

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



**DIPLOMOVÁ PRÁCA**  
**Racionalita užitia benzodiazepínov u starších**  
**pacientov**  
**Rationality of benzodiazepine use in older**  
**patients**

**Adriana Magátová**

**Vedúci diplomovej práce:** doc. PharmDr. Daniela Fialová Ph.D

**Vedúci Katedry soc. a klin. farmacie:** doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové, 2021



## **Pod'akovanie**

Chcela by som sa vyjadriť nesmiernu vďaku za pomoc s tvorbou práce a výskumom mojej školiteľke, pani docentke PharmDr. Daniele Fialovej, Phd.. Veľmi si vážim všetok čas a energiu, ktorú mi pri konzultáciách venovala a vedomosti, ktoré mi odovzdala. Tie sú pre mňa najväčším darom. Špeciálne pod'akovanie patrí prof. Dr. María Pilar Modamio Charles a prof. Dr. Eduardovi L. Marino z Farmaceutickej fakulty z Barcelonskej Univerzity a majiteľom lekární, v ktorých sa zber dát uskutočnil. Za perfektnú spoluprácu v oblasti štatistického spracovania dát by som chcela pod'akovať RNDr. Jidre Reissigovej, Phd..V neposlednej rade chcem pod'akovať svojej rodine a priateľom, ktorí ma veľmi podporovali počas štúdia.

*„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z nich som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“*

V Bratislave 5.9.2021

Podpis:

.....

Adriana Magátová

## Abstrakt

Benzodiazepíny sú jedny z najčastejšie predpisovaných potenciálne nevhodných liekov (PIM) u geriatrických pacientov v Európe a sú zodpovedné za časté problémy súvisiace s rizikovou liekovou preskripciou vo vyššom veku (napr. poruchy kognitívnych funkcií, pády, ortostatickú hypotenziu, liekovú závislosť a iné). S rastúcim podielom geriatrickej populácie súčasne rastie dôležitosť prevencie poliekových komplikácií u seniorov. Cieľom tejto štúdie bolo porovnať preskripčné návyky pri užití BZD a pri užití kombinácií liečiv so sedatívnym pôsobením a stanoviť súvislosti ich podávaní s výskytom rizík u geriatrických pacientov v komunitnej lekárenskej praxi v Španielsku (ŠP) a Českej republike (ČR) a v súboroch pacientov vyšetrených v rôznych prostrediach zdravotnej starostlivosti v ČR v projekte EuroAgeism H2020.

**Metodika:** Analyzované údaje boli získané prospektívnym zberom dát u seniorov prebiehajúcim v rámci projektu EuroAgeism (2018-2022). Dáta boli v ČR zbierané v minimálne 3 regionálne odlišných zdravotníckych zariadeniach pre rovnaký typ zdravotnej starostlivosti a v komunitnej lekárenskej starostlivosti v ŠP. Pre účely tejto diplomové práce boli analyzované dáta z ČR (N=1602) - z akútnej (N=589), ambulantnej (N=451) a komunitnej lekárenskej starostlivosti (N=450 pacientov) a dáta zo ŠP z komunitnej lekárenskej starostlivosti (N=260). Vyšetrenie seniorov prebiehalo zaškolenými výskumníkmi pri využití štandardizovaných dotazníkov výskumného projektu EuroAgeism H2020, založených na prospektívnej vyšetrovacej metóde CGA (z angl. Comprehensive Geriatric Assessment, tzv. komplexného geriatrického vyšetrenia). Racionalita predpisovania benzodiazepínov bola analyzovaná podľa explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv v starobe (revidovaných Beersových kritérií z roku 2019 a podľa EU (7) -PIM listu so zameraním na dávkovanie a dĺžku užívania liečiv (bez zohľadnenia diagnóz i pri zohľadnení špecifických indikácií). Pre pilotný popis hlavných charakteristík sme použili metódy deskriptívnej štatistiky pomocou softvéru R (verzia 4.0.3). Rozdiely v počte kategorizovaných premenných (napr. počet liečiv) medzi typmi starostlivostí v ČR a medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a v ŠP boli vyhodnotené chí-kvadrát testom (pokiaľ všetky očakávané početnosti boli  $>5$ ) alebo Fisherovým exaktným testom (pokiaľ aspoň jedna očakávaná početnosť bola  $\leq 5$ ). Asociácia medzi počtom predpísaných sedatívnych liečiv a sedatívnym potenciálom liekového režimu bola hodnotená pomocou Kendallovho korelačného koeficientu. Analýza kategorizovaných premenných bola adjustovaná Cochran-Mantel Haenszelovým testom na základné zavádzajúce faktory (vek a pohlavie). Rozdiely medzi sledovanými súbormi boli považované za štatisticky významné pokiaľ  $p < 0.05$ .

**Výsledky:** V akútnej a ambulantnej starostlivosti v ČR bolo 56.5 % a 78.9 % žien, priemerný vek v sledovanom súbore bol 79.07 rokov  $\pm$  8.11 rokov (SD) a 82.77 rokov

+/- 8.53 rokov (SD). V ŠP a ČR v komunitní lékařské starostlivosti bolo zastúpených 62.4 % a 64.6 % žien a priemerný vek bol 71.74 let +/- 6.25 let (SD), a 76.61 let +/- 7.15 let (SD). Polyfarmakoterapia a excesívna polyfarmakoterapia boli dokumentované v ČR: 1) v akútnej starostlivosti u 45.7 % a 47.4 % seniorov; 2) v ambulantnej starostlivosti u 54.7 % a 22.6 % nemocných a 3) v komunitnej lekárenskej praxi u 24.9 % a 3.8 % seniorov (p <0.001). V komunitnej lekárenskej praxi v ŠP sa jednalo o prevalenciu 41.2 % a 13.1 % (rozdiely medzi komunitnou starostlivosťou v ČR a ŠP boli štatisticky významné, p <0.001). V ŠP sa zistila mimoriadne vysoká prevalencia užívania BZD (35.4 % seniorov užívalo najmenej 1 BZD) v porovnaní s 2.4 % v komunitnej lekárenskej praxi v ČR (p <0.001). V ČR je jednalo o 16.7 % pacientov v ambulantnej a 18 % pacientov v akútnej starostlivosti. 3 najčastejšie predpisované BZD boli v ŠP: lorazepam (16.5 %), lormetazepam (6.5 %) a alprazolam (4.6 %); v celkovom súbore v ČR: alprazolam (4.1 %), oxazepam (3.6 %) a bromazepam (3.1 %). Najčastejšia potenciálne nevhodná preskripcia BZD sa v ČR orientovala hlavne na podávanie dlhodobo pôsobiacich BZD v indikácií insomnie (9.6 % pacientov v ambulantnej starostlivosti). V ŠP lekárenskej starostlivosti sa jednalo o 31.2 % pacientov a boli zaznamenané aj prekročenia maximálnych odporúčaných denných dávok (napr. u lormetazepamu - 6.5 % pacientov). V ŠP sa zistila mimoriadne vysoká celková prevalencia použitia sedatívnych liečiv (41.5 %, p <0.001) v porovnaní s lekárenskou praxou v ČR (8.2 %). Sedatívne liečivá boli v ČR najviac užívané v akútnej starostlivosti (54.7 % pacientov). Medzi najčastejšie predpisované kombinácie sedatívnych liečiv v ČR patrili: alprazolam a citalopram – 5.7 % (sedatívny potenciál 3, tj. silný), v ŠP lekárenskej starostlivosti diazepam a citalopram – 12 % (sedatívny potenciál- 4, tj. veľmi silný). Výsledky asociačnej analýzy preukázali významnú koreláciu medzi vyšším počtom sedatívnych liečiv i vyšším sedatívnym potenciálom liekového režimu a výskytom negatívnych symptómov a komplikácií sedatívnej liečby (Kendall's rank correlation tau= 0.9342443, p <0.001).

**Záver:** Zistili sme významné rozdiely v užívaní BZD (pri voľbe účinných látok, dĺžke terapie a liekových kombináciách) a všetkých sedatívnych liečiv u geriatrických pacientov v komunitných lekárnach v ŠP a ČR (s vyššou prevalenciou v ŠP). Súčasne existovali v týchto charakteristikách významné rozdiely tiež medzi rôznymi segmentmi zdravotnej starostlivosti v ČR. Výsledky testov asociácie ukázali jasnú koreláciu medzi počtom sedatívnych liečiv, ich aktivitou a častejším výskytom negatívnych symptómov a komplikácií sedatívnej liečby u geriatrických pacientov. Ako na regulačnej úrovni, tak v klinickej praxi by mali byť prijaté opatrenia, ktoré budú lepšie zaisťovať bezpečnosť farmakoterapie v starobe pri užití BZD a sedatívnych liečiv. Tieto opatrenia by mali byť podľa našich výsledkov cielené v ČR na oblasť akútnej starostlivosti a implementované v španielskej klinickej praxi.

**Kľúčové slová:** racionalita geriatrickej farmakoterapie, nevhodné predpisovanie liečiv, benzodiazepíny, sedatívne liečivá, liekové komplikácie, seniori



**Podpora:** Táto práca bola podporená Európskou Úniou v projekte EuroAgeism H2020, ktorý bol financovaný z európskeho výskumného a inovačného programu Horizont 2020 na podklade grantovej dohody grantu Marie Skłodowske-Curie č. 764632. Bola podporená aj ďalšími projektami výskumnej skupiny “Starnutie, polyfarmakoterapia a zmeny v terapeutickej hodnote liečiv v starobe” vedeckého programu PROGRESS Q42- KSKF2 (vedúca doc. D. Fialová), ku ktorým patrí predaplikačný výskum zameraný na inovatívne liečivá a inovatívne liečebné technológie pod názvom InoMed, spolufinancovaný Európskou Úniou (NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046); SVV program 260 551, START projekt č. START/MED/093 CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/0016935) a ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341

## Abstract

**Introduction:** Benzodiazepines are one of the most commonly prescribed potentially inappropriate drugs (PIMs) in geriatric patients in Europe and are responsible for common problems associated with risky drug prescription in older age (eg, cognitive impairment, falls, orthostatic hypotension, drug dependence, and others). Physiological and pathophysiological changes associated with the aging process, as well as frequent polymorbidity and polypharmacotherapy, are associated with more frequent occurrence of drug-related complications in older age. With the growing proportion of geriatric population, the importance of preventing drug complications in older adults increases. The aim of this study was to compare prescribing habits in the use of BZD and in the use of drug combinations with sedative potential and to determine the association of their use with drug-related risks in geriatric patients in community pharmacy practice in Spain (SP) and the Czech Republic (CZ) and in groups of patients assessed in various healthcare settings in the Czech Republic in the EuroAgeism H2020 project.

**Methodology:** The analyzed data were obtained by prospective data collection in seniors in the EuroAgeism H2020 project (2018-2022). Data were collected in the Czech Republic in at least 3 regionally different health care settings and in community pharmacy care in the SP. For the purposes of this diploma thesis, data from the Czech Republic (N = 1602) - from acute (N = 589), outpatient (N = 451) and community pharmacy care (N = 450 patients) and data from SP from community pharmacy care (N = 260) were used. The assessment of seniors was performed by trained researchers using standardized questionnaires of the EuroAgeism H2020 research project, based on the prospective CGA assessment method (CGA-Comprehensive Geriatric Assessment). The rationality of benzodiazepine use was analyzed according to explicit criteria of potentially inappropriate drugs in older age (revised Beers 2019 criteria and EU (7) -PIM list) with a focus on dosing and duration of drug use (without taking into account diagnoses and with taking into account some specific indications). For a pilot description of the main characteristics, we used the methods of descriptive statistics using R software (version 4.0.3). Differences in the number of categorized variables (eg. number of drugs) between different types of care in the Czech Republic and between pharmacy care in the Czech Republic and in SP were evaluated by chi-square test (if all expected numbers were  $> 5$ ) or Fisher's exact test (if at least one expected number was  $\leq 5$ ). The association between the number of prescribed sedative drugs or the sedative potential of the drug regimen and the occurrence of negative symptoms and other drug-related risks was assessed using the Kendall's rank correlation tau = 0.9342443,  $p < 0.001$ . The analysis of categorized variables was adjusted



for basic confounding factors (age and gender) by the Cochran-Mantel-Haenszel test. Differences between the observed groups were considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

**Results:** There were 56.5 % and 78.9 % of women in acute and ambulatory care in the Czech Republic, the average age was 79.07 years  $\pm$  8.11 years (SD) and 82.77 years  $\pm$  8.53 years (SD). In SP and CZ, 62.4 % and 64.6 % of women were represented in community pharmacy care, the average age of the participants was 71.74 years  $\pm$  6.25 years (SD), and 76.61 years  $\pm$  7.15 years (SD). Polypharmacotherapy and excessive polypharmacotherapy were documented in the CZ: 1) in acute care in 45.7 % and 47.4 % of seniors; 2) in ambulatory care in 54.7 % and 22.6 % and in 3) community pharmacy practice in 24.9 % and 3.8 % of seniors ( $p < 0.001$ ). In community pharmacy practice in SP, the prevalence was 41.2 % and 13.1 % (differences between community care in CZ and SP were significant,  $p < 0.001$ ). In SP sample we found an exceptionally high prevalence of BZD use (35.4 % of seniors used at least 1 BZD) compared to 2.4 % in community pharmacy practice in CZ ( $p < 0.001$ ). In CZ, there were 16.7 % of patients in ambulatory care and 18 % of patients in acute care using BZD. The 3 most frequently prescribed BZD in SP were: lorazepam (16.5 %), lormetazepam (6.5 %) and alprazolam (4.6 %); in the total sample in CZ: alprazolam (4.1 %), oxazepam (3.6 %) and bromazepam (3.1 %). The most frequent potentially inappropriate prescription of BZD in CZ focused mainly on administration of long-acting BZD for the indication of insomnia (9.6 % of patients in ambulatory care). In SP community pharmacy care this was 31.2 % and another problem was exceeding the maximum recommended daily dose in 6.5 % of patients (for example for lormetazepam). In SP sample we found an exceptionally high overall prevalence of use of sedative drugs (41.5 %,  $p < 0.001$ ) in comparison with pharmacy practice in CZ (8.2 %). Sedative drugs were mostly used in acute care in CZ (54.7 % of patients). The most frequently prescribed combination of sedative drugs in CZ was alprazolam and citalopram - 5.7 % (sedative potential- 3, means strong), in SP pharmacy care it was diazepam and citalopram - 12 % (sedative potential - 4, very strong). The results of the association analysis showed a significant correlation between a higher number of sedative drugs and a higher sedative potential drug regimen and the occurrence of negative symptoms and risky complications of sedative treatment.

**Conclusion:** We found significant differences in the use of BZD (choice of active substances, duration of therapy and drug combinations) and all sedative drugs in geriatric patients in community pharmacies in SP and CZ (with a higher prevalence in SP). At the same time, there were significant differences in these characteristics between different settings of healthcare in the Czech Republic. The results of the associations testing showed a statistically significant correlation between the number of sedative drugs used and sedative potential of drug regimens with higher occurrence of negative symptoms and risky complications of sedative treatment in geriatric patients. Specific measures should be taken, both at the regulatory level

and in clinical practice, to better ensure the safety of pharmacotherapy in older age in use of BZD and sedative drugs. According to our results, these measures should be targeted in the Czech Republic of acute care setting and implemented particularly in Spanish clinical practice.

**Key words:** rationality of geriatric pharmacotherapy, inappropriate prescription of drugs, benzodiazepines, sedative drugs, drug complications, seniors



**Support:** *This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632. It was also supported by other projects of the research group "Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age" of the scientific program PROGRESS Q42- KSKF2 (led by doc. D. Fialová), which include pre-application research focused on innovative drugs and innovative treatment technologies under the name 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

<b>ABSTRAKT .....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>OBSAH.....</b>	<b>11</b>
<b>1 ÚVOD.....</b>	<b>13</b>
<b>2 CIEĽ PRÁCE .....</b>	<b>17</b>
2.1 TEORETICKÁ ČASŤ .....	17
2.2 PRAKTICKÁ ČASŤ.....	18
<b>3 TEORETICKÁ ČASŤ .....</b>	<b>19</b>
3.1 DEMOGRAFICKÉ STARNUTIE POPULÁCIE.....	19
3.2 RACIONÁLNA A BEZPEČNÁ FARMAKOTERAPIA V STAROBE .....	21
3.2.1 <i>Liekové problémy (Drug-related problems, DRPs)</i> .....	21
3.2.2 <i>Najčastejšie chyby v preskripcii geriatrických pacientov</i> .....	25
3.3 SEDATÍVNE LIEČIVÁ A FARMAKOLOGICKÉ ZMENY V STAROBE V KONTEXTE ICH POUŽITIA.....	27
3.3.1 <i>Liečivá so sedatívnym potenciálom a možné zmeny v ich pôsobení vplyvom starnutia</i> .....	27
3.3.1.1 Úžitie benzodiazepínov u starších pacientov .....	28
3.3.1.2 Racionálne indikácie benzodiazepínov.....	29
3.3.1.3 Mechanizmus účinku benzodiazepínov.....	30
3.3.1.4 Nežiadúce účinky a poliekové reakcie benzodiazepínov.....	31
3.3.2 <i>Proces starnutia organizmu</i> .....	32
3.3.3 <i>Zmeny farmakokinetiky benzodiazepínov v starobe</i> .....	33
3.3.3.1 Zmeny absorpcie benzodiazepínov v starobe .....	34
3.3.3.2 Zmeny distribúcie benzodiazepínov v starobe .....	36
3.3.3.3 Zmeny metabolizmu (biotransformácie) benzodiazepínov v starobe .....	38
3.3.3.4 Zmeny vo vylučovaní (exkrécii) benzodiazepínov v starobe .....	44
3.3.4 <i>Zmeny geriatrického organizmu na úrovni farmakodynamiky so zameraním na oblasť CNS</i> 46	
3.3.4.1 Zmeny v kognitívnych funkciách v starobe .....	47
3.3.4.2 Zmeny v ďalších neurotransmiteroch a/alebo koncentrácií iných receptorov.....	48
3.3.4.3 Morfológické zmeny v starobe na úrovni CNS .....	48
3.3.4.4 Zmeny v hormonálnej regulácii CNS vplyvom starnutia.....	49
3.4 PREHĽAD ODPORÚČANÍ PRE RACIONÁLNU LIEČBU BZD U SENIOROV PODĽA EXPLICITNÝCH GERIATRICKÝCH KRITÉRIÍ 50	
3.4.1 <i>Explicitné odporúčenia týkajúce sa racionality použitia BZD v starobe podľa rôznych verzií</i> <i>Beersových kritérií</i> .....	51
3.4.2 <i>STOPP/START kritériá a explicitné odporúčenia týkajúce sa racionality použitia BZD v starobe</i> 56	
3.4.3 <i>EU(7) PIM list a explicitné odporúčania týkajúce sa racionality použitia BZD v starobe</i> .....	57
<b>4 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....</b>	<b>61</b>

4.1	METODIKA.....	61
4.2	VÝSLEDKY .....	69
4.2.1	Základné sociálne-demografické charakteristiky sledovaných pacientov.....	69
4.2.2	Prevalencia polymorbidity u seniorov v sledovaných súboroch a u užívateľov benzodiazepínov v týchto súboroch .....	73
4.2.2.1	Najčastejšie psychiatrické ochorenia dokumentované u seniorov v sledovanom súbore .....	74
4.2.3	<b>Základné charakteristiky týkajúce sa celkového užitia liečiv a užitia benzodiazepínov v sledovaných súboroch .....</b>	<b>77</b>
4.2.4	Konzumácia alkoholu u seniorov užívajúcich benzodiazepiny v sledovaných súboroch.....	86
4.2.5	Vybrané klinické charakteristiky u seniorov z rôznych typov starostlivosti a u užívateľov benzodiazepínov (symptomatológia, hodnotenie nutričného a celkového zdravotného stavu) .....	90
4.2.6	Hodnotenie pádov u seniorov v celkovom súbore a u užívateľov BZD vo všetkých sledovaných typoch starostlivosti .....	94
4.2.7	Charakteristiky funkčného stavu seniorov a užívateľov benzodiazepínov v sledovaných súboroch.....	96
4.2.8	Základné charakteristiky využívania zdravotných služieb u seniorov a seniorov-užívateľov benzodiazepínov v sledovaných súboroch.....	100
4.2.9	Najčastejšie chyby v preskripcii BZD u geriatrických pacientov so zameraním na negeriatrickú dávku a dĺžku podávania.....	103
4.2.10	Prevalencia užitia kombinovaných liekových režimov so sedatívnou aktivitou .....	105
5	<b>DISKUSIA.....</b>	<b>110</b>
6	<b>ZÁVER .....</b>	<b>122</b>
	<b>ZOZNAM SKRATIEK.....</b>	<b>125</b>
	<b>ZOZNAM TABULIEK .....</b>	<b>127</b>
	<b>ZOZNAM GRAFOV .....</b>	<b>129</b>
	<b>LITERATÚRA .....</b>	<b>131</b>
	<b>PRÍLOHA Č. 1. ....</b>	<b>.....</b>
	<b>PRÍLOHA Č. 2 .....</b>	<b>.....</b>
	<b>PRÍLOHA Č. 3 .....</b>	<b>.....</b>
	<b>PRÍLOHA Č. 4 .....</b>	<b>.....</b>
	<b>PRÍLOHA Č. 5 .....</b>	<b>.....</b>
	<b>ZOZNAM ZDROJOV K PRÍLOHE Č. 5 .....</b>	<b>.....</b>

# 1 ÚVOD

Demografické starnutie populácie súvisí so zmenou štruktúry obyvateľstva v zmene pomerového rozloženia jednotlivých vekových skupín v prospech vyšších vekových kategórií [1]. Súvisí taktiež s predlžujúcou sa očakávanou dĺžkou života (ktorá sa stanovuje ako priemerný počet rokov, ktorý má nádej prežiť človek v danom veku pri zachovaní úmrtnosti zhodnej v čase hodnotenia), ale i s klesajúcou pôrodnosťou a úmrtnosťou a s posunom strednej dĺžky života do vyšších vekových kategórií a nárastom fenoménu dlhovekosti [2].

Na základe údajov dostupných zo štatistickej databázy Eurostat [3] je možné pozorovať vzrastajúcu tendenciu pomerového zastúpenia obyvateľov nad 65 rokov v celú Európe. Ako konkrétne príklady na demonštráciu stúpajúceho percentuálneho zastúpenia seniorov je možné použiť i štatistiky z Českej republiky a Španielska. Percentuálne zastúpenie obyvateľov starších ako 65 rokov bolo k 1.1.2020 v Českej republike 19.9 % a v Španielsku 19.6 %. Podľa národných štatistických autorít sa predpokladá do roku 2050 nárast percentuálneho zastúpenia geriatrickej populácie v týchto krajinách na 28.8 % a 31.4 % [4, 5]. Starnutie populácie v jednotlivých krajinách samozrejme súvisí s radou etických, sociálnych a ekonomických aspektov, na ktoré sa pripravujú zdravotnícke systémy Európy aj ďalších mimoeurópskych zemí.

Za arbitrárne stanovenú hranicu staroby sa považuje v rozvinutých krajinách vek 65 rokov (v rozvojových krajinách vzhľadom k včasnejšej mortalite podľa WHO skôr vek 60 let). Táto hranica však nemusí vyjadrovať skutočné „nároky“ pacienta na zdravotnú starostlivosť [6]. Odlišné nároky geriatrickeho pacienta na zdravotnú starostlivosť oproti mladším pacientom sú spôsobené rozdielnym priebehom niektorých ochorení (rozdielna symptomatológia, nešpecifické príznaky apod.), odlišným potenciálom starnúceho organizmu k dekompenzácií a k prudkému zhoršeniu funkčného stavu, i odlišnou symptomatológiou niektorých poliekových reakcií. Priebeh zmien sprevádzajúcich starnutie je značne variabilný, a preto nesúvisí natoľko s vekom chronologickým (počet rokov od narodenia pacienta) ako s vekom biologickým (ktorý lepšie odráža procesy starnutia organizmu, vplyv genetickej predispozície, psychickej kondície, okolia, životného štýlu a patofyziologických procesov) [7]. Fyziologické a často aj patofyziologické zmeny geriatrickeho organizmu podmieňujú zmeny ako na úrovni farmakokinetiky (na úrovni absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania), tak na úrovni farmakodynamiky (súvisiace s odlišnou reaktivitou cieľových miest v porovnaní s pacientmi stredného veku) a s individuálnym priebehom u každého z pacientov. Geriatrický pacient je týmito zmenami predisponovaný k rozdielnej odpovedi v porovnaní s mladšími pacientmi, čo vyžaduje úpravu jednotlivých a/alebo maximálnych denných dávok liečiv, načasovanie podania liečiv, dĺžky podávania a bezpečnú voľbu liečiv v rámci liekových skupín a v násobných liekových kombináciách. Pri nerešpektovaní špecifik geriatrickej preskripcie narastá incidencia nežiadúcich poliekových reakcií a/alebo udalostí.

Ako nástroj pre hodnotenie racionality geriatrické preskripcie boli vypracované explicitné expertné kritériá. Medzi najčastejšie používané kritériá patria Beersové kritériá, PRISCUS list, STOPP/START kritériá, EU(7)-PIM list a ďalšie. Cieľom týchto kritérií je znížiť výskyt potenciálnych rizík terapie pri rešpektovaní inej odpovedi geriatrických pacientov na podávané lieky a dosiahnuť čo najväčší prospech z terapie pre geriatrického pri rešpektovaní všetkých základných rizík geriatrickej liečby. Cieľom je týmito postupmi znížiť i prevalenciu poliekových komplikácií v starobe, zvýšiť kvalitu života seniorov a znížiť neočakávané náklady na farmakoterapiu (najmä na nežiadúce poliekové reakcie).

Podľa OECD spotrebúvajú pacienti starší 65 rokov 40 – 50 % výdajov na zdravotnú starostlivosť, pričom výdavky na jedného geriatrického pacienta sú 3-5 krát vyššie ako pre osoby mladšie 65 rokov [8]. Expertné kritériá teda predstavujú nielen edukačný, ale i základný metodický nástroj pre lekárov pri voľbe bezpečnejších alternatív liečiv v starobe, i keď samozrejme nemôžu nahradiť implicitnú liekovú revíziu a individuálny, komplexný prístup k pacientovi.

Táto diplomová práca sa zameriava najmä na racionalitu užitia benzodiazepínov a sedatívne pôsobiacich liekových kombinácií v starobe. Teoretická časť diplomové práce zhrňa základné princípy racionálnej liečby pri užití benzodiazepínov, ktoré predstavujú jednu zo skupín potenciálne nevhodných liečiv, stále najčastejšie predpisovanou, podľa výsledkov geriatrických štúdií. U tejto liekovej skupiny sú popisované u pacientov (seniorov) časté rizika výskytu nežiadúcich poliekových účinkov a/alebo poliekových príhod. Použitie BZD v starobe je spájané u geriatrických pacientov s nárastom morbiditu a mortality, napriek tomu sú stále veľmi často predpisované (u 10-30% pacientov starších ako 65 rokov) [9, 10]. Mnohé štúdie poukazujú na ich nie úplne racionálne užitie (nevhodné indikácie, dávky, časovanie, dĺžka podávania, nevhodné liekové kombinácie) v starobe. Na príklade týchto liečiv a zmien ich terapeutického hodnoty v starobe sú demonštrované aspekty rizík farmakoterapie definované v najčastejšie užívaných explicitných expertných kritérií, najmä revidovaných Beersových kritériách a EU(7)-PIM liste. Súčasne sú v teoretickej časti detailne predstavené zmeny na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky u tejto liekovej skupiny a rizikové kombinácie s inými sedatívnymi liečivami, ktorá zvyšujú riziko užití BZD v terapii geriatrických pacientov.

V praktickej časti práce sú predstavené výsledky prospektívnej prierezovej štúdie EuroAgeism H2020 v oblasti racionálneho užitia benzodiazepínov a sedatívnych liečiv, analyzované na súbore geriatrických pacientov vo veku 65 rokov a viac z troch rozdielnych typov zdravotnej starostlivosti (akútnej, ambulantnej a lekárenskej) v Českej republike (ČR) a v lekárenskej starostlivosti v Španielsku (ŠP). Dizajn projektu bol postavený na komplexnom geriatrickom vyšetrení mnohých seniorských charakteristík z mnohých sledovaných oblastí zahŕňajúcich charakteristiky sociálne-demografické, klinické a funkčné u vyšetrených seniorov, chronickú a akútnu morbiditu, symptomatológiu, komplexné informácie o užití liekov a vyžívanie rôznych zdravotných služieb. Výsledky uvádzajú tieto charakteristiky u sledovaných skupín seniorov vždy u užívateľov a neužívateľov benzodiazepínov a u sedatívnych liečiv celkom. U benzodiazepínov ďalej výsledky popisujú vhodnosť voľby liečiva len vo vybraných

indikáciách podľa definícií explicitných kritérií, maximálnu dennú a jednotlivú geriatrickú dávku a dĺžku terapie. Hodnotené bolo tiež celkové zaťaženie pacientov sedatívnymi liečivami v liekovom režime (vrátane užitia BZD) a asociácie sedatívnej aktivity liekových režimov s výskytom príslušných poliekových komplikácií a rizík (pádov, psychomotorickej sedácie, kognitívneho deficitu, výskytu symptómov ako bola ortostatická hypotenzia a/alebo závrate). Výstupy analýz predstavujú pilotné dáta pre formuláciu ďalších analýz a hypotéz v nadchádzajúcich medzinárodných analýzach projektu EuroAgeism H2020 (ESR7), ktorého sa účastní výskumná podskupina „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ programu PROGRESS Q42 pod vedením doc. PharmDr. D. Fialové, PhD.





## 2 CIEĽ PRÁCE

V tejto práci sme sledovali súbor pacientov vo veku 65 rokov a viac v rámci projektu EuroAgeism H2020, programu ESR7. Jednalo sa o pacientov vyšetrených v odlišných regiónoch v troch typov zdravotníckej starostlivosti v ČR (v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti) a o seniorov vyšetrených v komunitnej lekárenskej starostlivosti v ŠP.

Ciele diplomovej práce sú prezentované v dvoch rovinách, a to pre Teoretickú časť diplomovej práce a Praktickú časť diplomovej práce.

### 2.1 Teoretická časť

Teoretická časť práce si kládla za cieľ:

1. Popísať základné problémy týkajúce sa nárastu populácie geriatrických pacientov a predlžujúcej sa strednej dĺžky života (obzvlášť v ČR a ŠP s ohľadom na zameranie diplomovej práce) s pomocou dát dostupných zo stránok Národného štatistického ústavu Španielska (INE), Európskeho štatistického ústavu (Eurostat), Českého štatistického ústavu (ČSÚ) a Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development).
2. Poukázať na špecifiká geriatrickej farmakoterapie a zhromaždiť poznatky o fyziologických zmenách sprevádzajúcich starnutie, ktoré majú vplyv na farmakokinetiku, farmakodynamiku, účinnosť a bezpečnosť benzodiazepínov a ďalších sedatívnych liečiv v starobe. Tieto údaje spracovať predovšetkým pre liekovú skupinu typu benzodiazepínov, ale zohľadniť aj údaje týkajúce sa racionálneho a bezpečného užití jiných sedatívnych liečiv v starobe (vo všeobecnej rovine).
3. Uviesť prehľad odporúčaní doposiaľ publikovaných expertných kritérií liečiv potenciálne nevhodných v starobe, ktoré sa týkajú doporučení užitia vhodných geriatrických dávok BZDs, ich dĺžky podávania a iných špecifických podmienok racionálneho užitia BZDs v starobe. Uviesť najčastejšie sa vyskytujúce chyby v tejto oblasti popisované v odbornej literatúre.
4. S pomocou bežnej literárnej rešerš pripraviť zoznam doposiaľ identifikovaných liečiv so sedatívnym potenciálom s kvantifikáciou ich sedatívnej aktivity v rozmedzí hodnôt 1-4 (1 - slabá sedatívna aktivita až 4 - veľmi silná sedatívna aktivita) a využiť tento zoznam k analýzam v Praktickej časti DP.

## 2.2 Praktická časť

Cieľmi praktickej časti diplomovej práce bolo:

1. Popísať a porovnať základné charakteristiky týkajúce sa sledovaných súborov (v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti v Českej republike a v lekárenskej starostlivosti v Španielsku). Porovnať predovšetkým sociálne-demografické, klinické, funkčné, liekové charakteristiky a charakteristiky týkajúce sa subjektívneho hodnotenia zdravotného stavu a využitia zdravotných služieb.
2. Stanoviť prevalenciu užitia BZD v sledovaných súboroch, základné charakteristiky užívateľov BZD v rôznych typoch starostlivosti v ČR a v lekárenskej starostlivosti v ŠP (vrátane stanovenia štatisticky významných rozdielov), popísať najčastejšie predpisované BZD v sledovaných prostrediach starostlivosti a najčastejšie užívané kombinácie sedatívnych liečiv vrátane kumulatívneho sedatívneho potenciálu užívaného liekového režimu.
3. S pomocou updatovaných Beersových kritérií a EU(7)-PIM kritérií identifikovať najčastejšie chyby v preskripcii benzodiazepínov ako jednej z často predpisovaných skupín liečiv so sedatívnym potenciálom, so zameraním na jednotlivú a/alebo maximálnu dennú dávku liečiva, dĺžku podávania, vhodnosť indikácie (podľa uvedenia v explicitných kritériách) a stanoviť ďalšie riziká nevhodné preskripcie podľa týchto kritérií.
4. Analyzovať, či je možné preukázať v sledovanom súbore asociáciu medzi počtom užitých sedatívnych liečiv a sedatívnym potenciálom liekového režimu a častejším výskytom klinických symptómov a ďalších komplikácií (ako je napríklad zvýšená frekvencia pádov, vyšší využívanie zdravotných služieb apod.).

