinových acetylcholinových receptorů. Ve většině případů se v hladkém svalstvu GIT vyskytují M2 a M3 podtypy receptorů [9]. Pomocí ribonukleové kyseliny (mRNA) však bylo v hladkém svalstvu GIT nalezeno všech pět podtypů muskarinových receptorů [97]. Stimulace těchto receptorů spouští v buňce, prostřednictvím asociovaných G proteinů, komplexní řadu biochemických dějů, jež vedou ke kontrakci hladkého svalstva, stimulaci gastrointestinální motility a sekreci žláz GIT [98, 99].

Na podkladě těchto zjištění by pohyblivost střev mohla být zvýšena stimulací muskarinových receptorů v GIT a tím prospěšná u pacientů s břišní distenzí, atonií žaludku nebo gastroezofageální reflux [100]. Ve skutečnosti se pro tento účel klinicky podávalo několik léčiv, ale jejich použití bylo omezené kvůli potenciálu nežádoucích účinků (nevolnost, zvracení, říhání, křeče a průjem). Zvláště znepokojující bylo zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové u pacientů s vředovou chorobou gastroduodenální [101, 102].

3.4 Anticholinergní léčiva

Anticholinergní léčiva (anticholinergika) jsou chemické látky, které pokud se dostanou přes hematoencefalickou bariérou (HEB) k buňkám CNS, nebo k buňkám periferní nervové soustavy, blokují aktivitu neurotransmiteru acetylcholinu. Tyto látky se váží na receptory a brání tak vazbě acetylcholinu na receptor. To má za následek inhibici parasymptických nervových vzruchů a přenosu signálu z jedné buňky na druhou. Neurony parasymptického systému jsou mimo jiné zodpovědné za inervaci srdeční tkáně, hladkých svalů v GIT, vylučovací soustavy, plic a další částí těla a jsou rovněž zodpovědné za stimulaci sekrece žláz v respiračním a GIT systému [103].

Anticholinergika jsou klasifikována podle receptorů, na které se váží a ovlivňují:

- 1) antimuskarinová (parasymptolytika) - patří sem látky antagonizují muskarinové acetylcholinové receptory. Většina používaných anticholinergik patří do této skupiny.
- 2) antinikotinová - jsou látky antagonizují nikotinové acetylcholinové receptory. Většina z nich jsou nedepolarizující myorelaxancia působící na příčně pruhované svaly, která se používají při chirurgických zákrocích a jsou strukturálně podobná kurare.
- 3) ganglioplegická - tyto látky rovněž antagonizují nikotinové acetylcholinové receptory, ale na jiném místě v těle a na rozdíl od předchozích dvou skupin, tato skupina nemá při terapii uplatnění [104].

V klinické praxi se anticholinergika třídí zejména podle toho, na který orgán působí nebo v terapii jakého onemocnění se používají, např. na anticholinergika gastrointestinálního traktu, spasmolytika močových cest, anticholinergní antidepresiva, anticholinergní antihistaminika a další. Při zvažování podání anticholinergik u konkrétního pacienta je třeba zvážit možné přínosy a rizika. Též je vhodné zohlednit míru anticholinergního působení uvažovaných léčiv. Tu lze změřit (respektive dopočítat) dvojím způsobem: a) in vitro, kdy se měří plazmatické koncentrace anticholinergika potřebné k inhibici cholinergních receptorů, b) in vivo, prostřednictvím klinických pozorování incidence a závažnosti nežádoucích účinků jednotlivých léčiv. Více o anticholinergním působení bude zmíněno v kapitole „Sledování anticholinergní aktivity léčiv“.

3.5 Účinky anticholinergních léčiv a anticholinergní syndrom

Mnoho anticholinergních léčiv prochází přes HEB a působí svými účinky na buňky CNS. Jedním z nežádoucích účinků anticholinergik je, že způsobují kognitivní deficity, což může být nežádoucí zvláště u starších pacientů [21]. Anticholinergní léčiva mají mimo jiné nepříznivé účinky na CNS v důsledku vazby na M1 muskarinové receptory. Důležité je rovněž poznamenat, že propustnost HEB se zvyšuje s věkem a může být také ovlivněna traumatem, stresem a některými nemocemi a dalšími léčivými [105]. Pasivní přechod molekuly přes HEB do mozku závisí na jeho fyzikálně-chemických vlastnostech. Mezi molekulární charakteristiky, které brání pasivnímu průniku přes HEB, patří velká molekulární hmotnost, kladný nebo záporný náboj při fyziologickém pH a hydrofilní struktura. Aktivní transport molekul přes HEB závisí také na transportních systémech zprostředkovaných proteiny [106].

Anticholinergní léčiva ovlivňující CNS mají podle typu stimulační i inhibiční účinky na receptory. Ovlivňují extrapyramidové dráhy, a tím svalový třes a rigiditu. V kardiovaskulárním systému snižují parasymptické účinky nervus vagus na srdce. Tím zvyšují srdeční frekvenci, nicméně krevní tlak a srdeční výdej, jež je především ovlivněn sympatikem, zůstává nezměněn. V respiračním systému vede anticholinergní medikace k bronchodilataci a inhibici mukociliární funkce. Anticholinergní léčiva snižují sekreci exokrinních žláz (slinných, slzných a potních). V GIT a vylučovacím ústrojí vede jejich podání k relaxaci dutých orgánů a ke snížení motility žaludku a peristaltiky střev [104].

Mezi časté nežádoucí účinky anticholinergních léčiv patří sucho v ústech a omezené pocení, čímž hrozí nebezpečí přehřátí organismu v horkém prostředí. Nežádoucí účinky léčiv se projevují také v oběhovém systému. V srdci vedou anticholinergní léčiva k tachykardii, zhoršení stavů srdečního selhávání a angině pectoris. V GIT mohou anticholinergní léčiva způsobovat nevolnost, zvracení, zácpu, pocit nadýmání, bolest břicha, ztrátu chuti. Známé nežádoucí účinky na močové cesty jsou obtížné močení, retence moči, zejména u osob s benigní hyperplazií prostaty (BHP) a inkontinence moči během spánku. CNS je postiženo zvýšenou stimulací až excitací, spojenou s halucinacemi, oblužením, zmateností, dezorientací, agitací. Též dochází k problémům s pamětí, vzniku nebo ke zhoršení demence. Vzácně vznikají po podání léčiv křeče a kóma [47, 104].

Nejtěžším projevem nežádoucích účinků je anticholinergní syndrom, což je soubor příznaků způsobený předávkováním látkami s anticholinergním účinkem (antipsychotika, tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antiparkinsonika a další). Mezi základní projevy anticholinergního syndromu patří tachykardie, tachypnoe, hypertermie. Mezi přidružené projevy se řadí suchá sliznice, rozmazané vidění, mydriáza, agitace až delirium, snížená peristaltika GIT, zčervenání kůže, svalové záškuby a retence moči [107].

3.6 Specifika geriatrické preskripce

V klinické praxi je obvyklé se řídit podle standardních terapeutických postupů, které doporučují vhodné indikace léčiv. Tyto postupy informují nejen o jejich dávkováních a kontraindikacích, ale rovněž o nežádoucích účincích léčiv. Tyto postupy však nejsou vždy plně využitelné pro geriatrickou praxi, jelikož senioři nebyli převážně zařazováni do randomizovaných kontrolovaných studií a doporučení odpovídají spíše střednímu věku. Čím křehčí a rizikovější je geriatrický pacient, tím mohou být aplikované postupy rizikovější [3]. Při farmakoterapii starších pacientů musíme totiž brát v úvahu řadu fyziologických, patologických, farmakologických a homeostatických změn provázejících stárnutí organismu a významně mění terapeutickou odpověď na podávaná léčiva. S věkem se nejprve zvyšuje a poté snižuje tělesná hmotnost jedince, klesá podíl vody v těle a množství svalové tkáně. V průběhu stárnutí organismu roste také procento tukové tkáně, klesá bazální metabolismus a dochází k řadě změn na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv.

Vyšší věk je také častěji spojen s polymorbiditou, včetně subklinicky probíhajících onemocnění a atypickou prezentací nemocí. Stárnutí je dále spojeno s omezenou soběstačností (poruchy mobility a kognitivních funkcí) a zhoršením sociální situace (osamělost a chudoba). Polypragmázie a preskripční chyby často zvyšují riziko lékových interakcí a nežádoucích účinků. Obecně může být i nižší adherence k užívané medikaci u starších nemocných (adherence představuje rozsah dodržování doporučení užití předepsaných léčiv pacientem). Změny, jež se projevují na úrovni farmakokinetiky i farmakodynamiky léčiv, jsou tak ve stáří důvodem pro podávání nižších dávek některých léčiv (nízkodávkové režimy) než je doporučováno pro běžnou dospělou populaci [108].

3.7 Farmakokinetické změny v průběhu stárnutí organismu

Změny na úrovni farmakokinetiky léčiva se u stárnoucích jedinců týkají všech stupňů, tedy absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace léčiva [108].

Absorpce perorálních léčiv u starších jedinců je ovlivněna celou řadou změn v oblasti GIT. V průběhu stárnutí dochází k nárůstu pH uvnitř žaludku. Tato změna je v důsledku celkového snížení sekrece žaludečních šťáv a snížené sekrece H^+ iontů parietálními buňkami. Ve splachnické oblasti klesá rovněž prokrvení, dochází ke zpomalení motility GIT a k prodloužení doby vyprazdňování žaludku. V důsledku věkem indukované atrofie sliznice se jednak snižuje absorpční plocha pro pasivní transport léčiv až o jednu třetinu a jednak významně klesá počet přenašečů pro aktivní transport léčiv [109]. Vzhledem k časté polymorbiditě bývá absorpce ve vyšším věku negativně ovlivněna řadou patologických stavů (např. malabsorpcí, malnutricí, chronickou pankreatitidou, chirurgickými výkony v oblasti GIT, achlorhydrií apod.). Nemalý význam mají i možné interakce se současně užívanými léčivy (např. prokinetiky, léčivy s anticholinergními nežádoucími účinky a léčivy s velkým absorpčním povrchem jako je vláknina, antacida, carbo medicinalis a další) [110, 111].

Změny distribuce léčiv ve stárnoucím organismu souvisí jednak se změnou procentuálního zastoupení celkové tělesné vody, tukové a svalové tkáně, jednak se změnami plazmatické koncentrace transportních proteinů. U starších jedinců dochází také ke změnám v kardiovaskulárním systému, jež je nepostradatelný pro správnou distribuci léčiv v organismu. Starší jedinci mají většinou nižší tepovou frekvenci, a tudíž pomalejší distribuci léčiva k cílovému orgánu [110, 112].

V průběhu stárnutí klesá bazální metabolismus a průtok krve játry, čímž dochází ke klinicky významnému snížení hepatální clearance zejména u léčiv s vysokým „*first-pass efektem*“ (např. u některých β -blokátorů, blokátorů kalciových kanálů a dalších léčiv). Biologická dostupnost těchto léčiv může být u seniorů vyšší až o 30-50 %, proto se doporučuje zahajovat terapii 1/3 až 1/2 dávky ve srovnání s dávkou podávanou pacientům středního věku. V geriatrii existuje pravidlo „*start low, go slow*“, tedy „začíněj nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“ [110, 113].

Změny na úrovni biotransformace ve stáří souvisí zejména se snížením průtoku krve venou portae, s atrofií jaterní tkáně a poklesem metabolismu a aktivity některých biotransformačních enzymů. Ve stáří je negativně ovlivněna především 1. fáze biotransformace léčiv. U enzymů 1. biotransformační fáze byla nalezena snížená

enzymatická aktivita demetylačních enzymů a v některých studiích i izoformy CYP3A4 u starších žen. Enzymy 2. fáze biotransformace však nebývají procesem stárnutí významně ovlivněny. Klinicky významnou změnou je především pokles renální eliminace léčiv a jejich metabolitů, které souvisí se změnami morfologie a funkce ledvin stárnoucího organismu. V průběhu stárnutí klesá počet funkčních glomerulů. V ledvinách klesá aktivní tubulární sekrece a reabsorpce, snižuje se také renální produkce aldosteronu a schopnost renálních buněk zajistit zpětnou retenci sodíku [110].

3.8 Farmakodynamické změny v průběhu stárnutí organismu

V průběhu stárnutí dochází ke zhoršení řady mechanismů, které udržují homeostázu vnitřního prostředí, např. termoregulaci, oběhovou reakci na ortostázu, integritu kognitivních funkcí, funkci hladkých svalů a kontrolu posturálních reflexů. K farmakodynamickým změnám ve stáří patří změny citlivosti a počtu receptorů pro specifický účinek léčiva. Pravděpodobně dochází i ke změnám přenosu signálu na postreceptorové úrovni [3, 110].

Až 30 % všech polékových reakcí u pacientů nad 65 let se projevuje centrálními nežádoucími účinky. Stárnutí provází řada morfologických a neurochemických změn v oblasti CNS, které přispívají k častému výskytu centrálních nežádoucích účinků. S rostoucím věkem se snižuje počet cholinergních neuronů, nejvíce v oblastech neokortexu a hippokampu. Dále klesá aktivita acetylcholintransferázy v oblastech mozkové kůry a limbického systému. Snižuje se citlivost centrálních parasympatických receptorů k působení acetylcholinu a dochází k disharmonii inhibičních a excitačních neuronů [110].

Pokles cholinerní transmise u starších jedinců má vliv zejména na integritu kognitivních funkcí. Cholinerní deficit často doprovází změny dalších neurotransmiterových systémů. Cholinerní deficit je spojen s poklesem kognitivních funkcí, rozvojem demence a s náhlými stavy zmatenosti a delirií, které se často objevují u starých polymorbidních pacientů. Mezi anticholinerními léčiva s nežádoucími účinky patří např. tricyklická antidepresiva, sedativní antihistaminika, klasická neuroleptika a další. Tyto látky mohou navodit ve stáří výše zmiňované nežádoucí reakce [110].

3.9 Sledování anticholinergní aktivity léčiv

Léčiva s anticholinergní aktivitou mohou být často předepisována seniorům. Vzhledem k výše popsaným změnám je třeba jejich indikaci sledovat a medikaci individuálně přizpůsobit potřebám pacienta, je-li jejich podávání nezbytné. Pro kvantifikaci anticholinergní zátěže nemocného bylo vyvinuto v průběhu posledních patnácti let několik klinických škál hodnocení. Pro měření anticholinergní zátěže však dosud neexistuje jedna standardizovaná hodnotící stupnice, která by byla univerzálně doporučována. Zavedení jedné univerzální referenční stupnice by bylo užitečným nástrojem pro lékaře k identifikaci léčiv s anticholinergní aktivitou. Škály anticholinergních rizik poskytují zdravotnickým pracovníkům praktický nástroj prevence anticholinergních nežádoucích účinků u starších dospělých a jsou důležité pro rozvoj strategií pro optimalizaci bezpečnosti léčiv.

Jednotlivé stupnice se používají v klinické praxi k hodnocení anticholinergní zátěže seniorů anticholinergními léčivy a k hodnocení potenciálu lékového režimu navozovat nepříznivé anticholinergní reakce. Carnahan a jeho kolektiv byli mezi prvními, kteří navrhli stupnici pro hodnocení léčiv založenou na jejich anticholinergním potenciálu, označovanou jako „škála anticholinergních léčiv“ z angl. anticholinergic drug scale (ADS) [114]. Další stupnice jsou založeny na informacích z konsensu odborníků a vycházejí z údajů o anticholinergní aktivitě léčiv nebo jejich kombinací. Objektivní měření anticholinergní zátěže lze provést stanovením sérové anticholinergní aktivity z angl. serum anticholinergic activity (SAA) léčiva a testováním jeho afinity k muskarinovým receptorům [115].

Pro hodnocení léčiv s anticholinergní aktivitou se v současnosti používá celkem 11 anticholinergních škál, a to škála anticholinergních léčiv z angl. anticholinergic drug scale (ADS) [114], klasifikace anticholinergní zátěže z angl. anticholinergic burden classification (ABC) [116], klinické hodnocené anticholinergní škály z angl. clinician-rated anticholinergic score (CrAS) [117], škála anticholinergních rizik z angl. anticholinergic risk scale (ARS) [118], sérová anticholinergní aktivita z angl. serum anticholinergic activity (SAA) [115], anticholinergní kognitivní zátěžová škála z angl. anticholinergic cognitive burden scale (ACB) [119], škála anticholinergní aktivity lékového režimu z angl. anticholinergic activity scale (AAS) [120], anticholinergní zátěžová škála z angl. anticholinergic loading scale (ACL) [121], škála anticholinergních účinků na kognitivní funkce z angl. anticholinergic

effect on cognition scale (AEC) [21], škála expozice antagonistům muskarinového acetylcholinového receptoru z angl. muscarinic acetylcholinergic receptor antagonist exposure scale (MARANTE) [122], anticholinergní impregnační škála z angl. anticholinergic impregnation scale (AIS) [123]. Těmito hodnotícími stupnicemi se detailně zabývá diplomová práce studenta Juraje Ščešňáka, aktuálně zpracovávaná pod vedením doc. Fialové na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Rozbor jednotlivých škál a měření anticholinergních aktivit lékových režimů s jejich pomocí tedy není předmětem této diplomové práce a je vysvětleno v jiné diplomové práci.

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Metodika

4.1.1 Údaje o projektu EUROAGEISM H2020 a organizačně-technickém zabezpečení studie

V této diplomové práci byla využita data prospektivně posbíraná v rámci projektu EUROAGEISM (2017 - 2021), který byl financován z programu Horizont 2020 Evropskou komisí ve výzvě podporující zdravé stárnutí evropské populace. Na racionální geriatrickou farmakoterapii byl orientován jeden z výzkumných podprogramů, označovaný jako ERS program projektu EUROAGEISM H2020 pod názvem „*Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe*“.

Tento výzkumný projekt probíhal v několika zemích (ČR, Bulharsko, Estonsko, Etiopie, Chorvatsko, Srbsko, Španělsko a Turecko). Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a etickými komisemi všech zúčastněných zemí, v ČR byl vyžádán souhlas Etických komisí i účastnících se nemocnic. Před vlastním zahájením sběru dat byly domluveny schůzky s pověřenou osobou daného zdravotnického zařízení (u akutní péče přednosta daných klinik, u ambulantních zařízení ošetřujícími lékaři, v lékárenských zařízeních s vedoucími lékáren a dalšími zdravotníky spolupracujícími na studii). Na těchto schůzkách byli účastníci informováni o průběhu, podmínkách a cílech projektu. Výzkumníci studie byli jak studenti, tak výzkumní pracovníci skupiny „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“, která je vedena doc. Fialovou v rámci výzkumného programu Progress Q42 na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy. Všichni výzkumníci byli řádně zaškoleni pro sběr dat a v použití protokolu této studie. Sběr dat byl prováděn při pravidelných návštěvách zdravotnických zařízení. Pacienti rovněž byli před zařazením do studie seznámeni s průběhem konzultace, informováni o záměrech studie, anonymitě sběru a hodnocením jejich dat a s tím, že data budou využita pouze pro vědecké účely. Všichni pacienti zařazení do studie podepsali před zahájením dotazníkového vyšetření informovaný souhlas s účastí ve studii. Shromažďování dat probíhalo opět anonymně dle obecného nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR) z angl. *general data protection regulation*. Všechna data byla dle požadavků GDPR zaznamenávána do protokolů

pod specifickým kódem pacienta, bez uvedení jména, příjmení, rodného čísla a data narození, aby identita pacientů nemohla být z protokolů a elektronických záznamů rozpoznána. Dokumentace projektu a data studie budou archivována po dobu 5 let od skončení projektu dle požadavků tohoto evropského projektu.

Statistické zpracování výsledků provedla RNDr. Jindra Reissigová, Ph.D. z Akademie věd ČR a z Katedry sociální a klinické farmacie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy.

4.1.2 Zdravotnická zařízení účastníků se studie

Český soubor projektu EUROAGEISM H2020 analyzovaný v této diplomové práci, obsahuje data ze třech prostředí zdravotní péče (akutní, ambulantní a lékárenské péče) a to za období 2018 - 2020. Sběr dat probíhal v akutní, ambulantní a lékárenské péči u seniorů ve věku 65+ v Brně, Holešově, Hradci Králové, Kroměříži, Opavě a v Praze. Do studie bylo v ČR zařazeno celkově 1602 pacientů.

