

Vb. Souhrn

Stárnoucí populace celosvětově rychle narůstá. V této věkové skupině je také zaznamenáván vysoký výskyt chronických a degenerativních onemocnění, často provázejících seniorský věk. I vývoj nových léků, rostoucí evidence o jejich přínosu u starých pacientů a agresivnější marketingové strategie přispívají ke stále zvyšujícímu se počtu léků předepisovaných starým nemocným, zejména v rozvinutých zemích. Kliničtí pracovníci tak tráví více času úpravou farmakoterapeutických postupů u geriatrických pacientů a dostatečné znalosti racionálního a bezpečného užití léků ve stáří se stávají důležitou součástí každodenní klinické praxe. Více pozornosti by proto mělo být věnováno výcviku lékařů a farmaceutů v geriatrické farmakologii, farmakoepidemiologii a v lékových chybách, a to na pregraduální i postgraduální úrovni.

Dle Iniciativy Spojených národů (1999) by všechny národy měly připravit své zdravotní, sociální a ekonomické systémy na demografické stárnutí populací. Jednou z hlavních preventivních strategií je také zajištění účinné, bezpečné a nákladově-efektivní léčby, která může přispět k lepší kvalitě života starších občanů. Výzkumná data poukazují na nárůst preskripčních chyb u starých nemocných a na nutnost přijmout účinná opatření v této oblasti s cílem předcházet závažným a ekonomicky nákladným důsledkům takové praxe. Studie dostupné ze Spojených Států a Kanady dokumentují, že nevhodné předepisování léků má významný dopad na zdraví seniorské populace a na národní ekonomiku, a nepřímé náklady na léky vysoce převyšují náklady přímé. Prosté omezení počtu užívaných léků a snížení přímých nákladů na farmakoterapii se nezdají být účinnou cestou, jak omezit budoucí ekonomickou zátěž systému, a komplexnější strategie by měly být zavedeny. Hlavní zájem v lékové oblasti by měl být věnován racionální a nákladově-efektivní léčbě. Bohužel nedostatek národních farmakoekonomických studií posuzujících celkové náklady na farmakoterapii (v celé populaci, zejména však v populaci seniorů) přispívá k podcenění tohoto problému v řadě evropských zemí.

Ve snaze zdůraznit potřebu specifických geriatrických znalostí pro lékaře i farmaceuty, zaměřili jsme naši práci na popis hlavních rozdílů mezi geriatrickou preskripcí a preskripcí léků ve středním věku. Práce uceleně shrnuje hlavní farmakologické změny provázející stárnutí a jejich dopad na terapeutickou hodnotu některých léčiv. Hlavní pozornost byla věnována konceptu „léčiv potenciálně nevhodných ve stáří“, který na rozdíl od situace ve Spojených státech a v Kanadě je v řadě evropských zemí stále neznámý nebo nedostatečně akceptovaný. V České republice naše práce představuje první práci poskytující ucelené a detailní informace o tomto konceptu. Předtím, než jsme začali propagovat tuto oblast, byla expertní kritéria v našich podmínkách neznámá a dosud nejsou dostatečně respektována předepisujícími lékaři, farmaceuty a ostatními zdravotnickými pracovníky.

Také experimentální část disertační práce přináší důležité výsledky. Představuje první srovnávací studii užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v několika evropských zemích. Tato studie varuje před rozdílnými přístupy v Evropě při užití potenciálně nevhodných léčiv a patří k důležitým rozhodovacím nástrojům evropské lékové politiky.

Autorka disertační práce a její školitelé prosazují tuto oblast doma i v zahraničí od roku 2001. Během pěti let postgraduálních studií byly práce první autorky zaměřené na téma léčiv potenciálně nevhodných ve stáří prezentovány na 8 mezinárodních a evropských konferencích, 6-ti národních konferencích a 3 výzkumných setkáních v zahraničí. Odborné články s tímto zaměřením byly publikovány v 11 národních časopisech a 2 zahraničních impaktovaných časopisech (JAMA, impakt faktor (IF)= 21,455 a Eur J Clin Pharmacol, IF= 2,083). Disertační práce je připravena k publikaci jako edukační materiál pro pregraduální a postgraduální výuku lékařů a farmaceutů v racionální geriatrické preskripci.