## 3 TEORETICKÁ ČASŤ

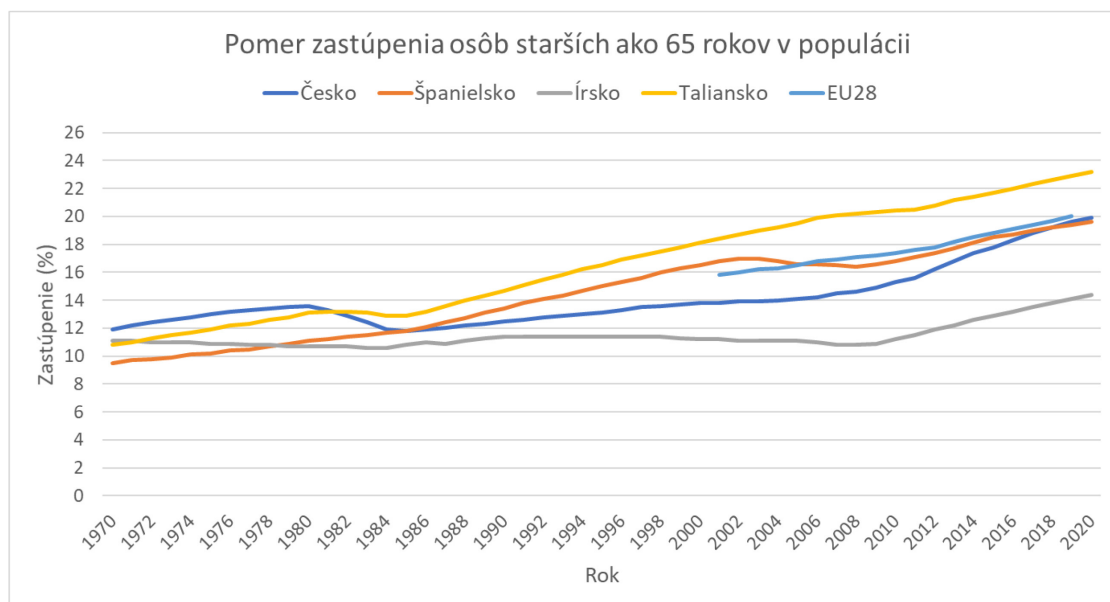
### 3.1 Demografické starnutie populácie

Demografické starnutie sa definuje mj. ako zvyšovanie strednej dĺžky veku (mediánu) populácie v čase. Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organisation, WHO) definuje vekový medián ako vek, ktorý rozdeľuje populáciu na dve rovnaké polovice, to znamená, že je rovnaký počet osôb s vekom pod a nad mediánom veku. Hodnota vekového mediánu vzrástla z 39.6 v roku 2010 na 43.0 v roku 2020 v Českej republike, v Španielsku sa jednalo o nárast z 39.9 v roku 2010 na 44.3 v roku 2020. Najvyššiu hodnotu vekového mediánu medzi krajinami EÚ je možné pozorovať k roku 2020 v Taliansku (47.2) [11].

Na základe údajov dostupných z databáze Eurostat [3] o pomerovom zastúpení seniorov v populácií rôznych zemí bol vytvorený Graf 1. Na tomto grafe je možné vidieť vzrastajúcu tendenciu pomerového zastúpenia obyvateľov vo veku 65 rokov a viac (vyjadrené v %) v Taliansku, Českej republike, Španielsku, Írsku a priemernú hodnotu z 28 štátov Európskej únie (EU28). Dáta sú sledované od roku 1970 do roku 2020. Taliansko (na grafe znázornené žltou farbou) je krajinou, v ktorej je k roku 2020 pozorované najvyššie percentuálne zastúpenie seniorov (23.2 %, čo je oproti roku 2010 nárast o 2.9 %). Pre Španielsko, ktoré je reprezentované na grafe červenou farbou, sa percentuálny podiel týchto obyvateľov k roku 2000 rovnal 16.8 % a vzrástol do r. 2019 a 2020 na 19.4 % a 19.6 %. Modrá krivka predstavuje vývoj pomerového zastúpenia obyvateľov vo veku 65 a viac rokov na území Českej republiky. Podľa ČSU (Českého Statistického Úradu) [5] bola táto hodnota pre rok 2000 15.3 % a vzrástla do r. 2019 a r. 2020 na 19.6 % a 19.9 %. Najnižšie percentuálne zastúpenie seniorov v populácií na národnej úrovni k roku 2019 a 2020 je možné pozorovať v Írsku (14.1 % a 14.4 %). Na základe jednotlivých kriviek a hodnôt je možné vidieť, že Španielsko a Česká republika majú stúpajúcu tendenciu pomerového zastúpenia osôb starších ako 65 rokov v populácií a že tieto hodnoty sú v posledných rokoch navzájom veľmi blízke.

Zvyšovanie pomeru zastúpenia staršej populácie znamená zmenu v pomeroch ostatných vekových kategórií v populácií. Dochádza k poklesu podielu osôb v produktívnom veku a seniorská populácia výrazne prevyšuje podiel detskej populácie [3]. Táto zmena má vplyv na ďalšie parametre ako je napríklad index závislosti (angl. old-age dependency ratio). Indexy popisujú vzájomný vzťah jednotlivých skupín populácie. Index závislosti porovnáva pomerový vzťah potenciálne ekonomicky produktívnej zložky populácie (vo veku 15-64 rokov) a neproduktívnych zložiek populácie (vo veku 0-15 rokov

a 65+ rokov). Hodnota je vyjadrená na 100 osôb produktívneho veku (15-64 rokov). V rokoch 2019 a 2020 bol v Českej republike tento index závislosti 30.4 a 31.1, v Španielsku 29.5 a 29.7 [12]. Rast indexu závislosti je priamym odrazom nárastu percentuálneho zastúpenia seniorskej populácie v mnohých zemiach [13].



*Graf 1: Vývoj pomerového zastúpenia seniorov 65+ v populácii Talianska, Španielska, Českej republiky a Írska medzi lety 1970 a 2020*

Na základe demografických prognóz dostupných k 1.1.2020 z INE (špan. Instituto Nacional de Estadística, Národný štatistický ústav v Španielsku) [4] by sa percentuálne zastúpenie osôb vo veku 65 rokov a viac malo v populácii Španielska zvýšiť z doterajších 19.6 % na 31.4 % okolo roku 2050, potom sa očakáva pokles. ČSÚ udáva percentuálne zastúpenie osôb vo veku 65 a viac rokov k roku 2020 približne 20 %, pričom k roku 2050 by mala hodnota stúpnuť na 28.8 %, s maximom 30 % v roku 2059 a následne s postupným klesaním [14]. Rast relatívneho podielu starších osôb je možné vysvetliť nárastom dlhovekosti, ktorá súvisí so zvyšovaním nádeje na dožitie do veľmi vysokého seniorského veku. Táto hodnota sa používa taktiež na porovnanie incidencie mortality v populácii a hovorí i o zdraví a rozvoji konkrétnej populácie. Hodnota reprezentuje priemerný počet rokov, ktorých sa dožije zdravý novorodenec za predpokladu zachovania úmrtnostnej situácie v čase hodnotenia [2]. Pre rok 2019 a 2020 bola priemerná hodnota nádeje na dožitie pre ženy 86.2 a 85.1 rokov, pre mužov 80.9 a 79.6 roka v Španielsku [15]. V Českej republike bola táto hodnota v roku 2019 a 2020 pre ženy 82.1 a 81.4 roka, pre mužov 76.3 a 75.3 roka [16, 17].

Na výstupy demografických analýz pre rok 2020 a 2021 má vplyv aj pandémia ochorenia SARS-CoV-2. Zníženie nádeje na dožitie môžeme pozorovať v oboch krajinách vplyvom zvýšenej úmrtnosti. Podľa INE [18] došlo v roku 2020 oproti roku 2019 k nárastu mortality v Španielsku o 20.5 %. ČSÚ uvádza nárast mortality v roku 2020 oproti roku 2019 na úrovni 15 %, pričom pokles nádeje na dožitie sa odhaduje na 1 rok u mužov a 0.7 roku u žien.

Podľa OECD spotrebúvajú pacienti starší 65 rokov 40–50 % výdavkov na zdravotnú starostlivosť, pričom výdavky na jedného geriatrického pacienta sú 3-5 krát vyššie ako pre osoby mladšie 65 rokov [8]. Nakoľko nárast geriatrickej populácie je v spoločnosti významný, dochádza k zmenám na sociálno-ekonomickej úrovni. Je potrebná zmena v nastavení financovania zdravotno-sociálneho systému, pretože časom by zvyšujúce sa náklady na zdravotnú a sociálnu starostlivosť seniorov mohli spôsobiť významné problémy v zaistení kvality starostlivosti pre všetkých pacientov a v pokrytí zdravotne-sociálnych potrieb všetkým pacientom.

## **3.2 Racionálna a bezpečná farmakoterapia v starobe**

Ako bezpečné používanie liečiv (angl. safe medication practice- SMP) sa v odbornej terminológii rozumie zabránenie poškodeniu zdravia pacienta pri používaní liečiv [19, 20]. Zaisťovanie bezpečnej terapie je fundamentálnym prvkom v poskytovaní zdravotnej starostlivosti a zároveň je ukazovateľom kvality zdravotného systému [8, 20]. Bezpečnosť pacienta je primárnym záujmom pri všetkých typoch poskytovanej zdravotnej starostlivosti, no je možné na ňu nahliadať z viacerých rovín podľa typu inštitúcie, ktorá zdravotnú starostlivosť poskytuje [21]. Pri poskytovaní farmaceutickej alebo klinicko-farmaceutickej starostlivosti sa pozornosť koncentruje na pacienta a na liečivo alebo liekový režim indikované k jeho terapii [22]. Potenciálne problémy v bezpečnosti liečby pacienta sa preto budú v nasledujúcich častiach tejto kapitoly týkať predovšetkým týchto problémov [23].

### **3.2.1 Liekové problémy (*Drug-related problems, DRPs*)**

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)<sup>1</sup> [24] definuje DRP (angl. drug-related problem – problém spojený s farmakoterapiou) ako udalosť alebo okolnosť spojenú s farmakoterapiou, ktorá skutočne alebo potenciálne bráni dosiahnutiu zamýšľaných cieľov liečby. Takýto zásah do zamýšľaných cieľov liečby predstavuje narušenie SMP a môže predstavovať aj ohrozenie zdravia pacienta [24]. DRP v sebe spája pojem ME

---

<sup>1</sup> PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe

(angl. medication errors – liekové pochybenia) a ADE (angl. adverse drug event – nepriaznivá lieková udalosť) [20].

Expert Group on Safe Medication Practice [20] vydala pre lepšiu orientáciu v terminológii zoznam termínov a ich definícií vzťahujúcich sa k bezpečnosti pacientov a užitiu farmakoterapie. ME je definovaná ako akákoľvek neúmyselná udalosť, ktorá môže spôsobiť nevhodné použitie liečiv a/alebo poškodenie pacienta. K ME môže dôjsť v súvislosti s výkonom zdravotníckej profesie na všetkých úrovniach a pri všetkých činnostiach, ktoré ju sprevádzajú. ME týkajúce sa nevhodnej preskripcie liečiva, jeho druhu, dávky, cesty podania a monitoringu budú bližšie špecifikované v podkapitole 3.2.2 pod názvom „Najčastejšie chyby v preskripcii geriatrických pacientov“.

ADE sa definuje ako ublíženie na zdraví vzniknuté počas liečby pacienta a poskytnutej vhodnej zdravotnej starostlivosti, alebo nevhodnej/nepostačujúcej liečby [20]. V tejto kategórii sa nachádzajú udalosti, ktorým sa dá predchádzať, súvisiace s ME, ale aj udalosti, ktoré nastávajú za zvyčajného použitia liečiva - ADR (angl. adverse drug reaction) a ktorým sa nedá predchádzať.

Podľa štúdie *Relationship between medication errors and adverse drug events* [25] len niekoľko ME vyústi do ADE (1%) a 7% predstavuje ME s potenciálom vyústiť do ADE. Veľká časť nákladov v zdravotníctve je spojená priamo s DRP (ME a/alebo ADE) alebo aj nepriamo s ich korekciou [22]. Odhaduje sa, že ME tvoria 9 % svetových nákladov v zdravotnej starostlivosti a bolo by im možné predísť racionálnejším používaním liečiv [26]. DRP môžu byť príčinou poškodenia zdravia pacienta, začiatku a/alebo predĺženia hospitalizácie a zvýšenia nákladov na zdravotnú a sociálnu starostlivosť v súvislosti s ich korekciou [27, 28]. Observačná metaanalýza Beijera a de Blaey [29] odhalila, že v geriatrickej populácii bola hospitalizácia spojená s výskytom ADR (adverse drug reaction) 4-krát častejšia ako v negeriatrickej populácii. Prevenciou týchto hospitalizácií je možné udržať 7-krát viac geriatrických pacientov mimo nemocničnú starostlivosť v porovnaní s negeriatrickými pacientmi. Súčasťou metaanalýzy boli tiež 2 štúdie zamerané na možnosť predchádzať ADEs u geriatrických pacientov. Podľa výsledkov je možné predchádzať 87.9 % hospitalizáciám (intervenciou poskytovateľa zdravotnej starostlivosti). Podľa randomizovanej prospektívnej štúdie z Francúzska zameranej na identifikovanie a prevenciu ADEs u starších pacientov [30] bolo možné znížiť výskyt ADEs intervenciou v porovnaní s kontrolnou skupinou o 14 %. Medzi 223 ADEs bolo 62 (28 %) vyhodnotených ako také ADEs, ktorým bolo možné predísť. Ako najväčšie pochybenia boli odhalené: príliš vysoká dávka liečiva (26 %), dvojitá terapia liečivom (21 %), poddávkovanie liečivom (13 %), nevhodné liečivo (13 %), interakcia liečiv (6 %), predchádzajúca rovnaká ADE (3 %) a kombinácia týchto príčin (11.8 %). Štúdie autorov Gurwitz et al. [31, 32] (2003 a 2005) zamerané na incidenciu ADE u starších pacientov v dlhodobej starostlivosti odhalili, že tak ako v nemocničnom prostredí tak aj v ambulantnej sfére došlo k ADEs, z ktorých 42 % tvorili ADEs, ktorým bolo možné predchádzať. Tieto chyby boli najmä na úrovni

monitoringu (nevhodný monitoring terapeutických hladín liečiva, oneskorená odpoveď alebo zlyhanie v odpovedi na príznaky a symptómy toxicity liečiva, nedostatočná laboratórna evidencia toxicity liečiva) a predpisovania liečiv.

Použitie BZD býva spojené u geriatrických pacientov s nárastom morbidity a mortality [9]. Geriatrickí pacienti sú náchylnejší k výskytu DRP kvôli viacerým faktorom, ako je multimorbidita a polyfarmakoterapia, komplexné liečebné a dávkovacie režimy, zmeny v procese starnutia na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky, funkčnej kapacity a regulačných mechanizmov organizmu, zmeny kognície, nálady a/alebo krehkosť pacienta a podobne [33]. Tieto zmeny, ich priebeh, farmakologický podklad, význam a dopad na zmenu terapeutickú hodnotu lieku u geriatrických pacientov budú bližšie špecifikované v kapitole 3.3 pod názvom „Sedatívne liečivá a farmakologické zmeny v starobe v kontexte ich použitia“. Mnohé z týchto zmien sú podkladom pre častejší výskyt, rýchlejší nástup alebo zvýraznenie už niektorých prebiehajúcich nežiadúcich účinkov, potenciálnych ADEs alebo ADRs. Za hlavné možné ADEs/ADRs pri terapii BZDs u geriatrických pacientov sú považované najmä [34, 35, 36]: muskuloskeletálna slabosť, nestabilná chôdza, náchylnosť k pádom, zlomeniny proximálnej časti femuru, respiračná depresia, poruchy kognitívnych funkcií až demencia, poruchy psychomotorických funkcií, prolongovaná sedácia, zvýšené riziko automobilových nehôd, prejavy delíria u hospitalizovaných pacientov a paradoxné reakcie (u približne 1% pacientov). Jednou z príčin je podanie vysokej dávky BZD (pozor, môže sa jednať o bezpečnú a dobre tolerovanú dávku liečiva u mladších pacientov) a kumulácia liečiva v organizme pri nedodržaní dostatočného časového rozostupu medzi administráciou jednotlivých dávok liečiva. Okrem zvýšeného rizika výskytu ADRs/ADEs bolo u pacientov liečených BZDs pozorované zvýšené využívanie zdravotných služieb v oblasti primárnej, špeciálnej aj urgentnej starostlivosti, zároveň sa u nich zvýšila frekvencia hospitalizácií a predĺžila ich doba [35]. Snaha predchádzať nežiadúcim udalostiam je podmienená nielen ekonomickými dôvodmi, ale hlavne zlepšením kvality života pacientov [22]. Pacienti užívajúci BZD subjektívne hodnotili svoj zdravotný stav horšie ako tí, čo BZD neužívali [10]. V prierezovej klinickej štúdií [37], kde bola sledovaná prevalencia použitia BZD, komorbidity a iná farmakoterapia pacientov z databáz francúzskeho národného systému zdravotného poistenia (angl. French national healthcare insurance system) bolo zistené, že skoro polovica (48.1%) z užívateľov BZD bola náchylná k zvýšenému riziku výskytu ADR (prítomnosťou komorbidít a komedikácie zvyšujúcich toto riziko), pričom s rastúcim vekom rástlo aj percentuálne zastúpenie pacientov, u ktorých sa nachádzal aspoň jeden faktor zvyšujúci riziko výskytu ADR (u pacientov  $\geq 80$  rokov sa jednalo o 52.9 %, zatiaľ čo u pacientov vo vekovej kategórii 45-64 rokov sa jednalo o 48.4 %). Ako najčastejšie možné faktory prispievajúce k výskytu ADR bola identifikovaná potenciálne nevhodná preskripcia BZD u geriatrických pacientov, konkrétne sa jednalo o liekové interakcie ( z angl. drug-drug interactions) s prevalenciou 38.0 % u pacientov vo vekovej skupine 65-74 rokov a 38.5 % u pacientov  $\geq 80$  rokov a interakcie BZD

s komorbiditami u 23.3 % a 25.2 % pacientov v týchto vekových skupinách. Najčastejšie sa na úrovni liekových interakcií BZD s inými liečivami jedná o [37, 35]:

1. liečivá s vplyvom na dychovú depresiu (opioidné analgetiká, antitusiká, metadón, buspirón a barbituráty) s výskytom u 23.6 % pacientov s vekom 65-74 rokov a 20.8 % vo vekovej kategórii 80 a viac rokov;
2. liečivá zvyšujúce sedatívne pôsobenie BZD (sedatívne antihistaminiká, antipsychotiká, antidepresíva, nebenzodiazepínové anxiolytiká, centrálné antihypertenzíva a baklofén) v 20.1 % a 23.1 % pacientov vo vyššie uvedených vekových kategóriách;
3. liečivá s interakčným potenciálom na CYP450 (mechanizmy interakcií BZD na príslušných izoformách enzýmov CYP450 sú popísané v kapitole 3.3.3)

Vyššie spomenuté triedy liečiv môžu mať aditívny alebo synergický negatívny efekt spolu s BZD na centrálnu nervovú sústavu, respiračné funkcie a/alebo metabolizmus BZD, pričom prejavy nežiadúcich reakcií sú spravidla dávkovo závislé (závislé na dosiahnutej plazmatickej koncentrácii) [37, 38].

Ako interakcie BZD s ochorením sú najčastejšie popisované interakcie s [34, 37]:

1. komorbiditami respiračného systému (CHOPN, astma) alebo respiračným zlyhaním;
2. komorbidity zvyšujúce riziko pádov a/alebo fraktúr (Parkinsonova choroba/iné extrapyramidálne a pohybové poruchy, polyartropatie a spondylopatie, demyelinizačné ochorenia CNS a ataxia, osteoporóza a poruchy kostnej denzity)
3. kontraindikácie podania BZD ako ťažká hepatálna insuficiencia, myastenia gravis, spánková apnoe, bronchitída, glaukóm s uzavretým uhlom, CHOPN (zde ako relatívna kontraindikácia pri vyšších štádiách).

Prevalencia vyššie uvedených komorbidít bola u pacientov užívajúcich BZD 17.6 %, pričom s vekom bola zaznamenaná vzrastajúca tendencia interakcií BZD v skupine liek - ochorenie a bola najvyššia u pacientov vo vekovej kategórii 80 a viac rokov (25.2 %) [37]. U pacientov s liečbou BZD a CHOPN v anamnéze bol zaznamenaný nárast mortality. Osteoporóza bola rozpoznaná ako rizikový faktor pri liečbe BZD z dôvodu častého výskytu fraktúr ako následkov pádov zapríčinených BZD [34].

S rozrastajúcou sa početnosťou geriatrickej populácie rastie aj potreba klásť dôraz na bezpečné a racionálne užívanie farmakoterapie. Predchádzať ADE je žiadúce na interdisciplinárnej úrovni a proaktívne (predtým akoby sa objaví prejavy ADE) alebo retrospektívne [23]. Výsledky štúdie z Portugalska autorov Silva, Ramelho a kolektívu [33] a dokument OECD „The Economics of Patient Safety“ [22] vyzdvihujú potrebu a vhodnosť proaktívneho predchádzania ADE, čo je možné pomocou vyhľadávania geriatrických



pacientov, u ktorých sú prítomné viaceré rizikové faktory (napr. krehkosť, polymorbidita, polyfarmakoterapia, kombinácia sedatívnych liečiv, pravidelné užívanie alkoholu, zvýšená frekvencia pádov, zníženie kognitívnych funkcií, zníženie funkcií eliminačných orgánov a iné patologické stavy), ktorých vplyvom je geriatrický pacient viac citlivý na výskyt DRP alebo ADE (zároveň tieto parametre môžu predikovať výskyt DRP/ADE u geriatrického pacienta). Aplikáciou nástrojov racionálnej geriatrickej farmakoterapie ako sú expertné kritériá a guideliney orientované na geriatrickú preskripciu je možné tiež významne zvýšiť bezpečnosť farmakoterapie v starobe a znížiť frekvenciu neracionálnych postupov. Táto diplomová práca sa zameriava predovšetkým na racionálne užití benzodiazepínov a v teoretické časti uvádza ďalej aj prehľad konkrétnych doporučení pre racionálne užitie BZD u geriatrických pacientov podľa najčastejšie užívaných explicitných kritérií, najmä Beersových kritérií a EU-(7) PIM listu v kapitole 3.4.

### **3.2.2 Najčastejšie chyby v preskripcii geriatrických pacientov**

Nevhodné preskripčné návyky sú spojené s nárastom morbidity a mortality u geriatrických pacientov [39, 40, 41]. Pri preskripcii môže dôjsť k viacerým typom chýb na dvoch úrovniach - chyby a zlyhania (v angličtine *errors* a *faults*) [42, 39, 43, 44]. Kým anglický pojem *error* sa viaže k predpisovaniu liečiv samotnému (chyba v názve liečiva, nečitateľný rukopis, chybné prepísanie údajov z lekárskej dokumentácie, chyba v jednotkách liečiva, koncentrácií alebo sile liečiva, používanie skratiek), pojem *faults* sa vzťahuje na zlyhania pri vedení farmakoterapie (voľba nevhodného liečiva, dávky, načasovanie terapie). Podľa štúdie [43], ktorá sledovala chyby na úrovni preskripcie v nemocničnom prostredí sa väčšina z nich udiala v procese predpisovania liečiva (61%), kdežto chyby so závažnejšími dôsledkami sa vzťahovali predovšetkým k zlyhaniu (angl. *faults*) v terapií a boli taktiež veľmi časté (58%).

Zlyhania je možné pozorovať na troch úrovniach [39]:

1. Nadmerné užívanie liečiv (angl. *oversprescribing*) [39] – patria sem klinické situácie, kedy je liečivo stále užívané bez aktuálnej indikácie alebo je dávka užívaného liečiva príliš vysoká vzhľadom k stavu organizmu geriatrického pacienta. U geriatrických pacientov liečených BZD patrí k najčastejším zlyhaniu v racionálne vedenej liečbe: a/ príliš vysoká dávka alebo b/ dlhodobé podávanie BZD, c/ nejasná indikácia liečiva alebo liečivo indikované na liečbu ochorenia s nedostatočnými dôkazmi o účinnosti a d/ voľba liečiva s nepriaznivým pomerom benefitu a rizika u geriatrických pacientov [45, 46]. Jedným z rizikových faktorov vedúcich k výskytu ADEs/ADRs u mladších aj starších pacientov je kumulácia viacerých liečiv, fenomen označovaný ako polyfarmakoterapia, ktorý je definovaný ako užívanie 5 a viac rozdielnych liečiv [47]. Následkom polyfarmakoterapie môžu byť interakcie medzi liečivami (angl. *drug-drug interactions*), nevhodná preskripcia

(vyšší výskyt užitia PIMs, potenciálne nevhodných liečiv z angl. Potentially inappropriate medications) a spustenie tzv. preskripčnej kaskády (angl. prescribing cascade) [48, 47]. Preskripčná kaskáda začína v momente, kedy je zle interpretovaný nežiadúci účinok liečiva a použije sa iné liečivo na jeho odstránenie [49]. Takáto dezinterpretácia môže byť spôsobená rozdielnymi reakciami organizmu geriatrického pacienta podmienenými fyziologickými alebo patologickými procesmi starnutia [38, 41]. Problém spočíva v prekrytí alebo vystupňovaní nežiadúceho účinku liečiv iným liečivom a nasadení ďalšej liečby na korekciu týchto nežiadúcich reakcií [49]. Excesívna polyfarmakoterapia je definovaná ako užívanie 10 a viac rozdielnych liečiv [48, 50]. V randomizovanej multicentrickej štúdií realizovanej v primárnej starostlivosti boli ako rizikové faktory excesívnej polyfarmakoterapie popísané starecká krehkosť, multimorbidita, obezita a pokles fyzického a mentálneho zdravia [50]. Množstvo DRP/ADE je v rade štúdií v lineárnom vzťahu k množstvu užívaných liečiv [48].

2. Nedostatočné užívanie liečiv (angl. underprescribing/potential prescribing omissions (označované ako PPO)) predstavuje pochybenie v terapií, kedy napriek jasnej indikácii liečiva (z terapeutických, diagnostických alebo preventívnych dôvodov) toto liečivo nie je indikované alebo je jeho indikovaná dávka nedostatočná k dosiahnutiu žiadanej účinnosti [44]. Fenomén „underprescribing“ bol popísaný v publikovaných štúdiách až u 31% pacientov s polyfarmakoterapiou [51]. Ako jedným z nástrojov na detekciu PPO u geriatrických pacientov boli navrhnuté a validované niektoré START kritériá, ktorých aplikovanie u 600 pacientov s aktívnymi liekovými problémami a predpísanou liečbou systematicky identifikovalo 57.9 % liekových opomenutí [52]. Pochybenia tohto typu pri predpisovaní liečiv zo skupiny BZD sú ojedinelé, stretávame sa skôr s opačným javom popísaným vyššie [51].
3. Kategória nevhodne predpisovaných liečiv v starobe (angl. inappropriate geriatric prescribing) v sebe zahŕňa užívanie tzv. liečiv potenciálne nevhodných v starobe (angl. potential inappropriate medication - PIM), liekové interakcie (drug-drug interactions) a interakcie liečiv s ochorením (angl. drug-disease interactions) [53]. Podľa retrospektívnej štúdie [19] uskutočnenej z lekárskeho záznamov starších pacientov malo až 53 % pacientov predpísané aspoň jedno potenciálne nevhodné liečivo podľa zoznamu Beersových kritérií z roku 2003, 6 % bolo úplne nevhodných pre starších pacientov, pričom najfrekvencovanejším nevhodne predpísaným liečivom bol diazepam. Pokiaľ mali pacienti predpísaných viac ako 5 liečiv, mali 5.7-krát vyššie riziko nevhodnej preskripcie oproti pacientom, ktorí užívali menej liečiv.

### 3.3 Sedatívne liečivá a farmakologické zmeny v starobe v kontexte ich použitia

#### 3.3.1 *Liečivá so sedatívnym potenciálom a možné zmeny v ich pôsobení vplyvom starnutia*

Stav sedácie sa označuje ako zníženie úrovne vedomia s primárnym cieľom predchádzať rozrušeniu pacienta [54] alebo ako snaha o zmiernenie nežiadúcich symptómov pacienta, ku ktorým môže patriť fyzický nepokoj s alebo bez delíria, bolesť, nauzea, úzkostné poruchy, svalové spazmy, psychologický nepokoj, agitácia a poruchy spánku. Sedatívne liečivá sa v terapiách používajú, pokiaľ ich prínos prevyšuje benefit a v prípade, kedy neboli účinné postupy štandardnej liečby [55, 56]. Nezastupiteľnú úlohu majú liečivá so sedatívnym potenciálom v paliatívnej starostlivosti, slúžia na zníženie utrpenia a zmiernenie symptómov (najčastejšie sa jedná o delírium, dyspnoe a dychovú tieseň, bolesť, úzkosť, nepokoj a strach, nauzeu a zvracanie a podobne). Cieľom je zmierniť symptómy, zachovať vedomie pacienta, znížiť ďalšie nežiadúce účinky sedatívnych liečiv (napr. zníženie svalového tonu, zhoršenie stability u geriatrických pacientov) a zvýšiť kvalitu života pacienta [57].

Sedatívny potenciál majú liečivá z rôznych liekových skupín v závislosti od mechanizmu účinku, pričom jednotlivé liečivá môžu mať rozdielne sedatívne vlastnosti aj v rámci jednej liekovej skupiny. Ako hlavné skupiny liečiv so sedatívnym potenciálom boli identifikované [58, 59, 60]:

1. liečivá s pôsobením na centrálnu nervovú sústavu (v rámci ATC klasifikácie na 1. klasifikačnej úrovni symbol N), z nich hlavne psycholeptiká a psychoanaleptiká (N05 a N06);
2. antihistaminiká pre systémové použitie, najmä staršia generácia (ATC R06);
3. sedatívne myorelaxanciá (ATC M03)
4. iné liečivá, ktorých sedatívne pôsobenie je spravidla vedľajšie a ktoré nie sú využívané v indikáciách primárne pre svoj sedatívny účinok [60, 61, 62, 59].

Sedatívny potenciál liečiv môže byť žiadúci alebo nežiadúci v závislosti od liečebnej indikácie liečiva a cieľov terapie u konkrétneho pacienta [53, 60, 63]. Okrem špecifikácie liečiv so sedatívnym potenciálom je dôležitá aj jeho kvantifikácia, ktorá sa v štúdiách spravidla udáva v škále so slovným hodnotením od termínov „žiadna sedácia (hodnota =0)“ po „veľmi silná sedácia (najvyššia hodnota)“. Číselné vyjadrenie tohto rozmedzia býva rôzne v závislosti od spôsobu hodnotenia sedatívnej aktivity a aj mechanizmu účinku liečiva (spravidla 0-4 alebo 0-5) [60].

Použitie liečiv so sedatívnym potenciálom môže znamenať pre geriatrických pacientov riziká, ktoré môžu prevážiť benefit z liečby a znížiť terapeutickú hodnotu liečiva. Častejšie preto najmä u geriatrických pacientov, ktorí reagujú na sedatívne liečivá citlivejšie, je požadovaná úprava dávky liečiva na geriatrickú dávku, úpravy dávkového intervalu, dĺžky terapie alebo voľba vhodného liekového režimu s čo najnižším zastúpením sedatívnych liečiv [63]. V starobe môžu byť sedatívne účinky liečiv vystupňované aj vplyvom zmenenej farmakokinetiky, vplyvom procesov starnutia na absorpciu, distribúciu, spomalenie biotransformácie a/alebo vylučovania liečiva z organizmu, alebo na úrovni farmakodynamiky, kedy sa jedná najmä o zvýšenú citlivosť CNS k účinkom centrálnych pôsobiacich liečiv na podklade zmien v neurotransmiteroch a/alebo koncentrácií receptorov, v hormonálnej regulácii, metabolických procesoch mozgových buniek a pri zmenách prekrvenia CNS [64, 38].

Medzi skupiny s výrazným sedatívnym potenciálom patrí podskupiny liečiv s ATC kódom N05B (anxiolytiká) a N05C (hypnotiká), konkrétne deriváty benzodiazepínu. Taktiež v tejto liekovej skupine je možné nájsť širokú škálu sily sedatívneho potenciálu liečiv (od slabého sedatívneho potenciálu u niektorých liečiv z podskupiny anxiolytík až po veľmi silný sedatívny potenciál hlavne u liečiv zo skupiny hypnotík) [59, 65]. Nakoľko sa jedná o liečivá často nesprávne predpisované a užívané geriatrickými pacientmi, v analýzach sedatívnych liečiv v tejto diplomovej práci sú výstupy zamerané okrem všeobecného sledovania častosti preskripcie sedatívnych liečiv i špecificky na liekovú skupinu benzodiazepínov. Z tohto dôvodu sú v kapitolách 3.3.3 a 3.3.4 špecificky popísané odlišné vlastnosti BZD v starobe.

### *3.3.1.1 Užitie benzodiazepínov u starších pacientov*

Benzodiazepíny sú jedny z najčastejšie predpisovaných hypnosedatívnych liečiv. V populácii ľudí starších ako 65 rokov je prevalencia ich užitia uvádzaná od 10 - 30 %, konkrétne hodnoty sa líšia v závislosti na roku a mieste realizácie štúdie [66, 65]. Podľa prierezovej analýzy realizovanej v USA [67], kde bolo súčasne sledované aj zneužívanie BZD, bolo v roku 2015 12.9 % užívateľov BZD v kategórii pacientov starších ako 65 rokov, s vyššou prevalenciou u žien.

Napriek novej klesajúcej tendencii preskripcie BZD pacientom 65+ je potrebné dbať na vhodnú dávku a dĺžku podávania liečiva v závislosti od cieľov terapie a zdravotného stavu pacienta s ohľadom na zmeny geriatrického organizmu sprevádzajú proces starnutia, komorbidity pacienta a konkomitantnú farmakoterapiu [65]. Je potrebné tiež zaistiť, aby BZD neboli predpisované v nevhodných indikáciách, a to vo všetkých vekových kategóriách, ale s o to väčším dôrazom v seniorskom veku [53]. Ako rizikové faktory, ktoré pacientov predisponujú k dlhodobej liečbe BZD, boli rozpoznané: vyšší vek, ženské pohlavie, polymorbidita a polyfarmakoterapia, chronická bolesť, poruchy mobility,

kognitívny deficit a psychiatrické poruchy, depresia, sociálna izolácia, závislosť na alkohole a hospitalizácia. Rizikové faktory pre nasadenie liečby BZD sa podľa výsledkov štúdií skôr rôznia [68, 10].

### 3.3.1.2 Racionálne indikácie benzodiazepínov

Vďaka svojim anxiolytickým, sedatívnym, antikonvulzívnym a myorelaxačným účinkom majú BZD široké indikačné spektrum [9]. U jednotlivých liečiv sa tieto indikácie môžu líšiť vďaka rozdielom v chemickej štruktúre, ktoré sú podkladom pre modifikáciu farmakokinetických a farmakodynamických vlastností [69]. Medzi najčastejšie indikácie BZDs patrí [66, 9, 65]

1. liečba úzkostných porúch (generalizovaná úzkostná porucha - GAD, sociálna fobia - SP, posttraumatická stresová porucha – PTSD, obsesívno-kompulzívna porucha - OCD, a iné špecifické fobie),
2. liečba porúch spánku;
3. liečba svalovej spasticity, kŕčov a myoklonu;
4. úvod do liečby depresie a jej doplnková liečba;
5. liečba epilepsie;
6. doplnková liečba psychotických porúch;
7. symptomatická liečba abstinenčného syndrómu u alkoholikov;
8. premedikácia v rámci predoperačnej prípravy.