Sběr dat v akutní péči probíhal od srpna 2018 do ledna 2019 a zúčastnilo se ho celkem 589 pacientů. Na Klinice interního, geriatrického a praktického lékařství Fakultní nemocnice Bohunice v Brně se zúčastnilo 163 pacientů, na III. interní gerontometabolické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové 125 pacientů, na Geriatrické klinice 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze 150 pacientů a ve Slezské nemocnici v Opavě 151 pacientů. V každém zdravotnickém zařízení musel být sběr dat zahájen ve stanoveném období a kontinuálně pokračovat do dosažení cílového vzorku.

V ambulantní péči se data sbírala od září 2018 do března 2020 a výzkumu se zúčastnilo celkem 563 pacientů. Do projektu byla zapojena Geriatrická ambulance Fakultní nemocnice v Brně (112 pacientů), Geriatrická ambulance Fakultní nemocnice v Hradci Králové (151 pacientů), Geriatrická ambulance Slezské nemocnice v Opavě (150 pacientů), ambulance Geriatrické kliniky 1. Lékařské fakulty a Všeobecné Fakultní nemocnice v Praze a spolupracující ambulance této kliniky (150 pacientů).

V lékárenské péči probíhal sběr dat od května 2020 do února 2021 a zúčastnilo se celkem 450 pacientů. Do projektu byly zapojeny lékárny po 150 vyšetřených pacientech z Holešova, Hradce Králové a Kroměříže. Tato lékárenská zařízení umožňovala časově i prostorově vyšetřovat pacienty pro vypracování diplomové práce.

4.1.3 Metodika výběru pacientů pro studii

Do naší studie byli vybráni všichni pacienti, kteří navštívili dané zdravotnické zařízení od začátku sběru dat do vyšetření posledního pacienta v daném místě, přičemž v každé lokalitě mělo být vyšetřeno 150 nemocných ve věku 65 let a více. Pouze v jednom zdravotnickém zařízení akutní péče a jednom zdravotnickém zařízení ambulantní péče se nepodařilo dosáhnout tohoto cílového počtu, přesto počet zúčastněných (vždy nad 110 geriatrických pacientů) odpovídal požadované statistické síle projektu. Zařazení pacienti museli vyhovovat stanoveným kritériím ESR7 projektu EUROAGEISM H2020, přičemž kritéria pro zařazení do studie byla následující:

- 1) věk 65 let a více (stanoveno z dokumentace pacienta nebo z rodného čísla pacienta na receptu)
- 2) pacienti jsou ve stabilizovaném zdravotním stavu (tj. nejsou hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče a nevyžadují intenzivní monitorování zdravotního stavu z důvodu akutního zhoršení v posledních dnech, popř. jsou již po překonání akutní fáze, jež vedla k hospitalizaci, a vykazují již stabilizovaný zdravotní stav)
- 3) jednalo se o pacienty schopné relevantního rozhovoru s výzkumným pracovníkem (bez těžké poruchy řeči a sluchu a bez těžké kognitivní poruchy), kteří byli schopni podepsat informovaný souhlas o účasti ve studii a o poskytnutí osobních dat pro výzkumné účely
- 4) zúčastnění pacienti museli vykazovat vyhovující kognitivní stav (lehká nebo středně těžká kognitivní porucha). Vyloučení byli nemocní s těžkým kognitivním deficitem (ve zdravotnických zařízeních stanovení této diagnózy bylo zřejmé již z dokumentace pacienta, v lékárenských zařízeních těmto pacientům vyzvedávali léčiva druhé osoby, jelikož senioři s těžkým kognitivním deficitem nejsou schopni postarat se sami o sebe). Kognitivní stav pacientů byl i v protokolu studie ověřován a definován dle výsledků orientačního testu kognitivních funkcí (MMSE) z angl. *mini-mental state examinatin*. Pacient vhodný pro zařazení do studie musel dosáhnout minimálního skóre 10 bodů z 30.

Ze studie byli dále vyloučeni pacienti, kteří nebyli schopni udělit informovaný souhlas nebo odmítli účast ve studii. Těchto odmítnutí účasti ve studii však bylo velmi málo a počet nemocných ve všech zdravotnických prostředích nepřesahoval 10 % (např. v akutní péči odmítlo se zúčastnit projektu méně než 10 pacientů na každou kliniku, stejně tak v ambulantní péči odmítlo se zúčastnit projektu méně než 10 pacientů

na každou ambulanci). V lékárenském prostředí počet odmítnutí pacientů nepřesáhl 15 nemocných na jednu účastníci se lékárnou.

4.1.4 Metoda sběru dat

Sběr dat probíhal v akutních (nemocničních), ambulantních a lékárenských zdravotnických zařízeních, přičemž podmínkou bylo zařadit minimálně 3 regionálně odlišná, větší zdravotnická zařízení v každém prostředí zdravotní péče (akutní kliniky, akutní ambulance, lékárny). Ve kterých zdravotnických zařízení je pojednáno níže. Do zdravotnických zařízení výzkumníci docházeli pravidelně od začátku sběru a po dokončení vyšetření cílového počtu 150 pacientů. Údaje pocházející z lékárenských zařízení byly získány pouze formou strukturovaného rozhovoru s pacientem. Údaje z akutní a ambulantní péče byly získány vždy rozhovorem s pacientem, s pomocí informací ze zdravotnické dokumentace a doplněním rozhovoru s ošetřujícími zdravotníky.

Dotazníkové vyšetření nemocného probíhalo s pomocí standardizovaného dotazníku podle evropského výzkumného projektu EUROAGEISM H2020, který je využíván pro komplexní geriatrické vyšetření. Dotazník představuje chráněný nástroj projektu, jenž je výzkumníkům zpřístupněn pod přihlašovacími údaji na webových stránkách <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/>. Dotazník se nepatrně odlišoval v některých sekcích v různých zdravotnických prostředí (jednalo se pouze o sekce, jejichž vyšetření je v daných prostředích odlišné, zejména o spotřebu zdravotních služeb, dostupnost laboratorních výsledků apod.). Hlavní oblasti týkajících se komplexního geriatrického vyšetření (komplexní údaje o klinickém a funkčním stavu seniorů a komplexní údaje o užívaných léčivech) byly ve všech verzích dotazníků shodné.

Dotazníky byly přeloženy dvěma nezávislými výzkumníky do českého jazyka a před výzkumným užitím byl vyzkoušen jejich zpětný překlad a byly pilotovány na malých souborech. Dotazníky zahrnovaly přes 350 položek. Dotazy se týkaly zejména socio-demografických charakteristik (věku, pohlaví, vzdělání, rodinného stavu), akutních a chronických diagnóz pacientů v současnosti i minulosti, přítomných akutních symptomů, komplexních údajů o užívané medikaci, laboratorních a klinických vyšetření, lékové adherence a údajů o hodnocení zdravotního stavu (subjektivní i objektivní) a o poskytované zdravotní péči. Oblasti vyšetření nebyly cílené na žádné intervenční diagnostické ani terapeutické postupy.

4.1.5 Struktura dotazníku

Dotazník projektu EUROAGEISM H2020 (jako příklad je uveden dotazník pro akutní péči), byl rozdělen na několik částí, přičemž jednotlivé sekce obsahovaly:

- a) identifikační údaje - číslo pacienta pod kterým byl zařazen do studie, číslo zdravotnického zařízení, ve kterém probíhal sběr dat, země sběru, datum probíhajícího sběru a den, kdy pacient nastoupil do zdravotnického zařízení
- b) sociodemografické údaje pacienta - pohlaví, věk, rodinný stav, vzdělání pacienta a frekvence návštěv v jiných zdravotnických zařízení (zpravidla ambulantních zdravotnických zařízení) před hospitalizací
- c) testy prováděné ve zdravotnickém zařízení nebo samotnými výzkumníky v rámci komplexního geriatrického vyšetření
 - test závislosti v aktivitách denního života (ADL)
 - test kognitivních funkcí
 - test stařecké křehkosti
 - test anxiety a deprese
 - test mobility a fyzické zdatnosti
 - test chování pacienta
 - (v těchto testech byla zpravidla sledována i změna stavu pacienta za určité období dle typu testu, od 7 do 90 dní)
- d) nutriční stav pacienta - váha, výška, příjem potravy za posledních 7 dní a způsob podání výživy (parenterální či enterální výživa), dietní omezení či mechanická úprava jídla
- e) informace o životním stylu pacienta - návyky a závislosti (kouření, alkohol)
- f) informace o zdravotním stavu - názor pacienta a ošetřujícího lékaře
- g) sekce informující o využití zdravotních zařízení a služeb - akutní péče, péče praktického lékaře nebo specialistů a specializovaných zařízení a jejich frekvence návštěv
- h) diagnózy pacienta
 - rozdělené dle velkých skupin onemocnění (kardiovaskulární, respirační, ...)
 - dle průběhu (aktuální či chronické)
 - dle medikace (nefarmakologická či farmakologická léčba)
- ch) symptomy pacientů v době hospitalizace - v průběhu posledních 7 dní
- i) dotazy týkající se bolesti - přítomnost a komplexní charakteristiky bolesti (akutní, chronická, průlomová, frekvence, lokalizace a intenzita bolesti před a po medikaci, hodnoceno dle vizuální analogové škály 0 - 10, příčina bolesti, typy bolesti)

- j) dotazy na výskyt pádů - charakteristika pádů (historie pádů, kdy byl poslední pád, frekvence a počet pádů za rok, možné příčiny pádů)
- k) sekce obsahující laboratorní výsledky - posuzovány byly výsledky ne starší jak 7 dní od vyšetření prováděného výzkumníkem
- l) sekce obsahující informace o medikaci - hodnocena byla léčiva, která pacient užívá dlouhodobě i krátkodobě během hospitalizace, zaznamenány byly obchodní názvy léčiv, účinné látky, léková forma, síla jedné jednotky, dávkování, délka užívání (dny, týdny, roky), informace o adherenci nemocného k léčbě (vzhledem k tomu, že se jednalo o akutní péči, předpokládala se 100% adherence k léčbě, (podáním léčiv zdravotní sestrou)), ale i zhodnocení vhodnosti léčiv pro geriatrického pacienta (potenciálně nevhodná léčiva explicitních kritérií Beersových (nejnovější revidovaná verze z roku 2019) a EU(7)-PIM listu) a STOPP/START kritérií), alergie na léčiva a historie nežádoucích účinků léčiv.
- m) poslední dotazy se týkaly spokojenosti pacienta s péčí v daném zdravotnickém zařízení

4.1.6 Zpracování souborů získaných dat

Jednotlivé informace od pacientů se následně zadávaly do elektronické podoby do databáze v programu Microsoft Excel. Po skončení sběru a zadávání dat ze všech třech typů zdravotnických zařízení se prováděla čištění dat nezbytných pro získání relevantních výsledků v následující statistické analýze. Předpokládané chyby v el-databázi byly opakovaně kontrolovány s fyzickými dotazníky a opraveny. Údaje z akutní péče z Brna, Hradce Králové a Prahy byly sbírány dvěma výzkumníky. Byla provedena synchronizace a harmonizace dat pro zaručení jejich přesnosti.

V programu Microsoft Excel byly vytvořené samostatné sekce pro zadávání informací o užívání léčiv. Do formuláře se zapisoval obchodní název léčiva, jeho léková forma, účinná látka, jednotlivá dávka, konkrétní síla jednotky lékové formy, počet užívaných jednotek lékové formy v různých denních dobách (tj. dávkovací režim), délka terapie (zaznamenáno po rozhovoru s pacientem) a indikace, v jaké je dle předpokladu pacienta léčivo užíváno (jednalo se o neověřenou výpověď pacienta, která může být v následujících analýzách využita ke srovnání s objektivními údaji).

Současně byl každému evidovanému léčivu přidělený specifický ATC kód. Jedná se kód anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace *The anatomical therapeutic chemical classification system* (ATC), podle Světové zdravotnické organizace (WHO)

z angl. World Health Organization. ATC kódy byly následně využity pro statistické vyhodnocení souborů léčiv

Analýzy pro účely této diplomové práce, která se zaměřila na všechna dosud známá anticholinergní léčiva, byly zjednodušeny pouze na analýzy monokomponentních léčiv a nezahrnovaly fixní kombinace těchto léčiv s jinými léčivy.

4.1.7 Statistické vyhodnocení dat

Ke statistickému zhodnocení byla využita základní statistická deskriptivní analýza dat, jejímž smyslem bylo srovnat relativní četnosti užívání anticholinergních léčiv a jejich vzájemných kombinací u geriatrických pacientů v různých prostředích zdravotní péče. Základní deskriptivní analýza se zaměřila na popis základních charakteristik pacientů a dále byly analyzovány prevalence užití anticholinergních léčiv v akutní, ambulantní a lékárenské péči v ČR. Spojité a kategorizované proměnné jsou popsány absolutními i relativními četnostmi (procenty).

Rozdíly v četnostech kategorizovaných proměnných (např. počet léčiv) byly vyhodnoceny chí-kvadrát testem (pokud všechny takzvané očekávané četnosti byly větší než 5), nebo Fisherovým exaktním testem (pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla menší nebo rovna pěti). Rozdíly v četnostech kategorizovaných proměnných byly adjustovány na věk a pohlaví použitím Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu. Průměrný věk geriatrických pacientů v akutní, ambulantní a lékárenské péči se porovnával analýzou rozptylu. Výsledky byly považovány za statisticky významné, pokud dosažená hladina významnosti byla nižší než $p < 0,05$. Data byla zpracována ve statistickém softwaru R, verze 4.0.5. Prezentovaná statistická analýza je základem pro formulování dalších statistických hypotéz a aplikaci složitějších vícerozměrných statistických metod.

4.2 Výsledky

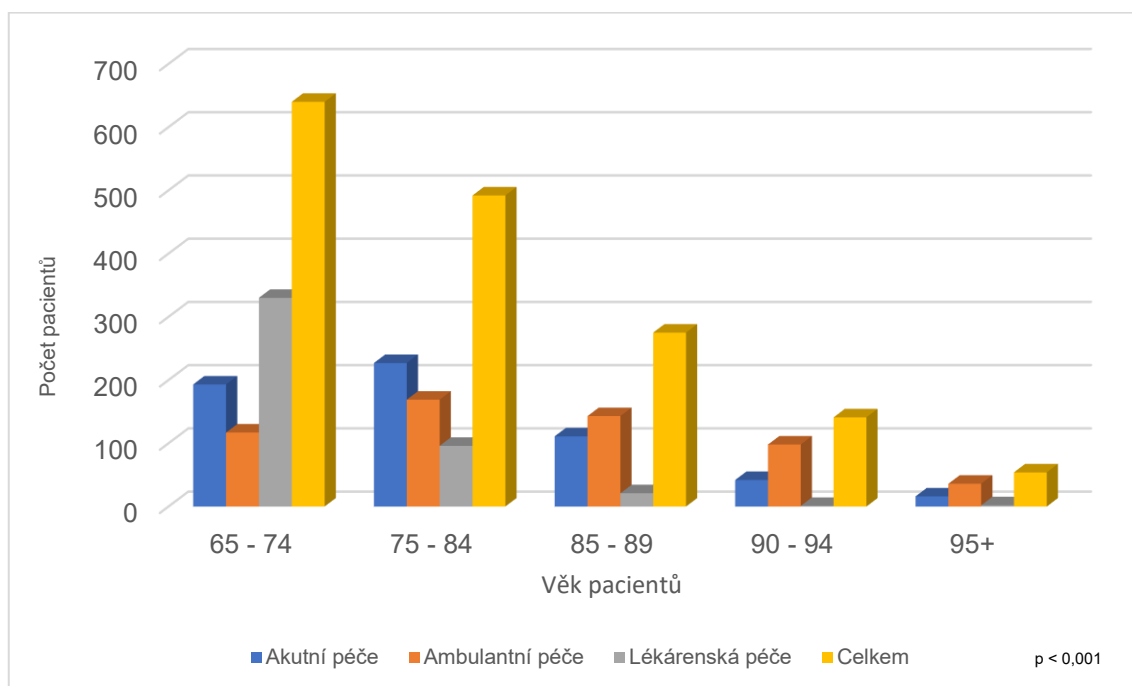
4.2.1 Základní charakteristiky studovaného souboru

4.2.1.1 Hodnocení geriatrických pacientů ve sledovaném souboru dle věku a pohlaví

Prvním úkolem diplomové práce bylo sesbírat data od geriatrických pacientů z vybraných zdravotnických zařízení v ČR. Do studie bylo zařazeno celkově 1602 seniorů, s průměrným věkem 78 let. Sběr dat probíhal ve třech typech zdravotnických zařízení a průměrný věk (\pm SD) a median věku v těchto prostředích zdravotní péče byl:

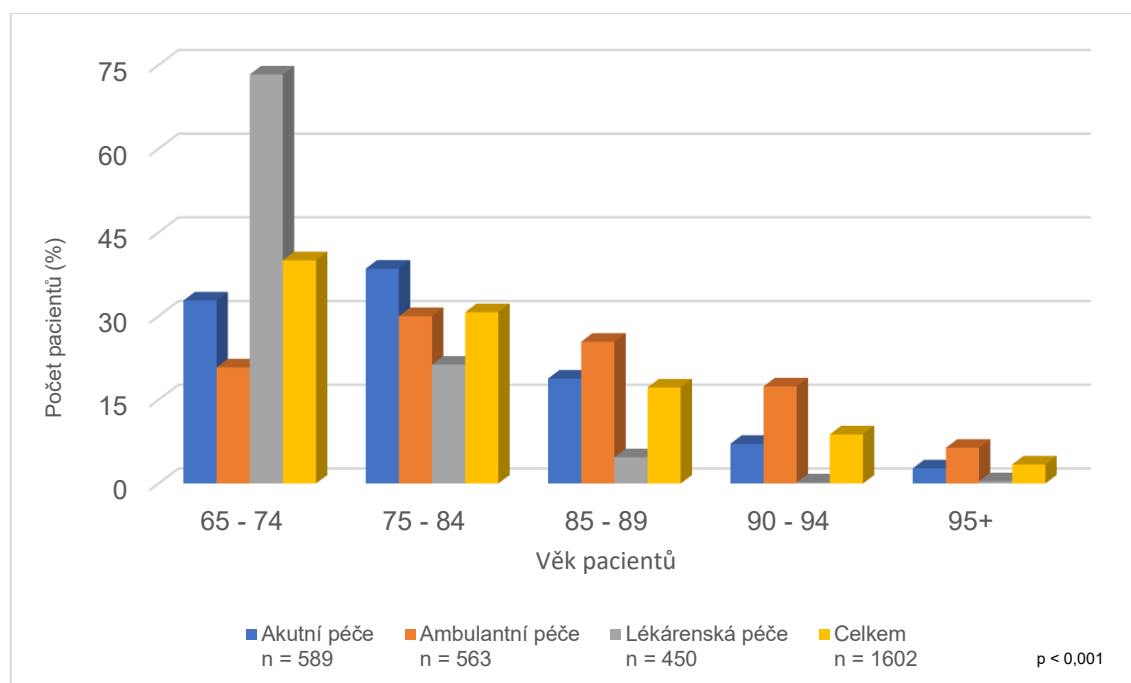
1) v akutní (nemocniční) péči byl průměrný věk 79,1 (\pm 8,11), median 79 a studie se zúčastnilo 589 pacientů 2) v ambulantní péči byl průměrný věk 82,8 (\pm 8,53), median 84 a studie se zúčastnilo 563 pacientů 3) v lékárenské péči byl průměrný věk 71,7 (\pm 6,25), median 70 a studie se zúčastnilo 450 pacientů. Senioři byli dále rozděleni do pěti věkových kategorií: 65 - 74, 75 - 84, 85 - 89, 90 - 95 a starší 95 let. Rozložení pacientů v jednotlivých seniorských věkových kategoriích v celkovém souboru a jednotlivých typech péče udává Graf 1 (v absolutních hodnotách) a Graf 2 (v procentech). Rozdíly v zastoupení geriatrických pacientů mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 1: Věkové složení geriatrických pacientů (v absolutních počtech) ve sledovaných typech zdravotní péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020