Disertační práce byla rozdělena do 3 částí:

I/ První část uceleně popisuje hlavní fyziologické a patologické změny provázející stárnutí a jejich dopad na farmakologické vlastnosti, účinnost a bezpečnost některých léčiv

II/ Druhá část byla věnována specifickým kritériím léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, tj. léčiv, jimž je lepší se vyvarovat ve vyšší věku vzhledem k předpokládané neúčinnosti nebo častým nežádoucím příhodám u starých nemocných. Bezpečnější alternativy by měly být upřednostňovány, jsou-li dostupné, zejména u vysoce rizikových seniorů

III/ Třetí, experimentální část práce, hodnotí užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u seniorů domácí péče v metropolitních oblastech 8 evropských zemí. Jsou zde popsány prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv v jednotlivých zemích, odlišné přístupy a prediktivní faktory související s touto preskripcí. Tato originální práce byla publikována v časopise JAMA (Časopis americké medicínské společnosti) v březnu roku 2005.

Hlavní závěry vztahující se k jednotlivým kapitolám

Kapitola 1.- Věkem podmíněné farmakologické změny

Tato kapitola shrnuje hlavní fyziologické a patologické změny provázející stárnutí, které mohou významně ovlivňovat farmakologické vlastnosti, tolerabilitu a bezpečnost některých léčiv. Je důležité zde zdůraznit, že věkem podmíněné změny souvisí více s biologickým než chronologickým věkem a inter-/intraindividuální rozdíly v procesu stárnutí spolu s rozdílnými patologiemi u starých jedinců přispívají ke značné heterogenitě mezi geriatrickými pacienty. Tato heterogenita neumožňuje jednoduchá preskripční rozhodnutí.

Některé věkem podmíněné změny se vyskytují s vyšší pravděpodobností a měly by být respektovány v průběhu rutinního preskripčního procesu- např. farmakodynamická citlivost k vysoce anticholinergním a sedativním léčivům, mírné snížení renálních funkcí (přítomné téměř u každého druhého seniora), změny v distribuci léčiv, pokles jaterní eliminace při prvním průchodu játry, apod. Jiné změny mohou doprovázet pouze specifická onemocnění nebo specifické klinické podmínky (např. těžké renální selhávání, významná pokles dopaminergní transmise, apod.)

Nejlepší cestou předepisování léků ve stáří je samozřejmě podrobné posouzení lékového režimu a individuální aplikace znalostí geriatrické farmakologie, farmakoepidemiologie a lékových chyb. Avšak těžko můžeme očekávat tak detailní znalosti u primárních předepisujících lékařů, neboť současné medicínské a farmaceutické znalosti jsou příliš rozsáhlé. Pro primární preskripční praxi jsou nezbytná jednodušší, obecná doporučení. Žádné obecné pravidlo však nemůže být „šité na míru“ všem pacientům a lékař musí být obezřetný v podmínkách, kdy tato obecná doporučení neplatí a znamenají pro pacienta významné riziko.

Jedním z obecných, specifických přístupů geriatrické preskripce je i snaha vyvarovat se léčivům s nepředvídatelnou farmakokinetikou, vysokým rizikem toxicity, významně se kumulujícím ve stárnoucím organismu, léčivům působícím časté nežádoucí příhody ve stáří nebo akcelerujícím změny provázející stárnutí (např. pokles kognitivních funkcí u pacientů léčených vysoce anticholinergními léčivy). Většina těchto léků, které představují nebezpečí

především pro seniory, byla v posledních 15 letech identifikována geriatrickými odborníky a jsou známá jako "léčiva potenciálně nevhodná u seniorů".

Kapitola 2.- Expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří

Rozdílné seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byly dosud publikovány: Beersova kritéria z roku 1991, 1997 a 2003, Mc Leodova kritéria z roku 1997 a Zhanova kritéria z roku 2001. Kritéria byla nejprve vytvořena pro specifické podmínky amerického a kanadského trhu s využitím v té době recentních evidencí geriatrických studií. Hlavním důvodem, proč tato kritéria byla vytvořena, byla klesající opatrnost předepisujících lékařů při indikaci léčiv s vysokým potenciálem rizika pro staré pacienty a jejich rutinní či zcela zbytečné předepisování. Předchozí studie prokázaly, že více jak polovina předvídatelných lékových chyb vzniká již při procesu preskripce a limitované užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří minimalizuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod.