Mimo tieto indikácie sa BZD používajú v tzv. off-label indikáciách ako je napríklad syndróm nepokojných nôh (angl. restless leg syndrome), akútna psychotická agitácia, psychologické a behaviorálne symptómy demencie, neuropatická bolesť, nauzea a zvracanie [66]. Miesto majú aj v paliatívnej starostlivosti, kde sú ich účinky využívané pri terminálnej sedácii pacienta, agitácií, pre navodenie sedácie u pacienta pri dychovej tiesni a dušnosti [70].

Vzhľadom na to, že geriatrickí pacienti sú náchylnejší k výskytu nežiadúcich účinkov liečiv, je dôležité, aby ich použitie bolo podporené dôkazmi o účinnosti a bezpečnosti. Kritické review [71], ktoré hodnotilo dôkazy o účinnosti pri užití BZD v liečbe insomnie, úzkostných porúch a psychologických a behaviorálnych symptómov demencie došlo k záveru, že preskripcia BZD geriatrickým pacientom je nadmerná aj keď existujú dôkazy o účinnosti v daných indikáciách. Najviac dôkazov o účinnosti terapie BZD bolo nájdených v indikácií na liečbu nespavosti, ale výsledky boli zaťažené výskytom nežiadúcich účinkov v priebehu liečby a dlhodobé použitie bolo spojené so zhoršením kvality spánku, predĺženým zaspávaním a následne prebúdzaním počas noci v porovnaní s pacientmi, ktorí BZD neužívali. V indikácií úzkostných porúch existuje málo dôkazov o prospešnosti liečby. U panických porúch a PTSD liečba BZD za súčasnej psychoterapie znižovala jej účinok. Pri liečbe psychologických a behaviorálnych porúch existuje málo

dôkazov o benefítoch liečby, potenciálne bol preukázaný benefit spojený s intramuskulárnym podaním lorazepamu. Na základe výsledkov publikovaných štúdií boli formulované odporúčania pre racionálne užití benzodiazepínov u geriatrických pacientov a podľa verzie Beersových kritérií z roku 2019 sa BZD považujú vhodné u seniorov v indikáciách [36]: liečba svalovej spasticity a spastických porúch, poruchy správania v REM spánku (angl. rapid eye movement sleep behavior disorder), odvykacia liečba od BZD a alkoholu, ťažká GAD a periprocedurálna anestézia. Krátkodobo pôsobiace BZD nie sú už považované za úplne bezpečné oproti dlhodobo pôsobiacim BZD a u oboch týchto skupín BZD sú zdôrazňované významné geriatrické riziká.

### 3.3.1.3 Mechanizmus účinku benzodiazepínov

Benzodiazepíny pôsobia ako pozitívne alosterické modulátory GABA-A receptoru, ktorý je spojený s chloridovým kanálom. Má jedno väzobné miesto pre BZD a dve pre GABA (angl. gamma amino butyric acid – gamma-amino maslová kyselina) [72]. GABA je neurotransmitter s inhibičným vplyvom (znižuje excitabilitu neurónov), ktorý sa nachádza v CNS najmä v oblasti mozgovej kôry a limbického systému [73, 74]. Viazá sa na rôzne subtypy receptorov (A,B,C), pričom BZD pôsobia na subtyp A [74]. GABA-A receptor obsahuje 5 glykoproteínových podjednotiek, ktorých izoformy majú rôznu afinitu k väzbe BZD, pričom afinitu k BZD majú izoformy:  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$  v kombinácií s  $\beta, \gamma_2$  a hlavné väzobné miesto sa nachádza medzi  $\alpha$  a  $\gamma$  podjednotkou [75]. GABA-A receptor je možné nájsť synapticky (tieto receptory obsahujú  $\gamma$  podjednotku a sprostredkujú rýchlu fázičnú inhibíciu), aj extrasynapticky (tieto receptory obsahujú  $\alpha_5$  alebo  $\delta$  s  $\alpha_4 / \alpha_6$  podjednotkou s pomalou desenzibilizáciou) [74, 75]. Extrasynaptická inhibícia nie je modifikovaná pôsobením BZD [75]. Naviazaním BZD na BZD väzobné miesto dochádza ku konformačnej zmene receptoru pri naviazaní GABA v sprievode influxu chloridových iónov, ktoré hyperpolarizujú membránu s výsledným inhibičným postsynaptickým signálom [9, 75]. Benzodiazepínové receptory boli podľa typov izoforiem  $\alpha$  klasifikované na [75, 76]:

1. BZD1 receptory s  $\alpha_1$  podjednotkou (60 % receptorov) vysoko koncentrované v mozgovej kôre, talame a mozočku, hipokampe, striate, amygdale a mozgovom kmeni, sú zodpovedné za sedatívny efekt, anterográdnú amnéziu a z časti za antikonvulzívny efekt;
2. BZD2 receptory s  $\alpha_2$  podjednotkou (15-20 % receptorov), lokalizované hlavne v limbickom systéme, motoneurónoch, zadných miešnych rohoch, hipokampe, striate, hypothalame a amygdale, zodpovedné sú za anxiolytický účinok (prostredníctvom pôsobenia v amygdale), myorelaxáciu (zadné miešne rohy a motoneurony).

Rozdielna afinita BZD k jednotlivým subtypom BZD receptorov je podkladom pre ich odlišné farmakologické účinky. Okrem BZD sa na GABA<sub>A</sub> receptorový komplex môžu viazať etanol, barbituráty, antikonvulzíva a anestetiká [75, 76, 77].

#### 3.3.1.4 Nežiadúce účinky a poliekové reakcie benzodiazepínov

Geriatrickí pacienti liečení BZD sú na nežiadúce účinky a poliekové reakcie náchylnejší ako mladší pacienti vplyvom zmien v procese starnutia, komorbidít a konkomitantnej farmakoterapie [37]. Ako najčastejšie nežiadúce účinky spájané s terapiou BZD u geriatrických pacientov boli rozpoznané bolesť hlavy, ospalosť, únava, závislosť a vo vyšších dávkach poruchy psychomotroických funkcií, závrate, poruchy kognitívnych funkcií, zmeny nálad, rozmazané videnie, poruchy reči [9]. Nakoľko sú BZD distribuované do tukového tkaniva, ktorého zastúpenie v tele vekom vzrastá (bližšie sú tieto zmeny vykreslené v kapitole 3.3.3), môžu sa niektoré nežiadúce účinky (hlavne NÚ závislé od dávky) a príznaky predávkovania (porucha myslenia, dezorientácia, zmätenosť, poruchy reči, poruchy nálady) pri dlhodobom podávaní objaviť až s časovým odstupom od zahájenia terapie.

S dlhodobou terapiou sa spájajú nežiadúce účinky ako je tolerancia, závislosť a syndróm z vysadenia. Tolerancia sa vyvíja ako adaptačný mechanizmus na chronickú liečbu na sedatívny, hypnotický a antikonvulzívny efekt, zatiaľ čo na anxiolytický a anamnestický účinok ku vzniku tolerancie nedochádza [75]. Presný podklad neuroadaptívnych zmien nie je známy, hypotézy ukazujú na: zmeny v expresii podjednotiek a ich izoforiem na GABA<sub>A</sub> receptore (vrátane zmien vo fosforylácii alebo signalizácii druhých poslov), intracelulárne zmeny v transkripčných a neurotrópných faktorov (zodpovedných za synaptický rast a diferenciáciu), zvýšenie citlivosti ionotrópných glutamátových receptorov, zmeny v neurotransmisií serotonínu, dopamínu a acetylcholínu a neurosteroidnom systéme. Na druhej strane stojí syndróm z vysadenia, ktorý sa považuje za manifestáciu rovnakých kompenzačných neuroadaptívnych mechanizmov, ku ktorej dochádza pri náhlom vysadení BZD liečby hlavne pri vysoko dávkovom režime alebo náhlom znížení týchto dávok [74]. Závislosť môže vyústiť do prejavu abstinenčných syndrémov. Na psychologickú úroveň sa jedná o vystupňovanú úzkosť, zmätenosť, nespavosť, agitáciu, delírium, dysfóriu, poruchu zmyslových funkcií; na fyzickej úrovni sa jedná o zvýšenú incidenciu a/alebo intenzitu spazmov, bolesť, slabosť a únavu. U geriatrických pacientov boli ako najfrekvencovanejšie syndrómy zaznamenané: zmätenosť, dezorientácia a halucinácie [66]. Rovnako ako u mladších pacientov, v rámci prevencie objavenia syndrémov z vysadenia, je vhodné pomalé znižovanie dávky v časovom úseku 4 - 6 mesiacov [78]. Za hlavnú príčinu závislosti je považované zvýšenie citlivosti glutamátových receptorov vplyvom GABAergnej modulácie prostredníctvom BZD [74]. U geriatrických pacientov býva demencia, depresia a úzkostné syndrómy častým následkom závislosti na BZD.

Paradoxné reakcie na liečbu BZD sa vyskytujú u približne 1 % pacientov a prejavujú sa ako zvýšená hovornosť, agitácia, agresivita, psychóza a akatízia [79]. Nakoľko sa jedná o výnimočnú reakciu organizmu pacienta na podanie BZD, presný podklad paradoxných reakcií nie je podľa dostupných štúdií známy. Série kazuistik, dokumentujúce prípady

výskytu paradoxných reakcií po použití BZD u geriatrických pacientov, našli spojitosť medzi možnou genetickou predispozíciou, vekom pacienta (náchylnejší k vzniku paradoxných reakcií boli pediatrickí a geriatrickí pacienti), užívaním alkoholu v minulosti, vyššími dávkami BZD a psychologickými/psychiatrickými poruchami [80]. Podkladom môže byť inhibičný vplyv BZD na kortikálnu oblasť a zmeny v koncentráciách neurotransmiterov, ktoré môžu rezultovať v agresívne správanie a/alebo agitáciu [81]. Riziko výskytu paradoxných reakcií zvyšuje parenterálne podanie vysokou rýchlosťou (dokumentované u midazolamu) a vysoké dávky krátkodobo pôsobiacich BZD [79].

### **3.3.2 *Proces starnutia organizmu***

Vzhľadom na komplexnosť charakteru zmien vplyvom starnutia vznikla potreba individualizovanej terapie pre geriatrických pacientov a prehĺbovanie znalostí v obore geriatrickej a gerontologickej [82]. Značná je heterogenita pacientov – seniorov podmienená rôznorodými fyzickými aj psychickými zmenami a inou rýchlosťou procesov starnutia rôznych orgánov a systémov v čase, vplyvom nielen fyziologických, ale aj patologických zmien [83].

Starnutie je definované ako progresívna strata funkcií sprevádzaných znížením plodnosti, nárastom mortality a invalidity [84]. Je to fyziologicky ireverzibilný proces, pri ktorom dochádza k morfológickým a funkčným zmenám v organizme na úrovni orgánov a orgánových systémov, ale aj na úrovni buniek, receptorov a neuromediátorov [45]. Týmito zmenami je spôsobená rozdielna farmakokinetika, farmakodynamika, účinnosť, ale aj bezpečnosť liečiv [6]. U rady účinných látok ovplyvňujú fyziologické a patologické zmeny sprevádzajúce starnutie ich potenciálny prínos a riziko vo vyššom veku. Hovoríme o zmene terapeutickéhohodnoty liečiv v starobe a o potenciálnej nevhodnosti niektorých liečiv (rizikovosti, prípadne neúčinnosti) v seniorskom veku [85].

V rámci procesu starnutia rozlišujeme biologický a chronologický vek [7]. Chronologický vek odráža počet rokov, ktoré uplynuli od narodenia pacienta a neodráža vplyv okolia a životného štýlu na organizmus. Biologický vek oproti tomu predstavuje objektívne zhodnotenie zdravotného stavu a je dôležitý pre voľbu vhodnej zdravotnej starostlivosti [86, 87, 88]. Rozdiely v inter- a intraindividuálnej rýchlosti a priebehu starnutia sú faktormi, ktoré majú vplyv na zmeny, ktoré sa v tele odohrávajú [85]. Závisia na fenotype a genotype jedinca a môžu byť ovplyvnené patologickými procesmi, ktoré v organizme prebiehajú alebo v minulosti prebehli [89]. Okrem týchto rozdielov má na starnutie vplyv vonkajších faktorov ako je životný štýl alebo psychosociálne prostredie. Štúdie autorov Rowe & Kahn [7, 90] prišli s konceptom obvyklého starnutia (angl. usual aging), ktoré nachádzame u väčšiny seniorov a je spojené s polymorbiditou, rizikom chronických chorôb a invaliditou. Podľa štúdie J. Rowa z Americkej spoločnosti starnutia [7] (angl. American Society on Ageing) je možné predchádzať nežiadúcim dopadom



obvyklého starnutia a niektoré zmeny môžu byť reverzibilné. Pre úspešné starnutie (angl. successful aging) sú typické tri hlavné komponenty: nízke riziko choroby a s ňou spojené invalidity, vysoká kognitívna a fyzická funkčná kapacita a aktívny prístup k životu [91]. Za arbitrárne stanovenú hranicu sa považuje vek 65 rokov [6]. S predlžujúcou sa dĺžkou dožitia existuje predpoklad, že sa táto hranica bude posúvať. Staroba sa zvykne rozdeľovať na tri etapy – 60-74 rokov (počínajúca staroba), 75-84 rokov (vlastná staroba), 85 rokov a viac (dlhovekosť). Nahliadať na pacienta ako geriatrického len na základe kalendárneho veku však nie je vhodné. V chápaní modernej geriatrickej starostlivosti sa jedná o pacienta, na ktorom je možné pozorovať involučné (angl. age-related) zmeny, ktoré majú za následok pokles potenciálu zdravia a predisponujú seniora k špeciálnej starostlivosti a režimu liečby podľa miery/závažnosti týchto zmien [82, 45, 92].

Seniorov môžeme rozdeliť podľa ich funkčnej zdatnosti, rizikovosti výskytu DRP a/alebo ADE a potreby zdravotníckych služieb do troch skupín [45]. Do prvej skupiny sa zaraďujú takí, ktorých z hľadiska zdravotnej, diagnostickej a terapeutickej starostlivosti nie je nutné odlišovať od mladších jedincov [82]. Títo „zdatní“ seniori nepotrebujú špeciálnu geriatrickú starostlivosť, pozornosť by sa mala orientovať na edukáciu pacienta a prevenciu výskytu DRP a/alebo ADE [45]. V druhej skupine tzv. nezávislých seniorov sú takí, ktorí za normálnych okolností nepožadujú žiadnu dispenzarizačnú, opatrovateľskú ani ošetrovateľskú službu, no v prípade závažného ochorenia, úrazu, infekcie alebo operácie môžu byť nejaká z týchto služieb dočasne potrebná. Poslednou skupinou seniorov sú jedinci, ktorých je možné klasifikovať ako „krehkí“ [87]. Jedná sa o pacientov, u ktorých je možné pozorovať kumulatívny pokles vo funkčnosti na viacerých fyziologických úrovniach [83]. Medzi typické symptómy patrí zhoršenie kognitívnych funkcií, psychická labilita, zvýšené riziko pádov vplyvom zhoršenia psychomotorických funkcií, slabosť, vyčerpanosť, výrazný váhový pokles, no významná je hlavne kumulácia týchto symptómov [86]. Dlhodobou vedie k vyčerpaniu homeostatických rezerv organizmu, čo sa prejaví výrazným zhoršením zdravotného stavu aj pri výskyte slabého zaťažujúceho faktoru [40]. To predikuje využívanie dispenzarizačných a iných zdravotných a sociálnych služieb. Výskyt syndrómu krehkosti vedie k zvýšeniu zraniteľnosti pacienta, čo môže podmieňovať prechod do úplnej závislosti s vyžadovaním takmer nepretržitej pomoci [45]. Najmä u krehkých seniorov je potrebná špeciálna geriatrická starostlivosť, ktorá berie do úvahy ich krehkosť a špecifické potreby zdravotnej starostlivosti a liečebných postupov, ktoré sú odlišné u každého pacienta v závislosti od jeho fyziologického a psychologického stavu [92, 83].

### **3.3.3 Zmeny farmakokinetiky benzodiazepínov v starobe**

Ako už bolo uvedené vyššie, starnutie významne ovplyvňuje farmakokinetiku i farmakodynamiku liečiv. Na príklade BZD ako často užívaných liečiv zdôrazní táto kapitola farmakologické zmeny v starobe a ich vplyv na účinnosť a bezpečnosť BZDs.

Rozdielna farmakokinetika liečiv zo skupiny benzodiazepínov je podmienená rozdielmi v ich chemickej štruktúre danými prítomnosťou rozdielnych substituentov v polohe 1,2 a 3 základného benzodiazepínového skeletu [69]. Od charakteru substituentu a typu obmeny chemickej štruktúry sa odvíja spôsob metabolizácie, biologický poločas a dĺžka pôsobenia benzodiazepínu. Rozdelenie liečiv na základe ich dĺžky pôsobenia je uvedené v Tabuľka 3.1, kde je popísaný aj spôsob biotransformácie a exkrécie jednotlivých liečiv zo skupiny BZDs. Prostredníctvom substitúcií základného skeletu je možné ovplyvniť aj lipofilitu molekuly a teda rýchlosť nástupu účinku a jeho hĺbku [69]. Zvýšením lipofility je možné dosiahnuť zvýšenú rýchlosť absorpcie, rýchlejší nástup klinického účinku, zvýšený prestup cez hematoencefalickú bariéru, ale aj zvýšenú depozíciu v tukovom tkanive [9].

Farmakodynamická odpoveď na liečbu je závislá na koncentrácií liečiva schopného vyvolať odpoveď na receptoroch, na počte receptorov a afinite liečiva k nim, ale i na signálnych transdukčných mechanizmoch, bunkovej odpovedi a homeostatickej regulácií [38]. Je modifikovaná premennými ako sú vek a pohlavie pacienta, komorbidity, ďalšia farmakoterapia a genetické odlišnosti [93]. Konkrétne zmeny v oblasti centrálnej nervovej sústavy, ktoré majú vplyv na odpoveď na liečbu u geriatrických pacientov, sú popísané v kapitole 3.3.4 pod názvom „Zmeny geriatrického organizmu na úrovni farmakodynamiky so zameraním na oblasť CNS

Zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike v procese starnutia sú komplexné, a v priamom vzťahu s fyziologickými zmenami v homeostáze tekutín a minerálov, jednotlivých orgánov a celého organizmu [64]. Fyziologické zmeny nemusia byť úmerné chronologickému veku a špecifické fyziologické procesy môžu u jedinca prebiehať rôznou rýchlosťou [94]. Vo všeobecnosti dochádza k zníženiu telesnej hmotnosti, množstva svalovej hmoty, poklesu rýchlosti bazálneho metabolizmu, zmenám na úrovni metabolizmu a biotransformácie a zmene pomeru celkovej telesnej vody (klesá jej množstvo intracelulárne aj extracelulárne) a telesného tuku, v prospech tukového tkaniva [73, 85]. Klesá i množstvo svalového tkaniva. Okrem týchto zmien dochádza k rozdielom v priebehu cesty liečiva organizmom na úrovni farmakokinetiky- v absorpcií, distribúcií, biotransformácií a exkrécií liečiva. Znalosť zmien na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky v starobe je dôležitá pre správnu voľbu vhodného (účinného a bezpečného) liečiva, jeho dávky a dĺžky terapie, pre správny spôsob monitorovania klinickej odpovedi na liečbu, ale aj pre schopnosť správne predvídať a rozpoznať možné nežiaduce účinky a poliekové komplikácie [95, 9].

### *3.3.3.1 Zmeny absorpcie benzodiazepínov v starobe*

Po perorálnom podaní sú benzodiazepíny za normálnych okolností veľmi dobre absorbované z gastrointestinálneho traktu, s dosiahnutím maximálnej plazmatickej koncentrácie za 0.5-6 h v závislosti od konkrétneho liečiva (pričom rýchlosť absorpcie liečiva stúpa so zvyšujúcou sa lipofilitou. Benzodiazepíny majú výbornú biologickú

dostupnosť, 90-100 %) [9]. Ako lipofilné slabo bazické liečivá sa absorbujú prostredníctvom pasívnej difúzie cez lipoproteinovú membránu v závislosti od pH prostredia (teda v závislosti na pKA daného liečiva a koncentrácie jeho neionizovanej formy). Vplyv na absorpciu BZDs má i gastrointestinálna motilita, gastrointestinálna biotransformačná kapacita a prietok krvi splanchnickou oblasťou [96].

Medzi 40. – 80. rokom života dochádza k znižovaniu prekrvenia splanchnickej oblasti (v rozmedzí 20 – 50 %), spomaľuje sa vyprázdňovanie žalúdka a motilita čriev, narastá gastrické pH v dôsledku nižšej sekrécie žalúdočných štiav za zníženej sekrécie H<sup>+</sup> parietálnymi bunkami sliznice žalúdka [6]. Výrazné zníženie prekrvenia splanchnickej oblasti môže viesť k atrofií slizničného povrchu a zmenšeniu absorpčnej plochy [97]. Hlavným miestom absorpcie benzodiazepínov je oblasť duodena a proximálneho jejuna [96]. Absorpcia benzodiazepínov môže byť ovplyvnená na úrovni rýchlosti ich vstrebávania alebo na úrovni množstva vstrebávaného liečiva. Zmena v rýchlosti vstrebávania je významná u liečiv s krátkym eliminačným poločasom, kedy môže mať spomalenie rýchlosti vstrebávania za následok zníženie biodostupnosti s absenciou očakávaného klinického účinku (anxiolytický, antikonvulzívny a hypnotický účinok) [72]. Na druhú stranu je spomalenie vstrebávania žiaduce, pokiaľ by rýchly nástup týchto účinkov u dlhšie pôsobiacich liečiv bol pacientom subjektívne vnímaný ako nevhodný (ospalosť, spomalenosť, dysfória) [72]. Dopad na rýchlosť a mieru absorpcie v tráviacom trakte majú aj patologické stavy (malabsorpčný syndróm a obmedzenie vstrebávacej kapacity črevnou sliznicou) a ovplyvnenie gastrointestinálnej pasáže (znížením alebo zvýšením motility) [98]. Pri znížení gastrointestinálnej motility (anticholinergné látky, napr. TCA, antihistaminiká, fenothiazíny) môže dochádzať k spomaleniu vstrebávania BZD. Prokinetiká naopak zrýchľujú vstrebávanie BZD [99]. Ďalej môže byť množstvo vstrebávaného liečiva ovplyvnené interakciou prostredníctvom tvorby komplexov s molekulami s veľkým povrchom v proximálnej časti GIT (gastrointestinálneho traktu) (napr. carbo medicinalis, kaolín, aninontové iontomeniče), ktoré nešpecifickou adsorpciou na svoj povrch brzdia vstrebávanie iných liečiv [96].

Vplyv na rýchlosť a mieru vstrebávania má aj druh liekovej formy. Napriek popísaným zmenám organizmu geriatrických pacientov býva miera aj rýchlosť absorpcie BZD u perorálnych liekových foriem s normálnym uvoľňovaním zachovaná (okrem prípadov s výrazným priebehom patologických procesov), s minimom odlišností od mladších pacientov [100, 96, 101]. U perorálnych liekových foriem s riadeným uvoľňovaním môže však dochádzať k zmenám farmakokinetiky, k spomaleniu nástupu účinku a zároveň jeho predĺženiu [97]. Po intravenóznom podaní odpadá proces absorpcie cez GIT a dochádza k rýchlej distribúcii BZDs do CNS. Absorpcia po intramuskulárnej aplikácii je odlišná u jednotlivých látok (u diazepamu je pomalá a kolísavá, zatiaľ čo u lorazepamu a midazolamu je kompletná). U geriatrických pacientov môže byť absorpcia pri parenterálnom podaní ovplyvnená i zmenami v kožnom a svalovom tkanive [85, 97].

### 3.3.3.2 Zmeny distribúcie benzodiazepínov v starobe

Po absorpcii BZD z tráviaceho traktu do krvného obehu dochádza k procesu prerozdelenia – k distribúcii liečiva v organizme medzi krvným riečiskom a jednotlivými tkanivami alebo orgánmi [73].

V krvi sa benzodiazepíny viažu extenzívne (alprazolam napr. z 80 %, diazepam až z 98 %) na bielkoviny krvnej plazmy (na albumín a alfa-1 glykoproteín). Na albumín sa viažu na špecifické diazepamové miesto (site II) [9]. Väzba je reverzibilná a vytvára tzv. depo (liečivo sa z neho postupne uvoľňuje za vytvorenia voľnej frakcie) [98]. Okrem benzodiazepínov sa na diazepamové väzobné miesto môžu viazať napr. NSAID, antidiabetiká (glibenklamid, tolbutamid) alebo kyselina etakrynová [102]. Liečivá viažuce sa na to isté miesto sa môžu vzájomne z väzby vytesňovať, čo je variabilné od konkrétnej kombinácie liečiv, ich väzobnosti na krvné bielkoviny a v periférnych kompartmentoch, miery celkového distribučného objemu a pH krvnej plazmy [103, 96]. Vytesnením je možné zvýšenie voľnej frakcie liečiv v krvnej plazme. Voľná frakcia liečiva je schopná vyvolať klinický účinok, ale môže byť aj biotransformovaná alebo vylúčená z organizmu [98]. Vplyvom starnutia dochádza k zníženiu väzobnosti proteínov krvnej plazmy a ich hladín (hladiny sérového albumínu môžu klesnúť o 15-20 %), čo vedie k zvýšeniu voľnej frakcie liečiva (hlavne u liečiv kyslej povahy, ale aj BZD) v krvnej plazme a zvýšeniu klinického efektu [104]. Na hodnotu sérového albumínu má vplyv okrem veku malnutícia a patologické stavy (nefrotický syndróm, hepatálna cirhóza, chronické srdčné zlyhanie, CHOPN, zápalové procesy, popáleniny, systémový lupus erthematosus apod.) [105]. Hypoalbuminémia býva častým javom u krehkých pacientov alebo pacientom so syndrómom krehkosti [106].

Ďalším proteínom krvnej plazmy schopným viazať liečivá je alfa-1-glykoproteín, ktorého množstvo sa vekom zvyšuje, čo môže znížiť na voľnú frakciu slabo bazických liečiv (napr. benzodiazepínov) alebo neutrálnych liečiv za vytvorenia väčšej zásoby tzv. depa [107]. Zmeny zastúpenia krvných bielkovín a zmeny väzobnosti liečiv na nich sú dynamické a klinicky významné pri výrazných patologických stavoch, kumulácií rizikových faktorov, polymorbidite a polyfarmakoterapií [105]. Voľná frakcia benzodiazepínov (jedná sa o slabo bazické lipofilné molekuly) prechádza do CNS pasívnou difúziou, ktorej rýchlosť a miera rastú s lipofilitou liečiva (čím je liečivo lipofilnejšie, tým rýchlejší je nástup účinku a jeho klinický efekt) [9]. Hlavnú úlohu pri limitácii prechodu voľnej frakcie liečiv z krvného riečiska do mozgu a jeho ochrane má hematoencefalická bariéra [108]. Jej integrita a funkčnosť klesá so zvyšujúcim sa vekom a patologickými stavmi (zápalovými, ischemickými stavmi a autoimunitnými procesmi) [109]. To umožňuje zvýšenie prieniku liečiv do mozgu, ale aj zvýšené riziko mikrovaskulárneho poškodenia a výskytu centrálnych nežiadúcich účinkov, ku ktorým patrí napr. kognitívny deficit, anterográdna amnézia a poruchy krátkodobej pamäte, poruchy psychomotorických funkcií, únava, malátnosť a delírium [96, 109, 110].

Na proces distribúcie benzodiazepínov v organizme má vplyv pomer zastúpenia svalov, tuku a telesnej vody i prekrvenie tkanív [58]. Distribučný objem (angl. volume of distribution – Vd) môže byť ovplyvnený zvýšením tukovej zložky tela na úkor vodnej. Hydrofilné liečivá (etanol, digoxín, lítium a iné) môžu mať znížený distribučný objem a v krvnej plazme hladina liečiva porastie. Zvýšenie tukovej zložky má za následok zvýšenie Vd lipofilných liečiv (napríklad benzodiazepínov) a je možné zníženie ich plazmatickej koncentrácie vplyvom ich prechodu do tukového tkaniva [111, 66]. Prechod liečiv do tukového tkaniva organizmu môže zapríčiniť kumuláciu týchto liečiv v organizme a predĺženie ich zotrvania v organizme za tvorby tzv. depa v tukovom tkanive, ktoré je prítomné aj po ukončení liečby [112]. Podľa štúdie [113] orientovanej na farmakokinetiku liečiv v geriatrickej vykonanej v roku 1975 Klotzom a kolektívom, vzrastá distribučný objem a počas diazepamu a jeho hlavného metabolitu desmetyldiazepamu pri chronickom použití s vekom až na dvojnásobok (u geriatrických pacientov až na 200 hodín) [102]. Prolongácia zotrvania dlhodobo pôsobiacich benzodiazepínov v organizme spôsobená zmenami na viacerých farmakokinetických úrovniach je príčinou dlhšieho sedatívneho efektu spojeného s rizikom pádu a následných fraktúr [114]. Vplyv na eliminačný poločas liečiva majú okrem zmien v distribučných parametroch organizmu i zmeny na úrovni biotransformácie a vylučovania liečiva a jeho metabolitov. V klinickej štúdií [115] kde bol porovnávaný efekt diazepamu (ktorý zastupoval BZD s dlhým poločasom) s oxazepamom (liečivo zastupujúce BZD s krátkym poločasom) autori poukázali na výraznú kumuláciu diazepamu, pomalé vylučovanie a možnosť nájsť jeho metabolity (aj s klinicky manifestovaným sedatívnym efektom) v organizme ešte dva týždne po ukončení podávania. Kumulácia oxazepamu v organizme bola menšia a jeho rýchlosť vylučovaniu významne vyššia, zatiaľ čo miera sedatívneho efektu týchto dvoch porovnaných liečiv bola rovnaká.

Rozdielny význam nadobúdajú zmeny na úrovni distribúcie pri jednorázovom podaní a chronickom užívaní BZD [66]. Pri jednorázovom podaní závisí doba účinku liečiva na rýchlosti a miere distribúcie a na eliminácii [93]. Pri rýchlej a vysokej miere distribúcie z krvného riečiska do tukového tkaniva má liečivo kratšiu dobu účinku, no zároveň dlhší eliminačný poločas znížením voľnej frakcie liečiva [72]. Pri dlhodobom podávaní liečiv závisí miera a dĺžka klinického efektu od rozsahu kumulácie liečiva v tukovom tkanive. Rýchlosť a miera kumulácie je nepriamo závislá od poločasu liečiva – čím je poločas liečiva dlhší, tým je vyššia a extenzívnejšia kumulácia liečiva v tukovom tkanive a jeho eliminácia je pomalšia [100, 72]. U liečiv s kratším eliminačným poločasom nie je kumulácia tak extenzívna, no proces prebieha rýchlejšie [72]. Pri vysadení liečiva je vylúčenie liečiva z organizmu oneskorené [53]. Ustálenie stabilnej koncentrácie liečiva v krvi (angl. steady - state concentration) nastáva po opakovanom podaní liečiva za 4 – 5 eliminačných poločasov liečiva (okrem liečiv, ktoré sú metabolizované 0. kinetikou) a môže byť ovplyvnené zmenou vo funkciách eliminačných orgánov [116]. Keďže je dosiahnutie „steady - state“ koncentrácie závislé na eliminačnom poločase liečiva, u liečiv s dlhším eliminačným poločasom je steady - state koncentrácia dosiahnutá v dlhšom časovom intervale a u geriatrických

pacientov môže byť nástup účinku liečiva významne predĺžený [53, 66]. Pri zmene eliminačných funkcií a dlhodobom podávaní liečiva je nutné zohľadniť túto zmenu a upraviť udržiavaciu dávku liečiv [53]. Zmeny geriatrického organizmu na úrovni distribúcie sú u seniorov klinicky významné najmä u liečiv s vysokou väzobnosťou na proteíny krvnej plazmy, s malým distribučným objemom a nízkym terapeutickým indexom [116].

### 3.3.3.3 *Zmeny metabolizmu (biotransformácie) benzodiazepínov v starobe*

Liekový metabolizmus z farmakologického hľadiska predstavuje súhrn biochemických reakcií, ktorými sú látky premieňané na metabolity za účelom vylúčenia z organizmu. Hlavným orgánom, kde dochádza k biotransformáciám, za účasti enzýmov prítomných v hladkom endoplazmatickom retikule hepatocytov, je pečeň [73, 98]. Ďalšími orgánmi, kde prebieha biotransformácia liečiv, sú bunky črevnej sliznice, pľúca, ľadvin, mozog a placenta. Zmeny v biotransformáciách liečiv u geriatrických pacientov súvisia hlavne so zmenami, ktorým podlieha tkanivo pečene a obličiek (zmenšenie objemu a atrofia), znížením prietoku krvi venou porteae a zníženou aktivitou niektorých biotransformačných enzýmov poklesom okysličenia pečenej parenchýmy [85]. Výsledkom v redukciách objemu pečene a znížením krvného prietoku je zníženie metabolizmu liečiv (až o 30 %) podliehajúcich extenzívnemu first-pass efektu (znižuje sa clearance liečiva). To sa prejaví jednak zvýšením biodostupnosti liečiv, ktoré tomuto first-pass efektu vo vysokej miere podliehajú [104], no zároveň viazne premena liečiv na ich aktívne metabolity. Tieto aktívne metabolity sú u BZD zodpovedné za ich dlhé pôsobenie. Vzhľadom k týmto skutočnostiam je vhodné upraviť dávkovanie liečiv, ktoré podliehajú vysokému first-pass metabolizmu.