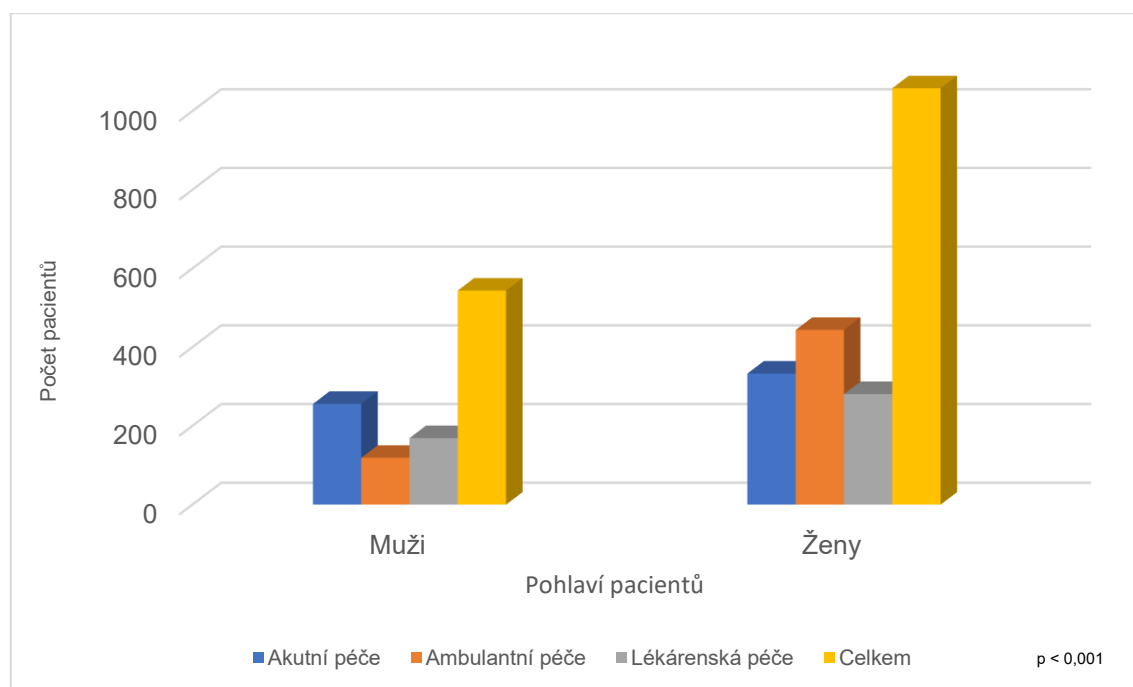
Z grafu 2 je patrné, že v lékárenské péči bylo nejvyšší zastoupení geriatrických pacientů ve věku 65 - 74 let, a to 73,3 %. V rostoucích věkových kategoriích byl znatelný pokles procentuálního zastoupení seniorů zúčastněných v lékárenské péči. V akutní péči tvořili nejpočetnější soubor pacienti ve věkové skupině 75 - 84 let, a to z 38,5 %. Ambulantní péči nejvíce využívali rovněž senioři této věkové kategorie (75 - 84), a to z 30,0 %. V rostoucích věkových kategoriích byl opět zaznamenán pokles procentuálního zastoupení seniorů zúčastněných v akutní a v lékárenské péči. Detailně je zobrazeno v Grafu 1 a 2.

Graf 2: Věkové složení geriatrických pacientů (v procentech) ve sledovaných typech zdravotní péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020

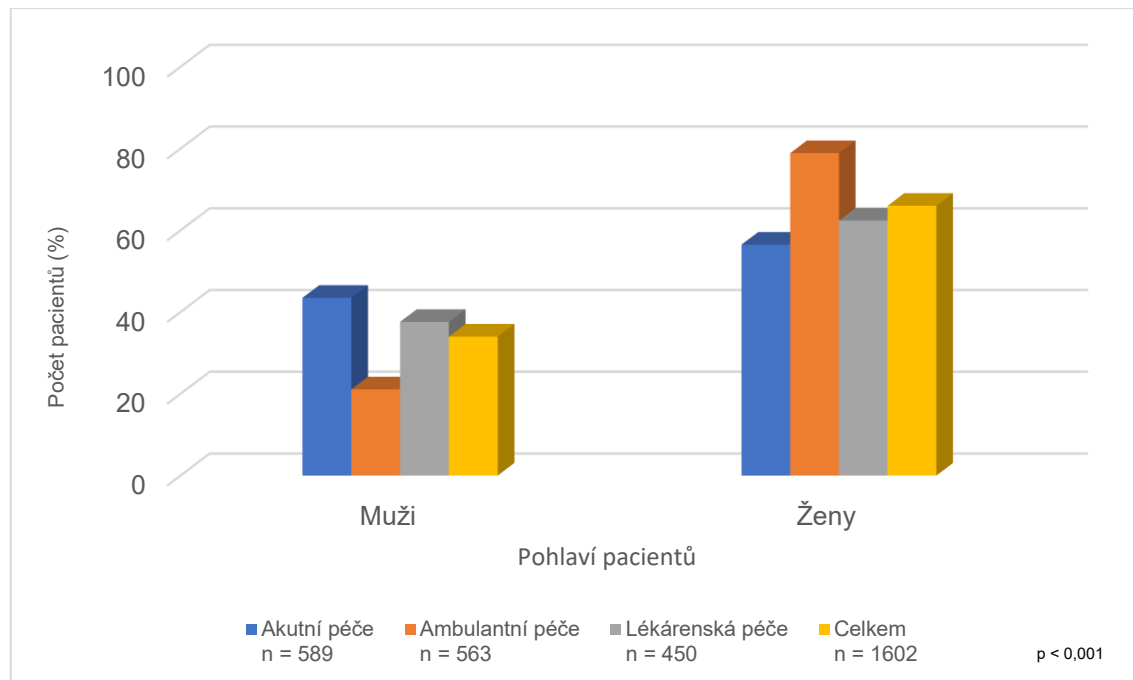


Do sběru dat v ČR se zapojilo celkem 1058 žen a 544 mužů, což odpovídalo 66,0 % žen a 34,0 % mužů v celkovém souboru. Rozložení mužů a žen v jednotlivých typech péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 v ČR udává Graf 3 (v absolutních hodnotách) a Graf 4 (v procentech). Rozdíly v zastoupení mužů a žen mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 3: Zastoupení geriatrických pacientů dle pohlaví (v absolutních počtech) v jednotlivých typech péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020



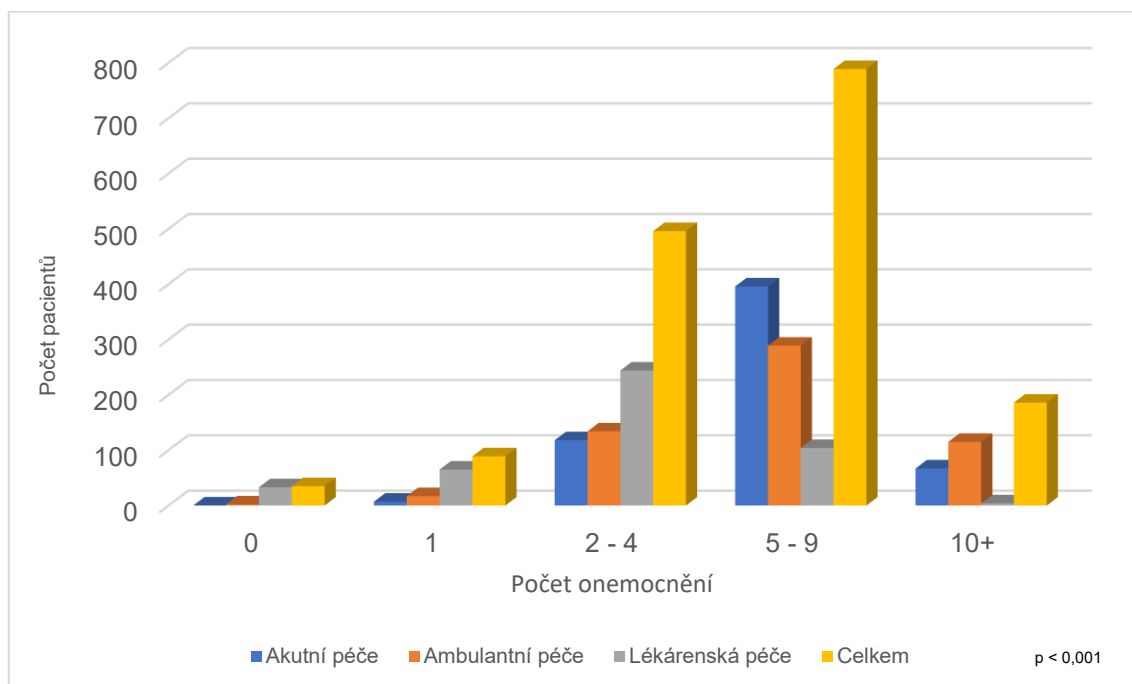
Graf 4: Zastoupení geriatrických pacientů dle pohlaví (v procentech) v jednotlivých typech péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020



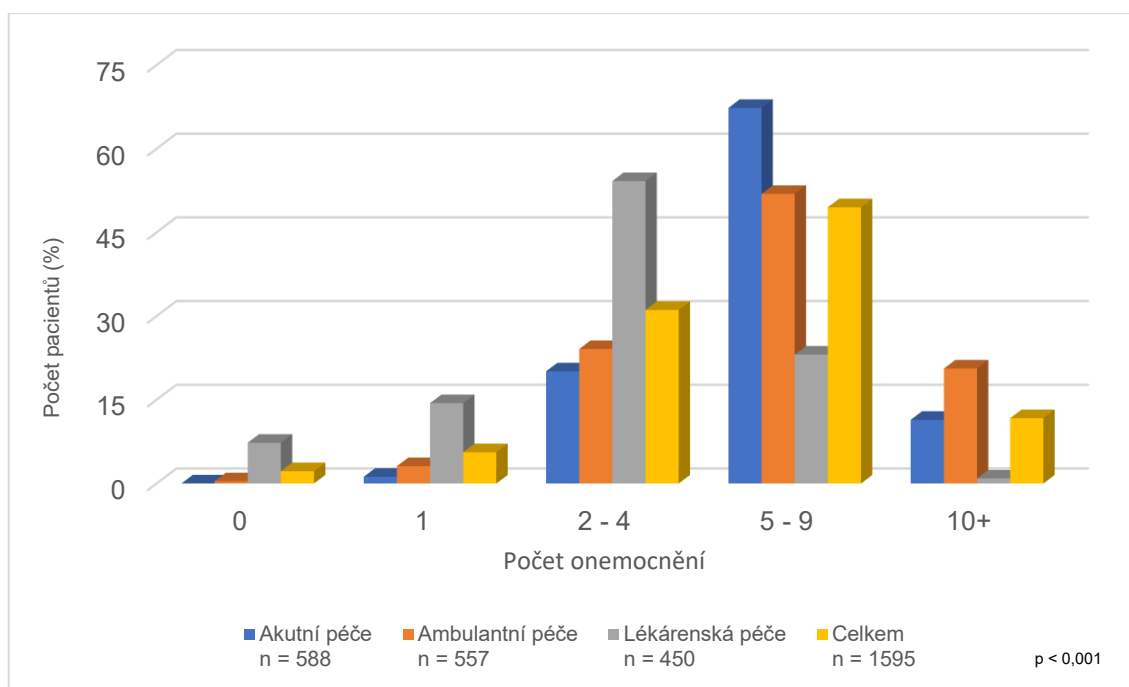
4.2.1.2 Hodnocení polymorbidity u geriatrických pacientů ve sledovaném souboru

Ve sledovaném souboru 1602 geriatrických pacientů nejvyšší procento seniorů trpělo 5 - 9 chronickými onemocněními, a to ze 49,5 %. V akutní péči z 588 seniorů trpělo 5 - 9 chronickými onemocněními 67,3 % seniorů, v ambulantní péči to bylo z 557 seniorů 51,9 % a v lékárenské péči byli nejvíce zastoupeni senioři s 2 - 4 chronickými onemocněními 54,2 % seniorů ze 450. Zastoupení počtu onemocnění geriatrických pacientů mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru je uveden v absolutních hodnotách v Grafu 5 v procentech v Grafu 6. Rozdíly v zastoupení počtu onemocnění geriatrických pacientů mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 5: Zastoupení pacientů ve sledovaném souboru (jednotlivé typy péče, celkový soubor) dle počtu onemocnění (v absolutních počtech)



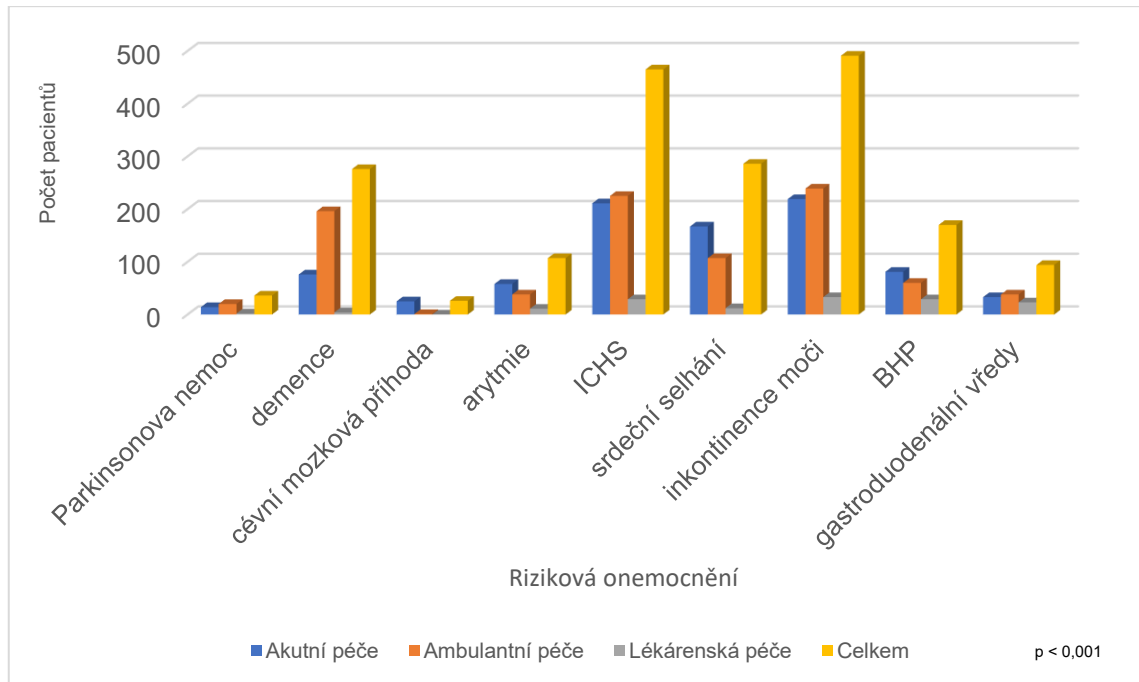
Graf 6: Zastoupení pacientů ve sledovaném souboru (jednotlivé typy péče, celkový soubor) dle prevalence morbidit (v procentech)



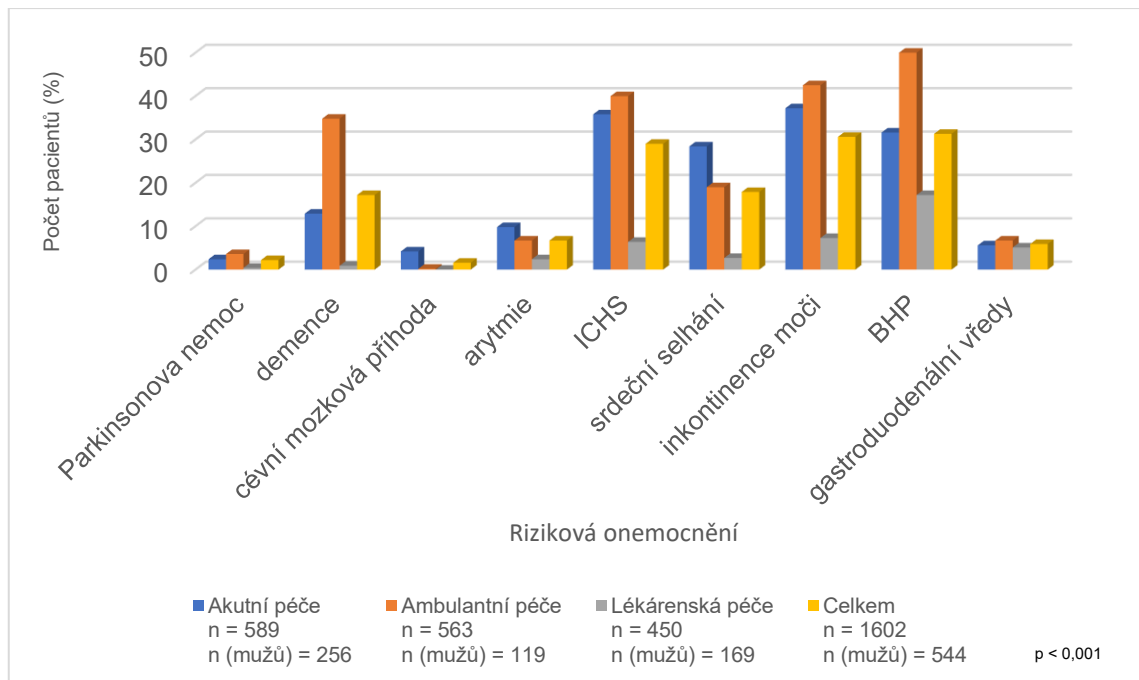
4.2.1.3 Hodnocení výskytu některých onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru

V další části práce jsme se rozhodli analyzovat výskyt rizikových onemocnění pro podávání anticholinergních léčiv u geriatrických pacientů v jednotlivých péčích v ČR. Jak je patrné z Grafu 7, tak senioři v našem sledované souboru mají nejčastěji problémy s inkontinencí moči. Z 1602 seniorů jich mělo tyto problémy 491 pacientů, což je skoro třetina sledovaných geriatrických pacientů. Z celkového počtu 1602 seniorů v ČR se pak léčilo s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) (29 %), se srdečním selháním (17,9 %), trpělo demencí (17,2 %), atd. Absolutní hodnoty počtu geriatrických pacientů, v jednotlivých péčích v ČR, jež se zúčastnili studie a jsou léčeny s některým z rizikových onemocnění pro podávání anticholinergních léčiv, jsou uvedeny v Grafu 7. V procentech jsou pak data znázorněna v Grafu 8. Rozdíly v zastoupení počtu onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv geriatrickým pacientům mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 7: Výskyt (v absolutních počtech) onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru



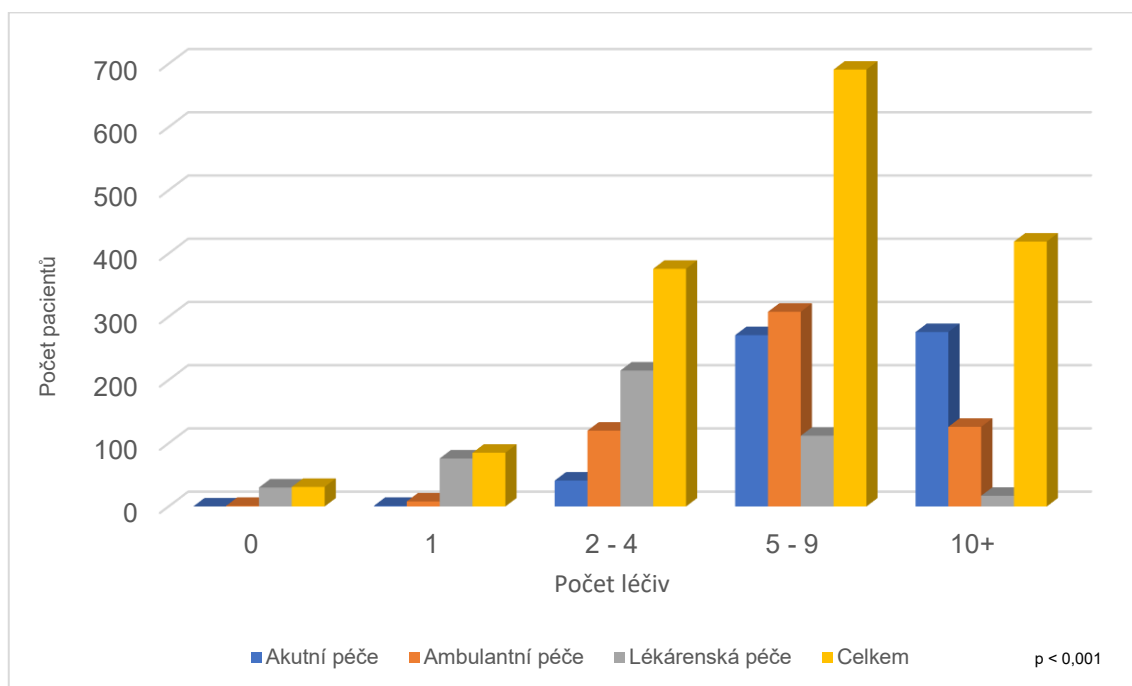
Graf 8: Prevalence onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru



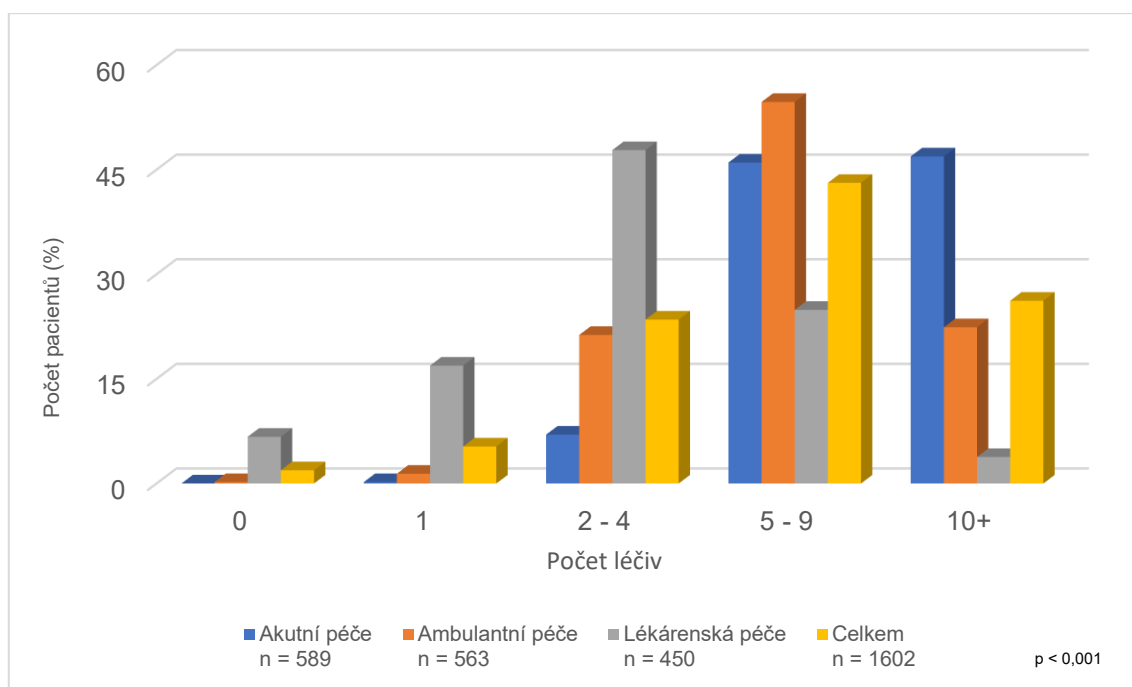
4.2.1.4 Vyhodnocení polyfarmakoterapie geriatrických pacientů ve sledovaném souboru

Dalším úkolem této diplomové práce bylo vyhodnotit množství všech užívaných léčiv geriatrickými pacienty v jednotlivých péčích v ČR a následně se zaměřit na sledování medikace anticholinergních léčiv u těchto seniorů v jednotlivých péčích. V naší studii geriatrickí pacienti nejvíce užívali 5 - 9 léčiv současně (43,1 %). V lékárenské péči senioři užívali nejvíce 2 - 4 léčiva (47,8 %). S rostoucím počtem užívaných léčiv pak procento užívajících pacientů v lékárenské péči klesá. V ambulantní péči geriatrickí pacienti užívali nejčastěji 5 - 9 léčiv (54,7 %), v akutní péči to bylo shodně 5 - 9 a 10+ léčiv (46,0 % resp. 46,9 %) (viz Graf 9 a 10). Absolutní hodnoty počtu geriatrických pacientů užívajících různá množství léčiv v jednotlivých zdravotnických zařízeních v naší studii jsou uvedené v Grafu 9 a v procentech v Grafu 10. Rozdíly v zastoupení počtu léčiv v jednotlivých skupinách léků užívaných geriatrickým pacientům mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 9: Zastoupení geriatrických pacientů (v absolutních počtech) dle počtu užívaných léčiv v jednotlivých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru



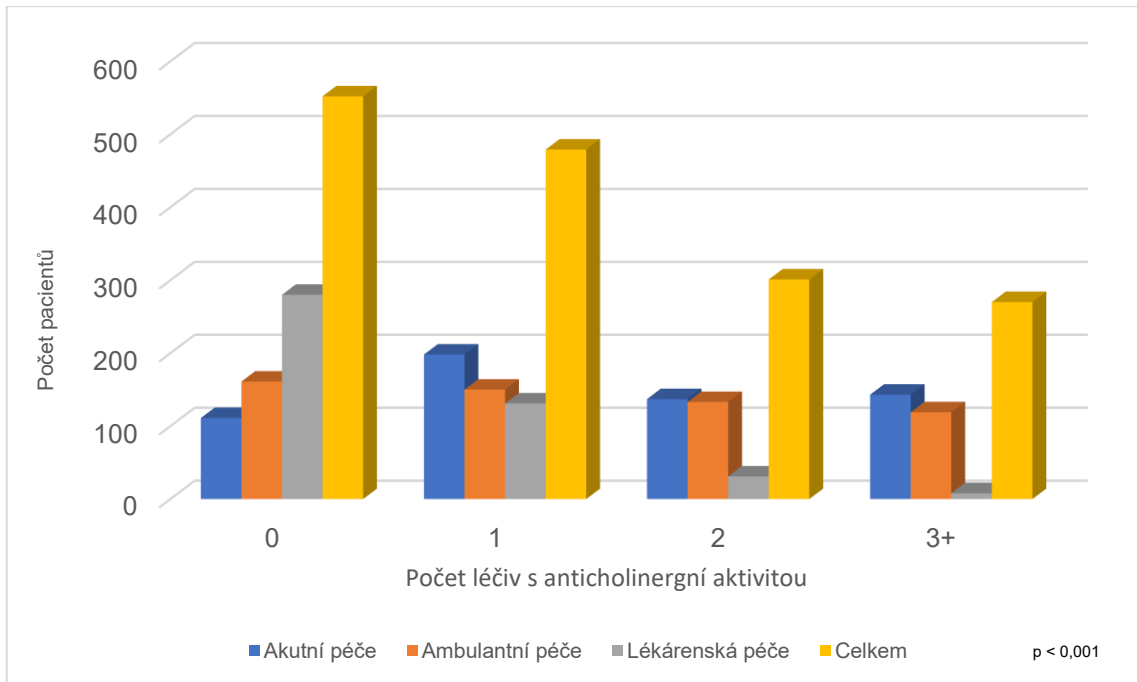
Graf 10: Zastoupení geriatrických pacientů (v procentech) dle počtu užívaných léčiv v jednotlivých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru



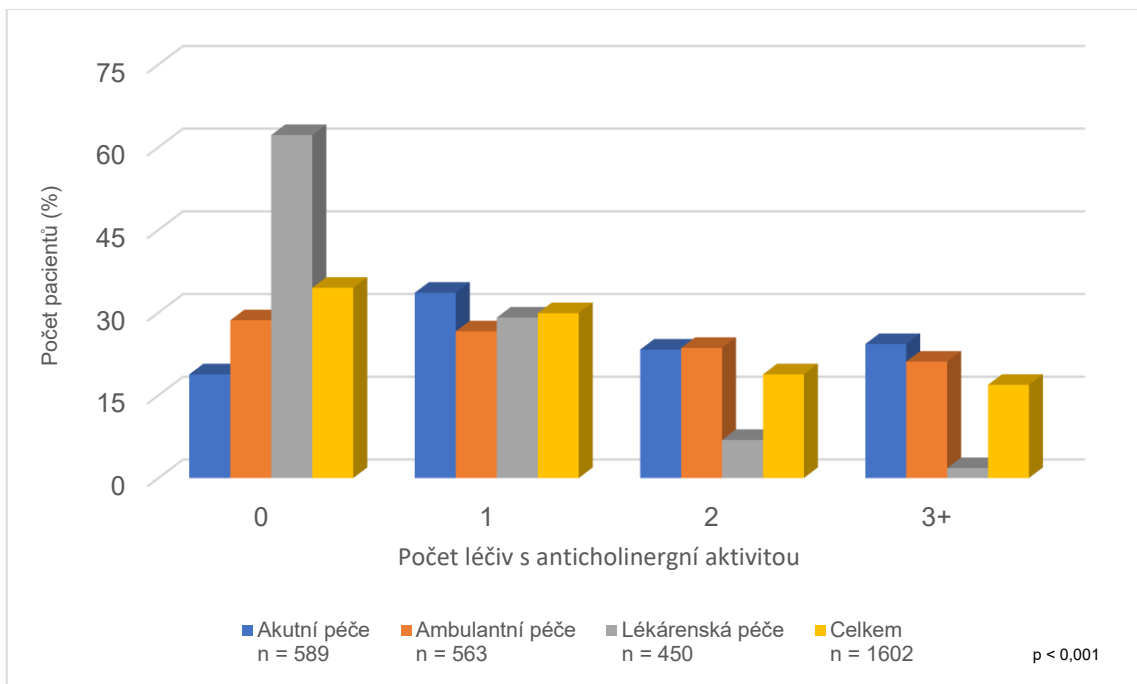
4.2.2 Hodnocení počtu užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékových režimech ve sledovaném souboru

V této části práce jsme sledovali množství léčiv s anticholinergní aktivitou, jež užívali geriatrickí pacienti v jednotlivých typech péče ve sledovaném souboru pacientů v ČR. Z našich výsledků je patrné, že nejvíce geriatrických pacientů v celkovém souboru (479 pacientů, 29,9 %) užívalo pouze jedno anticholinergní léčivo (viz Graf 11). 2 a více anticholinergních léčiv užívalo 35,6 % (N = 571) nemocných a 3 a více anticholinergních léčiv v lékovém režimu mělo předepsáno 16,9 % nemocných (N = 270). Prevalence pacientů užívajících pouze 1 anticholinergní léčivo, 2 a 3 a více anticholinergních léčiv byly obdobné v akutní a ambulantní péči. V lékárenské péči však bylo popsáno vyšší procento neuzivatelů žádného anticholinergního léčiva (62,2 %), 29,1 % uživatelů pouze 1 anticholinergika a malá procenta uživatelů 2 anticholinergních léčiv a 3 a více anticholinergních léčiv (6,9 % a 1,8 %) (viz Graf 12). Rozdíly v zastoupení počtu užívání anticholinergních léčiv v jednotlivých skupinách léků užívaných geriatrickým pacientům mezi jednotlivými typy péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 11: Absolutní počet seniorů užívajících 1, 2 a 3 a více anticholinergních léčiv v různých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru



Graf 12: Prevalence seniorů užívajících 1, 2 a 3 a více anticholinergních léčiv v různých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru

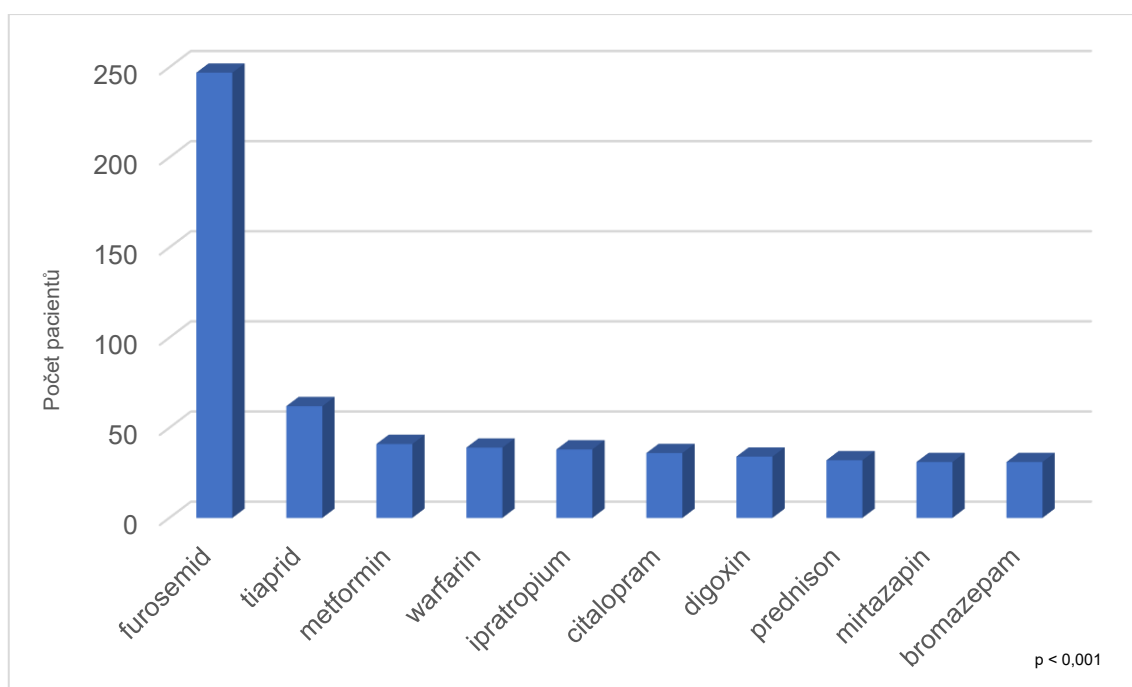


4.2.3 Hodnocení preskripce anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru

4.2.3.1 Prevalence užití nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv („top 10“) v akutní péči

Jak je zřejmé z Grafu 13, v akutní péči byl seniorům z anticholinergně působících léčiv nejčastěji předepisován furosemid (41,9 %) z celkového počtu 589 pacientů. Dle publikovaných skórovacích systémů má tato léčivo anticholinergní aktivitu stupně 1, tj. považováno za slabě anticholinergní léčivo. Druhým nejčastěji předepisovaným anticholinergním léčivem byl tiaprid (10,5 %, léčivo se stupněm anticholinergní aktivity 1, tj. slabé anticholinergní léčivo). Na třetím až desátém místě byly nejčastěji předepisovány anticholinergika s prevalencí pohybující se mezi 7,0 a 5,3 %. Pokud zhodnotíme anticholinergní aktivitu léčiv na třetím až desátém místě, tak uvedená léčiva mají anticholinergní aktivitu 1. Pouze ipratropium (léčivo na pátém místě) má anticholinergní aktivitu 2 (tj. středně silné anticholinergní léčivo). Přehled deseti nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v akutní péči v našem souboru je uveden v Grafu 13. Rozdíly v zastoupení počtu užívání jednotlivých anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v akutní péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

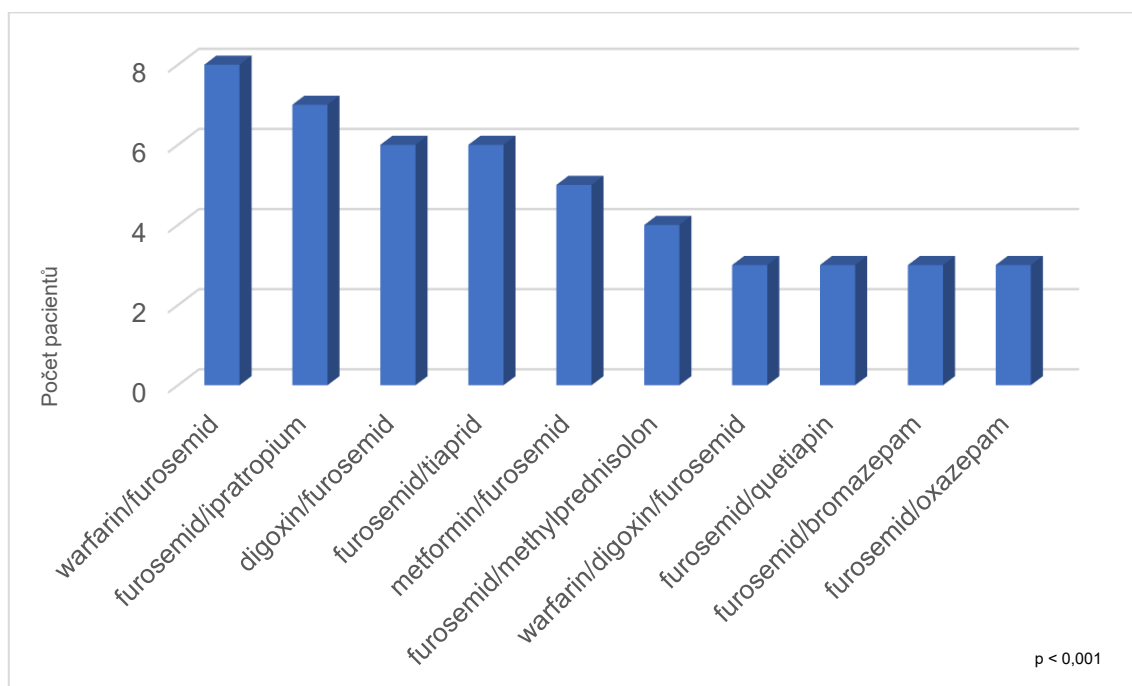
Graf 13: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v akutní péči



4.2.3.2 Prevalence užití nejčastějších kombinací anticholinergních léčiv v akutní péči

Z celkového počtu 589 geriatrických pacientů v akutní péči, kteří se zapojili do studie, jich nejvíce (1,3 %; 8 pacientů) užívalo dvojkombinaci warfarin/furosemid (s kumulativní anticholinergní aktivitou stupně 2, tj. středně silná). Druhá nejčastěji užívaná kombinace anticholinergních léčiv v akutní péči v naší studii byla dvojkombinace furosemid/ipratropium (1,2 %; 7 pacientů). Tato dvojkombinace má anticholinergní aktivita 3, což znamená silně anticholinergní. Na třetím až desátém místě nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v akutní péči byly minimální rozdíly v prevalenci (1,0 % - 0,5 %). Tato léčiva měla anticholinergní aktivitou 2, pouze trojkombinace warfarin/digoxin/furosemid mělo 3. Deset nejčastěji předepisovaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v akutní péči v ČR uvádí Graf č. 14. Rozdíly v zastoupení počtu užívání kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v akutní péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

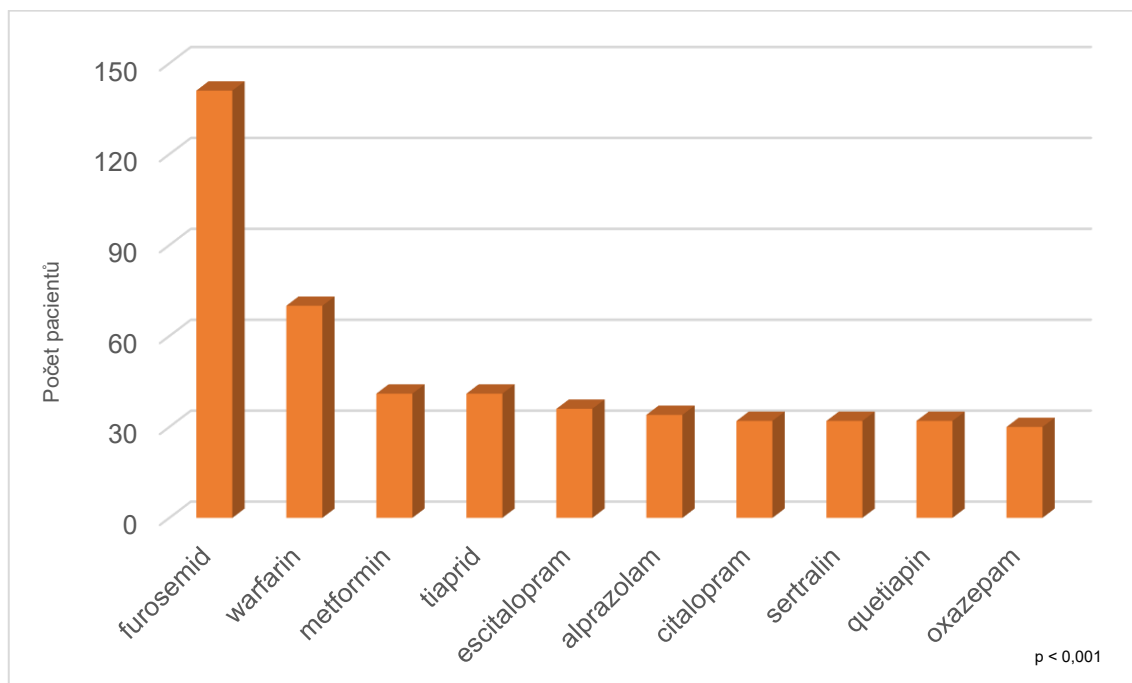
Graf 14: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v akutní péči