Je však nezbytné zdůraznit, že nevhodnost těchto léčiv je relativní ne absolutní a za určitých podmínek může být i potenciálně nevhodné léčivo velmi přínosné pro daného pacienta. Termín "potenciálně nevhodná léčiva" tedy zdůrazňuje skutečnost, že užití těchto léčiv je spojeno s vyšší pravděpodobností nežádoucích příhod u starých pacientů než u pacientů středního věku nebo u seniorů léčených bezpečnějšími alternativami. Jelikož i malá změna klinických podmínek (např. akutní medicínský problém, dehydratace, malnutrice nebo nově předepsané léčivo) může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků u uživatelů potenciálně nevhodných léčiv, rozhodnutí neužít bezpečnější postupy by mělo být vždy medicínsky zdůvodněno a měl by být zaveden pečlivý, pravidelný monitoring nežádoucích účinků.

Expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byla vytvořena s pomocí statistické Delfi- metody na základě konsensu specialistů různých oborů geriatrické medicíny a farmacie. Ačkoliv chybí ucelené evidence tom, že implementace těchto kritérií vždy vede k lepším výsledkům (pravděpodobně i proto, že individuální léčba je nadřazená obecným pravidlům), tato skutečnost nezpochybňuje klinické výhody takového přístupu.

Kapitola 3.- Užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u seniorů domácí péče v Evropě

Výsledky naší analýzy přinesly první srovnávací údaje o užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří na větším souboru seniorů domácí péče v Evropě (2 707 seniorů pocházejících z metropolitních oblastí 8 evropských zemí: Prahy- České republiky, Kodaně- Dánska, Helsinek-Finska, Reykjavíku-Islandu, Milano/Monzy- Itálie, Rotterdamu- Nizozemí, Osla- Norska a Maidstonu/Ashfordu- Velké Británie). Jelikož v evropských podmínkách nebyla dosud vytvořena žádná kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, užili jsme v naší studii všechna dosud publikovaná zahraniční kritéria, abychom získali co nejucelenější hodnocení tohoto problému v Evropě.

Předchozí studie z USA prokázaly (s užitím Beersovy metodologie z roku 1997), že 21% ambulantních seniorů v roce 2001 a 23% seniorů v péči Medicare v roce 2003 užívalo alespoň jedno potenciálně nevhodné léčivo. V našem souboru jsme získali podobné výsledky (19.8%) při užití všech publikovaných kritérií, avšak signifikantně nižší prevalenci (10.4%) s využitím shodného přístupu (Beersových kritérií z roku 1997), v souladu s výsledky menších národních studií ze severní Evropy a z Itálie. Významný rozdíl byl popsán mezi Českou republikou (jedinou východoevropskou zemí v našem souboru), kde bylo identifikováno 41% uživatelů potenciálně nevhodných léčiv, a západní Evropou (15.8%). Důležité rozdíly byly zdokumentovány také mezi západoevropskými zeměmi, kde se prevalence užití nevhodných léčiv pohybovala od 5.8% v Dánsku do 26.5% v Itálii.

Výsledky naší studie odhalily několik problematických oblastí týkajících se užití potenciálně nevhodných léčiv v Evropě, které by měly být dále studovány:

a/ Je třeba vytvořit specifická evropská kritéria potenciálně nevhodných léčiv

Procento potenciálně nevhodných léčiv schválených ke klinickému užití v jednotlivých evropských zemích se významně lišilo- od 31.6% léčiv z celkového seznamu schválených v Norsku k 70.9% v Itálii. Některé účinné látky se srovnatelně nebezpečnými farmakologickými vlastnostmi (např. flunitrazepam) byly často předepisovány v Evropě, ale nebyly známy v USA a Kanadě a nebyly obsaženy ve stávajících kritériích. Specifické seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří by měly být vytvořeny v evropských podmínkách na podkladě předem definovaných národních kritérií. Je nezbytné harmonizovat i odlišné lékové politiky evropských zemí.

b/ Je třeba zavést efektivnější zpětnovazebné strategie v oblasti léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v řadě evropských zemí

Výsledky naší studie potvrzují významný dopad rozdílů v socio-ekonomickém zázemí, regionálních marketingových strategiích a lokálních preskripčních zvycích na prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv. V některých zemích účinná regulační opatření přispěla k nižší prevalenci potenciálně nevhodných léčiv- např. v Dánsku, kde výsledky spotřeb léčiv byly poskytovány předepisujícím lékařům, nebo ve Velké Británii, kde Beersova kritéria byla zahrnuta v preskripčních doporučeních a auditech klinických farmaceutů.