Metabolizmus liečiv v pečeni prebieha v dvoch fázach. Prvá fáza pozostáva z oxidačných reakcií (hydroxylácia, N-dealkylácia, O-dealkylácia, N-oxidácia, deaminácia, karboxylácia) a redukčných reakcií, ktorých účelom je zvýšenie polarita molekuly pridaním chemicky reaktívnej skupiny. Oxidačné reakcie sú katalyzované cytochrómom P450 (CYP450) a jeho izoformami (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, a CYP2E1) [102]. Táto fáza metabolizmu je zodpovedná aj za aktiváciu proliečiv (angl. prodrug) na ich aktívne metabolity [117]. U BZD prebieha premena z proliečiv na aktívne metabolity hlavne prostredníctvom oxidácie [102]. Tento fakt je významný hlavne u dlhodobo pôsobiacich BZD, ktorých metabolizmus prebieha oxidačnou metabolickou cestou (napríklad diazepam), pričom spomalenie ich aktivácie môže viesť k predĺženiu eliminačného poločasu a k výraznej kumulácii liečiva v organizme spojenej s komplikáciami ako je prolongovaná sedácia, poruchy kognitívnych a psychomotorických funkcií a poruchy pamäte [65]. U liečiv s krátkym a stredne dlhým pôsobením dochádza tiež k prolongáciám ich eliminačného poločasu, vplyvom spomalenej oxidácie, a možnému zvýrazneniu nežiadúcich účinkov, no kumulácia v organizme je menej významná [100, 102]. Na oxidačné procesy v I. fáze metabolizmu majú vplyv aj hepatálne ochorenia, ktoré oxidačné reakcie spomaľujú. Okrem oxidácie prebieha metabolizmus BZD aj formou redukčných reakcií u nitrazepam,

nimetazepamu a flunitrazepamu. Do metabolizmu BZD sú hlavnými zapojenými izoformami CYP3A4, 2D6, 2C19 [99]. Ako kofaktory v procese spomalenia metabolizmu CYP3A4 boli rozoznané syndróm krehkosti, fajčenie, polyfarmakoterapia alebo vplyv inhibítorov CYP3A4, chronický stres, komorbidity a cytokíny uvoľňované pri zápalových procesoch [118]. CYP2D6 je izoformou, v ktorej činnosti má vysoký význam polymorfizmus a od neho závisí rýchlosť a miera biotransformácie, ktorá na ňom prebieha [119]. Podľa dostupných štúdií sa nepredpokladá zmena jeho funkcie vplyvom starnutia [111, 120, 121]. Prvá fáza zahŕňa tiež enzymatické procesy nezávislé na CYP ako sú hydrolyza esterázami v krvnej plazme, monoaminoxidácia, xanthinoxidácia, dehydrogenácia, hydrolyza amínov a iné [73].

Druhá fáza metabolizmu predstavuje spojenie metabolitu s endogénnou látkou (konjugáciu s kyselinou glukurónovou, glutatiónom, glycinom, sulfatáciou) za účelom ďalšieho zvýšenia rozpustnosti liečiva vo vode, a následne je liečivo vylučované exkréciou [73]. Enzýmy, ktoré sa zúčastňujú druhej fázy metabolizmu nebývajú starnutím významne ovplyvnené. Výnimku predstavuje enzým glukuronyltransferáza, ktorá zodpovedná za glukuronidáciu (prebieha mikrosomálne, ostatné procesy prebiehajú cytosolicky) a ktorej znížená aktivita bola pozorovaná u pacientov starších ako 80 rokov [111]. Okrem veku sú ďalšími faktormi vplývajúcimi na jej rýchlosť pohlavie (u žien bola pozorovaná nižšia rýchlosť), fajčenie a niektoré patologické stavy [98].

Tabuľka 3.1 predstavuje prehľad liečiv zo skupiny benzodiazepínov rozdelených podľa ich eliminačných poločasov u zdravých mladších dospelých po perorálnom podaní. V stĺpcoch sú uvedené metabolické fázy a príslušné enzýmy alebo procesy podieľajúce sa na ich metabolizme, ktorých aktivita môže byť vplyvom starnutia znížená čím môže vyústiť do predĺženia eliminačných poločasov.

*Tabuľka 3.1 Liečivá zo skupiny BZD a enzýmy, ktorých metabolizmus môže byť vplyvom starnutia zmenený [122, 98, 102, 123, 124, 101, 120, 63, 72, 113]*

BZD	Metabolický enzým I. fázy	II. fáza metabolizmu	Vylučovanie
<b>Krátkodobo pôsobiace BZD (0,5h-6h)</b>			
brotizolam (3-8h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne, hepatálne
remimazolam (37-70min)	-	glukuronidácia, hydroxylácia	renálne
adínazolam (3h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
fludiazepam (2-3h, 70-120h)	CYP3A4	glukuronidácia	hepatálne
etizolam (1,5-3,5h; 7,5-8,4h)	CYP3A4, CYP2C19, CYP2C18	glukuronidácia	hepatálne, renálne
klotiazepam (2.5-6.3;	CYP3A4	glukuronidácia	renálne

BZD	Metabolický enzým I. fázy	II. fáza metabolizmu	Vylučovanie
6.5-18h)			
midazolam (1.5-2.5h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
bentazepam (3.3h)	?	glukuronidácia	renálne
doxefazepam (3-4h)	?	?	renálne
triazolam (1.5-5.5h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
<b>Stredne dlho pôsobiace BZD (6-16h)</b>			
cinolazepam (3.8-5h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
alprazolam (9-16h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
lorazepam (12-16h)	-	glukuronidácia	renálne
camazepam (20-24h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
estazolam (10-24h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
oxazepam (8-13h)	-	glukuronidácia	renálne, hepatálne
temazepam (7-11h)	-	glukuronidácia	renálne, hepatálne
loprazolam (7-8h)	?	glukuronidácia	hepatálne, renálne
lormetazepam (11-13h)	-	glukuronidácia	renálne
tofisopam (6-8h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
<b>Dlhodobo pôsobiace BZD (&gt;24h)</b>			
chlórdiazepoxid (6-30h)	?, CYP3A4	glukuronidácia	renálne
flunitrazepam (16-35h)	CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2	glukuronidácia	renálne
diazepam (20-100h)	CYP2C19, CYP3A4	glukuronidácia	renálne
flurazepam (40-100h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
bromazepam (16-30h)	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6	glukuronidácia	renálne
klonazepam (30-40h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne, hepatálne
klobazám (26-79h)	CYP3A4, CYP2C19	glukuronidácia	renálne, hepatálne
medazepam (2-3h, 36-100h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne, hepatálne
kalium-klorazepát (40-50h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
nitrazepam (15-38h)	CYP3A4, CYP2D6	glukuronidácia	renálne
quazepam (31-73h)	CYP2C19, CYP3A4	glukuronidácia	renálne,



BZD	Metabolický enzým I. fázy	II. fáza metabolizmu	Vylučovanie
			hepatálne
nimetazepam (8-30h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
ketazolam (6-52h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
prazepam (63-80h, 63-200h)	?	glukuronidácia	renálne
halazepam (14-16h, 30-100h)	?	glukuronidácia	renálne
pinazepam (33.6-66.2h)	?	glukuronidácia	renálne
nordazepam (24-48h, 30-100h)	CYP3A4,CYP2C19	glukuronidácia	renálne
ethyl-loflazepate (51-124h)	CYP3A4	glukuronidácia	renálne
kloxazolam (60-70h)	?	?	renálne

*Legenda: -: metabolizmus liečiva neprebieha na izoforme CYP450; ?: nie je známy metabolický enzým; oranžová farba písma: slabé induktory CYP3A4; h- hodiny*

Riziko liekových interakcií na úrovni biotransformácie je vyššie u seniorov s polyfarmakoterapiou. Vplyvom kombinácie liečiv je možné navodiť indukciu alebo inhibíciu isoenzýmov CYP450 v I. fáze metabolizmu, ale aj enzýmov II. fázy metabolizmu. Indukcia je spôsobená interakciou induktoru s nukleárnym receptorom, ktorá spôsobí zvýšenie expresie daného enzýmu (prostredníctvom transkripcie), čím sa zvýši intracelulárne množstvo receptorov (po translácii z mRNA) [125]. Vplyvom indukcie je možné navodiť zvýšenie biotransformačnej aktivity za zníženia plazmatických hladín a terapeutického účinku a zrýchlenie ich odbúravania (u liečiv, ktoré sú premieňané isoformami CYP450 na neaktívne metabolity), u proliečiv naopak (aktivované na izoforme CYP450 na aktívne metabolity) môže viesť k prejavom zvýšenej farmakologickej aktivity a toxicity [126]. Medzi BZD, ktoré majú po perorálnom podaní aktívne metabolity s výrazným klinickým efektom patria hlavne BZD v kategóriách stredne dlho a dlho pôsobiach, ich prehľad je uvedený v Tabuľka 3.1. Aktívny metabolit má u dlhodobopôsobiacich BZD dlhší poločas ako pôvodné proliečivo. Indukcia je manifestovaná s oneskorením niekoľkých dní až týždňov a jej odznenie trvá niekoľko dní v závislosti od biologického poločasu induktoru a jeho dávke (čím je kratší biologický poločas, tým rýchlejšie nastupuje aj odznieva induktívny efekt) [96]. Väčšina BZD je metabolizovaných prostredníctvom izoformy CYP3A4, ako príklady jej induktorov je možné uviesť: fenytoin, karmabazepín, rifampicín, spironolaktón, fenobarbital, dexametazón a extrakt z *Hypericum perforatum* [124].

Inhibícia mikrozomálnych enzýmov CYP450 je možná súčasným podaním substrátu a inhibítora daného enzýmu alebo sám substrát môže fungovať ako inhibítor

(napr. medazepam, midazolam) a je zodpovedný za spomalenie metabolizmu. Takéto spomalenie predlžuje eliminačný poločas liečiva, zvyšuje jeho farmakologický účinok a môže byť aj príčinou toxicity alebo objavenia sa dávkovo závislých nežiadúcich účinkov [96]. V prípade, že je inhibíciou zasiahnuté proliečivo, je výsledkom znížená aktivácia a znížený farmakologický a terapeutický efekt liečiva [127, 95]. Je možné rozlíšiť dva typy inhibície: 1) reverzibilná – môže byť kompetitívna alebo nekompetitívna (v závislosti od miesta, kam sa inhibítor viaže, a od sily väzby) a 2) ireverzibilná. U kompetitívnej inhibície závisí jej miera a trvanie od poločasu inhibítora a substrátu, obvykle sa jedná o 3–5 násobok eliminačného poločasu, kedy je dosiahnuté ustálenej koncentrácie v plazme ako u substrátu tak aj u inhibítora [127, 95]. Odoznenie inhibície je možné pozorovať v závislosti od eliminačného poločasu inhibítora v rozsahu jeho 3–5 násobku eliminačného poločasu a následne od zníženia hladiny substrátu pod dolnú hladinu terapeutického rozmedzia [127, 95]. Ireverzibilnú inhibíciu je možné pozorovať s časovým odstupom aj po jednorázovom podaní inhibítora, jedná sa o vytvorenie stabilného komplexu enzýmu s reaktívnym inhibítorom a tento efekt pretrváva niekoľko dní po ukončení podávania inhibítora [127, 95]. Mieru inhibície je nutné vnímať v kontexte časovej súvislosti podania inhibítora a substrátu. Pokiaľ je substrát podaný pred dosiahnutím maximálnej inhibície enzýmu, nie je touto inhibíciou zasiahnuté zvýšenie hladiny substrátu úplne a nežiadúce dopady interakcie nemusia byť klinicky významné [128]. Klinické prejavy pri užití BZD a inhibítora (zvýraznenie nežiadúcich účinkov ako je napr. predĺžená sedácia, kognitívny deficit, porucha psychomotorických funkcií a ďalšie) môžu nastúpiť s oneskorením aj niekoľko dní po dosiahnutí koncentrácie substrátu v ustálenom stave a sú spravidla významné predovšetkým u pacientov s kumuláciou rizikových faktorov [124]. Tabuľka 3.3 uvádza príklady inhibítorov CYP3A4 rozdelených na dve kategórie podľa typu inhibície, ktorú vyvolávajú.

Inhibícia metabolických ciest liečiv je u starších pacientov schopná prehľbiť deficit v metabolizme nadobudnutý už fyziologickými procesmi starnutia a je o to viac významná u liečiv s vysokým first-pass efektom, kde môže ešte viac zvýšiť plazmatickú koncentráciu liečiva - substrátu [128]. Tabuľka 3.2 obsahuje prehľad liečiv rozdelených podľa ich eliminačných polčasov s uvedením ich aktívnych metabolitov. V zátvorke sú uvedené aktívne metabolity u liečiv, ktorých eliminačný poločas nie je významne predĺžený pri inhibícií metabolického enzýmu, ale naopak môže byť znížená ich plazmatická koncentrácia.

Tabuľka 3.2: BZD a ich aktívne metabolity [122, 129, 66, 59, 72, 101, 120, 115, 101].

Liečivo	Aktívny metabolit
<b>Krátkodobo pôsobiace benzodiazepíny</b>	
brotizolam (3-8h)	(1-methylhydroxybrotizolam)
remimazolam (37-70min)	-
adinazolam (3h)	N-desmethyladinazolam, estazolam, $\alpha$ -hydroxalprazolam
fludiazepam (2-3h, 70-120h)	N-desalkylflurazepam
etizolam (1.5-3.5h; 7.5-8.4h)	$\alpha$ -hydroxyetizolam
klotiazepam (2.5-6.3; 6.5-18h)	?
midazolam (1.5-2.5h)	$\alpha$ -hydroxymidazolam, (N-desalkylflurazepam)
bentazepam (3.3h)	?
doxefazepam (3-4h)	?
triazolam (1.5-5.5h)	-
<b>Stredne-dlho pôsobiace benzodiazepíny (6-16h)</b>	
cinolazepam (3.8-5h)	?
alprazolam (9-16h) / 12-15 spc	(hydroxalprazolam, $\alpha$ -hydroxalprazolam)
lorazepam (12-16h)	-
camazepam (20-24h)	temazepam
estazolam (10-24h)	-
oxazepam (8-13h)	-
temazepam (7-11h)	-
loprazolam (7-8h)	piperazín-N-oxid
lormetazepam (11-13h)	-
tofisopam (6-8h)	-
<b>Dlhodobo pôsobiace benzodiazepíny (&gt;24h)</b>	
chlórdiazepoxid (6-30h)	desmethylchlórdiazepoxid, demoxepam, desmetyldiazepam, oxazepam
flunitrazepam (16-35h)	7-aminoflunitrazepam, 3-hydroxyflunitrazepam desmethylflunitrazepam
diazepam (20-48h)	N-desmetyldiazepam
flurazepam (40-100h)	N-desalkylflurazepam
bromazepam (16-30h)	3-hydroxybromazepam
klonazepam (30-40h)	-
klobazám (26-79h)	desmethylklobazám
medazepam (2-3h, 36-100h)	N-desmetyldiazepam

Liečivo	Aktívny metabolit
kalium-klorazepát (40-50h)	N-desmetyldiazepam
nitrazepam (15-38h)	-
quazepam (31-73h)	2-oxoquazepam, N-desalkylflurazepam = N-desmethyl-2-oxoquazepam
nimetazepam (8-30h)	?
ketazolam (6-52h)	N-desmetyldiazepam
prazepam (63-80h, 63-200h)	N-desmetyldiazepam
halazepam (14-16h, 30-100h)	N-desmetyldiazepam
pinazepam (33.6-66.2h)	N-desmetyldiazepam, oxazepam
nordazepam (24-48h, 30-100h)	oxazepam
ethyl-loflazepate (51-124h)	N-desalkylflurazepam= deskarbetoxyloflazepát
cloxazolam (60-70h)	chlórdesmetyldiazepam

*Legenda: (-) liečivo nemá aktívne metabolity, (?) nie sú známe aktívne metabolity*

*Tabuľka 3.3: Príklad reverzibilných a ireverzibilných inhibítorov CYP3A4 najčastejšie používaných v klinickej praxi [124].*

Reverzibilné inhibítory CYP3A4	Ireverzibilné inhibítory CYP3A4
<b>amiodaron</b>	azitromycín
<b>amitriptylín</b>	irinotekan
<b>fluoxetín</b>	itakonazol
<b>sertralin</b>	klaritromycín
<b>verapamil</b>	roxitromycín

### 3.3.3.4 Zmeny vo vylučovaní (exkrécii) benzodiazepínov v starobe

Pod pojmom vylučovanie sa rozumie deje, ktorými sa telo zbavuje liečiva a jeho metabolitov. Vylučovanie prebieha najmä v obličkách (renálne vylučovanie), no taktiež extrarenálne v GIT (napr. stolicou, s pomocou P<sub>g</sub>P efluxných transportérov z krvi priamo do GITu), pľúcach a podobne.

V obličkách prebieha glomerulárna filtrácia a aktívna tubulárna sekrécia, ktorými sa liečivo vylučuje do moču. Na zmenu renálnych funkcií s procesy starnutia majú vplyv najmä histopatologické zmeny (najmä zmenšenie objemu obličiek, stenčenie intrarenálnej vrstvy intímy, sklerotické zmeny na glomeruloch, stromálna fibróza, infiltrácia obličiek bunkami chronického zápalu apod.) [130]. Množstvo vylúčeného liečiva môže byť znížené znížením tubulárnej sekrécie a vplyvom aktívnej a pasívnej tubulárnej reabsorpcie. Tubulárna reabsorpcia prebieha v distálnej časti nefrónu a je významná pre liposolubné liečivá. Týmto

procesom sa predĺži vylučovanie liposolubilných liečiv (napríklad diazepamu). Ďalším parametrom, ktorý má vplyv na prechod liečiva do moču je jeho pH [131, 73]. Vplyvom starnutia dochádza k zníženiu funkcie obličiek znížením glomerulárnej filtrácie. Podkladom k takémuto zníženiu je progresívna redukcia počtu glomerulov o 20 – 30 % od 30. roku života, v 80 a viac rokoch môže byť počet glomerulov znížený o 35 – 50 % [132, 83]. Na zvýšenie počtu sklerotizujúcich glomerulov má vplyv glomerulárna ischémia spôsobená znížením perfúzie obličiek [133]. Zmena nastáva tiež vo vodnom hospodárstve organizmu. Plazmatická koncentrácia aldosterónu a renínu sa znižuje progresívne každú dekádu po 40. roku života [132]. Znižuje sa schopnosť koncentrovať moč a pozorovaná je natriuréza [130]. Zmenu vodného hospodárstva je možné vidieť v podobe nočnej polyúrie, ktorá je u starších pacientov častá [132]. Na funkciu obličiek majú výrazný vplyv komorbidity ako hypertenzia alebo chronická srdcová choroba, ktorých prevalencia vzrastá v populácii starších pacientov [134].

Zníženie renálnych funkcií vyžaduje upravenie dávkovanie liečiv, ktoré sú vylučované prevažne močom. Ako clearance je definovaný objem plazmy, ktorý je očistený od liečiva v danom čase. Celková clearance je súčtom clearance hepatálnej, renálnej a tkanivovej [98]. Znížením clearance sa predlžuje eliminačný poločas liečiv a pokiaľ by dávka nebola upravená, mohlo by dôjsť ku kumulácii liečiva a jeho metabolitov v organizme [135, 136]. Kumulované metabolity liečiv následne môžu súťažiť s materským liečivom o transportér zaisťujúci aktívny transport do hepatocytov alebo o hepatálne metabolické enzýmy [113]. Výsledkom kompetičných procesov je zníženie hepatálnej clearance parentnej látky, zvýšenie entero- hepatálnej recirkulácie a zvýšená hladina a predĺžené zotrvanie parentnej látky v organizme (napr. u oxazepamu) [136]. Vyústením je zvýšenie eliminačných poločasov s možným zvýraznením niektorých nežiadúcich účinkov liečiv. Hlavná cesta vylučovania jednotlivých liečiv bola uvedená v Tabuľka 3.1. U brotizolamu bolo popísané dvojnásobné zníženie jeho hepatálnej clearance u geriatrických pacientov, čo má za následok zvýšenie eliminačného poločasu [123]. U pacientov s poklesom renálnych alebo hepatálnych funkcií je nutná úprava dávkovania. Redukcia udržiavacej dávky u pacientom s vážnym hepatálnym ochorením má byť ekvivalentná percentuálnemu zníženiu hepatálnej clearance, možné je aj predĺženie dávkového intervalu [137]. Úprava dávky v prípade poklesu renálnych funkcií závisí od typu a štádia renálneho poškodenia [138].

Na vstrebávanie, distribúciu a vylučovanie liečiva má výrazný vplyv aj funkcia P - glykoproteínu. Na objasnenie jeho funkcie v organizme boli vykonané viaceré štúdie, čo z neho robí najviac študovaný ABC transportér [139, 140, 141]. P-glykoproteín je transportér, ktorý je zodpovedný za vylučovanie toxínov a xenobiotík z buniek. V procese absorpcie limituje vstrebávanie xenobiotík epiteliálnymi bunkami črevného lumen. V procese distribúcie funguje ako významný limitujúci faktor pri prechode liečiva z krvi do CNS [140, 142]. Vplyv na elimináciu liečiva je daný umiestnením v renálnych tubuloch a na membráne hepatocytov, kde dochádza jeho vplyvom k posilneniu exkrécie liečiva do

prilahlého luminálneho priestoru [139]. Vplyv starnutia na aktivitu P-glykoproteínu je z dostupných štúdií nejasný [117, 143]. Štúdiá zameraná na hodnotenie vplyvu veku a pohlavia na funkciu PgP glykoproteínov na úrovni hematoencefalickej bariéry nepreukázala jasnú súvislosť medzi znížením jeho účinnosti a vekom, aj keď bola účinnosť starších osôb znížená a rôzna medzi mužmi a ženami [142]. Pokiaľ by došlo k zníženiu jeho funkčnosti, CNS by mohla byť vystavená vyšším koncentráciám jeho substrátov, s možným rizikom zvýraznenia alebo navodenia nežiadúcich účinkov liečiv (v prípade BZD sa jedná o prolongovanú sedáciu, poruchy kognitívnych funkcií, poruchy psychomotorických funkcií, únavu, ospalosť, letargiu alebo paradoxné reakcie ako nespavosť, poruchy reči, depresiu či delírium) [111, 141, 9]. Niektoré BZD podľa výsledkov aktuálne dostupných štúdií interagujú s P-glykoproteínom a vyvolávajú jeho konformačnú zmenu, ktorá má za následok zmeny jeho transportných funkcií [144, 145]. Jedným z liečiv, ktoré sú metabolizované prostredníctvom P-glykoproteínu je daunorubicín - substrát, ktorý sa používa ako fluorescentný marker na skúšku miery efluxu. V štúdií [146], ktorá skúmala vplyv jednotlivých benzodiazepínov (flurazepam, chlórdiazepoxid, diazepam, bromazepam) na jeho metabolizmus sa preukázalo, že flurazepam je schopný inhibovať eflux daunorubicínu o 80 % a transportnú efluxnú aktivitu P-glykoproteínu o 60 %. Chlórdiazepoxid, diazepam a bromazepam sa správali ako slabí aktivátori ATP-ázovej aktivity P-glykoproteínu a neovplyvňovali transport daunorubicínu, čo naznačuje, že sa jedná o jeho substráty.

### ***3.3.4 Zmeny geriatrického organizmu na úrovni farmakodynamiky so zameraním na oblasť CNS***

Zmeny na úrovni farmakodynamiky v centrálnej nervovej sústave je možné pozorovať na všetkých úrovniach - od zmien v jednotlivých bunkách až po morfológické zmeny (zmeny v objeme mozgového tkaniva, cievnom systéme a kognícií). Tieto zmeny vyúsťujúce do ďalších zmien týkajúce sa účinnosti liečby a citlivosti na liečbu BZD [147]. Vplyvom zmien vo farmakokinetike, štruktúre hematoencefalickej bariéry a funkcií P-glykoproteínu sa do mozgu môže dostať vyššie množstvo BZD a/alebo môže dlhšie v mozgu zotrvať [93]. Funkčné zmeny mozgu prispievajú k potenciácií účinku a klinickej odpovedi na liečbu BZD a sú založené na [147]:

1. zmeny v neurotransmiteroch a/alebo koncentrácií receptorov;
2. zmeny v hormonálnej regulácii (pohlavných a rastových hormónov);
3. zmeny v glukózovom a kyslíkovom metabolizme a ich zníženej dostupnosti v bunkách vplyvom cerebrálnej nedostatočnosti a tkanivovej ischémie;
4. zmeny v prekrvení CNS zúžením vertebrálnych a karotických artérií vplyvom aterosklerózy

Všetky tieto zmeny majú vplyv na odpoveď geriatrického pacienta na liečbu BZD a inými centrálnymi pôsobiacimi liečivami. Významná je zvýšená citlivosť na sedatívny efekt, mechanizmy zmien na makromolekulárnej úrovni, ktoré sú podkladom funkčných

zmien, nie sú ešte plne vysvetlené [93]. Na intracelulárnej úrovni vzrastá so stúpajúcim vekom hladina vápnika, homeostáza je narušená zmenami vo funkciách endoplazmatického retikula a mitochondrií, ktoré sú zapojené do vápnikovej regulácie [147].

#### 3.3.4.1 Zmeny v kognitívnych funkciách v starobe

Zmeny kognitívnych funkcií sú zmeny vo funkciách pamäte, problémy s učením a koncentráciou, problémy v procese rozhodovania, ktoré ovplyvňujú každodenný život pacienta a môžu limitovať jeho denné aktivity [147, 65]. Funkcia pamäte je najčastejšia kognitívna funkcia spojená so zmenami v procese starnutia [148]. Je ovplyvnená genetickými, morfológickými, fyziologickými a sociálnymi faktormi [148]. Vplyv na jej funkciu má aj užívanie liečiv a xenotbiotík, medzi nimi aj BZD [45, 148]. Zmeny súvisia s väzbou BZD na rôzne izoformy BZD receptorov v CNS, kumuláciou liečiv v organizme, ich spomaleným vylučovaním a nárastom ich hladín (konkrétne boli zmeny na úrovni farmakokinetiky popísané v kapitole 3.3.3.

Pamäťové funkcie je možné rozdeliť na krátkodobú a dlhodobú pamäť (rozlišuje sa explicitná - epizodická, sémantická; implicitná - procedurálna a pracovná pamäť) [9]. Vplyvom veku dochádza k zmenám najmä v explicitnej - epizodickej dlhodobej pamäti (k poklesu v jej výkonnosti dochádza už od stredného veku) a sémantickej pamäte [147]. Pri dlhodobom užívaní BZD u geriatrických pacientov bol pozorovaný vplyv na dlhodobú pamäť, zatiaľ čo zmeny v krátkodobej pamäti neboli pozorované [149, 9]. Vplyv BZD na implicitnú a explicitnú pamäť sa líši v časovom priebehu – zmeny v implicitnej pamäti majú pomalší nástup a netrvajú tak dlhú dobu ako tie v explicitnej pamäti, ktoré majú včasnejší nástup [65]. Predpokladá sa, že vplyv na implicitnú pamäť je závislý od vyšších sérových hladín BZD. Vyššie koncentrácie BZD liečiv sú schopné aktivovať špecifický typ BZD receptorov (BZD1), zodpovedný za zhoršenie funkcií implicitnej pamäte, zatiaľ čo vo funkciách explicitnej pamäte sa súvislosť s koncentráciou liečiva v plazme nepreukázala [59, 9, 65]. Jedným z prejavov porúch pamäte je amnézia. BZDs pôsobia na anterogradnú pamäť (vzťahuje sa na udalosti po začiatku liečby BZDs a na rôzne dlhé časové úseky) [9]. Amnestický efekt BZDs je považovaný za nežiadúci, až na prípady, kedy je BZD použitý v perioperačnom období. Je spôsobený väzbou BZDs na GABA-A receptor na BZD1 typu receptoru, ktorý je v mozgu synapticky zastúpený približne v 60% percentách, čo je majoritne oproti ostatným typom orgánov [75]. Môže k nemu dôjsť u každého pacienta (hlavne pri vyšších dávkach BZDs), no u geriatrických nemocných aj štandardná dávka môže hlavne po opakovanom podaní vyvolať významnú stratu pamäte kvôli kumulácií liečiva v organizme [66, 59].

Ďalšou poruchou pamäti, ktorá je spojená aj s postihnutím aktivít každodenného života, behaviorálnymi a psychologickými príznakmi, je demencia. Podľa štúdie [150], kde bola analyzovaná asociácia medzi užívaním BZD a poklesom kognitívnych funkcií, sú nespavosť, depresia a úzkosť (jedny z možných indikácií BZD) príznakmi prodromálneho

štádia poklesu kognitívnych funkcií a demencie. V tejto štúdií nebola preukázaná asociácia medzi užívaním BZD a poklesom kognitívnych funkcií, no medzi jej limitácie patrilo krátke sledovanie subjektov po zahájení liečby BZD. Preto nemuseli byť prípady s oneskorenou manifestáciou zachytené, chýbala história užívania BZD (vrátane dávky a dĺžky terapie) a existuje tak i možnosť skreslenia vzťahu dávky a dĺžky terapie k zníženiu kognitívnych funkcií. Sledovaná vzorka užívateľov BZDs a pacientov, ktorí BZDs neužívali, bola úzka. V štúdiách, kde bolo sledované dlhodobé užívanie BZDs [151, 152, 149], bolo pozorované zvýšené riziko zníženia kognitívnych funkcií a demencie (pacienti mali vyššie kumulatívne dávky a BZD boli podávané dlhšiu dobu) [151]. Naopak u pacientov, kde bola liečba BZD prerušená, riziko kognitívneho deficitu a demencie klesalo priamo úmerne s predlžujúcim sa prerušením liečby [152]. Výsledky štúdií sa rôznia, preto je nutné ďalšie sledovanie pacientov a podrobnejšie skúmanie procesov, ktoré by mohli byť podkladom pre asociáciu vzniku kognitívneho deficitu pri užití BZDs.

#### *3.3.4.2 Zmeny v ďalších neurotransmiteroch a/alebo koncentrácií iných receptorov*

Čo sa týka regulácie neurotransmitterov, starnutie ovplyvňuje najmä zmeny v dopamínovej, serotonínovej, acetylcholínovej, noradrenergnej a adrenergnej transmisii. Bol zaznamenaný významný pokles v hladine dopamínu, a to približne o 10% za dekádu od rannej dospelosti. V oblasti medzi frontálnym kortexom a striatom klesá jeho celková produkcia, počet a denzita receptorov pre dopamín. Tieto zmeny sú tiež spájané s poklesom kognitívnych a motorických funkcií v starobe [93]. Serotonínová neurotransmia je poznačená znížením počtu 5HTA2 receptorov [147]. Zníženie počtu alfa a beta adrenergných receptorov je možné nájsť v takmer všetkých častiach mozgu [150]. Pokles cholinergnej inervácie môže byť dôvodom pre zvýšenú citlivosť mozgu geriatrického pacienta na anticholinergné účinky liečiv [93]. Zmeny v neurotransmisii je možné okrem starnutia pripísať aj psychopatologickým stavom (insomnia, depresia, úzkostné poruchy a ďalšie), na ktoré bývajú BZDs indikované [153, 151]. Zvýšená farmakodynamická citlivosť geriatrických pacientov na liečbu BZDs a inými centrálnymi pôsobiacimi liečiv je pripisovaná zníženiu počtu endogénnych neurotransmitterov v CNS. Receptory sú viac citlivé a pri podaní liečiva je vyvolaná vysoká odpoveď [154]. Zmena v odpovedi na liečbu BZDs sa pripisuje hlavne zmenám v transmisii v limbickej oblasti (v časti hippocampu, parahippokampu a fornixu). V tejto oblasti sa nachádzajú BZD2 receptory, ktorých stimuláciou dochádza k anxiolytickému účinku [9, 154].

#### *3.3.4.3 Morfológické zmeny v starobe na úrovni CNS*

Zmeny sprevádzajúce starnutie je možné pozorovať aj na úrovni jednotlivých neurónov – ich dendritov, axónov a na synapsiách. U geriatrických pacientov dochádza k zníženiu ich celkového počtu, zníženiu počtu dendritických synapsií a rozvetvenia, zníženiu synaptickej plasticity [147]. Pri neuronálnom úbytku sa zostávajúce neuróny snažia



nahrádzať funkcie odumretých neurónov, čo má za následok dekompenzáciu v ich funkčnosti [153, 147]. Morfológické zmeny je možné vidieť v poklese objemu šedej mozgovej hmoty v rôznych častiach mozgu o približne 5 % za dekádu po 40. roku života, pričom táto strata môže byť po 70. roku rýchlejšia [93]. Najvyšší úbytok bol pozorovaný v oblasti prefrontálneho kortexu, striata, temporálneho laloku a hipokampu [153]. Úbytok bielej mozgovej hmoty a jej lézie rastú s vekom (okolo 40. roku sú oslabené myelínové puzdrá neurónov) vo frontálnom laloku a môžu byť príznakom subklinickej ischémie, asymptomatických infarktov a vaskulárnych zmien [155, 156]. Zmeny v prekrvení CNS, variabilná hodnota systolického krvného tlaku a kumulatívna expozícia ischémií a hypoxémií poškodzuje jednak bielu hmotu, jednak šedú mozgovú hmotu [147]. Medzi úbytkom šedej hmoty v kortikálnej oblasti, zvýšeným množstvom lézií v bielej subkortikálnej hmote, vekom a poklese exekutívnych funkcií existuje asociácia, ktorá ukazuje na zhoršenie kognitívnych schopností so vzrastajúcim vekom [153]. Úbytok šedej mozgovej hmoty v oblasti hipokampu je asociovaný so zvýšeným rizikom kognitívneho deficitu a poruchami pamäte [153, 93]. Ako kritický faktor pre správnu funkciu centra pamäte v hipokampe bol rozpoznávaný BDNF (brain-derived neurotrophic factor), ktorý je pokladaný za regulátor neurogenézy a synaptickej plasticity [157]. Jeho hladina v krvi je závislá od veku (so zvyšujúcim sa vekom klesá) a od genetického polymorfizmu.

#### *3.3.4.4 Zmeny v hormonálnej regulácii CNS vplyvom starnutia*

Na zmeny v objeme mozgovej hmoty má vplyv aj nižšia sekrécia pohlavných hormónov, následkom čoho bol pozorovaný úbytok šedej mozgovej hmoty v rôznych častiach mozgu v závislosti od pohlavia [147]. U mužov bola pozorovaná strata mozgovej hmoty vo frontálnom a temporálnom laloku, zatiaľ čo u žien boli najviac zasiahnuté oblasti hipokampu a parietálnych lalokov [147]. Pohlavné hormóny majú vplyv na kognitívne schopnosti, čo je možné pozorovať hlavne u žien po menopauze - s čím by mohla súvisieť vyššia incidencia Alzheimerovej choroby práve u ženského pohlavia [158]. Ďalším hormónom, čo má vplyv na kognitívne funkcie, je rastový hormón. Kognitívne funkcie u geriatrických pacientov klesajú s jeho zníženou sekréciou [147].

### **3.4 Prehľad odporúčaní pre racionálnu liečbu BZD u seniorov podľa explicitných geriatrických kritérií**

Pre účely racionálnej geriatrickej preskripcie (s ohľadom na všetky prostredia zdravotnej starostlivosti) boli vypracované štandardné terapeutické postupy a zoznamy expertných kritérií liečiv potencionálne nevhodných v starobe. Prvé expertné kritériá liečiv potencionálne nevhodných v starobe boli publikované Dr. Markom H. Beersom v roku 1991 a sú známe ako Beersove kritériá [159]. Udatované vydania Beersových kritérií boli vydané v roku 1997, 2003, 2012, 2015 a 2019. Od r. 2012 sa na tvorbe týchto kritérií podieľa národný expertný tím z rôznych oblastí geriatrickej starostlivosti, zahŕňajúci expertov v rôznych špecializáciách vrátane klinickej farmácie a tieto kritéria sú publikované pod odbornou garanciou Americkej geriatrickej spoločnosti. Tieto kritériá sú vypracovávané rôznymi modifikáciami Delphi metódy, ktorá umožňuje skupinový konsenzus nad spornými otázkami [160].