4.2.3.3 Prevalence užití nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv („top 10“) v ambulantní péči

Jak je zřejmé z Grafu 15, v ambulantní péči byl seniorům z anticholinergně působících léčiv nejčastěji předepisován furosemid (25,0 %) z celkového počtu 563 pacientů. Dle publikovaných skórovacích systémů má tato léčivo anticholinergní aktivitu stupně 1, tj. považováno za slabě anticholinergní léčivo. Druhým nejčastěji předepisovaným anticholinergním léčivem byl warfarin (12,4 %, léčivo se stupněm anticholinergní aktivity 1, tj. slabé anticholinergní léčivo). Na třetím až desátém místě byly nejčastěji předepisovány anticholinergika s prevalencí pohybující se mezi 7,3 až 5,3 %. Pokud zhodnotíme anticholinergní aktivitu léčiv na třetím až desátém místě, tak všechna uvedená léčiva mají anticholinergní aktivitu 1. Přehled deseti nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v ambulantní péči v naší studii je uveden v Grafu 15. Rozdíly v zastoupení počtu užívání jednotlivých anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v ambulantní péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

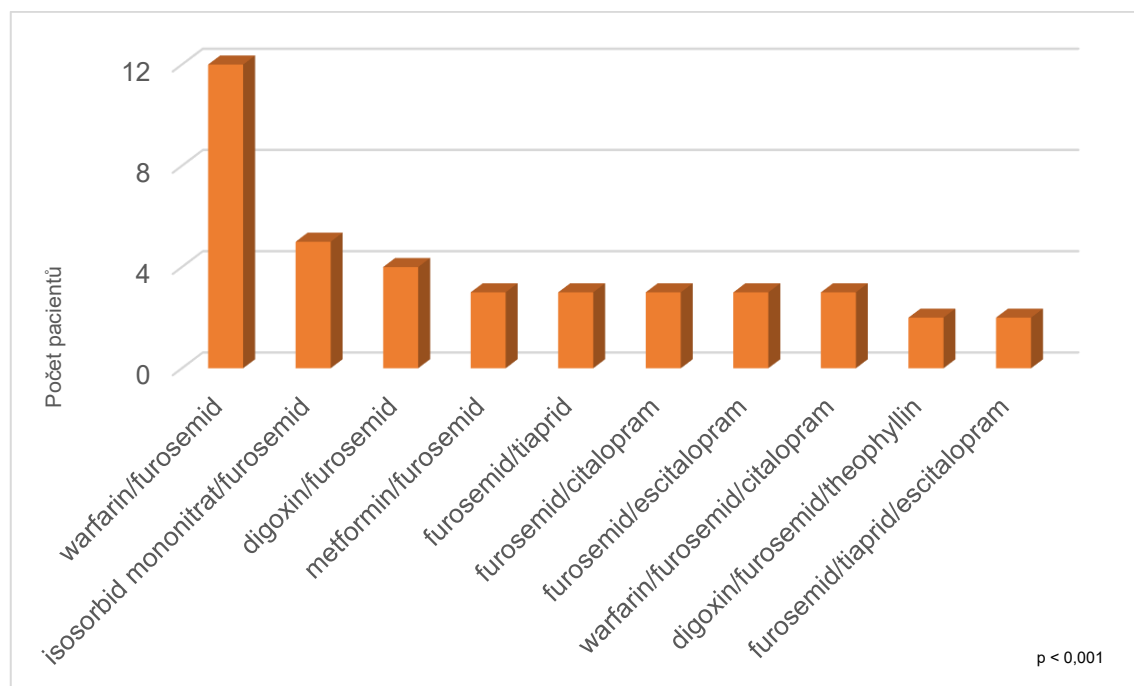
Graf 15: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v ambulantní péči



4.2.3.4 Prevalence užití nejčastějších kombinací anticholinergních léčiv v ambulanci péči

Z celkového počtu 563 geriatrických pacientů v ambulanci péči, kteří se zapojili do studie, jich nejvíce (2,1 %; 12 pacientů) užívalo dvojkombinaci warfarin/furosemid (s kumulativní anticholinergní aktivitou stupně 2, tj. středně silná). Druhá nejčastěji užívaná kombinace anticholinergních léčiv v ambulanci péči v naší studii byla dvojkombinace isosorbid mononitrat/furosemid (0,9 %; 5 pacientů). Tato dvojkombinace má kumulativní anticholinergní aktivita 2, což znamená středně silná. Na třetím až desátém místě nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v ambulanci péči byly minimální rozdíly v prevalenci (0,9 % - 0,4 %). Dvojkombinace léčiv měly kumulativní anticholinergní aktivitu 2. Trojkombinace léčiv měly kumulativní anticholinergní aktivitu 3, což znamená silná. Deset nejčastěji předepisovaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v ambulanci péči uvádí Graf č. 16. Rozdíly v zastoupení počtu užívání kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v ambulanci péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

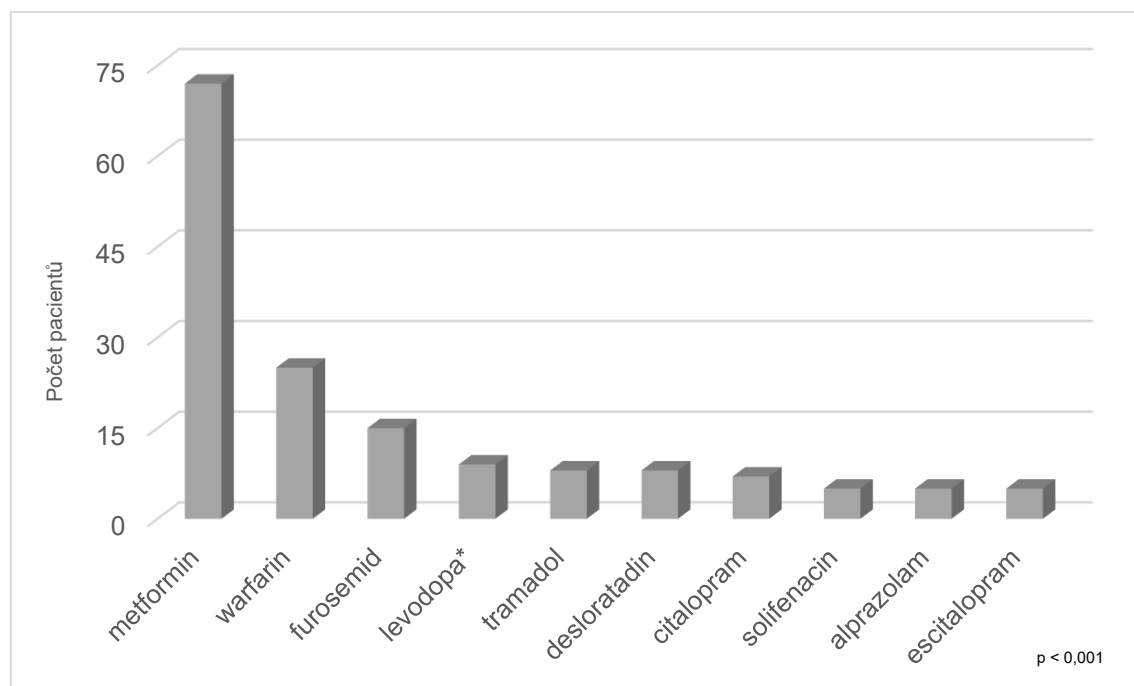
Graf 16: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v ambulanci péči



4.2.3.5 Prevalence užití nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv („top 10“) v lékařské péči

Jak je zřejmé z Grafu 17, v lékařské péči byl seniorům z anticholinergně působících léčiv nejčastěji předepisován metformin (16,0 %) z celkového počtu 450 pacientů. Dle publikovaných skórovacích systémů má toto léčivo anticholinergní aktivitu stupně 1, tj. považováno za slabě anticholinergní léčivo. Druhým nejčastěji předepisovaným anticholinergním léčivem byl warfarin (5,6 %, léčivo se stupněm anticholinergní aktivity 1, tj. slabé anticholinergní léčivo). Na třetím až desátém místě byly nejčastěji předepisovány anticholinergika s prevalencí pohybující se mezi 3,3 až 1,1 %. Anticholinergní aktivita zbývajících léčiv měla hodnotu 1, pouze dvě léčiva měla hodnotu vyšší - jednalo se o solifenacin (s anticholinergní aktivitou 2) a levodopa, inhibitor dekarboxylasy a inhibitor COMT (s hodnotou anticholinergní aktivity 1,5). Přehled deseti nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékařské péči v naší studii je uveden v Grafu 17. Rozdíly v zastoupení počtu užívání jednotlivých anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékařské péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 17: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v lékařské péči

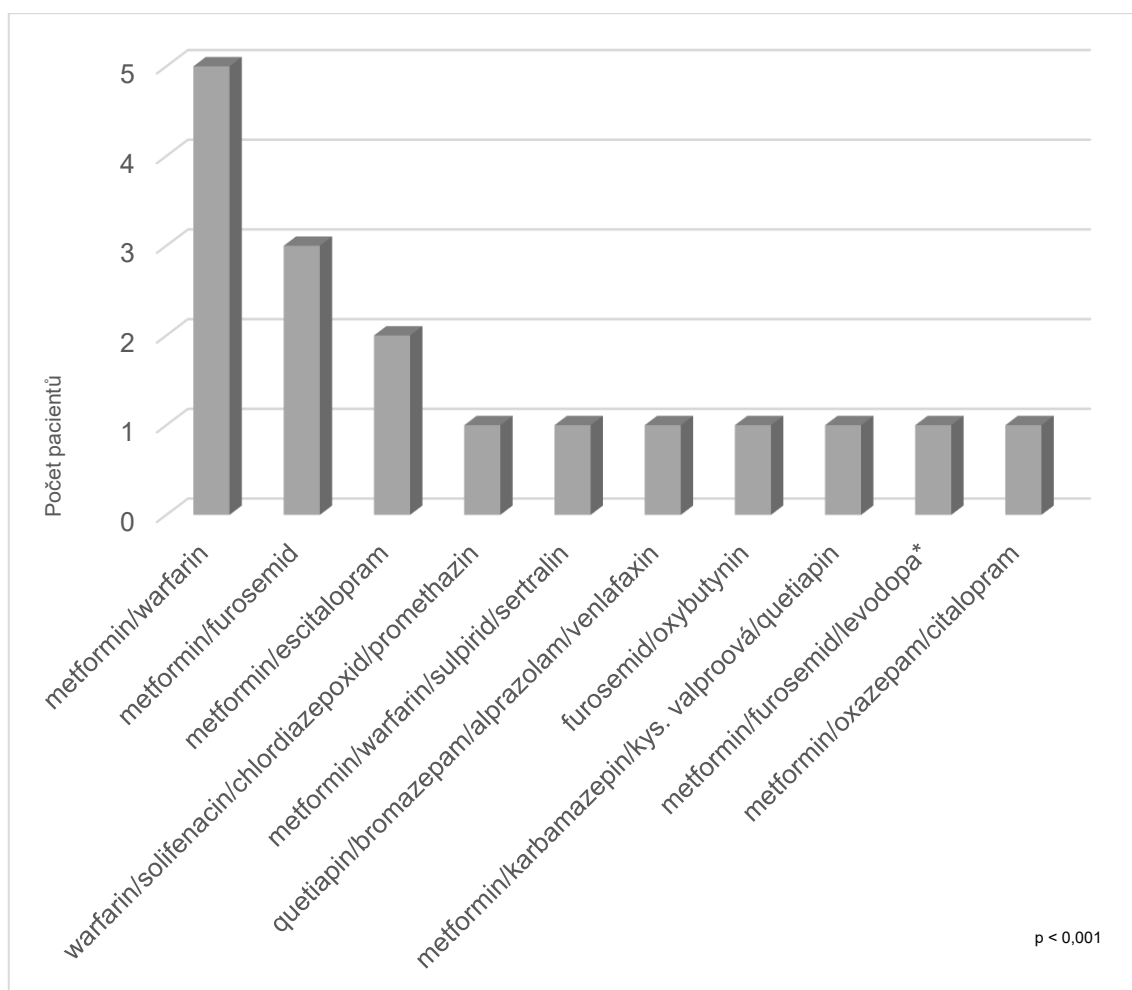


*„levodopa, inhibitor dekarboxylasy a inhibitor COMT“

4.2.3.6 Prevalence užití nejčastějších kombinací anticholinergních léčiv v lékárenské péči

Z celkového počtu 450 geriatrických pacientů v lékárenské péči, kteří se zapojili do studie, jich nejvíce (1,1 %; 5 pacientů) užívalo dvojkombinaci metformin/warfarin (s kumulativní anticholinergní aktivitou stupně 2, tj. středně silná). Druhá nejčastěji užívaná kombinace anticholinergních léčiv v lékárenské péči v naší studii byla dvojkombinace metformin/furosemid (0,7 %; 3 pacienti). Tato dvojkombinace má kumulativní anticholinergní aktivita 2, což znamená středně silná. Na třetím až desátém místě nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v lékárenské péči byly minimální rozdíly v prevalenci (0,4 % - 0,2 %). Kombinace léčiv warfarin/solifenacin/chlordiazepoxid/promethazin mělo hodnotu anticholinergní aktivity 7 a ostatní uvedené kombinace měly hodnotu 3 až 4, což znamená silná až velmi silná kumulativní anticholinergní aktivita. Deset nejčastěji předepisovaných kombinací anticholinergních léčiv mezi geriatrickými pacienty v lékárenské péči uvádí Graf č. 18. Rozdíly v zastoupení počtu užívání kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékárenské péči ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Graf 18: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v lékárenské péči

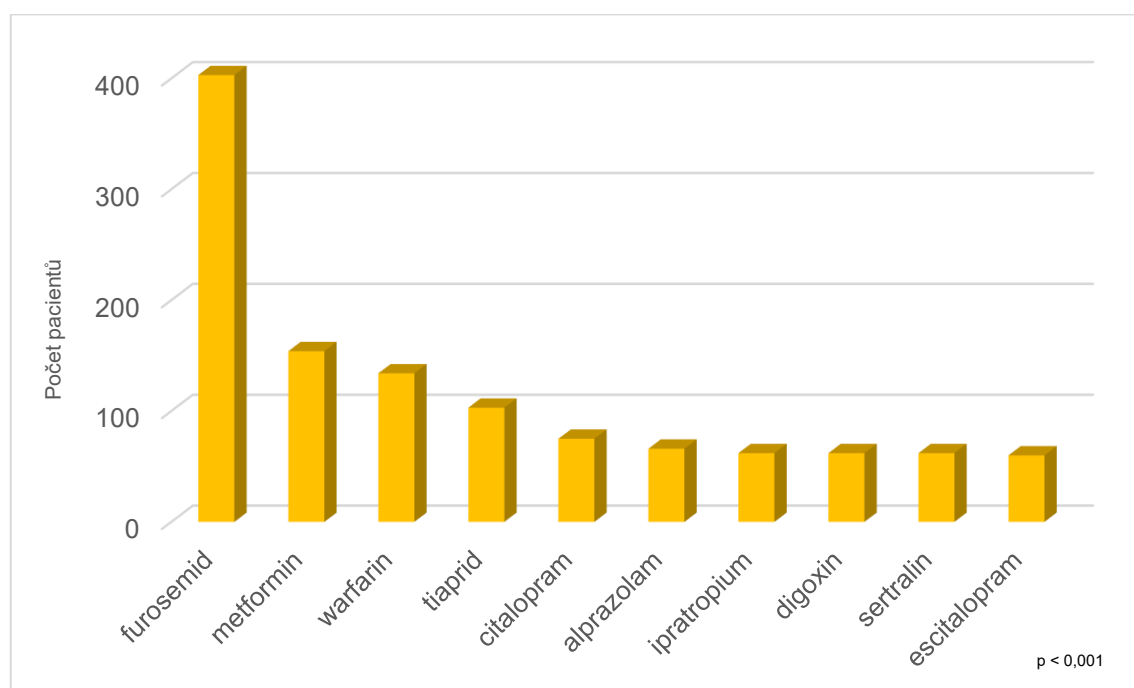


*„levodopa, inhibitor dekarboxylasy a inhibitor COMT“

4.2.3.7 Hodnocení užití jednotlivých anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v celkovém souboru

Jak je zřejmé z Grafu 19, tak nejčastěji podávaným anticholinergním léčivem byl furosemid. Z celkového počtu 1602 geriatrických pacientů kteří se zapojili do studie ho užívalo 25,2 %. Druhé seniory nejčastěji užívané anticholinergní léčivo byl metformin, jež ho užívalo 9,6 %. Třetím často podávaným léčivem byl warfarin (8,36 %) a čtvrtým tiaprid (6,4 %). Ostatní léčiva uvedená v Grafu 19 byla užívána seniory přibližně se stejnou frekvencí 4,0 %. Pokud zhodnotíme anticholinergní aktivitu léčiv, tak všechna uvedená léčiva mají anticholinergní aktivitu 1 (tj. slabě anticholinergní léčiva). Pouze ipratropium (léčivo na sedmém místě) má anticholinergní aktivitu 2 (tj. středně silné anticholinergní léčivo). Přehled deseti nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty ve všech péčích v naší studii je uveden v Grafu 19. Rozdíly v zastoupení počtu užívání jednotlivých anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty ve všech typech péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

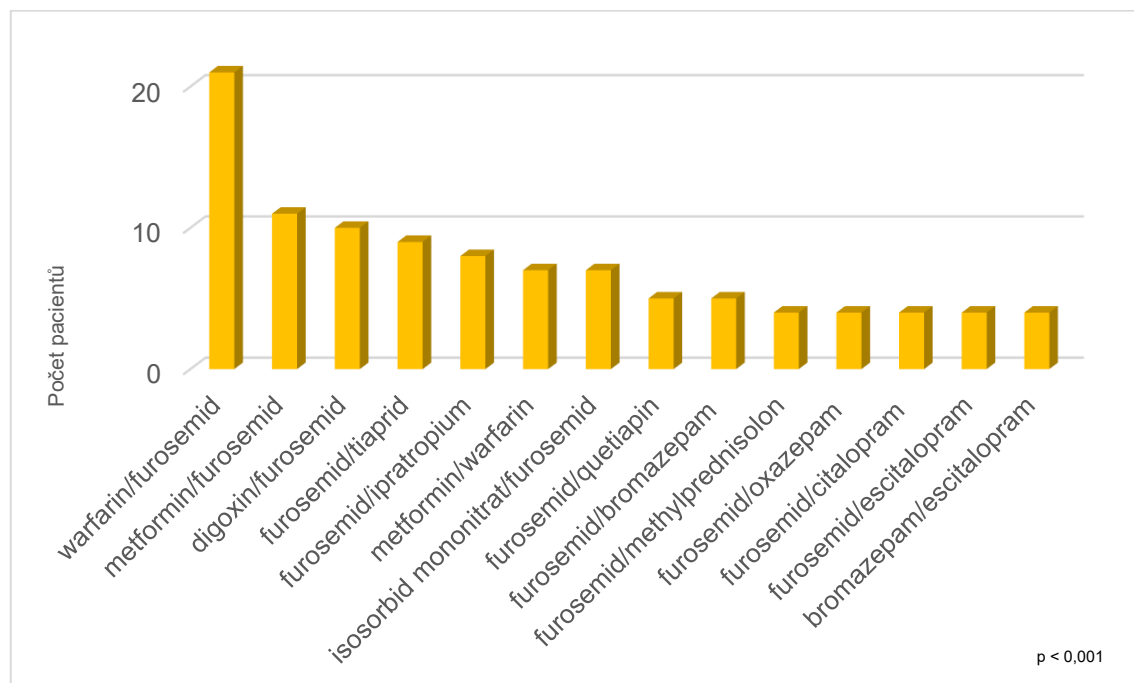
Graf 19: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v celkovém souboru



4.2.3.8 Hodnocení užití kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v celkovém souboru

Z celkového počtu 1602 geriatrických pacientů zapojených do studie jich nejvíce užívalo dvojkombinaci anticholinergních léčiv warfarin/furosemid. Napříč všemi zdravotnickými zařízeními tuto dvojkombinaci užívalo 1,3 %. Druhá nejčastěji užívaná dvojkombinace anticholinergních léčiv byla metformin/furosemid, jež ji užívalo 0,7 %. Třetím často podávanou kombinací anticholinergních léčiv byla dvojkombinace digoxin/furosemid (0,6 %). Ostatní kombinace anticholinergních léčiv mají prevalenci v rozmezí 0,6 % - 0,3 %. Přehled nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty ve všech péčích v naší studii je uveden v Grafu 20. Vzhledem k tomu, že na devátém až čtrnáctém místě nejčastěji užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty byl stejný počet pacientů, jež užívali danou kombinaci léčiv, jsme se rozhodli uvést do grafu všech těchto 14 kombinací. Rozdíly v zastoupení počtu užívání kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty ve všech typech péče ve sledovaném souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$).