Na druhé straně, vysoká prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv byla zaznamenána v evropských zemích, kde chyběla specifická regulační opatření (Česká republika, Itálie, Finsko). Nejčastěji užívaná potenciálně nevhodná léčiva se významně lišila v jednotlivých zemích, a to nezávisle na prevalenci hlavních chronických onemocnění- např. amiodaron a ticlopidin byly široce předepisovány v Itálii; psychotropní léčiva (amitriptylin, dlouhodobě-působící benzodiazepiny) ve Finsku; pentoxyphyllin, digoxin ve vyšších dávkách a dlouhodobě-působící benzodiazepiny v České republice.

Protože užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří představuje zpravidla levnější cestu geriatrické preskripce (z pohledu přímých nákladů na léky), národní farmakoekonomické studie zohledňující celkové náklady na farmakoterapii by měly být provedeny s cílem prokázat, zda implementace expertních kritérií je nákladově-efektivní v jednotlivých zemích.

c/ Je třeba racionálního přijetí expertních kritérií

V naší studii jsme potvrdili vyšší prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv v zemích, kde expertní kritéria byla neznámá (Česká republika) nebo kritizována a nerespektována (Itálie, Finsko). Podobně při užití nejnovějšího Beersova přístupu z roku 2003 jsme prokázali téměř dvakrát vyšší prevalenci výskytu potenciálně nevhodných léčiv než při užití starších Beersových kritérií z roku 1997. Tento výsledek může signalizovat vyšší opatrnost lékařů k léčivům zahrnutým ve starších, známějších Beersových doporučeních.

V budoucnu je třeba definovat faktory, které ovlivňují rozhodnutí lékařů užití potenciálně nevhodná léčiva. Také rozdíly v preskripčních doporučeních, za jakých podmínek lze indikovat potenciálně nevhodná léčiva, by měly být sjednoceny v rámci Evropy.

d/ Je třeba důsledněji aplikovat strategie risk-managementu u vysoce rizikových starých nemocných

Několik studií z USA potvrdilo, že užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří přispívá u starých pacientů k nežádoucím jevům- např. k častějším polékovým reakcím, ke zhoršení funkčního stavu, k nárůstu poskytované zdravotní a sociální péče a celkových nákladů. Nežádoucí příhody farmakoterapie jsou častější u rizikových starých nemocných (např. s vyšším stupněm nemocnosti, užívajících vysoký počet léků, léčených psychofarmaky, apod.). Všechny tyto charakteristiky byly v naší studii potvrzeny jako faktory významně asociované s užitím potenciálně nevhodných léčiv. Výsledky studie tak upozorňují na skutečnost, že předepisování vysoce rizikovým seniorům je často zatíženo preskripčními chybami a základní preventivní strategie jsou nedostatečně uplatňovány u těchto pacientů.

Jelikož jedním z cílů lékařské péče o seniory v Evropské Unii je zajistit srovnatelnou, bezpečnou a vhodnou farmakologickou léčbu všem nemocným, přístupy lékové politiky a regulační opatření vztahující se k užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří by měly být v budoucnu harmonizovány v členských zemích. Je nezbytné stanovit preskripční limity pro některá nevhodná léčiva, sjednotit klinická doporučení, registrovat bezpečnější alternativy léčiv, apod. Naše studie poukázala na významné rozdíly v užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v Evropě a na možnost zlepšit preskripční zvyklosti v některých zemích. Budoucí úsilí v této oblasti by mělo být věnováno edukačním a risk-management strategiím a farmakoekonomickým a epidemiologickým studiím sledujícím dopad preskripce potenciálně nevhodných léčiv na ekonomiku zdravotnictví.