Prvotným účelom explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv v starobe bolo zvýšenie kvality liekovej preskripcie v ošetrovateľských zariadeniach v Spojených štátoch amerických. Podkladom pre ich vznik bola snaha znížiť neoprávnené užitie rizikových liečiv a rizikových liekových postupov u seniorov, znížiť výskyt DRP a ADE u starších krehkých pacientov a zároveň zlepšiť kvalitu zdravotnej starostlivosti. Ako liečivá potenciálne nevhodné v starobe boli najskôr rozpoznané liečivá a/alebo skupiny liečiv, pri ktorých podávanie v určitých situáciách predstavuje pre geriatrického pacienta významné riziko prevažujúce nad benefitom z terapie a namiesto ktorých je možné použiť široké spektrum dostupných bezpečnejších alternatív liečby. Nevhodnosť podávania sa nemusí vzťahovať len na liečivo a/alebo skupinu liečiv, ale i na dávku, frekvenciu podania, dĺžku podávania alebo podanie v prítomnosti určitých komorbidít alebo iných liečiv (zahŕňajú len veľmi časté pochybenia). Neskôr sa použitie týchto expertných kritérií aktualizovalo a rozšírilo na evaluáciu preskripcie pacientov aj mimo ošetrovateľské zariadenia, tj. v komunitnej starostlivosti, a to najskôr v publikácií z roku 1997 [161]. Došlo k rozšíreniu okruhu aplikovateľnosti kritérií aj na geriatrických pacientov, ktorí nevykazujú vysoké stupne stareckej krehkosti. Na základe týchto skutočností mohli byť niektoré liečivá a/alebo skupiny liečiv za určitých podmienok považované za nevhodné, vysoko rizikové, zatiaľ čo pre pacientov v lepšom zdravotnom a fyzickom stave za určitých podmienok nemusia predstavovať významné riziko a niektorí pacienti môžu z terapie i týmito liečivami profitovať. Bolo snahou začať rozlišovať prístupy explicitné - uvádzajúce zoznamy potenciálne rizikových liečiv a postupy implicitné - hodnotiace konkrétnu klinickú situáciu u konkrétneho geriatrického pacienta a individuálnu vhodnosť/nevhodnosť liečiva v danej klinickej situácii. Podľa rizikovosti boli liečivá ďalej rozdelené na tri skupiny: 1. liečivá alebo skupiny liečiv, ktorým sa je v terapii potrebné úplne vyvarovať kvôli ich neúčinnosti v starobe alebo preto, že predstavujú zbytočne vysoké riziko pre všetkých geriatrických pacientov; 2. liečivá, ktoré je možné použiť v určitej dávke, frekvencii a dĺžke terapie; 3.

liečivá, ktoré by sa nemali používať v špecifických podmienkach, aj keď ich použitie u niektorých geriatrických pacientov môže byť vhodné. Ďalšia aktualizácia kritérií bola vydaná v roku 2003, 2012, 2015 a najnovšia verzia bola publikovaná v roku 2019. Od roku 2011 je správcom Beersových kritérií Americká geriatrická spoločnosť (angl. American Geriatric Society, AGS) a vydáva ich aktualizácie každé 3 roky, reflektujúce aktuálne poznatky a možné zmeny v odporúčaníach [162].

Najnovšie vydanie Beersových kritérií z roku 2019 [36] zachovalo rovnaké kategórie PIMs ako boli stanovené v predošlom vydaní z roku 2015. K existujúcim odporúčaniam boli ďalšie kritéria pridané alebo niektoré eliminované na základe existujúcich dôkazov o významných/nevýznamných asociáciách s prejavmi DRP alebo ADE. Sila a kvalita jednotlivých tvrdení je založená na stupni a sile dôkazov podporujúcich tieto tvrdenia. Pri aplikácii týchto odporúčaní je dôležité myslieť na to, že existujú výnimky, pre ktoré daná kritéria neplatí a že ich prístup je len explicitný. Práve pochopenie tejto role kritérií umožňuje ich využitie i v individualizovanej liečbe a inkorporáciu týchto kritérií do klinickej praxe v rôznom type zdravotníckych zariadení za rôznych klinických situácií pri využití hlbokých klinicko-farmaceutických znalostí, geriatrických znalostí a princípov individualizovanej liečby. Najnovšie Beersove kritériá je možné porovnávať a kontrastovať s druhou verziou STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) /START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) kritérií z roku 2015. Špecificky pro európske podmienky boli publikované i EU(7)-PIM list.

### ***3.4.1 Explicitné odporúčenia týkajúce sa racionality užitia BZD v starobe podľa rôznych verzií Beersových kritérií***

Na základe dôkazov z geriatrických štúdií a ich sile dochádza v jednotlivých aktualizáciách Beersových kritérií k prehodnocovaniu vhodnosti liečiv/liekových postupov v starobe. Odporúčania ohľadne liečiv zo skupiny benzodiazepínov sa progresívne menili v každej aktualizácii odporúčaní a odhaľovali nové poznatky o BZD dlhodobo registrovaných na trhu, no zároveň aj poznatky týkajúce sa novo registrovaných liečiv a nových informácií o ich účinnosti a bezpečnosti v starobe.

V prvej verzii kritérií z roku 1991 [159] bolo odporúčané vyhnúť sa užitiu benzodiazepínov u pacientov starších ako 65 rokov s dlhým poločasom (označované ako dlhodobo pôsobiace) a v prípade potreby bolo odporúčané použiť BZDs s krátkym poločasom. Medzi BZD s dlhým poločasom boli zaradené diazepam, chlórdiazepoxid a flurazepam. Krátkodobo pôsobiace BZD v sebe zahŕňali oxazepam, triazolam a alprazolam. V súčasnosti sa oxazepam a alprazolam zaraďujú medzi BZD so stredne dlhým poločasom (6-16 hodín). Odporúčané užitie BZD s krátkym poločasom bolo však ohraničené dobou použitia pri dávkovaní na noc na maximálne 4 týždne. Na oxazepam bolo vydané odporúčenie obmedzujúce jednotlivú dávku liečiva na 30 mg, pričom denná dávka by nemala presiahnuť 60 mg. Rovnako sa odporúčalo aj zredukovanie jednotlivéj dávky

triazolamu na 0.25 mg. Vo verzií z roku 1997 [161] boli tieto odporúčania podporené a doplnené o možné riziká plynúce z nevhodného užitia hypnosedatívnych liečiv ako je prolongovaný sedatívny efekt a zvýšená incidencia pádov a fraktúr. V kritériách z roku 1997 bola tiež definovaná maximálna denná dávka týchto liečiv, ktorá by sa mala prekračovať len vo výnimočných prípadoch (lorazepam – 3 mg; oxazepam – 60 mg; alprazolam – 2 mg; temazepam – 5 mg; triazolam – 0.25 mg). Takýto postup bol zvolený kvôli zvýšenej senzitivite geriatrického organizmu na BZD liečivá. V aktualizácii z roku 2003 [163] boli ako dlhodobé pôsobiace benzodiazepíny navyše uvedené quazepam, halazepam a klorazepát. Všetky benzodiazepíny s dlhým poločasom sú spájané so zhoršením stresovej inkontinencie a rizikom navodenia polyúrie a nežiadúcimi účinkami na úrovni CNS, ktoré môžu vyvolať zhoršenie dychových funkcií alebo navodiť útlm dychu pacientov s CHOPN (chronickou obštrukčnou chorobou). Dlhodobé užitie BZD sa spája s navodením alebo exacerbáciou depresie. Všetky tieto komplikácie boli ohodnotené podľa evidencií z publikovaných geriatrických štúdií ako komplikácie s vysokým stupňom vážnosti (angl. „high severity“). Verzia Beersových kritérií z roku 2003 bola obohatená o silu a kvalitu dôkazov, na ktorých sa odporúčanie zakladá a tento koncept bol zachovaný aj vo verzií Beersových kritérií z roku 2012 [162]. Uvedené sú aj výnimky, kedy je možné liečivo použiť a naopak stavy a diagnózy, kedy je podanie liečiva nevhodné.

V tejto verzií boli zavedené parametre hodnotenia jednotlivých odporúčaní – podľa sily a kvality evidencií. Kvalita dôkazov je hodnotená na základe výsledkov zo štúdií, podľa ktorých boli jednotlivé odporúčania formulované. Vysoká kvalita znamená, že dôkazy sa zakladajú na konzistentných výsledkoch dobre navrhnutých a vedených štúdií, prevádzaných na reprezentatívnej populácii (dve alebo viac ako dve konzistentné, vysokokvalitné randomizované kontrolované štúdie alebo viaceré konzistentné observačné štúdie bez závažných nedostatkov s veľkou výpovednou hodnotou). Stredná kvalita evidencie zodpovedá odporúčaniam, ktoré vznikli na základe dôkazov, ktoré sú dostatočné na určenie dopadov na zdravotné výstupy, ale počet, veľkosť, kvalita alebo konzistencia štúdií, ich uplatnenie v klinickej praxi alebo nepriamy pôvod dôkazov limitujú ich silu. Jedná sa predovšetkým o jednu alebo viac ako jednu vysoko kvalitnú štúdiu s viac ako 100 účastníkmi, aspoň dve vysoko kvalitné štúdie s istými nedostatkami, aspoň dve konzistentné, menej kvalitné štúdie alebo viaceré konzistentné observačné štúdie bez metodologických chýb preukazujúcich aspoň stredný efekt. Posledným stupňom je nízka evidencia, tú však nevykazuje ani jedno odporúčanie ohľadne užitia BZD. Sila odporúčania odzrkadľuje pomer rizík a benefitov pre pacienta plynúcich z liečby. Vysoká sila odporúčania znamená, že poškodenie, nežiadúce účinky a riziká prevažujú prospech z liečby. Slabá sila dôkazov je keď poškodenie, nežiadúce účinky alebo riziká neprevažujú prospech z liečby. Nedostatočná sila dôkazov znamená nedostatok dôkazov pre stanovenie, či liečba spôsobuje poškodenie, nežiadúce účinky alebo riziká.

V roku 2015 [164] boli do ďalšieho vydania Beersových kritérií pridané do zoznamu nové kritéria/kategórie hodnotenia rizikovosti liečiva – liekové interakcie a úprava dávkovania na základe zmien renálnych funkcií. V každej aktualizácii kritérií je možné nájsť zoznam, ktoré kritériá boli oproti predošlej verzii zmenené. Hodnotenie sily a kvality evidencie zostalo zachované ako v roku 2012. V súčasnej dobe je najnovšia aktualizácia Beersových kritérií z roku 2019 [36]. Oproti predchádzajúcej verzii bola zmenená sila niektorých dôkazov a prístup k ich hodnoteniu. Na hodnotenie sily a kvality dôkazov boli použité metódy založené na GRADE metodike (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pre klinickú prax, ktorá zohľadňuje 5 faktorov: riziko skreslenia (angl. risk of bias), nekonzistentnosť (angl. inconsistency), neprimeranosť (angl. indirectness), nepresnosť (imprecision) a publikačné skreslenie (angl. publication bias). Sila odporúčaní je popisovaná ako „silná“ alebo „slabá“, bol vynechaný stupeň „nedostatočná“. Na úrovni jednotlivých odporúčaní bola pridaná lieková interakcia medzi opioidmi a BZD s vyjadrením rizika predávkovania a odporúčanie vyhnúť sa trom a viacerým CNS–aktívnym liečivám a minimalizovať ich počet.

Prehľad jednotlivých verzii Beersových kritérií spolu so silou a kvalitou dôkazov pre jednotlivé odporúčania zobrazuje Tabuľka 3.4. Je možné vidieť rozdielne podfarbenie jednotlivých buniek, ktoré upozorňuje na rozdiely medzi uvádzanou silou a/alebo kvalitou evidencií podľa jednotlivých verzii kritérií. V prvej verzii kritérií nebola hodnotená sila a kvalita dôkazov rovnakou metódou ako v ostatných, preto sú jednotlivé odporúčania podfarbené šedou farbou a znázornené hviezdíčkou. Kvalita dôkazov nebola posudzovaná do roku 2012. Od roku 2012 u stredne dlho a krátkodobo pôsobiach BZD nebola uvedená denná maximálna alebo jednotlivá dávka. Krátkodobé BZD taktiež už nie sú považované za bezpečnejšie alternatívy v terapii geriatrických pacientov oproti dlhodobo pôsobiacim BZD.

Tabuľka 3.5 uvádza riziká, zvláštne upozornenia, interakcie a indikácie použitia BZD v rôznych verziách Beersových kritérií. Vo verziách 1991– 2003 sú uvedené možné riziká pri terapii hlavne dlhodobo pôsobiacimi BZD, od roku 2012 je terapia všetkými BZD spájaná so zvýšeným rizikom kognitívneho poškodenia, demencie, delíria, pádov, zlomenín a dopravných nehôd u geriatrických pacientov.

Tabuľka 3.4: Prehľad odporúčaní ohľadne racionality použitia jednotlivých BZD v starobe v Beersových kritériách vo verziách publikovaných v období 1991-2019 [159, 161, 163, 162, 164, 36]

Potenciálne nevhodné liečivá zo skupiny BZDs podľa rôznych verzií Beersových kritérií	1991		1997		2003		2012		2015		2019	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
vyhnúť sa použitiu dlhodobo pôsobiacich BZDs												
vyhnúť sa použitiu všetkých BZDs	ÁNO											
<b>Dlhodobo pôsobiace BZD</b>												
diazepam	ÁNO											
chlórdiazepoxid	ÁNO											
chlórdiazepoxid-amitryptilín												
klinídium-chlórdiazepoxid												
flurazepam	ÁNO											
halazepam												
klorazepát												
quazepam												
klonazepam												
spomalený metabolizmus, predĺženie t <sub>1/2</sub>												
<b>Stredne a krátkodobo pôsobiace BZD</b>												
pri nevyhnutnosti je možné užiť stredne a krátko pôsobiace BZD	ÁNO											
na noc max 4 týždne	ÁNO											
oxazepam <60mg/d												
oxazepam <30mg jednotlivo	ÁNO											
temazepam <15mg/d												

Potenciálne	1991	1997	2003	2012	2015	2019
triazolam <0.25mg jednotlivo	ÁNO					
triazolam <0.25mg/d						
alprazolam <2mg/d						
alprazolam	ÁNO					
lorazepam <3mg/d						
estazolam						

Legenda: S: Sila dôkazov; K: Kvalita dôkazov; ÁNO: odporúčania vydané pre BZD v 1.verzi Beersových kritérií bez uvedenia ich sily a kvality; mg/d- miligram/ deň; Podfarbenie –žltá, oranžová, červená – stupňovite vyjadrená sila alebo kvalita dôkazov

Tabuľka 3.5: Povolené indikácie, špecifické riziká a liekové interakcie BZD vrátane sily a kvality odporúčaní podľa dostupných evidencií, uvedených v Beersových kritériách z obdobia 1991-2019. [159, 161, 163, 162, 164, 36]

Verzia Beersových kritérií	1991		1997		2003		2012		2015		2019	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
<b>A) Indikácie</b>												
spastické poruchy												
REM poruchy spánku												
abstinenčný syndróm po vysadení BZD												
abstinenčný syndróm po liečbe závislosti na etanole												
ťažké formy GAD												
periprocedurálna anestéza												
paliatívna liečba												
<b>B) Riziká liečby BZD v starobe</b>												
Pády	ÁNO											
predĺžená sedácia	ÁNO											
Fraktúry	ÁNO											
zhoršenie stresovej inkontinencie												
Polyúria												
Ataxia												
zhoršenie psychomotorických funkcií												
Synkópy												

Verzia Beersových kritérií	1991		1997		2003		2012		2015		2019	
	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K	S	K
depresia pri dlhodobom užívaní												
dych. depresia pri CHOPN												
demencia a kognitívne poškodenie												
<b>C) Zvláštne upozornenia</b>												
preferovať antikonvulzíva na spastické poruchy												
preferovať antikonvulzíva na poruchy nálad												
vyhnúť sa BZDs u pacientov s delíriom v anamnéze												
vyhnúť sa BZDs na liečbu insomnie, agitácie delíria												
<b>D) Liekové interakcie</b>												
BZDs a opioidy – riziko predávkovanie												
vyhnúť sa 3 a viac CNS aktívnych LČ												

Legenda: S: Sila dôkazov; K: Kvalita dôkazov; ÁNO: odporúčania vydané pre BZD v 1.verzi Beersových kritérií bez uvedenia ich sily a kvality; Podfarbenie – žltá, oranžová, červená – stupňovite vyjadrená sila alebo kvalita dôkazov

### 3.4.2 STOPP/START kritériá a explicitné odporúčenia týkajúce sa racionality užitia BZD v starobe

Ako ďalší nástroj pre racionalizáciu preskripcie v rutinej klinickej praxi pre multimorbídnych starších pacientov, často s polyfarmakoterapiou, vznikli STOPP/START kritériá [165]. Vznikli v roku 2008 ako nástroj na prekonanie limitácií skôr publikovaných kritérií. Medzi týmito limitáciami boli v dobe tvorby STOPP/START kritérií zdôrazňované najmä: nedostupnosť niektorých liečiv alebo tried liečiv na Európskom trhu a orientácia predchádzajúcich kritérií na komunitu predpisujúcich lekárov v Spojených štátoch; chýbajúca kategória interakcií medzi liečivami (angl. drug-drug interactions) alebo chýbajúce upozornenie na časté a rizikové terapeutické duplikácie; chýbajúca kategória liečiv, ktoré môžu byť v preskripcii opomenuté (potential prescribing omissions – PPO); absencia niektorých nových PIMs a chýbajúca organizácia skupín liečiv/liekových postupov



potenciálne nevhodných v starobe na základe fyziologických systémov (nie podľa liekových skupín).

Po prvej publikácii STOPP/START kritérií v roku 2008 a revízií v roku 2015 (verzia 2) sa začali tieto kritériá používať ako intervenčný nástroj u pacientov s polyfarmakoterapiou a polymorbiditou v piatich monocentrových a dvoch multicentrových randomizovaných klinických skúškach [166]. Práve multimorbídni pacienti sú náchylnejší k rizikám plynúcim z polyfarmakoterapie (vyššiemu riziku nevhodnej preskripcie a ADR) [47]. V prípade STOPP/START kritérií sa jedná tiež o explicitné kritériá, v ktorých sú uvedené konkrétne liečivá alebo triedy liečiv, ktoré sú potenciálne nevhodné u seniorov v predom definovaných klinických situáciách alebo v prítomnosti iných liečiv (v prípade liekových interakcií) alebo v dôsledku nežiadúcej interakcie s ochoreniami pacienta. Dve rozsiahle multicentrické štúdie skúmali dopad aplikácie softvérovo generovaných STOPP/START kritérií na incidencia ADRs (SENATOR) a na incidencia poliekových hospitalizácií súvisiacich s užitím farmakoterapie (OPERAM) u multimorbídnych pacientov. Výsledky zo štúdie SENATOR [167] nepotvrdili zníženie incidencie ADRs s použitím softvérovo generovaných STOPP/START odporúčaní u multimorbídnych hospitalizovaných pacientov v akútnej starostlivosti. Štúdia OPERAM odhalila, že intervenciou bola zredukovaná nevhodná preskripcia liečiv u multimorbídnych pacientov s polyfarmakoterapiou v nemocnici, no bez dopadu na frekvenciu výskytu DRP vedúcich k hospitalizácií geriatrických pacientov.

Odporúčania ohľadne použitia benzodiazepínov v starobe sa nachádzajú v zozname STOPP/START kritérií z roku 2008 [168], a to v sekcii Centrálna nervová sústava a psychotropné liečivá (Central nervous system and psychotropic drugs) a v sekcii liečiv, ktoré negatívne ovplyvňujú pacientov náchylných k pádom (Drugs that adversely affect those prone to falls). Kritériá STOPP/START z roku 2015 neboli ohľadne použitia benzodiazepínov v starobe zmenené a obsahujú rovnaké odporúčania ako kritéria z roku 2008 [168]. Dlhodobé použitie (definované ako obdobie dlhšie než 1 mesiac) a BZD s dlhým poločasom (napr. chlórdiazepoxid, flurzepam, nitrazepam, klorazepát) alebo BZD s metabolitmi, ktoré majú dlhý poločas (napr. diazepam), sú postupmi považované za rizikové v starobe. Z možnej kumulácie liečiva a jeho aktívnych metabolitov vyplývajú nasledujúce riziká u seniorov, a to riziko predĺženej sedácie, zmätenosti, porúch rovnováhy a pádov.

### **3.4.3 EU(7) PIM list a explicitné odporúčania týkajúce sa racionality užitia BZD v starobe**

Zoznam EU(7) PIM explicitných kritérií liečiv potenciálne nevhodných v starobe [169] predstavuje základný screeningový nástroj pre sledovanie nevhodnej preskripcie v európskych podmienkach, ktorý bol vyhotovený v spolupráci expertov zo siedmych zemí Európy. Umožňuje identifikáciu a porovnanie preskripčných návykov u geriatrických

pacientov naprieč krajinami Európy. Môže byť použitý ako pomôcka pre predpisovanie liečiv pre starších pacientov v klinickej praxi, no nenahrádza princípy výberu individualizovanej farmakoterapie. Tá by mala zohľadňovať individuálne potreby pacienta a rešpektovať ich interindividuálnu variabilitu.

V zozname kritérií je možné nájsť 282 chemických entít, zaradených do 34 terapeutických skupín. Medzi nimi je možné nájsť aj liečivá zo skupiny benzodiazepínov. Jednotlivé odporúčania obsahujú návrh na úpravu dávkovania, veľkosti jednotlivej aj maximálnej dávky liečiva, ohraničenie liečby na isté časové obdobie a bezpečnejšie terapeutické alternatívy k PIM liečivu.

Pre vytvorenie EU (7) PIM listu – kritérií boli použité viaceré medzinárodné kritériá ako je zoznam kritérií PRISCUS, Beersové kritériá 2012, Kanadský zoznam PIMs autorov McLeod a kol. [170] a Francúzsky zoznam PIMs autorov Laroche a kol. [171]. Údaje boli doplnené o expertný konsenzus o racionálnom užití liečiv v starobe a o informácie dostupné z databázy Micromedex<sup>2</sup> (M). Hodnotenia názoru expertov na potenciálne nevhodné liečivá, úpravu dávkovania liečiv v starobe a liečebné alternatívy prebehla v dvoch kolách pomocou modifikovanej Delphi metódy. Na evaluáciu názoru expertov o potenciálnej nevhodnosti liečiva v starobe bola použitá Likertova škála s hodnotami 1-5, pričom 1 predstavuje liečivá, ktoré je možné považovať za úplne nevhodné pre starších pacientov, a hodnota 5 je určená pre označenie liečiv, ktoré je možné použiť v terapii geriatrických pacientov s porovnateľným rizikom ako u mladších pacientov. Za potenciálne nevhodná liečiva v terapii geriatrických pacientov boli vybrané tie liečivá, u ktorých priemer a medián Likertových skóre v danom konfidenčnom intervale (stanovenom po oboch kolách Delphi metódy na hodnotu 95%) nepresiahol hodnotu 3. Ako príklad je možné použiť diazepam, ktorého skóre na Likertovej škále dosiahlo hodnoty 1.61, s konfidenčným intervalom v rozmedzí hodnôt 1.32 - 1.89 a mediánom 2. Druhé kolo Delphi metódy bolo zamerané predovšetkým na evaluáciu vhodnosti liečiv, u ktorých v prvom kole hodnotenia nebolo dosiahnuté podľa hodnotenia Delphi metódy expertného súhlasu. Pri tvorbe konečnej verzie EU(7)-PIM zoznamu explicitných kritérií boli uprednostnené úpravy dávky a liečebné alternatívy u potenciálne nevhodných liečiv, o ktorých potenciálnej nevhodnosti v starobe sa vyjadril dostatočne vysoký počet expertov (väčšina).

Tabuľka 3.6 obsahuje prehľad odporúčaní z EU (7) PIM list – kritérií pri užití BZD geriatrickými pacientmi. Liečivá zo skupiny BZD sú rozdelené do troch kategórií: anxiolytiká, sedatíva-hypnotiká a antikonvulzíva. Liečivo klonazepam v kategórii antikonvulzíva je uvedené pre úplnosť. Medzi alternatívami k liečbe BZD sa nachádzajú liečivá, ku ktorých vhodnosti použitia v terapii geriatrických pacientov nezaujala skupina expertov jasné stanovisko (v tabuľke sú zvýraznené zeleným písmom).

---

<sup>2</sup> IBM Micromedex: [micromedexsolutions.com/home/dispatch](http://micromedexsolutions.com/home/dispatch)

Tabuľka 3.6: Prehľad rizík terapie pri užití BZDs, odporúčania pri terapii podľa EU (7)  
PIM list – kritériá a prehľad bezpečnejších alternatív liečby

BZD	Riziká terapie	Úprava dávky	Terapeutické alternatívy
<b>Anxiolytiká</b>			
<i>diazepam</i>	- Riziko pádov s rizikom fraktúry femuru, svalová relaxácia	- Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby, - Čo najkratšie trvanie liečby, - Úvod do liečby 2–2.5 mg 1-2x denne	-Nízke dávky krátkodobo pôsobiacich BZD (lormetazepam ≤0.5 mg/d, brotizolam ≤0.125 mg/d)
<i>lorazepam (&gt;1 mg/d)</i>	- Dlhší reakčný čas -	Redukcia dávky na 0.25–1 mg/d	alebo antidepresív s anxiolytickými účinkami (SSRI)
<i>bromazepam</i>	Psychiatrické reakcie, môžu byť aj paradoxné (agitácia, zvýšená	-Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby, - Čo najkratšie trvanie liečby	-ak sú BZD užívané ako hypnotiká alebo sedatíva, voliť navrhnuté alternatívy pre kategóriu
<i>alprazolam</i>	dráždivosť, halucinácie, psychóza) - Kognitívne poškodenie - Depresia	-Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby, - Čo najkratšie trvanie liečby, - Úvodná dávka 0.25 mg/12 h -Tablety s okamžitým uvoľňovaním: začať s 0.25 mg 2-3x denne a titrovať podľa potreby a tolerancie, - Tablety s predĺženým uvoľňovaním: začať s 0.5 mg 1x denne, postupné zvyšovanie dávky podľa potreby a tolerancie	„Hypnotiká a sedatíva“
<b>Hypnotiká a sedatíva</b>			
<i>flunitrazepam</i>	- Riziko pádov s rizikom fraktúry	-Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby,	Nefarmakologická liečba; -mirtazapín; - extrakt

BZD	Riziká terapie	Úprava dávky	Terapeutické alternatívy
	femuru, svalová relaxácia - Dlhší reakčný čas - Psychiatrické reakcie, môžu byť aj paradoxné	- Čo najkratšie trvanie liečby - Redukcia dávky na napríklad: 0.5 mg/d (nízka dávka a pomalé navyšovanie) - Indukcia anestézie: pozorná titrácia dávky u krehkých pacientov: intravenózne malé prírastky od 0.3 do 0.5 mg, v 30 sekundových intervaloch	z Mučenky opletavej - nízke dávky krátkodobo pôsobiacich BZD (lormetazepam $\leq 0.5$ mg/d, brotizolam $\leq 0.125$ mg/d;
<i>lormetazepam (&gt;0.5 mg/d)</i>	(agitácia, zvýšená dráždivosť, halucinácie, psychóza)	-Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby, - Čo najkratšie trvanie liečby	-Z-drugs: zolpidem ( $\leq 5$ mg/d), zopiklón ( $\leq 3.75$ mg/d), zaleplón ( $\leq 5$ mg/d);
<i>temazepam</i>	- Kognitívne poškodenie - Depresia	-Najnižšia možná dávka, maximálne polovica bežnej dávky, - Postupný začiatok a vysadenie liečby, - Čo najkratšie trvanie liečby - Začať s 7.5 mg/d a pozorovať individuálnu odpoveď na liečbu	- trazodón
<b>Antikvulzíva</b>			
<i>klonazepam</i>	Riziko pádov a paradoxných reakcií	Pomalý a postupný začiatok liečby – 0.5mg/d	- <i>levetiracetam, gabapentín, lamotrigín, kyselina valproová</i>

*Legenda: mg/d- miligram/deň; zelené písmo- liečivá, pri ktorých hodnotení potenciálnej nevhodnosti v starobe nebol dosiahnutý jednoznačný expertný konsenzus*

## 4 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

### 4.1 Metodika

Zber dát prebiehal v rámci projektu EuroAgeism H2020 (ESR7 projekt) v 8 krajinách (Česká republika, Chorvátsko, Srbsko, Estónsko, Bulharsko, Turecko, Španielsko, Etiópia). V Českej republike prebiehal zber dát v troch prostrediach zdravotnej starostlivosti, v ostatných krajinách vo verejných lekárnach (lekárskej starostlivosti). Pre účely tejto diplomovej práce boli spracované výsledky zo súboru v ČR (z troch prostredí zdravotnej starostlivosti - akútnej, ambulantnej a lekárskej, zároveň boli vzájomne porovnávané) a ďalej boli porovnávané výsledky z lekárskej starostlivosti v ŠP a v ČR. Dôvodom bola skutočnosť, že som sama venovala úsilie v priebehu študentského pobytu v rámci programu ERASMUS+ zberu dát v Španielsku, nakoľko ovládam španielsky jazyk plynulo a zber dát v tomto jazyku nebol pre mňa problém. Ďalším dôvodom bola aj skutočnosť, že v dobe spracovávania diplomovej práce boli k dispozícii dáta z českého súboru, nie však ešte sumarizované dáta ostatných krajín, ktoré sú momentálne spracovávané do elektronickej databázy, preto sa táto diplomová práca zamerala na spracovanie českých dát a porovnanie situácie vo verejnej lekárskej starostlivosti v ČR a ŠP. V diplomovej práci sa jedná o observačnú prierezovú farmakoepidemiologickú štúdiu s hodnotením prevalencie pozorovaných javov a ich možných súvislostí.

Dáta zo Španielska boli zbierané v Barcelone, kde sa do štúdie zapojilo 260 geriatrických pacientov vo veku 65 rokov a viac. Zber dát prebiehal od 3.7.2019 do 23.9.2019 v troch väčších komunitných lekárnach. Jednalo sa o lekárne, ktoré sa nenachádzali v blízkosti nemocnice, psychiatrických kliník a iných špecializovaných zdravotníckych zariadení, a preto sa nepredpokladalo skreslenie výsledkov z dôvodu zvýšenej frekvencie preskripcie liekov pre určité ochorenia. Bolo snahou zapojiť do projektu v Španielsku ďalšie 2 regionálne odlišné centrá, a to v mestách Bilbao a Valencia. Do projektu sa ale v týchto mestách, i z dôvodov problémov s COVID-19 pandémiou, zapojilo len 17 a 13 pacientov a dáta týchto pacientov nakoniec nemohli byť pre analýzu použité (z dôvodu malých počtov pacientov, ale aj z dôvodu nekompletnosti protokolov).

V Českej republike boli zozbierané dáta od 1602 pacientov v zdravotníckych zariadeniach poskytujúcich tri rôzne typy starostlivosti – na akútnych klinikách, v ambulanciách a v komunitných lekárnach. Jednalo sa vždy o minimálne 3 zdravotnícke zariadenia z rôznych regiónov v každom z týchto 3 typov starostlivosti – akútne lôžkové zariadenia väčších nemocníc, ambulantné zariadenia pre pacientov z primárnej starostlivosti (geriatrickej ambulancie akútnych nemocníc) a lekárne. V Brne bolo vyzbieraných 275 patientskych dát, z čoho 163 tvorili dáta z akútnej starostlivosti a dáta od 112 pacientov

pochádzali z ambulantnej starostlivosti. V Hradci Králové bolo vyzbieraných 426 patientských dát, pričom 125 tvorila akútna starostlivosť, 151 ambulantná a 150 lekárenská starostlivosť. Dáta 150 pacientov boli nadobudnuté v komunitnej lekární v Holešove a rovnaký počet v lekárenskej starostlivosti v Kromněříži. Dáta z Opavy tvorilo 151 pacientov z akútnej a 150 pacientov z ambulantnej starostlivosti (celkový počet 301). V Prahe boli nadobudnuté dáta ekvivalentne v ambulantnej a akútnej starostlivosti v celkovom počte 300. Podmienkou pre stanovenie miest k zberu dát boli regionálne odlišnosti, dostupnosť pre hodnotiteľa a zaradené boli väčšie zdravotnícke zariadenia, kde preskripcia nie je významne ovplyvňovaná špecializovanými centrami zdravotnej starostlivosti.

Kritériom zaradenia pacienta do štúdie bol vek nad 65 rokov a jeho informovaný súhlas. Súčasne museli zaradení pacienti spĺňať nasledujúce podmienky: neboli zaradení pacienti v terminálnej starostlivosti (s poslednými 12 mesiacmi života), pacienti s ťažkou demenciou (títo spravidla vyžadujú ústavnú starostlivosť), pacienti s významnými poruchami sluchu a reči (neschopní rozhovoru s výskumníkmi) a pacienti vyžadujúci intenzívnu starostlivosť. Inak od doby zahájenia zberu dát bol vyšetrený každý pacient vo veku 65 rokov a viac, ktorý súhlasil so zaradením do štúdie.

Dáta boli získané na základe rozhovorov s pacientmi podľa štandardného predom schváleného protokolu výskumného projektu EuroAgeism H2020, zahŕňajúceho metódu CGA (angl. Comprehensive Geriatric Assessment), teda komplexného geriatrického vyšetrenia. Jedná sa o heslom chránený dokument výskumného projektu EuroAgeism H2020, ktorý je pre výskumníkov dostupný z webovej stránky projektu<sup>3</sup>.