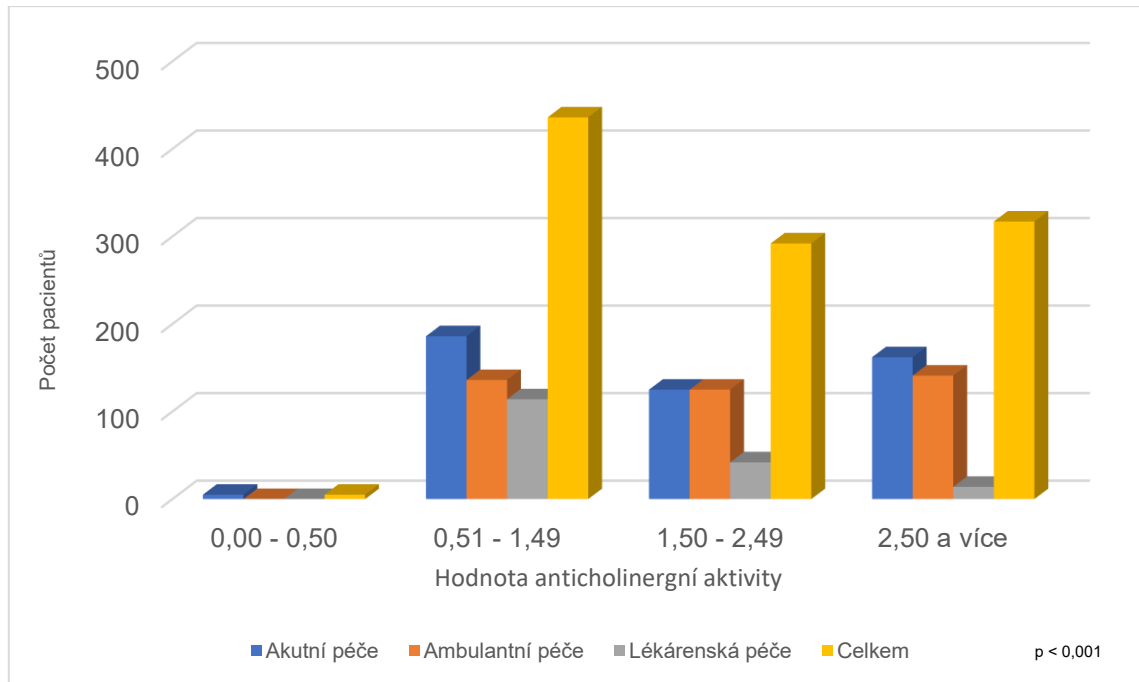
Graf 20: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v celkovém souboru



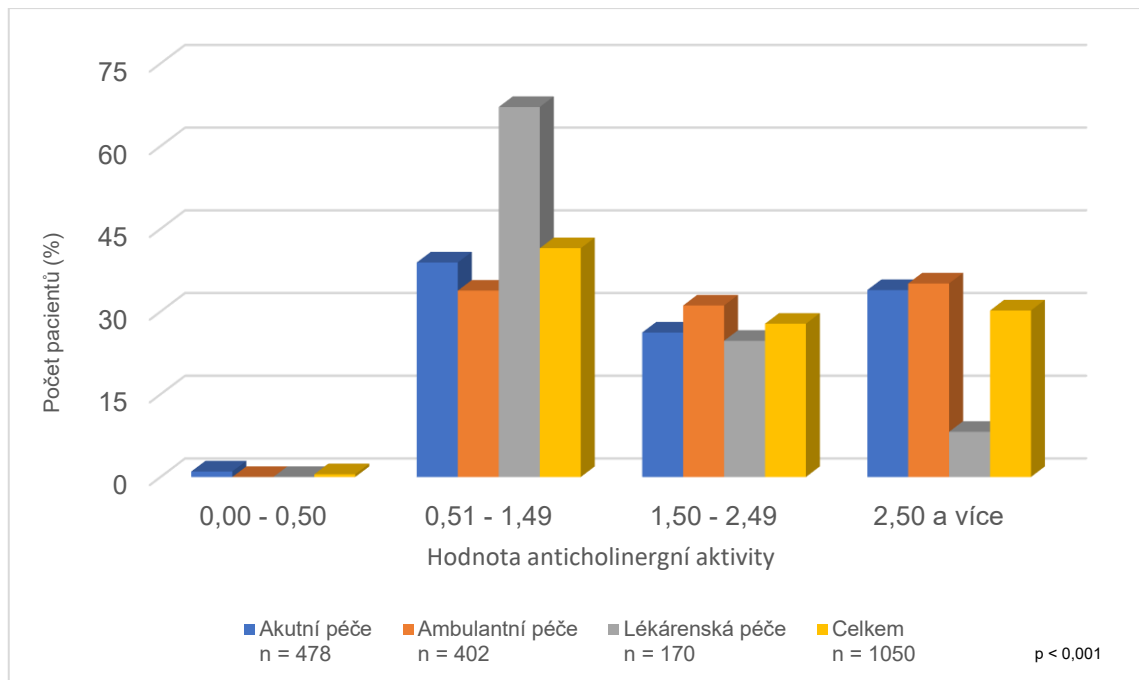
4.2.3.9 Hodnocení celkové anticholinergní aktivity kombinací anticholinergních léčiv podávaných geriatrickým pacientům v jednotlivých typech péči ve sledovaném souboru

Kombinace anticholinergních léčiv byly podle hodnoty celkové anticholinergní aktivity rozděleny do čtyř skupin 0,00 - 0,50 (slabě anticholinergní); 0,51 - 1,49 (mírně anticholinergní); 1,50 - 2,49 (středně anticholinergní); 2,5 a více (silně anticholinergní) a analyzovány. Z Grafu 21 a 22 je patrné, že z 1050 geriatrických pacientů, jež se zúčastnili naší studie, jich nejvíce (41,5 %) užívalo kombinaci anticholinergních léčiv s celkovou aktivitou 0,51 až 1,49. V lékárenské péči bylo nejvyšší zastoupení 67,1 % u seniorů, jež užívali kombinaci anticholinergních léčiv s celkovou aktivitou 0,51-1,49. Významně nižší zastoupení bylo popsáno pro aktivitu 1,50 - 2,49 a to 24,7 % a velmi malé zastoupení pro užití lékových režimů s velmi silnou anticholinergní aktivitou (2,5 a více) a to 8,2 %. V akutní a ambulantní péči bylo procentuální zastoupení seniorů ve všech třech kategoriích obdobné (přibližně kolem 30 %). S vysokou prevalencí byly předepisovány i silně anticholinergní lékové režimy s anticholinergní aktivitou 2,5 a více (u 33,9 % pacientů v akutní péči a 35,1 % pacientů v ambulantní péči). Pouze užití kombinací anticholinergních léčiv s velmi nízkou celkovou anticholinergní aktivitou (0,00 - 0,50) bylo minimální, a to ve všech sledovaných péčích. Absolutní hodnoty počtu užívaných léčiv s danou anticholinergní aktivitou v jednotlivých zdravotnických zařízeních v ČR jsou uvedené v Grafu 21 a procentuální údaje v Grafu 22.

Graf 21: Počet geriatrických pacientů (v absolutních počtech) užívají kombinace anticholinergních léčiv s různou celkovou anticholinergní aktivitou v jednotlivých typech péče ve sledovaném souboru



Graf 22: Prevalence pacientů užívající kombinace anticholinergních léčiv s různou celkovou anticholinergní aktivitou v jednotlivých typech péče ve sledovaném souboru



5 DISKUZE

Starší pacienti častěji trpí několika chronickými onemocněními, a užívají i více léčiv současně. Při užívání více léčiv se mohou kumulovat nežádoucí účinky a významně se zvyšovat riziko interakcí léčiv [124]. Proto je potřeba indikaci všech léčiv a racionalitu jejich užití podrobně sledovat a zvažovat vhodnost (přínos, riziko a nákladovou efektivitu) indikovaného lékového režimu.

Data, která byla hodnocená v naší studii, pocházela ze zdravotních dokumentací pacientů a byla doplněna o informace získané z rozhovorů s pacienty a zdravotnickým personálem. Limitem studie jistě byla i skutečnost, že dokumentace pacienta neposkytovala zpravidla lékové záznamy o volně prodejných léčivech, která mohl pacient užívat. Často se ani z výpovědi nemocných nedalo přesně specifikovat, která léčiva mimo svou stálou medikaci užívají (i když bylo snahou výzkumníků tyto informace rozhovorem s pacientem zaznamenat). Samozřejmě je otázkou i léková adherence a skutečnost, zda pacienti dodržovali i jiné doporučené postupy racionální léčby jako jsou dietní a další nefarmakologická opatření. Tato sledování však nebyla předmětem naší studie a patří k výstupům jiných diplomových prací vypracovávaných na datech projektu EUROGEISM H2020.

Do projektu EUROAGEISM H2020 se v ČR zapojilo celkově 1602 geriatrických pacientů, s průměrným věkem 78 let. V akutní péči byla data posbírána od 589 pacientů, v ambulantní od 563 pacientů a v lékárenské péči od 450 pacientů. Geriatřičtí pacienti v ČR, jež se zúčastnili naší studie, trpěli nejčastěji 5 - 9 chronickými onemocněními, a to z 49,5 %. V akutní péči z 588 seniorů trpělo 5 - 9 chronickými onemocněními 67,3 % seniorů, v ambulantní péči to bylo z 557 seniorů 51,9 % a v lékárenské péči byli nejvíce zastoupeni senioři s 2 - 4 chronickými onemocněními 54,2 % seniorů ze 450 (viz Graf 5 a 6). Zajímavé výsledky poskytuje práce autorů Steinman a spoluautorů z roku 2006, v níž autoři porovnávají množství užívaných léčiv geriatrickými pacienty ve věku 65 a více. Soubor obsahoval 196 seniorů v ambulantní péči, s průměrným věkem 74,6 let. Studie byla zaměřena na zhodnocení užívání 5 a více léčiv geriatrickými pacienty (tzv. polyfarmakoterapie) a z jejich závěrů vyplynulo, že 32 % seniorů užívalo 5 - 6 léčiv, 43 % 7 - 9 léčiv a 25 % 10 a více léčiv [125].

S ohledem na cíle práce jsme se rozhodli hodnotit i prevalenci onemocnění, u nichž podávání anticholinergních léčiv může znamenat riziko polékových komplikací

a poukázat tím na rizikové klinické diagnózy (s ohledem na podávání anticholinergních léčiv), které se v našem souboru (v celkovém souboru i v jednotlivých typech péče) nejčastěji vyskytovaly. Z našich dat je patrné, že až třetina geriatrických pacientů v ČR, která se účastnila studie, měla z rizikových diagnóz nejčastěji inkontinenci moči. Dále se 29 % seniorů léčilo s ICHS, trpělo demencí (17,2 %) a přibližně 1/3 mužů se léčila s BHP (viz Graf 7 a 8).

Z naší studie je rovněž patrné, že geriatrickí pacienti nejčastěji užívali 5 - 9 léčiv současně (polyfarmakoterapie, která byla prokázána u 43,1 % v celkovém souboru). V akutní péči užívalo nejčastěji polyfarmakoterapii (5 - 9 léčiv) 46,0 % nemocných a vystupňovanou polyfarmakoterapii (10+ léčiv) 46,9 % nemocných, což souviselo s vyšší polymorbiditou tohoto souboru a podmínkami akutní hospitalizace, které vyžadovaly akutní zvládnutí klinických problémů. V ambulantní péči byla prevalence vystupňované polyfarmakoterapie (10+ léčiv) významně nižší, přibližně 22,0 % a polyfarmakoterapie (5 - 9 léčiv) 54,7 % seniorů. V lékařské péči senioři užívali převážně méně než 5 léčiv (2 - 4 léčiva užívalo 47,8 %) a pro vyšší počty užívaných léčiv procento uživatelů v lékařské péči klesalo (viz Graf 9 a 10).

Cílem této studie bylo zejména zhodnotit, jak často jsou v současné době předepisována léčiva s anticholinergní aktivitou u seniorů v různých prostředích zdravotní péče. Některé studie odhadují, že v domovech pro seniory užívá více než 30 % geriatrických pacientů více než dvě anticholinergní léčiva a 5 % seniorů více než pět anticholinergních léčiv [126, 127]. Kromě toho je odhadováno, že až 51 % geriatrických pacientů v domovech pro seniory užívá alespoň jedno anticholinergní léčivo [128]. Důležitým rizikovým faktorem předepisování anticholinergních léčiv je institucionalizace. Některé studie jasně prokázaly, že geriatrickí pacienti v domovech pro seniory užívají podstatně více anticholinergních léčiv než ti, kteří žijí doma [129, 130]. Rovněž existují studie poukazující na skutečnost, že u hospitalizovaných geriatrických pacientů ve věku nad 65 let se prevalence anticholinergních léčiv během pobytu v nemocnici výrazně zvyšuje [131] a v paliativní péči se užívání anticholinergních léčiv zvyšuje ještě dále v terminálním stádiu onemocnění pacienta [132].

Vzhledem k popsaným nežádoucím účinkům anticholinergních léčiv [47, 105] a změnám, které provází stárnutí organismu, je třeba vhodnost jejich indikaci dlouhodobě sledovat a individuálně přizpůsobovat potřebám pacienta. Z dostupných dat vyplývá, že až polovina geriatrických pacientů má klinicky relevantní skóre významné anticholinergní kognitivní zátěže [133]. Anticholinergní léčiva mohou u geriatrických

pacientů zvýšit riziko funkčního a kognitivního poklesu, zvyšovat riziko depresí, demencí a delirií, ale i dalších nežádoucích účinků. Celkově by měla proto být v klinické praxi podporována minimalizace anticholinergní zátěže u seniorů. Snížení anticholinergní zátěže u geriatrických nemocných pacientů může vést ke zlepšení krátkodobé paměti, zmatenosti a kvality života [47].

Z našich výsledků je patrné, že téměř 1/3 seniorů v celém souboru užívala právě jedno anticholinergní léčivo (viz Graf 11 a 12). Pokud se zaměříme na jednotlivé typy péče, přibližně 30 % pacientů užívalo jedno anticholinergní léčivo ve všech typech péče (v akutní, ambulantní a lékárenské péči). 34,5 % v celkovém souboru neužívalo ani jedno anticholinergní léčivo, z čehož může být patrna ostražitost při podávání anticholinergních léčiv ve stáří. S rostoucím počtem podávaných anticholinergních léčiv pak počet seniorů užívajících vyšší množství léčiv klesá, nejméně v akutní péči, dále v ambulantní péči a nejvíce v lékárenské péči. V podobné studii, kde hodnotili u 400 geriatrických pacientů v ambulantní péči ve věku 65 let a více množství předepsaných anticholinergních léčiv zjistili, že 63,0 % seniorů neužívalo žádné anticholinergní léčivo. 29,4 % seniorů mělo předepsáno jedno anticholinergní léčivo, 6,8 % dvě a 0,8 % tři anticholinergní léčiva [134].

V akutní péči byl geriatrickým pacientům v naší studii nejčastěji předepisovaným anticholinergním léčivem furosemid. Z celkového počtu 589 seniorů akutní péče ho užívalo 41,9 %. Druhé nejčastěji užívané anticholinergní léčivo byl tiaprid (10,5 %) (viz Graf 13). Pokud zhodnotíme anticholinergní aktivitu deseti nejčastěji používaných léčiv geriatrickými pacienty v akutní péči všechna léčiva (s výjimkou ipratropia, které má anticholinergní aktivitu 2) mají anticholinergní aktivitu 1, což znamená slabě anticholinergní aktivitu.

Také dle výsledků naší studie byli geriatrickí pacienti v akutní péči často vystavováni působení více anticholinergních léčiv dohromady. V naší studii 23,3 % geriatrických pacientů užívalo 2 anticholinergní léčiva a 21,3 % seniorů 3 a více anticholinergních léčiv. Geriatrickí pacienti v naší studii v akutní péči v ČR nejčastěji užívali dvojkombinaci warfarin/furosemid (1,3 %), druhou nejčastější kombinací v tomto prostředí péče bylo užití dvojkombinace furosemidu/ipratropia (1,2 %) (viz Grafu 14). Většina nejčastěji užívaných kombinací léčiv neměla celkovou anticholinergní aktivitu vyšší než 2, čímž lze znovu podpořit tvrzení, že bylo pravděpodobně snahou předepisujících lékařů vyvarovat se působení silně anticholinergně působících léčiv a lékových kombinací. Pouze dvojkombinace warfarin/furosemid (1,2 %)

a trojkombinace warfarin/digoxin/furosemid (0,5 %) má celkovou anticholinergní aktivitu 3, což znamená silně anticholinergní. Indikace těchto léčiv v jednom lékovém režimu se může objevit a anticholinergní zátěž lze v těchto případech redukovat pouze podáváním nejnižší účinné dávky a vyvarováním se lékovým interakcím.

Nejčastěji podávaným anticholinergním léčivem seniorům v ambulantní péči byl opět furosemid (25,0 %) a dále warfarin (12,4 %) (viz Graf 15). Anticholinergní aktivita všech deseti nejčastěji používaných léčiv geriatrickými pacienty také v ambulantní péči nepřesáhla hodnotu 1. Z lékových kombinací byla předepisována kombinace warfarinu/furosemidu (2,1 %). Druhou v pořadí byla kombinace isosorbid mononitrat/furosemid (0,9 %) (viz Graf 16). Sedm z deseti nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv v ambulantní péči mělo celkovou anticholinergní aktivitu 2 (dvojkombinace) a ostatní 3 trojkombinace léčiv anticholinergní aktivitu 3. Jedná se o warfarin/furosemid/citalopram, digoxin/furosemid/theophyllin a furosemid/tiapid/escitalopram.

Výsledky užívání anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékárenské péči v naší studii byly odlišné ve srovnání s akutní nebo ambulantní péči. Nejčastěji podávaným anticholinergním léčivem v lékárenské péči byl metformin (16,0 %) a druhým nejčastěji indikovaným léčivem warfarin (stejně tak jako u seniorů v ambulantní péči jej užívalo 5,6 % geriatrických pacientů v lékárenské péči) (viz Graf 17). Anticholinergní aktivita zbývajících léčiv měla hodnotu 1, pouze dvě léčiva měla hodnotu vyšší - jednalo se o solifenacin (s anticholinergní aktivitou 2) a levodopa, inhibitor dekarboxylasy a inhibitor COMT (s hodnotou anticholinergní aktivity 1,5).

Nejčastěji podávanou kombinací anticholinergních léčiv lékárenské péči byla dvojkombinace metformin/warfarin (1,1 %) a metformin/furosemid (0,7 %) (viz Graf 18). První tři z deseti nejčastěji užívaných kombinací anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v lékárenské péči měli anticholinergní aktivitu 2. Kombinace léčiv warfarin/solifenacin/chlordiazepoxid/promethazin mělo hodnotu anticholinergní aktivity 7 a ostatní uvedené kombinace mají hodnotu 3 až 4 (ve všech případech, i když ojedinělých, se jednalo o velmi silně anticholinergní aktivitu lékového režimu, která může být významně riziková). Medikace těchto pacientů a nezbytnost/vhodnost podávání těchto lékových režimů by měla být dlouhodobě monitorována a případně anticholinergní zátěže upravována, pokud je současné podávání vysoce anticholinergních lékových kombinací nezbytné.

S ohledem na časté užití furosemidu je třeba uvést, že 17,9 % geriatrických pacientů v našem souboru trpělo srdečním selháním. Furosemid patří mezi kličková diuretika a indikuje se zejména při léčbě těžších stupňů chronického srdečního selhání a u těžkých forem renálního selhání. Je také nezbytnou součástí léčby související s plicním edémem. Podává se rovněž u onemocnění jater projevujících se otoky, nebo při vzniku otoků při přetížení organismu tekutinami (např. i nevhodně zvolenou infuzní léčbou) [135]. Jeho použití je však komplikováno kvůli neobvyklé nepravidelné absorpci s biologickou dostupností v rozmezí 12 - 112 % [136]. Důležitou součástí léčby furosemidem je monitorování iontové rovnováhy, neboť při jeho podání hrozí riziko život ohrožujícího minerálového rozvratu. Je potřeba kontrolovat hladinu sodíku, draslíku, ale i hladiny hořčíku a vápníku. Častým jeho nežádoucím účinkem, je snížení hladiny draslíku v těle, které mohou zapříčinit až život ohrožující arytmie. Proto je při léčbě nezbytné chybějící draslík doplňovat a tím riziko arytmií eliminovat. U starší populace se objevuje snížená hladina sodíku a dalších minerálů (např. kalcia) a hypovolémie, které jsou další příčinou zdravotních komplikací jako osteoporóza, hypotenze, zmatenost či poškození mozku. Tyto komplikace jsou u těchto křehkých pacientů velice nebezpečné [135]. Anticholinergní působení furosemidu však není příliš známo v klinické praxi, pravděpodobně i pro jeho velmi slabé anticholinergní vlastnosti, a anticholinergní rizika se tedy spíše projeví při vysokých plazmatických koncentracích nebo v kombinovaných lékových režimech při užití s jinými anticholinergními léčivy [115]. Také v našem souboru byl nejčastěji užíván v kombinaci s warfarinem (v akutní péči 1,4 % a v ambulantní péči 2,1 %) a s metforminem (v lékárenské péči 1,1 %), přičemž ve všech případech se jednalo sice o kombinace velmi často předepisované, ale s celkově nízkou kumulativní anticholinergní aktivitou 2 (středně silné anticholinergní působení).

Druhým nejčastěji užívaným léčivem v našem souboru byl metformin, který užívalo 154 pacientů (9,6 %) a který patřil k nejčastěji užívaným léčivům v souboru lékárenské péče (16 %) (viz Graf 19). Jelikož se užívá jako lék volby v léčbě diabetes mellitus 2. typu a také je vhodné jej indikovat již při porušené glukózové toleranci (pokud pacient nemá významné kontraindikace), je jeho časté užití předpokládán [137]. Metformin patří mezi perorální antidiabetika (biguanidy) a svými účinky ovlivňuje inzulinovou rezistenci v jaterních, ale i tukových a svalových buňkách. Mezi jeho časté nežádoucí účinky patří dyspepsie (nevolnost, průjem, vzácně zvracení). Velmi závažnou komplikací je ale laktátová acidóza, která vzniká při nerespektování kontraindikací např. při srdečním nebo respiračním selhání [33].

V monoterapii a lékových kombinacích byl dále mezi léčivy s anticholinergním působením v našem souboru též častěji užíván warfarin. Warfarin patří mezi antagonisty vitamínu K a je u nás nejrozšířenější podávané antikoagulancium. Mezi časné důvody k jeho indikaci je např. prevence a léčba hlubokých žilních trombóz, plicní embolie a tromboembolické choroby. Rovněž je indikován preventivně a při léčbě cévních mozkových a srdečních příhod [138]. Hlavním nežádoucím účinkem antikoagulační léčby warfarinu je krvácení do podkoží a může vyústit až v kožní nekrózu. Dále to je krvácení v GIT, ledvinách, mozku a v plicích. Vyšší riziko krvácení se objevuje u seniorů, diabetiků, hypertoniků, nemocných s renální insuficiencí či nemocných s cévním postižením [33, 139].

Pokud posuzujeme nejčastěji užívaná anticholinergní léčiva geriatrickými pacienty v naší studii, tak většina často předepisovaných léčiv měla hodnotu anticholinergní aktivity 1 (slabá anticholinergní aktivita). Pouze ipratropium a solifenacin měly hodnotu anticholinergní aktivity 2 (středně silná anticholinergní aktivita). Kombinace léčiv se silnou a velmi silnou kumulativní anticholinergní aktivitou byla v našem souboru dokumentována zejména těmito kombinacemi léčiv: warfarin/solifenacin/chlordiazepoxid/promethazin (7), furosemid/oxybutynin/metformin/warfarin/sulpirid/sertralin, quetiapin/bromazepam/alprazolam/venlafaxin (4) a další, a to pouze u několika málo jedinců.

Užívání anticholinergních léčiv, zejména u starší populace, které má za následek řadu nežádoucích účinků vedl k vývoji řady škál ke stanovení celkové anticholinergní zátěže u pacientů [140]. Byly vyvinuty nejdříve metody *in vitro* pro stanovení anticholinergní aktivity léčiv, dále klinické anticholinergní škály k predikci rizika periferních i centrálních nežádoucích anticholinergních účinků, žádná z těchto metod však nebyla standardizována [114, 118, 141]. V letech 2006 až 2020 se řada autorů snažila vyhodnotit anticholinergní aktivitu velkého počtu anticholinergních léčiv. Pokusili se stratifikovat míru anticholinergního působení těchto léčiv a publikovali jejich seznamy, v nichž anticholinergní působení těchto léčiv je hodnoceno vysokou, střední, nízkou nebo žádnou aktivitou [114, 118, 142]. Nejčastěji používanou škálou je pak ACB škála autorů Boustani a kolektiv, z roku 2008 [119]. Všechny seznamy léčiv s anticholinergním působením, hodnotí anticholinergní aktivitu léčiv podobným způsobem, avšak u některých léčiv ke shodě odborníků ohledně míry závažnosti anticholinergní aktivity zatím nedochází. U některých léčiv jsme proto museli využít průměrnou aktivitu anticholinergní aktivity, stanovenou dle výsledků více škál. Některá léčiva uvedená

v seznamech anticholinergních léčiv mohou zvyšovat riziko centrálních nežádoucích účinků, např. demence, ještě dalším mechanismem, a to např. útlumem CNS (antipsychotika, některá antidepresiva a anxiolytika) [143]. Jedním z posledních úkolů této diplomové práce bylo zhodnotit i kumulativní anticholinergní aktivity předepisovaných lékových režimů ve stáří. Z našich výsledků vyplývá, že z 1050 seniorů, jež se zúčastnili naší studie, jich nejvíce (41,5 %) užívalo kombinaci anticholinergních léčiv s celkovou aktivitou 0,51 - 1,49. Pokud se na výsledek podíváme na úrovni jednotlivých péčí, tak v lékárenské péči nejvíce seniorů (67,1 %) užívalo kombinace s nízkou anticholinergní aktivitou 0,51 - 1,49, zatímco v akutní a ambulantní péči bylo rozložení pacientů užívajících kombinace léčiv s různou anticholinergní aktivitou rovnoměrné. Detailněji vyjádřeno v Grafu 21 a 22. Již výše zmiňovaná studie, sledující počet anticholinergní léčiv u geriatrických pacientů 65+ v ambulantní péči rovněž hodnotila cholinergní aktivitu těchto léčiv. Z jejich dat vyplývá že z celkového počtu 400 pacientů jich 63,3 % užívalo léčiva s nulovou anticholinergní aktivitou, 21,7 % jich užívalo léčiva s anticholinergní aktivitou 1 - 2, a 15,0 % jich užívalo léčiva s anticholinergní aktivitou 3 a více [134].

K silné stránce této studie patří náročné prospektivní geriatrické vyšetření všech účastníků seniorů (s pomocí spolupracujících výzkumníků a ošetřujících lékařů v akutní a ambulantní péči), zahrnutí významně velkého souboru seniorů (více jak 1600 nemocných) z různých regionů a různých prostředí péče, kteří byli vzorkováni a vyšetřováni shodnou metodikou projektu. Současně i protokoly vyšetření pro různá prostředí péče byly harmonizovány tak, aby většina oblastí umožňovala srovnávat charakteristiky a přitom aby tyto protokoly vyhovovaly vyšetřením v jednotlivých typech péče, které se liší strukturou a intenzitou poskytovaných služeb, dostupností laboratorních vyšetření atd. Mezi limity studie patří, že volně prodejná léčiva si často pacienti nepamatovali a jejich užití mnohdy nebylo dohledatelné ani v lékařské dokumentaci pacientů, tj. v tomto ohledu mohou být výsledky zkresleny. Současně pro analýzy rozsáhlých souborů anticholinergní léčiv nebylo možné pro každé léčivo kromě monokomponentních přípravků analyzovat i všechny možné ATC označující fixní kombinace, analýzy se tedy omezila pouze na ATC kódy monokomponentních léčiv. V toto ohledu získané prevalence mohou být mírně zkresleny směrem dolů, i anticholinergní aktivity předepisovaných lékových režimů. Posledním hlavním limitem je průřezový desing studie, který nám neumožňoval sledovat, zda podávání lékových režimů s vyšší anticholinergní aktivitou může být provázeno také vyšším výskytem

nežádoucích účinků. Tato diplomová práce představuje pouze pilotní studii pro celý projekt ESR7 programu EUROAGEISM H2020. Analýzy tohoto projektu budou dostupné po ukončení sběru dat ve všech zapojených zemích.

6 ZÁVĚRY

Tato diplomová práce shrnula v Teoretické části podstatné informace o fyziologické roli cholinergního systému, fungování jeho receptorových míst, popsala hlavní změny provázející stárnutí organismus a rizika anticholinergních léčiv při jejich užití u geriatrických nemocných.

V Praktické části se nám na základě dat z evropského výzkumného projektu EUROAGEISM H2020 podařilo získat důležité informace o množství užívaných anticholinergních léčiv geriatrickými pacienty v různých typech péče, o nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčivech a anticholinergních lékových kombinacích.

Nejvíce geriatrických pacientů (29,9 %) užívalo pouze 1 anticholinergní léčivo, 18,8 % užívalo 2 anticholinergní léčiva a užití 3 a více anticholinergních léčiv bylo dokumentováno pouze u 16,9 %. Nejčastěji podávaným anticholinergním léčivem u seniorů byl furosemid (25,2 %), a to zejména v akutní a ambulantní péči, u seniorů zúčastněných v lékárenské péči byl nejčastěji předepisovaným léčivem metformin (16,0 %). Nejčastěji podávanou kombinací anticholinergních léčiv u seniorů byla dvojkombinace warfarin/furosemid (1,3 %) a metformin/furosemid (0,7 %). Nejvíce geriatrických pacientů (41,5 %) užívalo kombinace anticholinergních léčiv s celkovou aktivitou 0,51 až 1,49, tedy slabě anticholinergní účinné a tento závěr platil i pro monoterapii.

Velmi málo byly ve všech prostředích zdravotní péče předepisovány lékové režimy se silnější anticholinergní aktivitou, pokud ano, jednalo se o ojedinělé případy pacientů. Z těchto závěrů je možné usoudit, že ve sledovaném souboru českých seniorů bylo užití silně anticholinergních léčiv a silně anticholinergních lékových kombinací ojedinělé, což naznačuje, že velmi silné anticholinergní lékové režimy v těchto prostředích péče nejsou často užívány. Je třeba provést studie v této oblasti i v dlouhodobých ošetrovacích zařízeních, kde riziko lékové preskripce silně anticholinergních lékových režimů lze pokládat za významně vyšší.

Podpora: Tato práce vznikla díky účasti ve výzkumném projektu EUROAGEISM H2020, který obdržel podporu a financování od výzkumného a inovačního programu Evropské unie v rámci grantu Marie Skłodowska-Curie No. 764632 a byla podpořena i dalšími projekty výzkumné skupiny "Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří" vědeckého programu PROGRESS Q42- KSKF2 (vedoucí doc. D. Fialová), ke kterým patří předaplikační výzkum zaměřený na inovativní léčiva a inovativní léčebné technologie pod názvem InoMed, spolufinancovaný Evropskou unií (NO.CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18_069 / 0010046); SVV program 260 551, START projekt No START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) a ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341

7 REFERENCE

1. Eurostat [online]: Struktura a stárnutí obyvatelstva. [cit. 2021-02-04]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/cs&oldid=510077#Pod.C3.ADI_star.C5.A1.C3.ADch_osob_se_nad.C3.A1le_zvy.C5.A1uje
2. Český statistický úřad: Senioři v ČR v datech [online]. [cit. 2021-02-04]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/120583272/31003420.pdf/5272aa65-7abc-4262-94a4-fb91e60600e3?version=1.3>
3. Topinková E. Geriatrie pro praxi. Praha: Galén. 2005. ISBN 80-7262-365-6.
4. ČLS JEP. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné a praktické lékaře. Geriatrie [online]. Praha. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014. ISBN 978-80-86998-69-5. [cit. 2021-02-05] Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
5. Krombholz R, Drástová H. Polypragmázie - neblahý fenomén nejen v gerontopsychiatrii. [cit. 2021-02-05] Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2013/08/07.pdf>
6. Németh F, a kol. Geriatrie a geriatrické ošetrovatel'stvo. Martin: Osveta. 2009:15-16. ISBN 978-80-8063-314-1.
7. Edemekong PF, Bomgaars DL, Levy SB. Activities of Daily Living (ADLs). Treasure Island (FL) [online]. StatPearls Publishing. 2019 [cit. 2021-02-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>
8. Carlson, A.B. and G.P. Kraus, Physiology, Cholinergic Receptors, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
9. Caulfield, M.P., Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. Pharmacol Ther, 1993. 58(3): p. 319-79. [https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(93\)90027-b](https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(93)90027-b).
10. Caulfield, M.P. and N.J. Birdsall, International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev, 1998. 50(2): p. 279-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647869>.
11. Kudlak, M. and P. Tadi, Physiology, Muscarinic Receptor, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

12. Cancelli, I., et al., Drugs with anticholinergic properties: a potential risk factor for psychosis onset in Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf*, 2009. 8(5): p. 549-57. <https://dx.doi.org/10.1517/14740330903099636>.
13. Cancelli, I., et al., Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2008. 84(1): p. 63-8. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100435>.
14. Sofuoglu, M. and M. Mooney, Cholinergic functioning in stimulant addiction: implications for medications development. *CNS Drugs*, 2009. 23(11): p. 939-52. <https://dx.doi.org/10.2165/11310920-000000000-00000>.
15. Bonner, T.I., et al., Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science*, 1987. 237(4814): p. 527-32. <https://dx.doi.org/10.1126/science.3037705>.
16. Hammer, R., et al., Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature*, 1980. 283(5742): p. 90-2. <https://dx.doi.org/10.1038/283090a0>.
17. Raiteri, M., M. Marchi, and P. Paudice, Presynaptic muscarinic receptors in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 1990. 604: p. 113-29. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb31987.x>.
18. Albertson, T.E., et al., The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother*, 2020. 21(2): p. 213-231. <https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2019.1701656>.
19. Kozlova, A.A., M. Lotfi, and P.G. Okkema, Cross Talk with the GAR-3 Receptor Contributes to Feeding Defects in *Caenorhabditis elegans eat-2* Mutants. *Genetics*, 2019. 212(1): p. 231-243. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.119.302053>.
20. Patel, B., et al., Combination drug therapy against OAB normalizes micturition parameters and increases the release of nitric oxide during chemically induced cystitis. *Pharmacol Res Perspect*, 2020. 8(1): p. e00564. <https://dx.doi.org/10.1002/prp2.564>.
21. Bishara, D., et al., The anticholinergic effect on cognition (AEC) scale-Associations with mortality, hospitalisation and cognitive decline following dementia diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020. 35(9): p. 1069-1077. <https://dx.doi.org/10.1002/gps.5330>.
22. Bishara, D., et al., Safe prescribing in cognitively vulnerable patients: the use of the anticholinergic effect on cognition (AEC) tool in older adult mental health services. *BJPsych Bull*, 2019: p. 26-30. <https://dx.doi.org/10.1192/bjb.2019.43>.

23. Moran, S.P., J. Maksymetz, and P.J. Conn, Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors for the Treatment of Psychiatric and Neurological Disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2019. 40(12): p. 1006-1020.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2019.10.007>.
24. Myslivecek, J., V. Farar, and P. Valuskova, M(4) muscarinic receptors and locomotor activity regulation. *Physiol Res*, 2017. 66(Suppl 4): p. S443-S455.
<https://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933796>.
25. Gomeza, J., et al., Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(4): p. 1692-7. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.4.1692>.
26. Levey, A.I., et al., Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in rat hippocampus and regulation by cholinergic innervation. *J Neurosci*, 1995. 15(5 Pt 2): p. 4077-92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-04077.1995>
27. Levey, A.I., et al., Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci*, 1991. 11(10): p. 3218-26. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-10-03218.1991>
28. Felder, C.C., et al., Elucidating the role of muscarinic receptors in psychosis. *Life Sci*, 2001. 68(22-23): p. 2605-13. [https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01059-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01059-1).
29. Li, M., et al., Distribution of m2 muscarinic receptors in rat brain using antisera selective for m2 receptors. *Mol Pharmacol*, 1991. 40(1): p. 28-35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1857338>.
30. Stengel, P.W., et al., M(2) and M(4) receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000. 292(3): p. 877-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688600>.
31. Duttaroy, A., et al., Evaluation of muscarinic agonist-induced analgesia in muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Mol Pharmacol*, 2002. 62(5): p. 1084-93. <https://dx.doi.org/10.1124/mol.62.5.1084>.
32. Poulin, B., et al., The M3-muscarinic receptor regulates learning and memory in a receptor phosphorylation/arrestin-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(20): p. 9440-5. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0914801107>.
33. Švihovec J, a kolektiv. *Farmakologie*. Praha: Grada. 2018. ISBN 978-80-271-2150-2
34. Weiner, D.M., A.I. Levey, and M.R. Brann, Expression of muscarinic acetylcholine and dopamine receptor mRNAs in rat basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(18): p. 7050-4. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.18.7050>.

35. English, J.D. and J.D. Sweatt, A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem*, 1997. 272(31): p. 19103-6. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.31.19103>.
36. Hamilton, S.E. and N.M. Nathanson, The M1 receptor is required for muscarinic activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase in murine cerebral cortical neurons. *J Biol Chem*, 2001. 276(19): p. 15850-3. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M011563200>.
37. Aubert, I., et al., Characterization and autoradiographic distribution of [3H]AF-DX 384 binding to putative muscarinic M2 receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol*, 1992. 217(2-3): p. 173-84. [https://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90843-s](https://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(92)90843-s).
38. Cannon, D.M., et al., Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(7): p. 741-7. <https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.741>.
39. Levey, A.I., et al., Localization of muscarinic m3 receptor protein and M3 receptor binding in rat brain. *Neuroscience*, 1994. 63(1): p. 207-21. [https://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90017-5](https://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90017-5).
40. Yamada, M., et al., Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature*, 2001. 410(6825): p. 207-12. <https://dx.doi.org/10.1038/35065604>.
41. Tayebati, S.K., et al., Localization of the m5 muscarinic cholinergic receptor in rat circle of Willis and pial arteries. *Neuroscience*, 2003. 122(1): p. 205-11. [https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00513-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00513-x).
42. Vilaro, M.T., J.M. Palacios, and G. Mengod, Localization of m5 muscarinic receptor mRNA in rat brain examined by in situ hybridization histochemistry. *Neurosci Lett*, 1990. 114(2): p. 154-9. [https://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90064-g](https://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(90)90064-g).
43. Aubert, I., et al., Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurochem*, 1992. 58(2): p. 529-41. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09752.x>.
44. Flynn, D.D., et al., Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 1995. 64(4): p. 1888-91. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64041888.x>.
45. Koshimizu, H., L.M. Leiter, and T. Miyakawa, M4 muscarinic receptor knockout mice display abnormal social behavior and decreased prepulse inhibition. *Mol Brain*, 2012. 5: p. 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-6606-5-10>.