Komplexné geriatrické vyšetrenie pacienta prebiehalo dotazníkovou metódou. Otázky boli smerované na zistenie základných sociálne-demografických charakteristík pacienta (jeho vek, pohlavie, rodinný stav, vzdelanie a ďalšie sociálne-demografické parametre), nutričného stavu (BMI, typu užívanej stravy, apetítu a jeho zmien, váhy a váhového poklesu) a životosprávy pacienta (aktuálne a predchádzajúce návyky týkajúce sa požívania alkoholu a cigariet), funkčného stavu seniora (sebestačnosť bola zhodnotená pomocou testu ADL, angl. Activities of Daily Living), emočného stavu seniora a jeho zmien hodnoteného podľa štandardizovanej geriatrickej škály DRS (angl. Depression rating scale), subjektívneho vnímania svojho zdravotného stavu seniorom, hodnotenie stareckej krehkosti, mobility, kognitívnych funkcií (pomocou testu MMSE, angl. Standardized Mini-Mental State Examination) a spotreby zdravotných služieb (počet, frekvencia a príčiny hospitalizácií, návštev lekárskej pohotovosti, návštev praktického a/alebo lekára špecialistu, využitie ďalších služieb ako je rehabilitácia, domáca starostlivosť a iné v časovom horizonte jedného roku). Ďalšia sekcia dotazníku bola orientovaná na klinické charakteristiky pacienta, jednotlivé diagnózy (ako prekonané tak aj súčasné) a symptómy (vyskytujúce sa

---

<sup>3</sup> <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/>

v posledných 7 dňoch). Hodnotené boli ďalej aspekty zahŕňajúce podrobnú anamnézu bolesti – jej typ, príčinu, lokalizáciu a frekvenciu; históriu pádov – ich príčiny, frekvenciu, počet a posledný výskyt v časovom horizonte posledných 7 dní, 3 mesiacov alebo jedného roku. Pokiaľ boli dostupné, boli zaznamenané aj laboratórne hodnoty vyšetovaných parametrov. Posledná časť dotazníka bola orientovaná na medikáciu pacienta, boli zisťované účinné látky podávaných liečiv, ich sila, jednotlivá a denná dávka liečiva, lieková forma, dávková schéma a indikácia liečiva podľa pacienta. Liečivám bol priradený ATC kód podľa Anatomicko-terapeuticko-chemickej klasifikácie<sup>4</sup> po predchádzajúcom vyhľadani v národných databázach liečiv CIMA<sup>5</sup> a SÚKL<sup>6</sup>. Zisťovaná bola aj subjektívna adherencia pacienta k liekovému režimu (v predchádzajúcich dvoch týždňoch) vyjadrená v percentách a prípadná príčina non-adherencie. Z anamnestických údajov boli sledované zvláštne reakcie pacienta na liečivá (ADRs) alebo alergické reakcie zaznamenané po podaní liečiva s dôrazom na to, aké symptómy pacient zaznamenal a o aké liečivo sa jednalo.

V lekárenskej starostlivosti v Barcelone bolo vyšetrenie uskutočňované v miestnosti oddelenej od dispenzačného priestoru lekárne pre zabezpečenie súkromia a komfortu pacienta. Komunikácia s pacientom prebiehala výlučne v španielskom jazyku, rovnako aj záznam údajov. Protokol, podľa ktorého vyšetrenie prebiehalo, bol schválený Bioetickou komisiou Fakulty farmácie a potravinových vied Barcelonskej Univerzity (špan. Facultad de Farmacia y Ciencias de Alimentación, Universitat de Barcelona) v rámci projektu ESR7 EuroAgeism H2020, a slúžil zároveň na zaznamenávanie odpovedí a údajov o pacientovi. Z anglického jazyka do španielskeho jazyka bol preložený dvomi nezávislými výskumníkmi a prebehol aj spätný preklad k overeniu správnosti a krátke pilotné preskúšanie dotazníku na malej skupine pacientov. Štúdiá a protokoly hodnotenia pre ČR boli schválené Etickou komisiou Farmaceutickej fakulty UK v Hradci Králové.

Okrem rozhovoru s pacientom a s ošetrojúcim personálom bola ďalším zdrojom dát zdravotná dokumentácia pacienta. Rozhovor a náhľad do zdravotnej dokumentácie boli uskutočnené s informovaným súhlasom pacientov a pacienti boli poučení o anonymite, spracovaní a ochrane dát v rámci projektu EuroAgeism H2020 s rešpektovaním európskych nariadení GDPR politiky na ochranu osobných údajov. Každému pacientovi bolo pridelené číslo zapísané v protokole a nie je možné z protokolov ani z elektronickej databázy štúdie identifikovať konkrétne údaje konkrétnych pacientov. Pacienti boli tiež informovaní, že sa nejedná o žiadnu terapeutickú alebo diagnostickú intervenciu. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti, ktorí neboli schopní a/alebo ochotní udeliť svoj písomný súhlas. Dáta

---

<sup>4</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>5</sup> <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>6</sup> <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

v ČR a v ŠP boli zaznamenané v českom a španielskom jazyku na jednotnom protokole špecifickom pre projekt ESR7 EuroAgeism H2020. Jednotlivé protokoly pre rôzne typy starostlivosti obsahovali všetky podstatné oblasti, pričom niektoré (napr. spotreba zdravotných služieb, zoznam zisťovaných laboratórnych výsledkov) boli mierne upravené podľa typu starostlivosti. Napríklad v lekárenskej starostlivosti neboli dostupné a vyšetrované dlhé sety laboratórnych dát. Údaje z protokolov boli zaznamenávané (tiež pod stanoveným kódom) do databázy MS Excel, ktorý slúžil aj pre vypracovanie podkladov pre štatistickú analýzu a spracovanie výsledkov. Pred štatistickým spracovaním boli dáta opakovane kontrolované (aj s pomocou pani štatističky) a čistené (s pomocou dostupných protokolov). Po vyčistení a opakovanej kontrole boli dáta podrobené štatistickej analýze.

Pre základnú charakteristiku pacientov vo vzťahu k polymorbidite boli na základe literárnej rešerš identifikované nasledovné základné chronické ochorenia klasifikované podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 4.1). Zoznam týchto ochorení bol použitý pre výpočet polymorbidity (4 a viac a 6 a viac ochorení súčasne).

*Tabuľka 4.1: Prehľad chronických ochorení*

Anatomická klasifikácia	Ochorenia
Choroby dýchacej sústavy	astma, CHOPN, chronická bronchitída, chronická rinitída
Endokrinné, nutričné a metabolické choroby	hypotyreóza, hypertyreóza, obezita, struma, celiakia, diabetes mellitus I. typu, diabetes mellitus II. typu, diabetes mellitus bližšie neurčený, Hashimotova tyreoditída, Graves-Basedovova choroba, porucha metabolizmu lipoproteínov a iná dyslipidémia, Cushingov syndróm, Addisonova choroba, diabetes insipidus, syndróm polycystických ovárií, iné autoimunitné ochorenia, postmenopauzálny syndróm
Choroby obehovej sústavy	hypertenzia, ischemická choroba srdca, chronická srdečné zlyhanie, arytmia (tachyarytmia, bradyarytmia, flutter, fibrilácia siení, iná srdcová arytmia), A-V blokáda, cievna mozgová príhoda, mozgový infarkt, pľúcna hypertenzia, kardiomyopatia, ortostatická artérová hypotenzia, hĺbková žilná trombóza, tromboflebitída, ateroskleróza, ateroskleróza končatinových tepien,



<b>Choroby nervovej sústavy</b>	Parkinsonova choroba, encefalitída, myelitída a encefalomyelitída, diabetická polyneuropatia, periférna neuropatia, epilepsia, roztrúsená skleróza a iné demyelinizačné ochorenia CNS, migréna, Alzheimerova choroba, iné degeneratívne choroby nervovej sústavy, poruchy spánku, Huntingtonova choroba,
<b>Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	osteoporóza, artritída, reumatická artritída, spondylitída, polychondritída, fibromyalgia, systémový lupus erythematosus, chronická bolesť, dna
<b>Choroby oka a očných adnexov a choroby ucha a hlávkového výbežku</b>	glaukóm, iné zrkové poruchy, poruchy videnia degenerácia makuly a zadného pólu oka, diabetická retinopatia, hluchota a poškodenie sluchu, Meniérova choroba
<b>Duševné poruchy a poruchy správania</b>	depresia, bipolárna porucha, schizofrénia, porucha pozornosti, Aspergerov syndóm, fóbická úzkostná porucha a iné úzkostné poruchy, obsedantne-kompulzívna porucha, posttraumatická stresová porucha, poruchy autistického spektra, poruchy psychiky a správania zapríčinené užívaním psychoaktívnych látok
<b>Choroby krvi a krvotvorných orgánov a niektoré poruchy s účasťou imunitných mechanizmov</b>	talasémia, srpkovitá anémia, agranulocytóza a porucha leukocytov, hereditárna sférocytóza
<b>Infekčné a parazitárne ochorenia</b>	tuberkulóza, hepatitída B, hepatitída C, syndróm po Lymsej borelióze, HIV, mykózy,
<b>Choroby kože a podkožného tkaniva</b>	dermatitída a ekzémy, atopická dermatitída, rosacea, seborhoická dermatitída, psoriáza, impetigo,
<b>Choroby močovopohlavnej sústavy</b>	benígna hyperplazia prostaty, hypogonadismus, chronická choroba obličiek ( angl. chronic kidney disease), endometrióza, nefropatia, retencia moču,
<b>Choroby tráviacej sústavy</b>	zápal ďasien a choroba parodontu, Crohnova choroba, Ulcerózna kolitída, syndróm dráždivého čreva, choroby pečene, fibróza

	a cirhóza pečene, inkontinencia stolice
<b>Nádorové ochorenia</b>	zhubné nádory

Pre možnosť porovnania zaťaženia celkového súboru pacientov a pacientov užívajúcich BZDs psychiatrickými diagnózami, insomniou a inými poruchami spánku bola sledovaná ich prevalencia v jednotlivých súboroch pacientov rozdelených podľa typu poskytovanej starostlivosti. Jednalo sa o prospektívne sledovanie aktuálne prítomných diagnóz, medzi nimi najmä:

- insomniu a iné poruchy spánku,
- úzkostné poruchy,
- depresiu,
- panickú poruchu,
- bipolárnu poruchu a,
- schizofréniu.

Funkčný stav seniorov bol vyšetrovaný s pomocou štandardizovaných geriatrických škál. Pre účely tejto práce bola analyzovaná pacientova sebestačnosť s pomocou škály ADL (angl. Activities of Daily Living)<sup>7</sup>, kognitívne funkcie s pomocou škály CPS (angl. Cognitive Performance Scale)<sup>8</sup>, poruchy nálady s pomocou škály DRS (z angl. Depression Rating Scale) a starecká krehkosť.

Pre hodnotenie sebestačnosti pacienta bola použitá hierarchická škála ADL (angl. Activities of Daily Living) prostredníctvom štruktúrovaného rozhovoru s pacientom, ktorý viedol vyškolený výskumník. Hodnotené aspekty boli obodované na číselnej škále 0-7, pričom jednotlivým hodnotám zodpovedalo nasledovné slovné hodnotenie: 0= činnosť prevádza samostatne; 1= činnosť robí samostatne, len s pomocou pri zahájení aktivity; 2= s dozorom; 3= s malou asistenciou; 4= s vyšším stupňom asistencie; 5= s maximálnou asistenciou; 6= pacient je úplne závislý na pomoci druhej osoby; 7= daná aktivita nebola vykonávaná. Pacient bol hodnotený podľa metodiky hodnotenia sebestačnosti s pomocou tejto hierarchickej škály ADL pri vykonávaní nasledovných denných aktivít: umývanie sa, osobná hygiena, obliekanie vrchnej časti tela, obliekanie spodnej časti tela, chôdza, pohyblivosť, pohyb na toaletu/z toalety, použitie toalety, pohyblivosť na lôžku a jedenie. Z ambulantnej starostlivosti v ČR neboli tieto hodnoty dostupné v dobe spracovania DP, nakoľko neboli tieto dáta ešte úplne vyčistené, pre vysoké percento chýbajúcich údajov

<sup>7</sup> <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/>

<sup>8</sup> <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/>

v tejto časti, preto nebola ambulantná starostlivosť do hodnotenia ADL v tejto práci zahrnutá.

Kognitívne funkcie pacienta boli hodnotené a pomocou štandardizovanej geriatrickej škály CPS (angl. Cognitive Performance Scale), ktorá dosahovala hodnoty 0-6. Hodnoty 5 a 6 slúžia pre označenie pacientov s ťažkou kognitívnou dysfunkciou a takíto pacienti neboli do tejto štúdie zaradení. Rozmedzie hodnôt 0-1 zahŕňa pacientov, ktorí nemajú žiadne alebo len veľmi malé kognitívne deficity, hodnoty 2-4 sú charakteristické pre pacientov s miernou až klinicky významnou kognitívnou poruchou. Podľa výšky skóre sa však ešte nejedná o pacientov s ťažkou demenciou (títo pacienti boli zo štúdie vyradení). Hodnotené boli parametre týkajúce sa stavu krátkodobej pamäte, rozhodovacích schopností a schopností seniorov porozumieť ostatným osobám.

Hodnotenie emočného stavu pacientov prebehlo pomocou štandardizovanej geriatrickej škály DRS (angl. Depression Rating Scale). Opäť boli hodnotené len akútna, lekárenská starostlivosť v ČR a lekárenská starostlivosť v ŠP, pretože dáta z ambulantnej starostlivosti v ČR neboli ešte v tomto zmysle spracované. Výsledky môžu dosahovať hodnoty 0-14. Zatiaľ čo pacienti s hodnotou skóre 0 nemali žiadnu poruchu nálady, rastúce skóre ukazuje na emočnú poruchu a od hodnoty 3 a viac sa u pacientov manifestovala klinicky významná depresia. Krehkosť pacientov bola ohodnotená na číselnej škále 1-9. Hodnota 1 u pacienta znamenala, že je v dobrej kondícii a hodnota 9, že je u pacienta pozorovaný najvyšší stupeň stareckej krehkosti – zodpovedajúci stavu pacienta v terminálnej fáze ochorenia. Do projektu EuroAgeism H2020 neboli na základe podmienok hodnotenia zaradení pacienti v terminálnom štádiu ochorenia, teda pacienti s najvyšším číselným skóre.

Pre stanovenie prevalencie BZDs boli hodnotené všetky doposiaľ známe a v európskych podmienkach registrované BZDs (viď Tabuľka 3.1). Ako nástroj pre hodnotenie racionality preskripcie BZD boli použité expertné kritéria Americkej geriatrickej spoločnosti (z angl. American Geriatric Society – AGS) tzv. Beersové kritéria z roku 2019 [36] (viď Tabuľka 3.4 a Tabuľka 3.5) a guideliney AGS zhrňajúce prevenciu pádov u starších pacientov, vypracované v spolupráci s Britskou geriatrickou spoločnosťou (z angl. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society; Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons) [172]. Ďalej boli použité expertné kritéria z EU (7) PIM list z roku 2015, ktoré boli uvedené v Tabuľka 3.6. Voľba liečiva v terapii geriatrického pacienta bola považovaná za potenciálne nevhodnú, pokiaľ bola splnená aspoň jedna podmienka uvedená v daných kritériách. Hodnotené boli všetky známe kritériá týkajúce sa BZDs z týchto nástrojov pre posúdenie racionality geriatrickej preskripcie. Dôraz pri analýze dát bol kladený na zistenie rizikové geriatrickej dávky liečiv zo skupiny BZDs (jednotlivej a/alebo maximálnej dennej dávky), rizikové dĺžky podávania a podávanie rizikových liekových kombinácií liečiv s vysokým sedatívnym potenciálom.

Pre komplexné posúdenie liečby pacientov užívajúcich BZDs v kontexte ďalšej medikácie a možnej potenciácie sedatívneho efektu plynúceho z liečby samotnými BZDs alebo komedikácie, bol vytvorený zoznam sedatívnych liečiv, z ktorého príklady aj so zistenou hodnotou ich sedatívnej aktivity tvoria Prílohu č.5 tejto diplomovej práce. Na základe rešerš odbornej literatúry a SmPC jednotlivých liečiv bol ich sedatívny efekt ohodnotený na číselnej škále 1-4 (slabá sedácia až veľmi silná sedácia), vid' Príloha č. 5 tejto práce. Sedatívny efekt liekového režimu pacienta sa hodnotí aditívne/kumulatívne, a preto v prípade použitia dvoch a viac liečiv so sedatívnym efekt boli tieto hodnoty sedativity sčítané. V prípade, že výsledky sedatívnej aktivity liečiv boli v skúmaných štúdiách odlišné, bola použitá ich priemerná hodnota.

K stanoveniu najčastejšie predpisovaných kombinácií sedatívnych liečiv a ich aktivity bola použitá základná deskriptívna štatistika. Ďalej boli formou asociačnej analýzy analyzované vzťahy medzi počtom podávaných sedatívnych liečiv a celkovou sedatívnou aktivitou liekového režimu a tiež výskytom rizikových faktorov/komplikácií liečby. Medzi týmito faktormi a komplikáciami boli u pacientov v lekárenskej starostlivosti v ČR a ŠP analyzované: zhoršenie výsledkov v testoch ADL a CPS, zhoršenie stareckej krehkosti, vyšší počet pádov za dané časové obdobie, vyšší výskyt symptómov (vertigo, závrate, ortostatická hypotenzia, nestabilná chôdza, exacerbácia už prítomného chronického ochorenia, psychologický stres, výskyt nového ochorenia), opakované sťažnosti na zdravotný stav a zvýšené využívanie zdravotných služieb (prejavujúce sa vo zvýšenom počte hospitalizácií za obdobie posledného roku, ich frekvencií a kedy bola posledná hospitalizácia, vyšší počet návštev pohotovosti, návštevy u praktických lekárov a špecialistov). Sledovaný bol výskyt týchto problémov/komplikácií v súvislosti s počtom sedatívnych liečiv a v súvislosti s hodnotou celkovej sedatívnej aktivity liekového režimu. Pre súbor pacientov v ČR boli tieto asociácie testované len na parametroch prítomných vo všetkých starostlivostiach súčasne, pre lekárenské súbory v ČR a ŠP boli tieto parametre testované zvlášť pro porovnanie týchto dvoch starostlivostí.

Pre analýzy prezentované v tejto diplomovej práci boli použité najmä metódy deskriptívnej štatistiky, spracované s pomocou paní štatističky a štatistického softvéru R (verzia 4.0.5.). Stanovené boli prevalencie základných charakteristík seniorov v celkovom súbore i v súboroch vyšetrených v jednotlivých typoch starostlivostí a prevalencie predpisovania BZD a sedatívnych liekových kombinácií. Porovnávané boli charakteristiky vždy medzi druhmi starostlivosti v Českej republike a medzi pacientmi v lekárenskej starostlivosti v Českej republike a v Španielsku. Zároveň boli popisované všetky sledované charakteristiky (základné charakteristiky súboru, prevalencia polymorbidity, polyfarmakoterapie, psychiatrické ochorenia, prevalencia BZDs atd.) u všetkých pacientov a u pacientov ktorí užívali aspoň 1 BZD. Pri porovnávaní skupín pacientov bolo potrebné mať na pamäti výrazný rozdiel v počte pacientov v rámci niektorých skupín (niektoré skupiny zahŕňali malý počet pacientov a porovnávanie skupín pacientov

s početnosťou nižšou než 5 muselo byť spravené s pomocou Fisherovho exaktného testu). Spojité premenné (napr. vek) boli popísané priemerom, smerodajnou odchýlkou (SD), mediánom, minimom a maximom. Priemerný vek sa porovnával analýzou variancie (v prípade dvoch skupín ANOVA je ekvivalentný dvojjvýberovému t-testu). Kategorizované premenné (napr. pohlavie) boli popísané absolútnou a relatívnou početnosťou a uvedené v percentuálnom zastúpení v hodnotených súboroch. Rozdiely v počtoch kategorizovaných premenných (napr. počet liečiv) boli vyhodnotené chí-kvadrát testom (pokiaľ všetky očakávané početnosti boli  $>5$ ), alebo Fisherovým exaktným testom (pokiaľ aspoň jedna očakávaná početnosť bola  $\leq 5$ ). Výsledky boli považované za štatisticky významné, pokiaľ dosiahnutá hladina významnosti bola  $p < 0.05$ . Analýza kategorizovaných premenných bola adjustovaná použitím Cochran-Mantel-Haenszelovho testu na základné zavádzajúce faktory (vek –  $\geq 78, < 78$ , priemerný vek u českých pacientov bol 78 rokov) alebo pohlavie podľa konkrétneho typu starostlivosti. Asociácia medzi počtom liečiv s hypnosedatívnym pôsobením a ich aktivitou bola vyhodnotená Kendallovým korelačným koeficientom. Môže nadobúdať hodnoty od -1 do 1. Zatiaľ čo kladné hodnoty značia priamu závislosť, záporné hodnoty značia nepriamu závislosť a hodnota 0 značí, že medzi premennými nie je žiadna závislosť. Analyzované premenné boli popísané prostredníctvom tabuliek a vizualizované pomocou grafov, tabuliek a diagramov.

Pri analýze pre túto diplomovú prácu, ktorá predstavuje pilotnú analýzu, boli zohľadnené len základné zavádzajúce faktory (vek a pohlavie) a boli aplikované len jednoduché štatistické metódy. Keďže štruktúra chýbajúcich hodnôt nebola analyzovaná, je prezentovaná analýza základom pre formuláciu zložitejších štatistických hypotéz a aplikáciu ďalších, viacrozmerných štatistických metód vo väčšom medzinárodnom súbore, ktorý bude analyzovaný po finalizácii všetkých medzinárodných dát.

## 4.2 Výsledky

### 4.2.1 Základné sociálne-demografické charakteristiky sledovaných pacientov

Celkový súbor sledovaných pacientov tvorilo 1862 seniorov vo veku 65 rokov a viac, pričom 260 pacientov bolo vyšetrených v lekárnach v Barcelone v Španielsku (ŠP) a 1602 pacientov bolo vyšetrených v troch rôznych typov zdravotníckych zariadení, ktoré poskytujú odlišné typy zdravotnej starostlivosti. V akútnej zdravotnej starostlivosti boli dáta zozbierané od 589 pacientov, v ambulantnej od 563 pacientov, a v lekárenskej starostlivosti od 450 pacientov.

Čo sa týka vekového zloženia, v celkovom súbore pacientov vyšetrených v ČR bol priemerný vek 78 rokov  $\pm$  7.63 rokov SD (smerodajná odchýlka) a medián bol 77.7 rokov. Najvyšší priemerný vek (82.77 roka,  $\pm$  8.53 SD) bol pozorovaný u pacientov z ambulantnej starostlivosti, ďalej v akútnej zdravotnej starostlivosti (79.07 roka,  $\pm$  8.11 rokov SD) a

v lekárenskej zdravotnej starostlivosti v ČR bol priemerný vek pacientov účastniacich sa štúdie najnižší (71.74 roka,  $\pm 6.25$  rokov SD,  $p < 0.001$ ), s významne vyšším zastúpením mladších seniorov vo vekovej kategórii 65-74 rokov oproti iným typom starostlivosti (73.3% v lekárenskej starostlivosti v porovnaní s akútnou a ambulantnou starostlivosťou, kde sa jednalo o 33.8 % a 20.8 % pacientov). V ŠP v lekárenskej starostlivosti bol priemerný vek pacientov vyšší v porovnaní s ČR (76.61 roka,  $\pm 7.15$  rokov SD,  $p < 0.001$ ), pričom najviac zastúpenou vekovou kategóriou seniorov bola rovnako kategória 65-74 rokov (42.3 %,  $p < 0.001$ ). Tabuľka 4.2 demonštruje, že vyššie vekové kategórie (75-84 rokov a 85-94 rokov) boli zastúpené v ŠP súbore lekárenskej starostlivosti s vyššou prevalenciou ako v ČR (38.8 % v ŠP oproti 21.2 % v ČR; 17.3 % v ŠP oproti 4.7 % v ČR). Vo všetkých typoch starostlivosti aj v španielskom súbore prevažovali svojim percentuálnym zastúpením ženy, čo je bežným javom v geriatrických štúdiách. V celkovom súbore pacientov v ČR sa najviac nachádzali seniori žijúci v manželskom zväzku (47.6 % pacientov), s najvyšším zastúpením v lekárenskej starostlivosti (72.2 %) a ovdovení/ovdovené pacienti/pacientky (38.4 %), s najvyšším zastúpením v ambulantnej starostlivosti (53.8 %). Jednotlivé kategórie pacientov sa v rôznych typoch zdravotníckych zariadení významne líšili. V lekárenskom súbore v ŠP bolo oproti lekárenskému súboru pacientov v ČR možné pozorovať štatisticky významné rozdiely najmä v percentuálnom zastúpení pacientov žijúcich v manželskom zväzku a ovdovených pacientoch ( $p < 0.001$ ).

Čo sa týka úrovne dosiahnutého vzdelania, u pacientov v celkovom súbore v ČR ukončilo najviac pacientov (59.4 %) stredoškolské vzdelanie. Rozdiel medzi súbormi jednotlivých starostlivostí v dosiahnutom vzdelaní bol štatisticky významný ( $< 0.001$ ) (viď Tabuľka 4.2). Pacienti v ŠP lekárenskej starostlivosti sa líšili od pacientov v lekárenskej starostlivosti v ČR vyšším percentuálnym zastúpením pacientov so žiadnym až základným vzdelaním (43.8 % pacientov v ŠP súbore oproti 24.4 % v ČR lekárenskom súbore) a taktiež nižším percentuálnym zastúpením pacientov s ukončeným stredoškolským vzdelaním (36.2 % oproti 57.3 %).

Tabuľka 4.2: Základné sociálne-demografické charakteristiky pacientov v sledovaných typoch zdravotnej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

	Celkový súbor ČR		ČR - akútna starostlivosť		ČR - ambulancná starostlivosť		ČR – lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)	
<b>Vek</b>												
65-74 rokov	640	40	193	32.8	117	20.8	330	73.3	<0.001	110	42.3	<0.001
75-84 rokov	492	30.7	227	38.5	169	30.0	96	21.3		101	38.8	
85-89 rokov	275	17.2	111	18.80	143	25.4	21	4.70		45	17.3	
90-94 rokov	141	8.8	42	7.10	98	17.4	1	0.2		4	1.5	
95 a viac	54	3.4	16	2.70	36	6.4	2	0.4		0	0	
Priemerný vek	78		79.07		82.77		71.74		<0.001	76.61		<0.001
Vekový medián	77.7		79		84		70			76		
Smerodatná odchýlka	7.63		8.11		8.53		6.25			7.15		
<b>Pohlavie</b>												
ženy	1058	66	333	56.5	444	78.9	281	62.4	<0.001	168	64.6	0.563
muži	544	34	256	43.5	118	21.10	169	37.6		92	35.4	
<b>Rodinný stav</b>												
Slobodný/á	62	3.9	20	3.4	27	4.8	15	3.3	<0.001	15	5.8	<0.001
Ženatý/Vydatý	762	47.6	254	43.1	183	32.5	325	72.2		142	54.6	
Ovdovený/á	631	38.4	265	45	303	53.80	63	14		85	32.7	
Odlúčený/á	18	1.1	3	0.5	14	2.5	1	0.2		10	3.8	
Rozvedený/á	129	8.1	47	8	36	5.4	46	10.2		8	3.1	
<b>Vzdelanie</b>												
žiadne	1		0	0	1	0.2	0	0	<0.001	0	0	<0.001

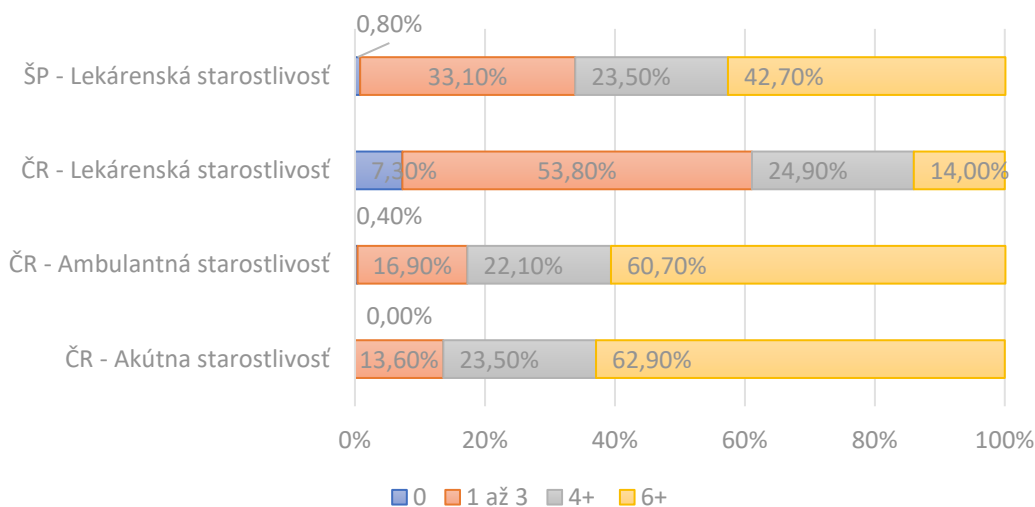
	Celkový súbor ČR		ČR - akútna starostlivosť		ČR - ambulantná starostlivosť		ČR – lekárska starostlivosť		p-value ČR	ŠP lekárska starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	
základné	399	24.9	126	21.4	162	28.8	110	24.4		114	43.8	
stredoškolské	951	59.4	345	58.7	348	61.8	258	57.3		94	36.2	
vysokoškolské	251	15.7	117	19.9	52	9.2	82	18.2		52	20	

*Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP*



#### 4.2.2 Prevalencia polymorbidity u seniorov v sledovaných súboroch a u užívateľov benzodiazepínov v týchto súboroch

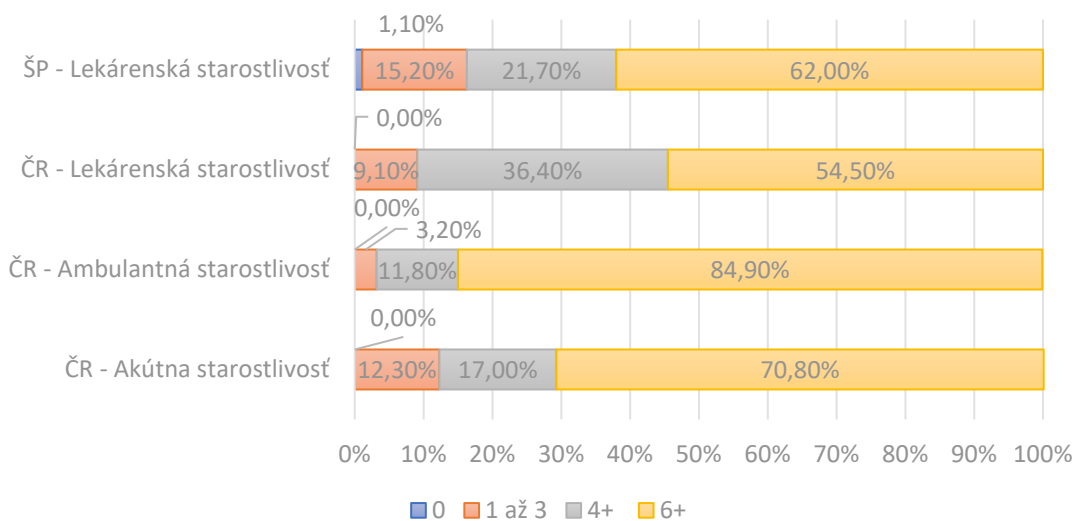
V sledovanom súbore pacientov v ČR bolo 48.3 % pacientov, ktorí trpeli 6 a viac chronickými ochoreniami. Na Graf 2 je možné vidieť, že v akútnej starostlivosti 62.9 % pacientov trpelo viac ako 6 chronickými ochoreniami, viac ako 4 chronické ochorenia boli prítomné u 23.5 % pacientov. V ambulantnej starostlivosti bolo 60.7 % pacientov významne polymorbídnych (6+ chronických ochorení) a 22.1 % pacientov bolo polymorbídnych (4+ chronických ochorení). Výsledky v akútnej a ambulantnej starostlivosti sa v tomto ohľade štatisticky významne nelíšili. V lekárenskej starostlivosti v ČR oproti ďalším dvom typom starostlivosti v ČR bolo pozorované nižšie zastúpenie menej polymorbídnych pacientov. 6+ chronických diagnóz bolo zaznamenaných u 14.0 % pacientov, 4+ chronických diagnóz u 24.9 % pacientov. Najviac zastúpenú skupinu tvorili seniori užívajúci 1-3 liečivá (53.8 %). Zastúpená bola aj skupina pacientov, ktorí netrpeli žiadnou chronickou diagnózou (u 7.3 % pacientov, v akútnej a ambulantnej starostlivosti bolo percentuálne zastúpenie pre túto skupinu 0 % a 0.4 %). V lekárenskej starostlivosti v ŠP bola skupina pacientov s 6+ chronickými diagnózami najčastejšia (42.7 % pacientov), 23.5 % pacientov malo viac ako 4 chronické ochorenia a 33.1 % pacientov malo 1-3 chronické ochorenia (viď Graf 2).



Graf 2: Percentuálne zastúpenie počtu chronických ochorení u všetkých seniorov v rôznych typoch zdravotnej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

Graf 3 demonštruje počet chronických ochorení u pacientov, ktorí užívali aspoň 1 BZD vo všetkých typoch starostlivosti v ČR, rovnako tak v lekárenskej starostlivosti v ŠP. Menej ako 4 chronické ochorenia boli dokumentované len u 12.3 %, 11.8 % a 36.4 % pacientov v akútnej, ambulantnej a lekárenskej starostlivosti v ČR. Súčasne najvyššie zastúpenie vysoko polymorbídnych pacientov (6 a viac chronických ochorení) bolo pozorovaných v ambulantnej lekárenskej starostlivosti (84.9 %). V ŠP lekárenskej starostlivosti sa jednalo o 62 % pacientov, čo je výrazný rozdiel oproti 54.5 % pacientom v ČR lekárenskej starostlivosti. Graf 3 v

porovnaní s Grafom 2 dokumentuje, že polymorbidita v súbore užívateľov BZD bola významne vyššia než v celkovom súbore.



Graf 3: Percentuálne zastúpenie počtu chronických ochorení u pacientov užívajúcich BZD v rôznych typoch zdravotnej starostlivosti v ČR a lekárskej starostlivosti v ŠP

#### 4.2.2.1 Najčastejšie psychiatrické ochorenia dokumentované u seniorov v sledovanom súbore

Najčastejšie sa vyskytujúcim zo spektra ochorení psychiatrických vo všetkých súborech sledovaných pacientov bola insomniá a iné poruchy spánku. Bola zaznamenaná v protokole štúdie u 19,9 % seniorov v akútnej starostlivosti, u 30,6 % seniorov v ambulantnej starostlivosti a u 17,6 % pacientov v lekárskej starostlivosti v ČR. V lekárskom súbore v ŠP bolo identifikovaných dokonca u 50,4 % pacientov. V Tabuľka 4.3 je možné vidieť, že druhým najčastejším ochorením v sledovanom súbore seniorov bola depresia, naopak najnižšie zastúpenie vo všetkých hodnotených súborech mala kategória „iné psychiatrické poruchy“. Pod týmto pojmom sa skrývali predovšetkým schizofrénia a bipolárna afektívna porucha (kvôli nízkemu zastúpeniu v študovanom súbore pacientov boli spojené do tejto kategórie).