46. Matoušková L. Farmakologické hodnocení potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Katedra farmakologie a toxikologie. [cit. 2021-05-10] Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/105439/150044631.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
47. Collamati, A., et al., Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*, 2016. 28(1): p. 25-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-015-0359-7>.
48. Higgins, C.B., S.F. Vatner, and E. Braunwald, Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol Rev*, 1973. 25(1): p. 119-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4348231>.
49. Abramochkin, D.V., et al., Functional M3 cholinoreceptors are present in pacemaker and working myocardium of murine heart. *Pflugers Arch*, 2012. 463(4): p. 523-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00424-012-1075-1>.
50. Dobrzynski, H., et al., Distribution of the muscarinic K⁺ channel proteins Kir3.1 and Kir3.4 in the ventricle, atrium, and sinoatrial node of heart. *J Histochem Cytochem*, 2001. 49(10): p. 1221-34. <https://dx.doi.org/10.1177/002215540104901004>.
51. Krejci, A. and S. Tucek, Quantitation of mRNAs for M(1) to M(5) subtypes of muscarinic receptors in rat heart and brain cortex. *Mol Pharmacol*, 2002. 61(6): p. 1267-72. <https://dx.doi.org/10.1124/mol.61.6.1267>.
52. Myslivecek, J., et al., The detection of the non-M2 muscarinic receptor subtype in the rat heart atria and ventricles. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2008. 378(1): p. 103-16. <https://dx.doi.org/10.1007/s00210-008-0285-8>.
53. Perez, C.C., et al., Kinetic and molecular evidences that human cardiac muscle express non-M2 muscarinic receptor subtypes that are able to interact themselves. *Pharmacol Res*, 2006. 54(5): p. 345-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2006.07.001>.
54. Hardouin, S.N., et al., Altered cardiovascular responses in mice lacking the M(1) muscarinic acetylcholine receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 301(1): p. 129-37. <https://dx.doi.org/10.1124/jpet.301.1.129>.
55. Brodde, O.E., et al., Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol*, 2001. 96(6): p. 528-38. <https://dx.doi.org/10.1007/s003950170003>.
56. Dhein, S., C.J. van Koppen, and O.E. Brodde, Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol Res*, 2001. 44(3): p. 161-82. <https://dx.doi.org/10.1006/phrs.2001.0835>.

57. Sasaki, S. and S. Motomura, Comparison of anti-M2-muscarinic effect of AF-DX 116 on atrioventricular nodal conduction with those of pirenzepine and atropine as anti-bradycardic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999. 33(6): p. 912-21. <https://dx.doi.org/10.1097/00005344-199906000-00012>.
58. Harvey, R.D. and A.E. Belevych, Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br J Pharmacol*, 2003. 139(6): p. 1074-84. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0705338>.
59. Harvey, R.D., Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(208): p. 299-316. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9_13.
60. van der Velden, V.H. and A.R. Hulsmann, Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*, 1999. 6(3): p. 145-59. <https://dx.doi.org/10.1159/000026376>.
61. Hira, H.S. and D.D. Kulpati, Autonomic innervation of human airways: its clinical significance. *J Assoc Physicians India*, 1988. 36(3): p. 216-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3053616>.
62. D'Agostino, G., et al., Prejunctional muscarinic inhibitory control of acetylcholine release in the human isolated detrusor: involvement of the M4 receptor subtype. *Br J Pharmacol*, 2000. 129(3): p. 493-500. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0703080>.
63. Pieper, M.P., The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways. *Life Sci*, 2012. 91(21-22): p. 1113-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.030>.
64. Ehlert, F.J., Pharmacological analysis of the contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in smooth muscle. *Recept Channels*, 2003. 9(4): p. 261-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893538>.
65. Orii, R., et al., M(3)muscarinic receptors mediate acetylcholine-induced pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Biosci Trends*, 2010. 4(5): p. 260-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068480>.
66. Ekström J, Khosravani N, Castagnola M, Messana I. Saliva and the Control of Its Secretion https://link.springer.com/chapter/10.1007/174_2017_143
67. Peyter, A.C., et al., Muscarinic receptor M1 and phosphodiesterase 1 are key determinants in pulmonary vascular dysfunction following perinatal hypoxia in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008. 295(1): p. L201-13. <https://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00264.2007>.
68. Ehlert, F.J., Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle. *Life Sci*, 2003. 74(2-3): p. 355-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.023>.

69. Hirshman, C.A., B. Lande, and T.L. Croxton, Role of M2 muscarinic receptors in airway smooth muscle contraction. *Life Sci*, 1999. 64(6-7): p. 443-8.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00586-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00586-4).
70. Schramm, C.M., N.C. Arjona, and M.M. Grunstein, Role of muscarinic M2 receptors in regulating beta-adrenergic responsiveness in maturing rabbit airway smooth muscle. *Am J Physiol*, 1995. 269(6 Pt 1): p. L783-90.
<https://dx.doi.org/10.1152/ajplung.1995.269.6.L783>.
71. Aas, P. and J. Maclagan, Evidence for prejunctional M2 muscarinic receptors in pulmonary cholinergic nerves in the rat. *Br J Pharmacol*, 1990. 101(1): p. 73-6.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12091.x>
72. D'Agostino, G., et al., M4 muscarinic autoreceptor-mediated inhibition of -3H-acetylcholine release in the rat isolated urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997. 283(2): p. 750-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353395>.
73. Zaagsma, J., A.F. Roffel, and H. Meurs, Muscarinic control of airway function. *Life Sci*, 1997. 60(13-14): p. 1061-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00048-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00048-9).
74. Coulson, F.R. and A.D. Fryer, Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther*, 2003. 98(1): p. 59-69. [https://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(03\)00004-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(03)00004-4).
75. Hahn, B., et al., Patient-Reported Burden of Illness in a Prevalent COPD Population Treated with Long-Acting Muscarinic Antagonist Monotherapy: A Claims-Linked Patient Survey Study. *Pulm Ther*, 2019. 5(1): p. 69-80.
<https://dx.doi.org/10.1007/s41030-019-0091-0>.
76. Giglio, D. and G. Tobin, Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology*, 2009. 83(5): p. 259-69. <https://dx.doi.org/10.1159/000209255>.
77. Mansfield, K.J., et al., Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharmacol*, 2005. 144(8): p. 1089-99.
<https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706147>.
78. Tobin, G. and C. Sjogren, In vivo and in vitro effects of muscarinic receptor antagonists on contractions and release of [3H]acetylcholine in the rabbit urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 1995. 281(1): p. 1-8. [https://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00221-6](https://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(95)00221-6).
79. Zarghooni, S., et al., Expression of muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors in the mouse urothelium. *Life Sci*, 2007. 80(24-25): p. 2308-13.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.01.046>.
80. Birder, L.A., More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005. 289(3): p. F489-95.
<https://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00467.2004>.

81. Birder, L.A., Urinary bladder urothelium: molecular sensors of chemical/thermal/mechanical stimuli. *Vascul Pharmacol*, 2006. 45(4): p. 221-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2005.08.027>.
82. Buckner, S.A., et al., Spontaneous phasic activity of the pig urinary bladder smooth muscle: characteristics and sensitivity to potassium channel modulators. *Br J Pharmacol*, 2002. 135(3): p. 639-48. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704499>.
83. Giglio, D., et al., Altered muscarinic receptor subtype expression and functional responses in cyclophosphamide induced cystitis in rats. *Auton Neurosci*, 2005. 122(1-2): p. 9-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2005.07.005>.
84. Sun, Y., et al., Augmented stretch activated adenosine triphosphate release from bladder uroepithelial cells in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2001. 166(5): p. 1951-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586266>.
85. Andersson, M., et al., Muscarinic receptor subtypes involved in urothelium-derived relaxatory effects in the inflamed rat urinary bladder. *Auton Neurosci*, 2012. 170(1-2): p. 5-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2012.06.004>.
86. Andersson, M.C., G. Tobin, and D. Giglio, Cholinergic nitric oxide release from the urinary bladder mucosa in cyclophosphamide-induced cystitis of the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*, 2008. 153(7): p. 1438-44. <https://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.6>.
87. Nandigama, R., et al., Muscarinic acetylcholine receptor subtypes expressed by mouse bladder afferent neurons. *Neuroscience*, 2010. 168(3): p. 842-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.012>.
88. Kim, Y., et al., Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladder-afferent pathways. *Urology*, 2005. 65(2): p. 238-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.11.021>.
89. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G, Raton B. *Textbook of the Neurogenic Bladder*. FL: CRC Press. 2015. ISBN: 9781482215540 <https://doi.org/10.5213/inj.2015.19.4.295>
90. Baum BJ, Wellner RB. Receptors in salivary glands. In: *Neuronal Mechanisms of Salivary Secretion*. Garrett JR, Ekstrom J, Anderson LC., Eds. Karger: Basel. 1999 <http://dx.doi.org/10.1159/000061125>
91. Gautam, D., et al., Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol*, 2004. 66(2): p. 260-7. <https://dx.doi.org/10.1124/mol.66.2.260>.
92. Tobin, G., et al., Distribution and function of muscarinic receptor subtypes in the ovine submandibular gland. *J Appl Physiol* (1985), 2006. 100(4): p. 1215-23. <https://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00779.2005>.

93. Tobin, G., Presynaptic muscarinic M1 and M2 receptor modulation of auriculotemporal nerve transmission in the rat. *J Auton Nerv Syst*, 1998. 72(1): p. 61-71. [https://dx.doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00088-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00088-5).
94. Tobin, G., Presynaptic muscarinic receptor mechanisms and submandibular responses to stimulation of the parasympathetic innervation in bursts in rats. *Auton Neurosci*, 2002. 99(2): p. 111-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s1566-0702\(02\)00094-2](https://dx.doi.org/10.1016/s1566-0702(02)00094-2).
95. Ryberg, A.T., et al., Cholinergic submandibular effects and muscarinic receptor expression in blood vessels of the rat. *Arch Oral Biol*, 2008. 53(7): p. 605-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.01.016>.
96. Tobin, G., et al., Atropine-resistant submandibular responses to stimulation of the parasympathetic innervation in the anaesthetized ferret. *J Physiol*, 1991. 437: p. 327-39. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018598>.
97. So, I., et al., Five subtypes of muscarinic receptors are expressed in gastric smooth muscles of guinea pig. *Exp Mol Med*, 2003. 35(1): p. 46-52. <https://dx.doi.org/10.1038/emm.2003.7>.
98. Delvalle, N.M., et al., Cholinergic activation of enteric glia is a physiological mechanism that contributes to the regulation of gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018. 315(4): p. G473-G483. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00155.2018>.
99. Cheadle, G.A., et al., Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014. 15(4): p. 387-93. <https://dx.doi.org/10.1089/sur.2013.103>.
100. Eglén, R.M., Muscarinic receptors and gastrointestinal tract smooth muscle function. *Life Sci*, 2001. 68(22-23): p. 2573-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01054-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01054-2).
101. Bazil MK. Muscarinic Pharmacology: No Need to Memorize. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 1999. [cit. 2021-03-05] Dostupné z: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.494.8535&rep=rep1&type=pdf>
102. Brown JH, Taylor P. „Muscarinic receptor agonists and antagonists“ in Goodman and Gilman’s *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill. New York. 1998:141-160
103. Wiggins SA, Griebeling T. Urinary incontinence. *Landon center on Aging* [cit. 2021-07 30] Dostupné z: <https://web.archive.org/web/20110927135227/http://www2.kumc.edu/coa/Education/AMED900/UrinaryIncon.htm>

104. Mladěnka P. Seminář - VNS: Parasympatikus [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. (13. dubna 2014)
105. Mintzer, J. and A. Burns, Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*, 2000. 93(9): p. 457-62.
<https://dx.doi.org/10.1177/014107680009300903>.
106. Chancellor, M.B., et al., Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*, 2012. 29(4): p. 259-73. <https://dx.doi.org/10.2165/11597530-000000000-00000>.
107. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Medicína pro praxi*. 2014;11(5):226-30. [cit. 2021-04-04] Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2014/05/09.pdf>
108. Suchý D, Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Solen*. 2011;7(3):111-14. [cit. 2021-02-02]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/lek-201103-0005_Prispevek_k_problematice_geriatricke_farmakoterapie.php
109. Ebyl V, Černá P. *Základy geriatrické farmakologie*. 1. vydání. Praha: Karolinum. 2008. ISBN: 978-80-246-1438-0
110. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* 2002;12(6):434- 40 [cit. 2021-02-02]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2002/6-2002/Specificke-rysy-geriatricke-farmakoterapie-z-pohledu-farmakokinetickych-afarmakodynamickych-zmen-ve-stari/e-9k-9w-gc.magarticle.aspx>
111. Grundmann M. Problémy s podáváním léků ve stáří. I. Farmakokinetika ve stáří. *Interní medicína pro praxi*, 2001;3(1):30-2. [cit. 2021-07-28] Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2001/01/09.pdf>
112. Topinková E, Neuwirth J. *Geriatricie pro praktického lékaře*. Praha: Grada Avicenum. 1995. ISBN 8071690996
113. Topinková E. Psychiatrická nemocnost ve stáří a léčba psychofarmaky. *Forum Medicinæ* 2000;2:10-7
114. Carnahan, R.M., et al., The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*, 2006. 46(12): p. 1481-6.
<https://dx.doi.org/10.1177/0091270006292126>.
115. Chew, M.L., et al., Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(7): p. 1333-41.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x>.

116. Ancelin, M.L., et al., Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2006. 332(7539): p. 455-9. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>.
117. Han, L., J.V. Agostini, and H.G. Allore, Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(12): p. 2203-10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x>.
118. Rudolph, J.L., et al., The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*, 2008. 168(5): p. 508-13. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>.
119. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-20. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
120. Ehrt, U., et al., Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(2): p. 160-5. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.186239>.
121. Sittironarit, G., et al., Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011. 31(3): p. 173-8. <https://dx.doi.org/10.1159/000325171>.
122. Klammer, T.T., et al., A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure Scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017. 120(6): p. 582-590. <https://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12699>.
123. Briet, J., et al., The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie*, 2017. 72(4): p. 427-437. <https://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.010>.
124. Onder, G., et al., Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(5-6): p. 453-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-005-0928-3>.
125. Steinman, M.A., et al., Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*, 2006. 54(10): p. 1516-23. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00889.x>.
126. Kolanowski, A., et al., A preliminary study of anticholinergic burden and relationship to a quality of life indicator, engagement in activities, in nursing home residents with dementia. *J Am Med Dir Assoc*, 2009. 10(4): p. 252-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2008.11.005>.

127. Garcia-Gollarte, F., et al., Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *J Am Med Dir Assoc*, 2012. 13(1): p. 83 e9-15.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2011.02.009>.
128. Mulsant, B.H., et al., Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(2): p. 198-203. <https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.198>.
129. Haasum, Y., J. Fastbom, and K. Johnell, Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother*, 2012. 46(3): p. 339-46. <https://dx.doi.org/10.1345/aph.1Q597>.
130. Tamura, B.K., et al., Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med*, 2012. 28(2): p. 217-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.005>.
131. Wawruch, M., et al., The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012. 21(2): p. 170-6. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.2169>.
132. Agar, M., et al., Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliat Med*, 2009. 23(3): p. 257-65. <https://dx.doi.org/10.1177/0269216309102528>.
133. West, T., et al., Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2013. 53(5): p. 496-504.
<https://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2013.12138>.
134. Fadare, J.O., et al., Anti-Cholinergic Drug Burden Among Ambulatory Elderly Patients in a Nigerian Tertiary Healthcare Facility. *Front Pharmacol*, 2021. 12: p. 580152. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.580152>
135. Carone, L., et al., Furosemide. *J Pain Symptom Manage*, 2016. 52(1): p. 144-50.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004>.
136. Sica, D.A., et al., Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011. 13(9): p. 639-43. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>.
137. Caparrotta, T.M., et al., Prescribing Paradigm Shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology-Led Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Disease to Assess Eligibility for Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists as First-Line Monotherapy (or Add-on to Metformin Monotherapy) in Type 2 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care*, 2020. 43(9): p. 2034-2041.
<https://dx.doi.org/10.2337/dc20-0120>.
138. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L, a kolektiv. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 1. vydání. Praha: Grada. 2017. ISBN 978-80-247-4713-2
139. Lincová D, Hassan F, a kolektiv. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha: Galén. 2007. ISBN 978-80-7262-373-0

140. Kersten, H. and T.B. Wyller, Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014. 114(2): p. 151-9.
<https://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12140>.
141. Hilmer, S.N., et al., A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*, 2007. 167(8): p. 781-7.
<https://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.8.781>.
142. Boustani, M., et al., Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *J Hosp Med*, 2010. 5(2): p. 69-75.
<https://dx.doi.org/10.1002/jhm.589>.
143. Prokeš M, Suchopár J. Anticholinergní léčiva a kumulace jejich nežádoucích účinků u seniorů. *Medicína pro praxi*. 2020;17(3):182-9. [cit. 2021-06-20]
Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2020/03/08.pdf>

8 SEZNAM GRAFŮ

- Graf 1: Věkové složení geriatrických pacientů (v absolutních počtech) ve sledovaných typech zdravotní péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 (str. 41)
- Graf 2: Věkové složení geriatrických pacientů (v procentech) ve sledovaných typech zdravotní péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 (str. 42)
- Graf 3: Zastoupení geriatrických pacientů dle pohlaví (v absolutních počtech) v jednotlivých typech péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 (str. 43)
- Graf 4: Zastoupení geriatrických pacientů dle pohlaví (v procentech) v jednotlivých typech péče v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 (str. 43)
- Graf 5: Zastoupení pacientů ve sledovaném souboru (jednotlivé typy péče, celkový soubor) dle počtu onemocnění (v absolutních počtech) (str. 44)
- Graf 6: Zastoupení pacientů ve sledovaném souboru (jednotlivé typy péče, celkový soubor) dle prevalence morbidit (v procentech) (str. 45)
- Graf 7: Výskyt (v absolutních počtech) onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru (str. 46)
- Graf 8: Prevalence onemocnění zvyšujících riziko komplikací při podávání anticholinergních léčiv ve sledovaném souboru (str. 46)
- Graf 9: Zastoupení geriatrických pacientů (v absolutních počtech) dle počtu užívaných léčiv v jednotlivých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru (str. 47)
- Graf 10: Zastoupení geriatrických pacientů (v procentech) dle počtu užívaných léčiv v jednotlivých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru (str. 48)
- Graf 11: Absolutní počet seniorů užívajících 1, 2 a 3 a více anticholinergních léčiv v různých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru (str. 49)
- Graf 12: Prevalence seniorů užívajících 1, 2 a 3 a více anticholinergních léčiv v různých typech zdravotní péče ve sledovaném souboru (str. 49)
- Graf 13: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v akutní péči (str. 50)
- Graf 14: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v akutní péči (str. 51)
- Graf 15: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v ambulantní péči (str. 52)

- Graf 16: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v ambulantní péči (str. 53)
- Graf 17: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v lékárenské péči (str. 54)
- Graf 18: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v lékárenské péči (str. 56)
- Graf 19: Zastoupení 10 nejčastěji předepisovaných anticholinergních léčiv (v absolutních počtech) u seniorů zúčastněných v celkovém souboru (str. 57)
- Graf 20: Nejčastěji předepisované kombinace léčiv s anticholinergní aktivitou (v absolutních počtech) v souboru pacientů zúčastněných v celkovém souboru (str. 58)
- Graf 21: Počet geriatrických pacientů (v absolutních počtech) užívají kombinace anticholinergních léčiv s různou celkovou anticholinergní aktivitou v jednotlivých typech péče ve sledovaném souboru (str. 60)
- Graf 22: Prevalence pacientů užívající kombinace anticholinergních léčiv s různou celkovou anticholinergní aktivitou v jednotlivých typech péče ve sledovaném souboru (str. 60)