Je možné konštatovať, že u skupiny pacientov, ktorí užívali aspoň 1 BZD bola najfrekvencovanejším ochorením insomniá a iné poruchy spánku (v celkovom súbore v ČR u 45 % pacientov, v lekárskej starostlivosti v ŠP u 88 % pacientov a v lekárskom súbore v ČR u 55 % pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD). Depresia bola také druhé najfrekvencovanejšie ochorenie u užívateľov BZD v ČR, zatiaľ čo v ŠP v lekárskej starostlivosti bola druhé najčastejšie psychiatrické ochorenie úzkostná porucha (u 38 % pacientov). Prevalencie uvádzané v Tabuľka 4.4 súčasne poukazujú na skutočnosť, že u mnohých ochorení sa jednalo o kombináciu viacerých psychiatrických diagnóz dohromady.

Tabuľka 4.3: Prevalencia psychiatrických ochorení identifikovaných u pacientov v ČR v rôznych typoch starostlivosti a v ŠP v lekárenskej starostlivosti

		Celkový súbor ČR		ČR – akútna starostlivosť		ČR – ambulancná starostlivosť		ČR – lekárenská starostlivosť		p-value (ČR)	ŠP – lekárenská starostlivosť		p-value (ČR-ŠP)
		N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
<b>Ochorenia uvedené v OA</b>													
Insomnia a iné poruchy spánku	Celk.	368	23	117	19.9	172	31	79	18	<0.001	131	50	<0.001
	≥1BZD	94	45	34	32.1	54	57	6	55	0.001	81	88	0.013
Depresia	Celk.	235	15	65	24.3	137	24	33	7.3	<0.001	50	19	<0.001
	≥1BZD	65	31	18	17	42	45	5	46	<0.001	27	29	0.31
Úzkostná porucha	Celk.	127	7.9	17	2.9	87	16	23	5.1	<0.001	49	19	<0.001
	≥1BZD	58	28	9	8.5	43	46	6	55	<0.001	35	38	0.339
Panické poruchy	Celk.	30	1.9	5	0.8	24	4	1	0.2	<0.001	7	2.7	0.005
	≥1BZD	14	6.6	1	0.9	12	13	1	9.1	0.001	5	5.4	0.501
Ostatné psych. poruchy (aspoň 1)	Celk.	27	1.7	7	1.2	17	3	3	0.7	0.008	6	2.3	0.081
	≥1BZD	7	3.3	2	1.9	5	5	0	0	0.492	4	4.3	0.999

Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP; Celk.-všetci pacienti; ≥1BZD- pacienti liečení aspoň 1 BZD

Tabuľka 4.4: Počet psychiatrických ochorení u seniorov vyšetrených v rôznych typoch starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

No	Celkový súbor ČR		ČR – akútna starostlivosť		ČR – ambulancná starostlivosť		ČR – lekárenská starostlivosť		p-value (ČR)	ŠP – lekárenská starostlivosť		p-value (ČR-ŠP)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)	
0	955	59.6	369	62.6	239	42.5	347	77.1	<0.001	120	46.2	<0.001
1	378	23.6	166	28.2	138	24.5	74	16.4		153	30.4	
2	162	10.1	42	7.1	101	17.9	19	4.2		43	9.2	
3	76	4.7	11	1.9	56	9.9	9	2		40	11.9	
4	22	1.4	1	0.2	20	3.6	1	0.2		7	2.3	
5	9	0.6	0	0	9	1.6	0	0		0	0	

Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

Psychiatrické ochorenia sa môžu vyskytovať samostatne alebo v kombináciách a môžu mať u geriatrických pacientov individuálny priebeh s rôznym prejavom sprevádzajúcich symptómov, ich prekryvaním alebo vystupňovaním. Benzodiazepíny ako liečivá so širokým indikačným spektrom môžu byť používané na viacero ochorení a/alebo symptómov súčasne, ktoré sprevádzajú ochorenia. Prehľad počtu a percentuálneho zastúpenia pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD s diagnostikovanou kombináciou rôznych psychiatrických diagnóz v sledovaných súboroch v uvádza Tabuľka 4.5. V celkovom súbore seniorov v ČR malo diagnostikované jedno psychiatrické ochorenie 23.6 % pacientov a 2 a viac psychiatrických ochorení 16.8 % pacientov. V ambulantnej starostlivosti v ČR bolo zachytených viac pacientov s vyšším počtom dokumentovaných psychiatrických ochorení než v akútnej alebo lekárenskej starostlivosti. Pri podrobnejších analýzách u užívateľov BZD sa v celkovom súbore pacientov v ČR (1602 pacientov) nachádzalo 2.7 % osôb s indikovanou liečbou aspoň 1 BZD na viac ako dve psychiatrické ochorenia. Najviac takýchto pacientov (37.7 %) sa nachádzalo v ambulantnej a najmenej (0.4 %) v lekárenskej zdravotnej starostlivosti. Z celkového súboru pacientov v ČR boli ako tri najfrekvencovanejšie kombinácie dvoch psychiatrických ochorení u pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD rozpoznané: úzkostná porucha a depresia u 2.3 % pacientov, depresia a insomniá u 2.1 % a úzkostná porucha a insomniá u 2.1 % pacientov. V lekárenskej starostlivosti v ČR sa nachádzal nižší počet pacientov s kombináciou dvoch a viacerých psychiatrických ochorení liečených aspoň 1 BZD ako v ŠP súbore, nakoľko sa v tomto súbore nachádzalo aj menej pacientov užívajúcich BZD (v lekárenskej starostlivosti v ČR užíva len 11 pacientov aspoň 1 BZD z celkového počtu 450 pacientov).

*Tabuľka 4.5: Prevalencia vyššieho počtu psychiatrických diagnóz a ich kombinácií u užívateľov aspoň 1 BZD*

	ČR-celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-ambulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
>2 psych. porúch	43	2.7	4	0.7	37	7	2	0.4	<0.001	25	9.6	<0.001
úzkostná porucha a depresia	37	2.3	4	0.7	30	5	3	0.7	<0.001	21	8.1	<0.001
úzkostná porucha a insomniá	33	2.1	3	0.5	27	5	3	0.7	<0.001	35	14	<0.001
depresia a insomniá	34	2.1	3	0.5	29	5	2	0.4	<0.001	26	10	<0.001
bipolárna porucha a insomniá	3	0.2	2	0.3	1	0	0	0	0.782	4	1.5	0.018
bipolárna porucha a anxieta	3	0.2	2	0.3	1	0	0	0	0.782	2	0.8	0.134

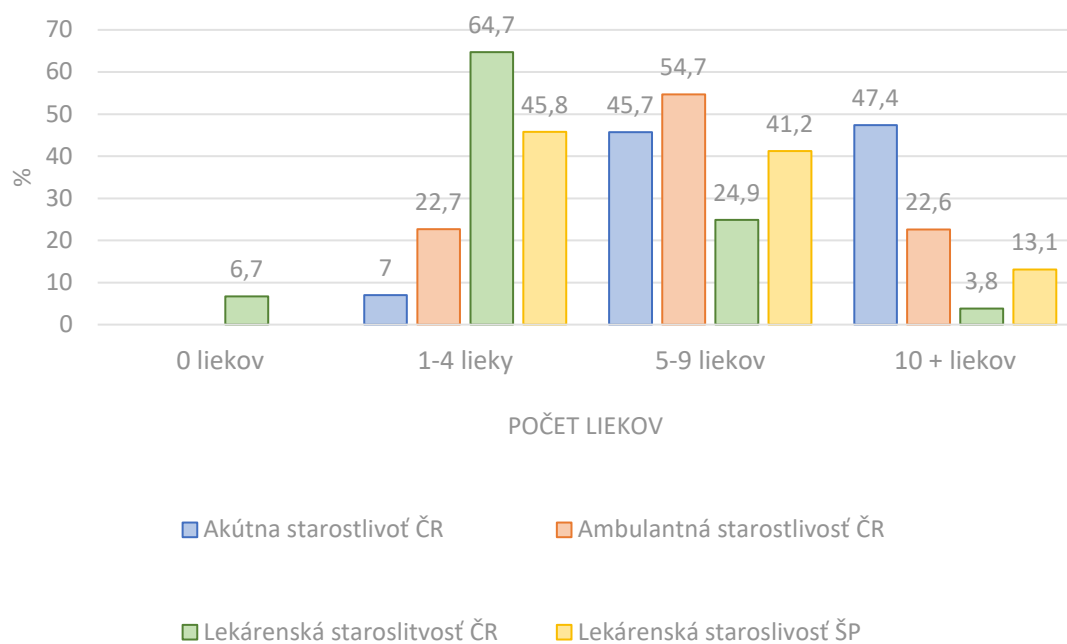
schizofrénia a úzkostná porucha	4	0.2	0	0	4	1	0	0	0.021	0	0	0.021
schizofrénia a ďalšou psych. diagnózou	4	0.2	0	0	4	1	0	0	0.021	0	0	0.021
bipolárna porucha a depresia	1	0.1	0	0	1	0	0	0	0.632	2	0.8	0.134

*Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárskymi starostlivosťami v ČR a ŠP; psych.ochorenie- psychiatrické ochorenie*

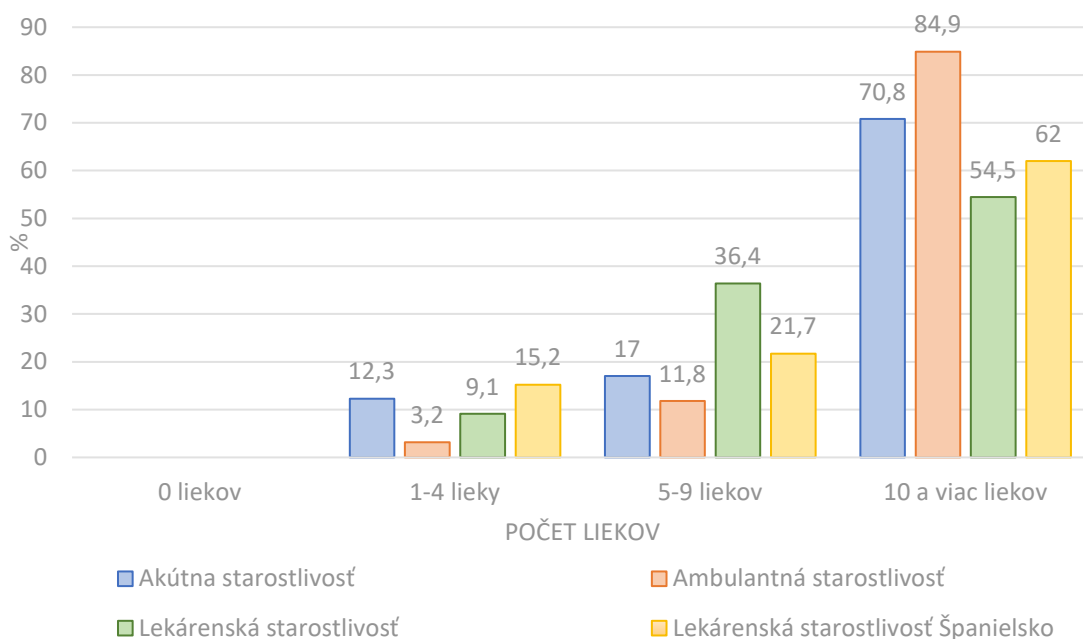
V protiklade k tomuto pozorovanému javu v ŠP lekárskej starostlivosti boli prítomné dve a viac psychiatrické ochorenia u pacientov liečených aspoň 1 BZD u 9.6 % (N=25 pacientov) z celkového počtu 260 pacientov. Tri najfrekvencovanejšie kombinácie psychiatrických ochorení v ŠP súbore z lekárskej starostlivosti boli: úzkostná porucha a insomniá u 14 % pacientov, depresia a insomniá u 10 % pacientov a úzkostná porucha a depresia u 8.1 % pacientov.

#### **4.2.3 Základné charakteristiky týkajúce sa celkového užívania liečiv a užívania benzodiazepínov v sledovaných súboroch**

V súbore lekárskej starostlivosti v ČR bola všeobecne zaznamenaná najnižšia záťaž liekmi. V tomto súbore mali najvyššie zastúpenie pacienti s 1-4 liekmi (64.7 %) a najnižšie zastúpenie (3.8%) pacienti s excesívnou polyfarmakoterapiou (užívajúci 10 a viac liekov). Pacienti s polyfarmakoterapiou (užívajúci 5-9 liekov) boli zastúpení s najvyššou prevalenciou (54.7%) v ambulantnej starostlivosti a ďalej v akútnej starostlivosti v ČR (45.7 %). V akútnej starostlivosti boli zastúpení majoritne pacienti s excesívnou polyfarmakoterapiou (10 a viac liekov, s prevalenciou 47.4 %). Rozdiely medzi súbormi jednotlivých starostlivostí v ČR boli štatisticky významné ( $p < 0.001$ ). Bol popísaný taktiež veľmi významný rozdiel ( $p < 0.001$ ) v percentuálnom zastúpení pacientov užívajúcich rôzny počet liekov v lekárske súboroch v ŠP a ČR. Významné rozdiely boli zaznamenané najmä medzi užívateľmi polyfarmakoterapie a excesívnej polyfarmakoterapie v lekárske súboroch v ČR a ŠP. 5-9 liečiv užívalo v ŠP 41.2 % seniorov oproti 24.9 % pacientov v ČR, zatiaľ čo excesívnu polyfarmakoterapiu (10 a viac liekov) malo indikovaných 13.1 % seniorov (oproti 3.8% pacientom v ČR).



*Graf 4: Prevalencia celkového počtu užívaných liekov u seniorov v sledovaných súboroch*



*Graf 5: Prevalencia celkového počtu užívaných liekov u pacientov užívajúcich benzodiazepíny v ČR v rôznych typoch starostlivosti a v ŠP v lekárenskej starostlivosti*

Graf 5 zobrazuje celkový počet liekov, ktoré užívali pacienti liečení aspoň 1 BZD. Vo všetkých typoch starostlivosti v ČR bola najviac u týchto seniorov zastúpená excesívna polyfarmakoterapia (10 a viac užívaných liekov celkom). Jednalo sa o 84,9 % seniorov užívajúcich BZD v ambulantnej, 70,8 % v akútnej starostlivosti a 54,5 % v lekárenskej starostlivosti. Polyfarmakoterapiu (5-9 liečiv) užívalo 17 % seniorov liečených BZD v akútnej starostlivosti, 11,8 % pacientov v ambulantnej starostlivosti a 36,4 % v lekárenskej starostlivosti ( $p < 0.001$ ). Pomer užívateľov BZD s excesívnou polyfarmakoterapiou oproti užívateľom BZD s polyfarmakoterapiou bol navyše vyšší v ŠP lekárenskej starostlivosti než v zhodnom prostredí v ČR.

Tabuľka 4.6 Tabuľka 4.6 ďalej popisuje prevalenciu užitia 1 alebo 2 benzodiazepínov (čo bol v sledovanej databáze maximálny počet BZD na jedného užívateľa) opäť vo všetkých sledovaných súboroch. U pacientov v ČR bola súhrnná prevalencia užívania aspoň 1 BZD vo všetkých typoch starostlivosti 13,1 %, pričom v akútnej starostlivosti sa jednalo o 18,0 % užívateľov BZD (z toho 1,5 % užívalo 2 benzodiazepíny) a v ambulantnej starostlivosti o 16,7 % (z toho 1,4 % užívalo 2 BZD). V lekárenskej starostlivosti sa jednalo o 2,6 % užívateľov BZD (z toho 0,2 % užívalo 2 BZD). V ŠP bolo užitie aspoň 1 BZD zaznamenané významne častejšie, a to u 33,1 % pacientov, pričom 2 BZD užívalo 2,3 % pacientov. Opäť,

rozdiely medzi starostlivosťami v ČR a rozdiely medzi výsledkami v ŠP a ČR súborom lekárenskej starostlivosti boli štatisticky významné ( $p < 0.001$ ).

Tabuľka 4.6: Počet a prevalencia užívania BZD u seniorov v sledovaných súboroch

N <sup>o</sup>	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR- amulantná starostlivosť		ČR- lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
0	1391	86.8	483	82	469	83.3	439	97.6	<0.001	168	54.6	<0.001
1	193	12	97	16.5	86	15.3	10	2.4		86	33.1	
2	18	1.1	9	1.5	8	1.4	1	0.2		6	2.3	

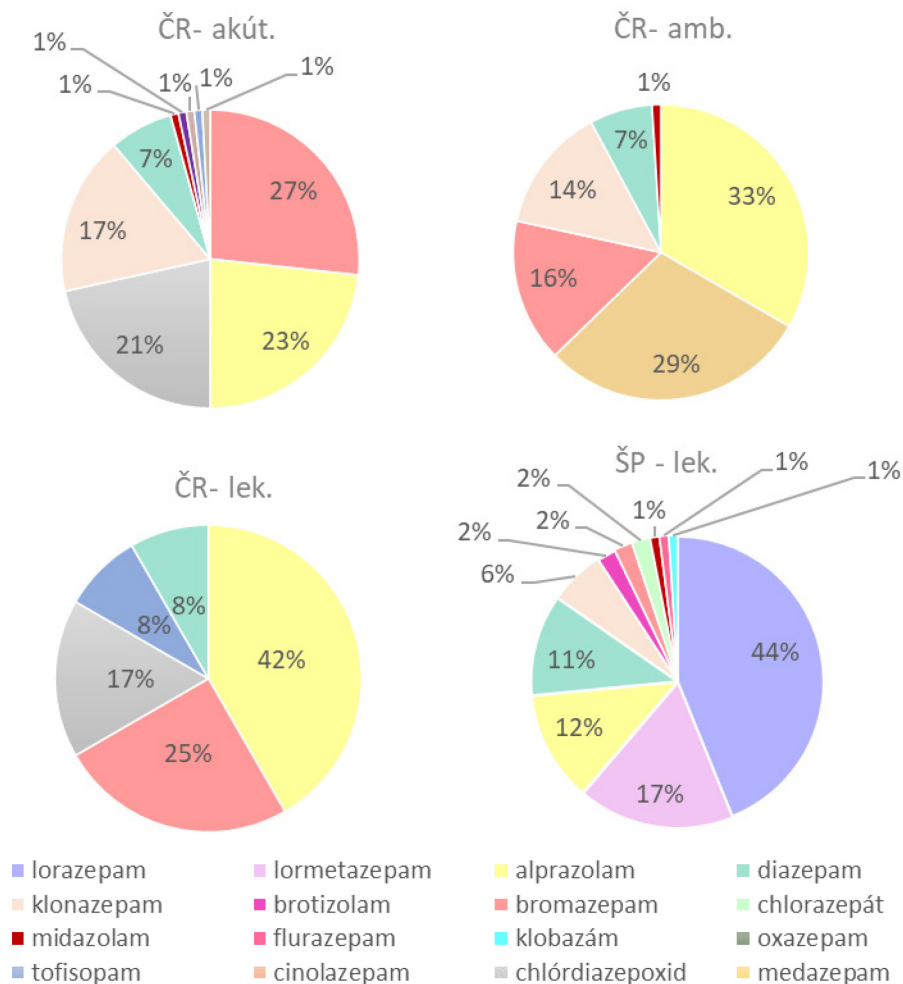
Legenda:  $p$ -value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR;  $p$ -value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

Graf 6 a.-d. demonštrujú prevalenciu užívania jednotlivých benzodiazepínov. Je možné vidieť, že tri najčastejšie užívané BZD v ČR boli:

- v akútnej zdravotnej starostlivosti v ČR – bromazepam (27 %), alprazolam (23 %) a oxazepam (21 %).
- v ambulantnej zdravotnej starostlivosti v ČR – alprazolam (33 %), oxazepam (29 %), bromazepam (16 %)
- v lekárenskej zdravotnej starostlivosti v ČR – alprazolam (42 %), bromazepam (25 %), oxazepam (17 %)
- a v lekárenskej starostlivosti v ŠP- lorazepam (u 44 %), lormetazepam (u 18 %) a alprazolam (u 12 % pacientov).



Graf 6 a.-d.: Proporciónálne zastúpenie pacientov podľa užitia jednotlivých druhov BZD v sledovaných súboroch



Okrem užívania BZD samostatne bolo v liekových režimoch pacientov zaznamenané aj užitie BZD v kombináciách s ďalšími liečivami s hypnosedatívnym pôsobením. Tabuľka 4.7 reprezentuje počet a percentuálne zastúpenie pacientov, ktorí užívali BZD výlučne samostatne a/ alebo v kombinácii s ďalším hypnosedatívnym liečivom. Prehľad liečiv s hypnosedatívnym pôsobením, ktoré boli predmetom analýzy, aj s číselným vyjadrením ich sedatívnej aktivity je dostupný v Prílohe č.5.

Tabuľka 4.7: Počet a prevalencia užívateľov BZD samostatne alebo v kombinácii s ďalšími hypnosedatívnyimi liečivami v sledovaných súboroch

	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR- amulantná starostlivosť		ČR- lekárska starostlivosť		p- value ČR	ŠP- lekárska starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
1 BZD samostatne	87	5.4	49	8.3	31	5.5	7	1.6	<0.001	57	21.9	<0.001
2 BZD samostatne	5	0.3	3	0.3	2	0.2	0	0	0.782	3	1.2	0.049
3+ BZD samostatne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
BZD s 1 ďalším sedatívom	79	4.9	43	7.3	35	6.2	1	0.2	<0.001	26	10	<0.001
BZD s 2 ďalšími sedatívami	33	2.1	8	1.4	22	3.9	3	0.7	<0.001	4	1.5	0.267
BZD s 3+ ďalšími sedatívami	9	0.6	4	0.7	5	0.9	0	0	0.098	2	0.8	0.134

Legenda: p-value ČR – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR; p-value ČR-ŠP – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárskymi starostlivosťami v ČR a ŠP

Z celkového súboru pacientov (1602) v ČR bolo liečených sedatívami-hypnotikami (vrátane BZD) 37.8 % (605 pacientov). Z nich 34 % (206) pacientov malo predpísane hypnosedatívne liečivá v kombinácii s jedným alebo viacerými rôznymi BZD alebo dva rôzne BZD bez kombinácie s inými hypnosedatívnyimi liečivami. U 48.5 % (105) pacientov bola identifikovaná kombinácia BZD a iných hypnosedatívnyimi liečiv (z nich 5 pacientov malo kombináciu výlučne 2 BZD). U 62 pacientov (59 %) bola odhalená kumulatívna sedatívna aktivita pre užívanú kombináciu sedatívnyimi liečiv >4 (čo značí veľmi silne sedatívny liekový režim. V Tabuľka 4.8 je možné pozorovať, že u pacientov užívajúcich viac ako 2 BZD s ďalšími sedatívnyimi liečivami bola hodnota sedatívnej aktivity liekového režimu vždy >4.

Tabuľka 4.9 uvádza prehľad kombinácií BZD s ďalšími sedatívnyimi liečivami v ŠP súbore (lekárska starostlivosť). Kombinácie BZD s hypnosedatívnyimi liečivami sa vyskytli u 26 pacientov (10 %), zatiaľ čo kombinácia dvoch rôznych BZD sa vyskytla u 4 (1.5 %) pacientov užívajúcich BZD. Bolo možné pozorovať štatisticky významný rozdiel v počte pacientov užívajúcich kombináciu liečbu BZD s inými sedatívnyimi liečivami medzi lekárskymi súbormi ČR (8.2 %) a ŠP (41.5 %). Zároveň bolo možné pozorovať, že u 17 pacientov (68 %) v ŠP súbore bola popísaná kumulatívna sedatívna aktivita liekového režimu >4 (veľmi silne sedatívna) a u 1. kombinácie z Tabuľka 4.9 je dosiahnutá v ŠP súbore najvyššia sedatívna aktivita predpísaného liekového režimu (s hodnotou 12).

Tabuľka 4.8: Prehľad kombinácií BZD a/alebo iných liečiv s hypnosedatívnou aktivitou v celkovom súbore v ČR

Názov hypnosedatív v liekovej kombinácii			Názov BZD/BZDs v liekovej kombinácii		Nº	Kumul. sed. aktivita
citalopram	mirtazapín	prometazín		alprazolam	1	10.0
melperón	tiaprid	mirtazapín	oxazepam	bromazepam	1	9.5
kvetiapín			oxazepam	alprazolam	1	9.0
zolpidem	bisulepín			diazepam	1	9.0
kvetiapín	risperidón	trazodón		klonazepam	1	8.0
mirtazapín			oxazepam	klonazepam	1	8.0
zolpidem			alprazolam	klonazepam	1	8.0
citalopram	mirtazapín		oxazepam	alprazolam	1	8.0
bisulepín			diazepam	bromazepam	1	7.5
zolpidem	citalopram		bromazepam	alprazolam	1	7.5
kvetiapín			alprazolam	klonazepam	2	7.0
kvetiapín	trazodón			klonazepam	1	7.0
tiaprid	mirtazapín			klonazepam	1	7.0
kvetiapín	mirtazapín			oxazepam	1	7.0
zolpidem	trazodón			alprazolam	1	7.0
melperón	tiaprid	bisulepín		bromazepam	1	6.5
kvetiapín	tiaprid	guajfenezín		oxazepam	1	6.5
mirtazapín			bromazepam	alprazolam	1	6.5
trazodón			midazolam	bromazepam	1	6.5
mirtazapín				cinolazepam	1	6.0
bisulepín				diazepam	4	6.0
mirtazapín				klonazepam	3	6.0
zolpidem				klonazepam	2	6.0
melperón	tiaprid	zopiklon		alprazolam	1	6.0
melperón	prometazín			chlórdiazepoxid	1	6.0
melperón	zolpidem			oxazepam	1	6.0
kvetiapín	trazodón			oxazepam	1	6.0
tiaprid	klomipramín			medazepam	1	6.0
tiaprid	mirtazapín			oxazepam	1	6.0
zolpidem	citalopram			oxazepam	1	6.0
kvetiapín			bromazepam	alprazolam	1	5.5
zolpidem	citalopram			bromazepam	1	5.5
mirtazapín				oxazepam	3	5.0
zolpidem				alprazolam	2	5.0

Názov hypnosedatív v liekovej kombinácii			Názov BZD/BZDs v liekovej kombinácii		Nº	Kumul. sed. aktivita
<b>baklofen</b>				oxazepam	1	5.0
<b>melperon</b>	citalopram			klonazepam	1	5.0
<b>kvetiapín</b>				klonazepam	1	5.0
<b>melperón</b>	kvetiapín			alprazolam	1	5.0
<b>melperón</b>	tiaprid	citalopram		alprazolam	1	5.0
<b>olanzapín</b>	tiaprid			oxazepam	1	5.0
<b>kvetiapín</b>				diazepam	1	5.0
<b>kvetiapín</b>	citalopram			alprazolam	1	5.0
<b>tiaprid</b>	trazodón			oxazepam	1	5.0
<b>tiaprid</b>	zopiklon			alprazolam	1	5.0
			diazepam	oxazepam	1	5.0
			diazepam	alprazolam	1	5.0
<b>promethazín</b>				oxazepam	1	5.0
<b>zopiklon</b>	citalopram			alprazolam	1	5.0
<b>bisulepín</b>				alprazolam	1	5.0
<b>zolpidem</b>				bromazepam	2	4.5
			diazepam	bromazepam	1	4.5
<b>trazodón</b>			bromazepam	tofisopam	1	4.5
<b>melperon</b>				klonazepam	3	4.0
<b>kvetiapín</b>				oxazepam	3	4.0
<b>zopiklon</b>				alprazolam	2	4.0
<b>citalopram</b>				klonazepam	1	4.0
<b>melperón</b>	citalopram			oxazepam	1	4.0
<b>melperón</b>	citalopram			alprazolam	1	4.0
<b>kvetiapín</b>				alprazolam	1	4.0
<b>tiaprid</b>	citalopram			alprazolam	1	4.0
<b>zopiklon</b>				oxazepam	1	4.0
<b>trazodón</b>				oxazepam	1	4.0
<b>trazodón</b>				alprazolam	1	4.0
<b>melperón</b>	citalopram			bromazepam	1	3.5
			oxazepam	bromazepam	1	3.5
			bromazepam	alprazolam	1	3.5
<b>trazodón</b>				bromazepam	1	3.5
<b>citalopram</b>				alprazolam	6	3.0
<b>tiaprid</b>				oxazepam	3	3.0
<b>melperón</b>				oxazepam	2	3.0

Názov hypnosedatív v liekovej kombinácii			Názov BZD/BZDs v liekovej kombinácii		Nº	Kumul. sed. aktivita
melperón				alprazolam	2	3.0
tiaprid				alprazolam	2	3.0
cetirizín				oxazepam	1	3.0
cetirizín				alprazolam	1	3.0
citalopram				bromazepam	4	2.5
melperón				bromazepam	1	2.5
tiaprid				bromazepam	1	2.5

*Legenda: Liekové kombinácie sú zoradené na základe hodnoty sedatívnej aktivity a počtu pacientov liečených danou liekovou kombináciou*

*Tabuľka 4.9: Prehľad kombinácií BZD s inými hypnosedatívnymi liečivami v lekárenskom súbore pacientov v ŠP*

Názov hypnosedatív v liekovej kombinácii			Názov BZD/BZDs v liekovej kombinácii		Nº	Kumul. sed. aktivita
risperidón	trazodón	mirtazapín	diazepam	klonazepam	1	12.0
kvetiapín	klotiapín	aripiprazol		lormetazepam	1	8.5
olanzapín	klotiapín			klonazepam	1	8.0
citaloptam	ebastín			lorazepam	1	8.0
kvetiapín			alprazolam	klonazepam	1	7.0
			diazepam	lorazepam	2	6.5
amitryptilín				lorazepam	2	6.5
ebastín				klonazepam	1	6.5
			midazolam	lorazepam	1	6.5
klomethiazol				lorazepam	1	6.0
kvetiapín				lorazepam	1	5.5
			lormetazepam	alprazolam	1	5.0
amitryptilín				alprazolam	1	5.0
mirtazapín				alprazolam	1	5.0
trazodón				lormetazepam	1	5.0
citalopram				lorazepam	2	4.5
amitriptylín				bromazepam	1	4.5
citalopram				diazepam	3	4.0
haloperidol				flurazepam	1	4.0
cetirizín				alprazolam	1	3.0

*Legenda: Liekové kombinácie sú zoradené na základe hodnoty sedatívnej aktivity a počtu pacientov liečených danou liekovú kombináciou*

#### **4.2.4 Konzumácia alkoholu u seniorov užívajúcich benzodiazepíny v sledovaných súboroch**

Ako jeden z aspektov, ktorý dokáže priblížiť životný štýl pacientov, majúci vplyv na klinické charakteristiky pacientov (ich odpoveď na liečbu, výskyt nežiadúcich účinkov, symptómov a adhérenciu k liečbe), bola sledovaná konzumácia alkoholu v celkovom súbore a u užívateľov BZDs. Hodnotené bolo užitie alkoholu v minulosti a/alebo aktuálne, typ užívaných alkoholických nápojov a frekvencia ich užívania, závislosť na alkohole v minulosti a/alebo v súčasnosti. Nakoľko boli charakteristiky zaznamenávané na základe subjektívnych výpovedí pacientov, je možné určité skreslenie smerom k nižším prevalenciám.

V celkovom súbore pacientov bol pozorovaný významný rozdiel medzi jednotlivými typy zdravotnej starostlivosti v ČR ( $p < 0.001$ ) v prevalenciách pacientov, ktorí alkohol vôbec nekonzumovali, konzumovali len nápoje s nízkym percentuálnym obsahom alkoholu (definované ako „ľahké“ alkoholické nápoje) a/alebo konzumovali nápoje s vysokým percentuálnym obsahom alkoholu (definované ako „silné“ alkoholické nápoje). V celkovom súbore podľa výpovedí pacientov 52.8 % seniorov nepožívalo alkoholické nápoje vôbec, 37.4 % požívalo „ľahké“ alkoholické nápoje (z nich 59.8 % pacientov odpovedalo, že menej často ako 1x týždenne) a 9.8 % pacientov uviedlo, že požíva aj alkoholické nápoje s vysokým percentuálnym zastúpením alkoholu (z nich 64.3 % v nižšej frekvencii ako 1x týždenne). Z užívateľov BZD v celkovom súbore nepožívalo alkohol 68.7 % pacientov, alkoholické nápoje s nízkym percentuálnym obsahom alkoholu užívalo 32.2 % užívateľov BZD (hoci by sa mali títo pacienti úplne vyvarovať podávaniu alkoholu pro možné NÚ) a alkohol s vysokým percentuálnym obsahom užívalo dokonca 6.1 % pacientov. S ohľadom na skutočnosť, že alkohol by nemal byť s BZD kombinovaný, bola síce spotreba alkoholu u užívateľov BZDs štatisticky významne nižšia, ale reštrikcia požitia alkoholických nápojov s nízkym i vysokým obsahom alkoholu nebola dodržiavaná u 38.3 % seniorov užívajúcich BZDs, čo je varujúce.

Čo sa týka porovnania jednotlivých súborov pacientov rozdelených podľa typu starostlivosti, je možné konštatovať, že vo všetkých typoch zdravotníckych zariadení prevažovali pacienti, ktorí alkohol nepožívali (v 52.8 % v akútnej, v 71.6 % ambulantnej a v 46.9 % lekárenskej starostlivosti,  $p = 0.023$ ), viď Tabuľka 4.10. Alkoholické nápoje s nižším percentuálnym obsahom alkoholu boli najviac požívané v akútnej (37.4 %) a najmenej v ambulantnej (25 %) starostlivosti vo frekvencii nižšej ako raz za týždeň u 61 % a 50 % pacientov v týchto typoch starostlivosti. V lekárenskej starostlivosti 21.1 % pacientov požívalo „silné“ alkoholické nápoje (v 71 % s frekvenciou nižšou ako 1x týždenne). Medzi pacientmi z lekárenských starostlivostí z ČR a ŠP bolo možné pozorovať štatisticky významne odlišné návyky v konzumácii alkoholu (s hladinou významnosti  $p < 0.001$ ). V lekárenskej starostlivosti v ŠP nekonzumovalo žiadne alkoholické nápoje 50.4 % pacientov, „ľahké“ alkoholické nápoje konzumovalo 43.1 % pacientov a „silné“ alkoholické nápoje konzumovalo 6.5 % pacientov, čo

boli prevalencie významne odlišné než popísané v lekárenskej starostlivosti v ČR (alkohol nekonzumovalo 46.9 %, ľahké“ alkoholické nápoje konzumovalo 32 % a „silné“ alkoholické nápoje konzumovalo 21.1 % pacientov). Užitie alkoholu u užívateľov BZD bolo v ŠP vyššie než v ČR.

Subjektívna výpovedná hodnota výsledkov týkajúcich sa závislosti pacientov na alkohole je pravdepodobne skreslená a podhodnotená v dôsledku vlastnej výpovede pacientov. 97.7 % pacientov z celkového súboru z ČR uviedlo, že nemalo skúsenosti so závislosťou na alkohole. 1.9% trpeli závislosťou na alkohole v minulosti a 0.4 % pacientov priznalo závislosť na alkohole v súčasnosti. Rozdiely medzi starostlivosťami v ČR a medzi súbormi lekárenskej starostlivosťami vyšetrovanými v ČR a ŠP v tejto charakteristike neboli potvrdené.

Tabuľka 4.10: Návyky v konzumácii alkoholu u pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD

	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-amulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)	
<b>Druh konzumovaných alkoholických nápojov užívateľmi BZD</b>												
Nie alk. nápoje	145	69	59	55.7	77	81.9	9	81.8	0.011	54	58.7	0.037
„ľahké“ alk. nápoje	55	26	41	38.7	13	13.8	1	9.1		36	39.1	
„ľahké“ alk. nápoje niekoľkokrát denne	5	7.6	4	8.5	1	5.9	0	0	0.442	3	7.9	0.119
„ľahké“ alk. nápoje niekoľkokrát týždenne	11	16.7	7	14.9	4	23.5	0	0		22	57.9	
„ľahké alk. nápoje“ <1x týždenne	50	75.8	36	76.6	12	70.6	2	100		13	34.2	
Aj „silné“ alk. nápoje	11	5.2	6	5.7	4	4.3	1	9.1	0.011	2	2	0.037
Aj „Silné“ alk. nápoje niekoľkokrát denne	1	10	1	20	0	0	0	0	0.999	0	0	-
Aj „Silné“ alk. nápoje niekoľkokrát týždenne	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	
Aj „Silné“ alk. nápoje <1x týždenne	9	90	4	80	4	100	1	100		2	100	



	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-amulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
<b>Závislosť na alkohole</b>												
Pacient nebol závislý na alkohole	202	97	98	94.2	93	98.9	11	100	0.184	91	98.9	0.665
Pacient bol závislý na alkohole	6	2.9	6	5.8	0	0	0	0		1	1.1	
Závislosť na alkohole v súčasnosti	1	0.5	0	0.0	1	1.1	0	0		0	0	

Legenda:  $p$ -value ČR – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR;  $p$ -value ČR-ŠP – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP; alk.nápoje – alkoholické nápoje

#### **4.2.5 Vybrané klinické charakteristiky u seniorov z rôznych typov starostlivosti a u užívateľov benzodiazepínov (symptomatológia, hodnotenie nutričného a celkového zdravotného stavu)**

V Tabuľka 4.11 sú ilustrované symptómy, nutričný a celkový zdravotný stav všetkých seniorov v hodnotených typoch starostlivosti a ďalej u užívateľov benzodiazepínov v týchto typoch starostlivostí. Tieto charakteristiky sú neoddeliteľnou súčasťou hodnotenia klinického stavu pacienta. V sekcií symptómov boli zaznamenávané symptómy, ktorými pacient trpel v posledných 7 dňoch odo dňa jeho zaradenia do štúdie. Je možné vidieť rozdiely vo výskyte jednotlivých symptómov u všetkých pacientov a pacientov užívajúcich BZD rozdelených podľa typu zdravotnej starostlivosti.

V lekárenskej starostlivosti v ČR trpelo mdlobami v poslednom týždni 21.3 % pacientov oproti 43.5 % v ŠP ( $p < 0.001$ ) a závratmi 8.7 % pacientom oproti 13.5 %, rozdiely však neboli štatisticky významné ( $p = 0.157$ ). U pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD boli tieto symptómy pozorované v ČR u 27.3 % a 18.2 % pacientov (je potrebné brať v úvahe výrazne nižší počet pacientov užívajúcich BZD v tomto súbore) a v ŠP u 48.9 % ( $p = 0.19$ ) a u 20.7 % pacientov ( $p = 0.729$ ). V akútnej starostlivosti bola najviac frekventovaná v posledných 7 dňoch diagnostika nového ochorenia u 47.1 % všetkých pacientov a u 45.3 % užívajúcich aspoň 1 BZD. V ambulantnej zdravotnej starostlivosti bol najfrekventovanejším symptómom psychologický stres u 24 % pacientov a u 23.2 % pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD. K akútnej exacerbácii už prítomného chronického ochorenia v posledných 7 dňoch došlo v akútnej starostlivosti u 38.7 % (u užívateľov aspoň 1 BZD v 41.3 %) a v ambulantnej starostlivosti u 12.6 % (u užívateľov aspoň 1 BZD v 25.5 %).

Nutričné aspekty ako strata apetítu, pokles príjmu potravy a váhy boli sledované vo všetkých typoch zdravotnej starostlivosti v ČR. Najvýraznejšie sa rozdiely od bežných stravovacích návykov a váhový pokles prejavili u pacientov v akútnej a ambulantnej zdravotnej starostlivosti a v lekárenskej starostlivosti v ŠP. Strata apetítu za posledných 7 dní bola pozorovaná u pacientov v akútnej a ambulantnej starostlivosti u 10.7 % a 10.3 % pacientov (v prípade pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD sa jednalo o 14.2 % a 20 %). K miernemu a výraznému poklesu príjmu potravy v posledných 3 mesiacov došlo v akútnej starostlivosti u 16 % a 7.5 % pacientov (u pacientov s aspoň 1 BZD sa jednalo o 30.8 % a 4.7 % pacientov). Váhový pokles viac ako 3kg za posledný mesiac bol zaznamenaný až u 86.9 % pacientov. Pri konfrontácii lekárenských súborov v ČR a ŠP je možné vnímať výrazný rozdiel vo všetkých hodnotených aspektoch. K strate apetítu došlo v 4.2 % a v 17.3 %. U pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD v ČR nedošlo v posledných 7 dňoch u žiadneho pacienta k strate chuti do jedla, kdežto v ŠP súbore pacientov u 15.2%. Čo sa týka poklesu príjmu potravy, mierny bol zaznamenaný iba v 2.2 % pacientov v ČR oproti 10 % v ŠP a výrazný pokles bol v ČR pozorovaný len u 1 pacienta a v ŠP u žiadneho pacienta. Váhový pokles bol zaznamenaný v ČR len u 2 pacientov (0.4 %), zatiaľ čo v ŠP dosahoval 6.9 %.

Zaujímavé výsledky priniesla analýza zdravotného stavu pacientov založená na ich subjektívnom hodnotení. 69.8 % užívateľov BZDs v akútnej starostlivosti hodnotilo svoj zdravotný stav ako zlý až veľmi zlý. V ambulantnej a lekárenskej starostlivosti prevažovali pacienti, ktorí svoj zdravotný stav hodnotili ako dobrý až veľmi dobrý v 39.8 % / 28.8 % a 64 % / 36.4 %. V súbore pacientov z lekárenského súboru v ŠP 87.6 % / 85.8 % pacientov hodnotilo svoj zdravotný stav ako dobrý až veľmi dobrý.

Tabuľka 4.11: Symptómy, nutričný a zdravotný stav všetkých seniorov a užívateľov BZD v sledovaných súboroch

	ČR- Akútna starostlivosť				ČR-Ambulantná starostlivosť				ČR-Lekárska starostlivosť				p-value (ČR)	p-value (ČR) $\geq 1\text{BZD}$	ŠP-lekárska starostlivosť				p-value (ČR-ŠP)	p-value (ČR-ŠP) ( $\geq 1\text{BZD}$ )
	Celkom		$\geq 1\text{BZD}$		Celkom		$\geq 1\text{BZD}$		Celkom		$\geq 1\text{BZD}$				Celkom		$\geq 1\text{BZD}$			
	N	%	N	(%)	N	%	N	(%)	N	(%)	N	%			N	%	N	%		
<b>Symptómy</b>																				
Vertigo	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	96	21.3	3	27.3			113	43.5	45	48.9	<0.001	0.19
Závrat	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	39	8.7	2	18.2			35	13.5	19	20.7	0.157	0.729
Synkópa	46	7.8	14	13.2	5	0.9	0	0.00	1	0.2	0	0	<0.001	0.002	55	21.2	26	28.3	<0.001	0.041
Ortost. hypotenzia	16	2.7	3	2.8	52	9.2	12	12.8	27	6	0	0	<0.001	0.027	26	10	9	9.8	0.084	0.255
Nestabilná chôdza	66	11.2	14	13.2	0	NA	NA	NA	41	9.1	3	27.3	0.336	0.25	59	22.7	23	25	0.002	0.708
Psychol. stres	53	12.4	13	17.3	135	24	51	23.2	15	3.3	1	9.1	0.336	<0.001	20	7.7	6	6.5	0.019	0.978
Akútna exacerbácia	163	38.7	31	41.3	71	12.6	24	25.5	0	0	0	0		0.015	0	0	0	0		
Nové ochorenie	200	47.1	34	45.3	23	4.1	1	1.1	11	2.4	0	0	<0.011	<0.001	4	1.5	3	3.3	0.256	0.528
<b>Nutričný stav</b>																				
Strata apetítu	63	10.7	15	14.2	58	10.3	20	21.3	19	4.2	0	0	<0.001	0.096	45	17.3	14	15.2	<0.001	0.139
<b>Pokles v príjme potravy</b>																				
Mierny	94	16.0	22	30.8	51	9.1	12	12.8	10	2.2	0	0	<0.001	0.289	26	10	14	15.2	0.002	0.159
Výrazný	44	7.5	5	4.7	19	3.4	6	6.4	1	0.2	0	0	<0.001	0.074	0		0	0	0.002	
<b>Váhový pokles</b>																				

	ČR- Akútna starostlivosť				ČR-Ambulantná starostlivosť				ČR-Lekárska starostlivosť				p-value	p-value (ČR)	ŠP-lekárska starostlivosť				p-value	p-value (ČR-ŠP)
> 3kg	77	13.1	11	10.5	32	5.7	10	10.6	2	0.4	0	0.00	<0.001	0.515	18	6.9	8	8.7	<0.001	0.338
<b>Zdravotný stav pacienta:</b>																				
veľmi zlý, zlý	359	60.9	74	69.8	117	22.6	37	39.8	39	10.9	2	18.2	<0.001	<0.001	3	1.2	1	1.1	<0.001	<0.001
priemerný	130	22.1	20	18.9	212	37.7	30	31.9	113	25.1	5	45.5			1	0.4	0	0		
dobry / velmi dobry	100	17	12	11.3	224	39.8	27	28.8	288	64	4	36.4			228	87.6	79	85.8		

Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP; Psychol. Stres- psychologický stres; NA- not analyzed, položky neboli analyzované

#### **4.2.6 Hodnotenie pádov u seniorov v celkovom súbore a u užívateľov BZD vo všetkých sledovaných typoch starostlivosti**

Výsledky analýzy zaoberajúcej sa výskytom pádov u sledovaných geriatrických pacientov v rôznych typoch zdravotnej starostlivosti v ČR ukázali, že najviac pacientov s anamnézou pádov v minulosti v zdravotnej dokumentácii bolo pozorovaných v akútnej zdravotnej starostlivosti – 45.2 % (z pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD sa pády v minulosti vyskytli u 48.1 %). U 56.1 % pacientov (56.9 % užívateľov BZD) sa posledný pád vyskytol v časovom horizonte jedného mesiaca odo dňa zberu dát, u 20.7 % (10 % užívateľov BZD) v horizonte jedného roku. Pri porovnaní lekárenských súborov pacientov v ČR a ŠP je možné vidieť, že v lekárenskej starostlivosti v ŠP bolo vyššie percentuálne zastúpenie pacientov – 16.9 % oproti 10 % s výskytom pádov v osobní anamnéze (viď Tabuľka 4.12). V súbore pacientov z ČR bol výskyt pádov v minulosti zaznamenaný len u troch pacientov (na rozdiel od 18 pacientov v ŠP), preto ďalšie parametre týkajúce sa časového obdobia, kedy sa vyskytol posledný pád a frekvenciu výskytu pádov, nemalo zmysel v súboroch porovnávať kvôli štatisticky malým počtom.

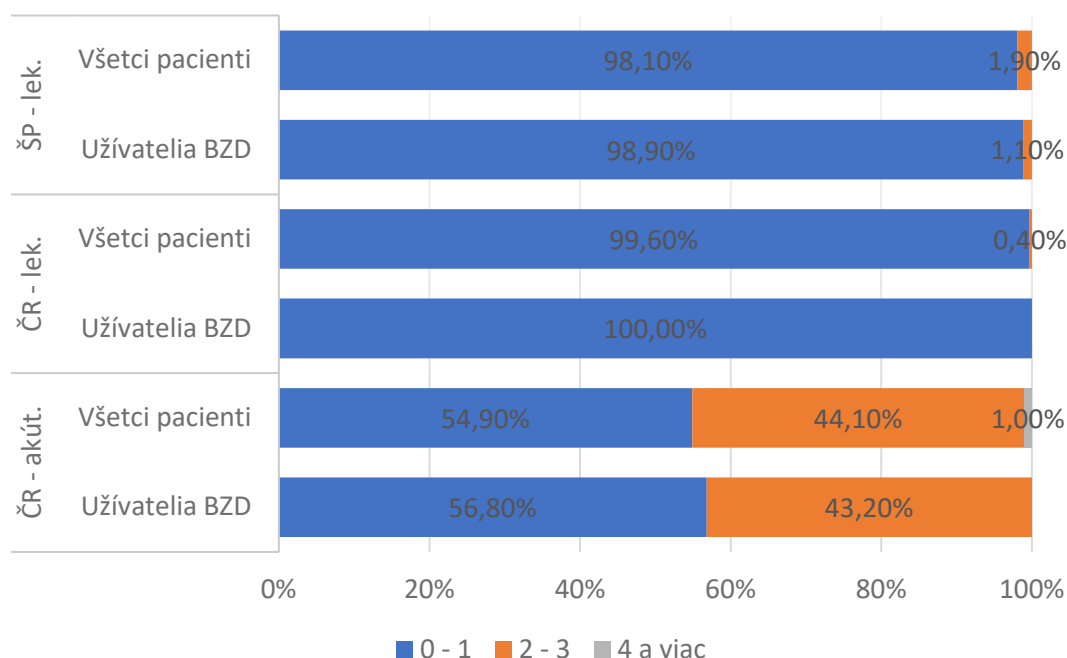
Tabuľka 4.12: Anamnéza, frekvencia a počet pádov u geriatrických pacientov vo všetkých typoch starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

	ČR- akútna starostlivosť				ČR-ambulantná starostlivosť				ČR-lekárenská starostlivosť				p-value ČR	p-value ČR ≥1BZD	ŠP-lek				p-value ČR-ŠP	p- value ČR-ŠP
	Celkom		≥1BZD		Celkom		≥1BZD		Celkom		≥1BZD				Celkom		≥1BZD			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			N	%	N	%		
<b>Pády v anamnéze?</b>																				
nie	322	54.8	55	51.9	395	70.5	58	61.7	405	90	8	57.3	<0.001	0.066	216	83.1	74	80.4	0.878	0.529
áno	266	45.2	51	48.1	165	29.5	36	38.3	45	10	3	42.7			44	16.9	18	19.6		
<b>Počet pádov za posledný rok:</b>																				
1-3	168	28.8	30	28.6	102	18.2	29	30.9	35	7.8	3	27.3	<0.001	0.579	30	11.5	11	12.0	<0.001	0.252
4 a viac	62	10.6	13	12.4	32	5.7	6	6.40	5	1.1	0	0			3	1.2	2	2.2		
<b>Posledný pád bol:</b>																				
Minulý mesiac	152	56.1	29	56.9	23	13.8	3	8.3	8	17.8	0	0	<0.001	<0.001	7	15.9	1	5.6	0.035	0.783
pred 1-3 mesiacmi	34	12.5	6	11.8	31	18.6	5	13.9	14	31.1	0	0			7	15.9	3	16.7		
pred 3 m. – 1 r.	29	10.7	6	11.8	72	43.1	27	75.0	15	33.3	2	66.7			14	31.8	6	33.3		
pred viac ako 1 r.	56	20.7	10	19.6	41	24.6	1	2.8	8	17.8	1	33.3			16	36.4	8	44.4		
<b>Frekvencia výskytu pádov:</b>																				
denne/ viackrát týždenne	13	4.9	6	12	7	4.2	2	5.6	1	2.2	0	0	0.302	0.733	2	4.5	1	5.6	0.285	0.999
<2x mesačne	28	10.4	5	10	26	15.6	2	5.6	2	4.4	0	0			6	13.6	3	16.7		
s nižšou frekvenciou	227	84.7	39	78	134	80.2	32	88.9	42	93.3	3	100			36	81.8	14	77.8		

Legenda:  $p$ -value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR;  $p$ -value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

#### 4.2.7 Charakteristiky funkčného stavu seniorov a užívateľov benzodiazepínov v sledovaných súboroch

Na Graf 7 je možné pozorovať, že v lekárenskej starostlivosti v ČR a ŠP prevládali seniори nezávislí (aj u skupiny pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD). V akútnej starostlivosti v ČR bolo v kategórii „nezávislí“ hodnotených 54.9 % pacientov (ADL skóre 0-1), zatiaľ čo 44.1 % pacientov dosiahlo ADL skóre 2-3 a je možné ich hodnotiť ako pacientov mierne závislých od pomoci druhých osôb.



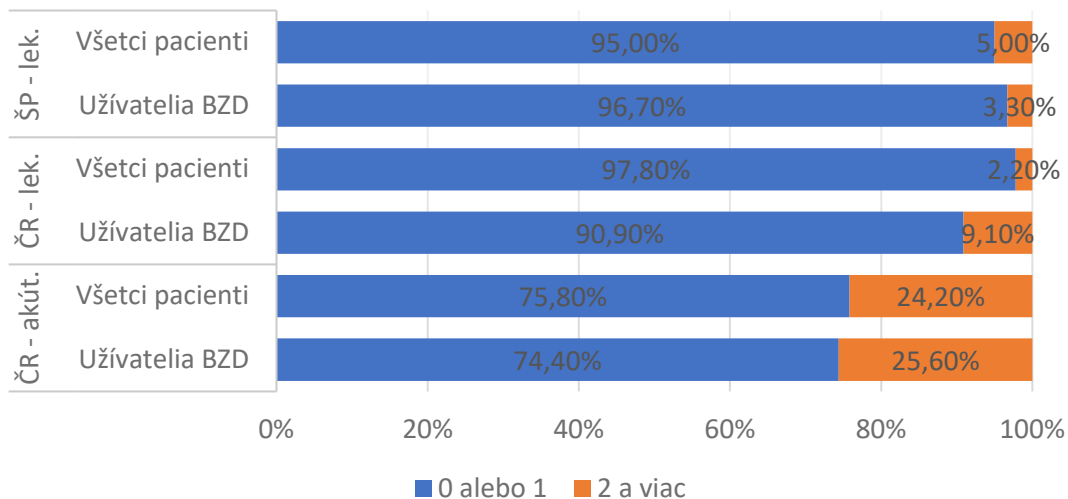
Graf 7: Percentuálne zastúpenie pacientov podľa ADL skóre v akútnej a lekárenskej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

Legenda: Akút.- akútna starostlivosť, Lek.-lekárska starostlivosť; hodnoty skóre ADL: 0-1 = pacient je samostatný- pacient potrebuje minimálnu pomoc pri zahájení aktivít, 2-3 = pacient potrebuje dozor a asistenciu pri vykonávaní aktivít, 4 a viac = pacient potrebuje vyšší stupeň asistencie

Graf 8 dokumentuje stav kognitívnych funkcií u pacientov v akútnej a lekárenskej zdravotnej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP. Je možné vidieť, že vo všetkých sledovaných súboroch pacientov prevažovali pacienti, u ktorých nebol zaznamenaný kognitívny deficit, no v akútnej starostlivosti sa vyskytol u približne štvrtiny pacientov ( 24.1 %) mierny až významnejší kognitívny deficit. U pacientov užívajúcich



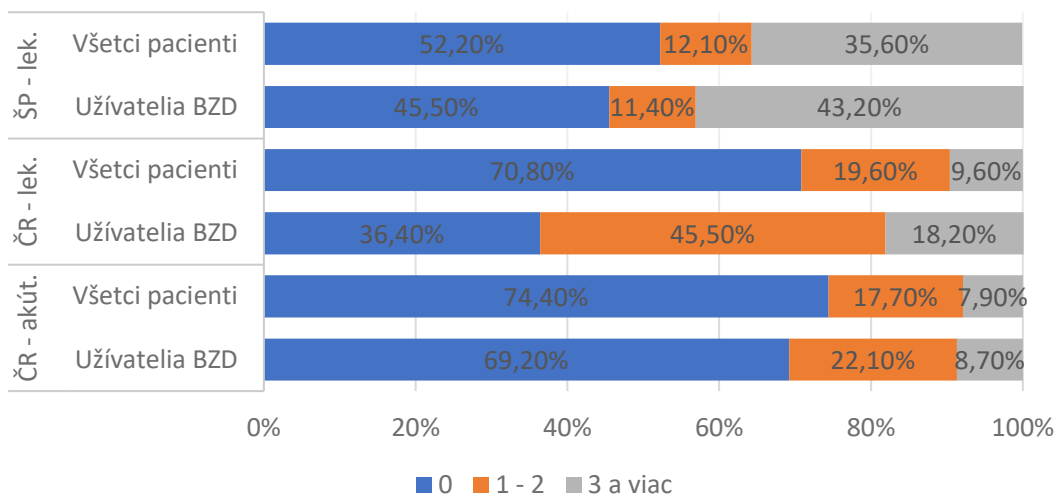
aspoň 1 BZD je možné pozorovať, že percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín rozdelených podľa dosiahnutej hodnoty CPS skóre približne kopíruje rozloženie týchto skupín v celkovom súbore.



Graf 8: Rozdelenie pacientov podľa dosiahnutého skóre v teste kognitívnych funkcií pacientov v akútnej a lekárenskej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti ŠP

Legenda: Akút.- akútna starostlivosť, Lek.-lekárska starostlivosť; hodnoty skóre CPS: 0 alebo 1 = žiadny-malý kognitívny deficit, 2 a viac = mierny až výrazný kognitívny deficit

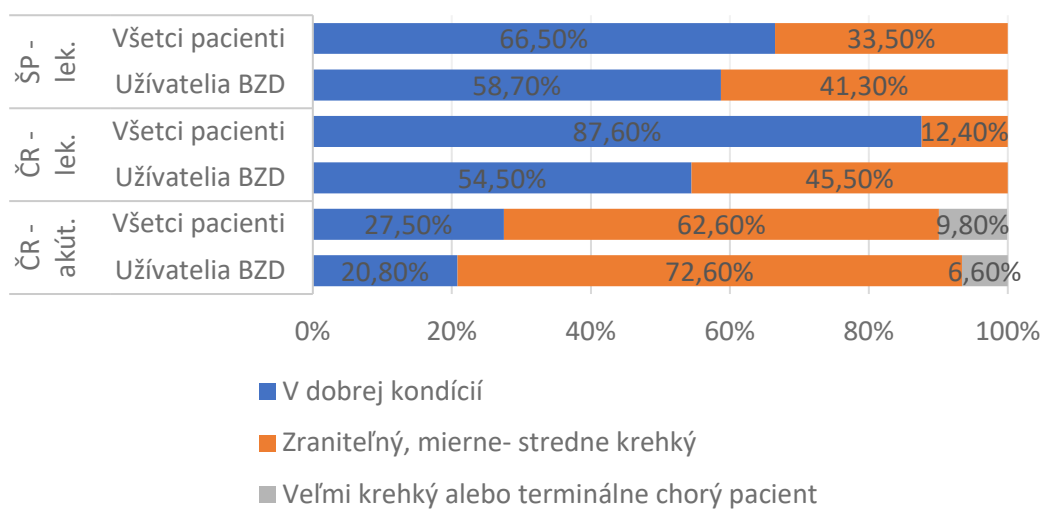
Graf 9 uvádza, že v ŠP súbore bolo výrazne vyššie zastúpenie pacientov s klinicky významnou depresiou (35.6 % oproti 9.6 % v lekárenskom súbore pacientov v ČR). Vyššie skóre poukazuje na klinickú manifestáciu depresie. Pri porovnaní pacientov z akútnej starostlivosti v ČR je zrejme, že u pacientov z akútnej starostlivosti bolo vyššie percentuálne zastúpenie pacientov bez poruchy nálady (74.4 % vs. 70.8 %) a klinická manifestácia depresie nižšia (7.9 % vs. 9.6 %). Vo všetkých súborech bolo vyššie zastúpenie pacientov s emočnými poruchami v skupine užívateľov BZDs.



Graf 9: Rozdelenie pacientov na základe výsledkov z DRS hodnotenia u pacientov z akútnej a lekárenskej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

Legenda: Akút.- akútna starostlivosť, Lek.-lekárska starostlivosť, hodnoty skóre DRS: 0=bez poruchy nálady, 1-2=porucha nálady, 3 a viac=klinicky manifestovaná depresia

Pri porovnaní stareckej krehkosti je medzi jednotlivými starostlivosťami v ČR možné vidieť významný rozdiel v percentuálnom zastúpení pacientov v dobrej kondícii v rôznych prostrediach zdravotnej starostlivosti. V akútnej starostlivosti bolo zastúpenie týchto pacientov 27.5 % pacientov oproti 87.6 % pacientom v lekárenskej starostlivosti. Ďalší rozdiel, ktorý je možné pozorovať, je 9.8 % pacientov v akútnej starostlivosti s vysokým stupňom stareckej krehkosti, zatiaľ čo v lekárenskej starostlivosti sa nenachádzala táto skupina osôb vôbec. Medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP je viditeľný rozdiel na Graf 10 v percentuálnom zastúpení pacientov vo veľmi dobrej kondícii a aj pacientov mierne - stredne krehkých, najmä v skupine všetkých vyšetrovaných. Rozdiely nie sú štatisticky významné v týchto kategóriách medzi užívateľmi BZD. Iné skupiny osôb neboli prítomné v týchto súboroch.



Graf 10: Prevalencia zastúpenia seniorov podľa miery stareckej krehkosti u pacientov v akútnej a lekárenskej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP

Legenda: Akút.- akútna starostlivosť, Lek.-lekárska starostlivosť

#### **4.2.8 Základné charakteristiky využívania zdravotných služieb u seniorov a seniorov-užívateľov benzodiazepínov v sledovaných súboroch**

Druh, frekvenciu a konkrétny popis využívania zdravotných služieb pacientmi v ČR a ŠP zhŕňa Tabuľka 4.13. Percentuálne zastúpenie pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD je pri danej službe uvedené v zátvorke. Pacienti z akútnej zdravotnej starostlivosti sa podľa nasledujúcich parametrov zdajú byť najväčšími užívateľmi zdravotných služieb: 1) 45.1 % (43.4 % užívateľov BZD) bolo za posledný rok hospitalizovaných viac ako 2x; 2) v období posledných 3 mesiacov bolo hospitalizovaných 46.1 % (42.5 %) pacientov; 3) v poslednom roku navštívilo pohotovosť 32.9 % (35.8 %) pacientov, z nich 90.4% (84.9 %) 1krát; 4) viac ako 3-krát navštívilo praktického lekára 51 % (51.9 %) pacientov; 5) viac ako 8x navštívilo praktického lekára a/alebo špecialistu 46.7 % (53.4 %) pacientov; 6) viac ako 4 rôznych lekárov navštívilo 39.9 % (41.9 %) pacientov. V iných typoch starostlivosti boli prevalence využitia týchto služieb významne nižšie. Ostatné zdravotné služby ako rehabilitácia, pomoc v domácnosti a iné služby boli najviac využívané pacientmi v ambulantnej starostlivosti – 64.6 % (90.6 %). Pacienti v lekárenskej starostlivosti v ČR užívali lekársku starostlivosť a iné zdravotné služby menej oproti pacientom v ŠP, čo pravdepodobne súviselo aj s vyššou polymorbiditou a polyfarmakoterapiou u pacientov v ŠP súbore.

Tabuľka 4.13: Prehľad využívania zdravotných služieb všetkými pacientmi a pacientmi, ktorí užívajú aspoň 1 BZD vo všetkých sledovaných súboroch zdravotnej starostlivosti

	ČR- akútna starostlivosť				ČR- ambulatná starostlivosť				ČR-lekárenská starostlivosť				p-value ČR	p-value ČR ≥1BZD	ŠP- lekárenská starostlivosť				p- value ČR-ŠP	p-value ČR-ŠP ≥1BZD
	Celkom		≥1BZD		Celkom		≥1BZD		Celkom		≥1BZD				Celkom		≥1BZD			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			N	%	N	%		
<b>Počet hospitalizácií za posledný rok</b>																				
0-1	315	54.9	60	56.6	482	85.6	83	88.3	450	100	11	100	<0.001	<0.001	211	85.4	74	84.1	<0.001	0.17
2+	259	45.1	46	43.4	81	14.4	11	11.7	0	0	0	0			36	14.6	14	15.9		
<b>Posledná hospitalizácia</b>																				
<3 m.	244	41.6	45	42.5	412	73.2	69	73.4	23	5.1	1	9.1	<0.001	<0.001	195	78.9	68	77.3	<0.001	<0.001
3 m.-1 r.	114	19.5	17	16.0	99	17.6	18	19.1	22	4.9	1	9.1			29	11.7	10	11.4		
1-5 r.	166	28.3	32	30.2	40	7.1	6	6.4	85	18.9	2	18.2			20	8.1	10	11.4		
5+ r.	62	10.6	12	11.3	12	2.1	1	1.1	320	71.1	7	63.6			3	1.2	0	0.0		
<b>Návštevy urgentného príjmu za posledný rok</b>																				
nie	387	67.1	68	64.2	448	79.6	83	88.3	436	97.1	10	100	<0.001	<0.001	160	61.5	53	57.6	<0.001	0.01
áno	190	32.9	38	35.8	115	20.4	11	11.7	13	2.9	0	0			100	38.5	39	42.4		
1x	520	90.4	90	84.9	546	97.3	92	97.9	442	99.8	10	100	<0.001	0.001	241	92.7	84	91.3	<0.001	0.31
2+ x	55	9.6	16	15.1	15	2.7	2	2.1	1	0.2	0	0			19	7.3	8	8.7		
<b>Návštevy u praktického lekára v poslednom roku</b>																				
<3	279	49	50	48.1	276	49.1	55	58.5	247	63.2	5	55.6	0.042	0.349	139	53.5	51	55.4	0.087	0.83
>3	290	51	54	51.9	286	50.9	39	41.5	144	36.8	4	44.4			121	46.5	41	44.6		
<b>Návštevy u praktika a špecialistu v poslednom roku</b>																				
8<	299	53.3	48	46.6	361	64.2	49	52.1	343	94	7	77.8	<0.001	0.271	221	85.3	76	83.5	0.001	0.68
>8	262	46.7	55	53.4	201	35.8	45	47.9	22	6	2	22.2			38	14.7	15	16.5		
<b>Rôzni praktickí lekári za posledný rok</b>																				
<2	348	98.9	63	100	557	99.6	94	100	300	100	7	100	0.032		259	99.6	91	98.9	0.199	0.72
>2	4	1.1	0	0	2	0.04	0	0	0	0	0	0			1	0.4	1	1.1		

Rôzny špecialisti za posledný rok																				
0-2	362	64.8	66	64.7	511	91.1	92	97.9	141	94	3	100	<0.001		198	76.2	68	73.9	<0.001	0.36
3+	197	35.2	36	35.3	50	8.9	2	2.1	9	6	0	0			62	23.8	24	26.1		
Celkový počet navštívených lekárov za posledný rok																				
1	35	10.7	5	8.1	44	21.6	15	48.4	63	42	0	0	<0.001	<0.001	42	16.2	14	15.2	<0.001	0.36
2-3	162	49.4	31	50.0	114	55.9	15	48.4	78	52	3	100			156	60.0	54	58.7		
4+	131	39.9	26	41.9	46	22.5	1	3.2	9	6	0	0			62	23.8	24	26.1		
Ostatné zdravotné služby																				
nie	433	74.4	81	76.4	162	35.4	8	9.4	431	97.7	11	100	<0.001	<0.001	234	90	79	85.9	<0.001	0.19
áno	149	25.6	25	23.6	295	64.6	77	90.6	10	2.3	0	0			26	10	13	14.1		

Legenda:  $p$ -value  $\check{C}R$  – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR;  $p$ -value  $\check{C}R$ -ŠP – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP; m.-mesiac; r.-rok

#### 4.2.9 Najčastejšie chyby v preskripcii BZD u geriatrických pacientov so zameraním na negeriatrickú dávku a dĺžku podávania

Ohľadne terapie geriatrických pacientov liečených BZD bola vydaná rada odporúčaní s cieľom predchádzať možným nežiadúcim poliekovým reakciám, nežiadúcim účinkom a zvýšiť ich bezpečnosť pri terapii. Najčastejšie chyby v preskripcii BZD u geriatrických pacientov v ČR a ŠP, ktoré sa podarilo identifikovať s pomocou odporúčaní uvedených v Beersových kritériách 2019 a EU-(7) PIM liste s ohľadom na odporúčenú maximálnu dennú dávku jednotlivých liečiv uvádza Tabuľka 4.14. Je možné vidieť, že najčastejšie bola odporúčená denná dávka liečiv u geriatrických pacientov prekročená v lekárenskej starostlivosti v ŠP u lormetazepamu u 6.5% pacientov a u diazepamu a klonazepamu v 2.3 % prípadov (zhodný výsledok pre oba BZD). V ČR súbore pacientov neboli chyby na úrovni prekročenia maximálnej odporúčanej dennej dávky častým javom.

Tabuľka 4.14: Najčastejšie potencionálne chyby v preskripcii geriatrických pacientov ČR a ŠP vo vzťahu k odporúčanej maximálnej dennej dávke liečiva

	Celko vý súbor ČR	ČR – Akútna starostlivosť	ČR- Ambulantná starostlivosť	ČR- Lekárska starostlivosť	p- value ČR	ŠP- lekárska starostlivosť	p-value ČR-ŠP
	(%)	(%)	(%)	(%)		(%)	
Brotizolam >0.125mg/d	0	0	0	0		0.8	0.134
Cinolazepam >20mg/d	0.1	0.2	0	0	0.999	0	
Alprazolam > 0.75mg/d	0.9	0.3	2	0.2	0.005	0.8	0.558
Lorazepam >1mg/d	0	0	0	0		1.2	0.049
Lormetazepam >0.5mg/d	0	0	0	0		6.5	<0.001
diazepam pri GAD >10mg/d	0	0	0	0		0.4	0.366
Diazepam >5mg/d	0.4	0.2	0.7	0.2	0.342	2.3	0.011
Flurazepam >15mg/d	0	0	0	0		0.4	0.366
Bromazepam >4.5mg/d	0.1	0	0.2	0	0.633	0	
Klonazepam >0.5mg/d	0.4	0.5	0.5	0	0.295	2.3	0.002
Klobazám >0.5mg/d	0	0	0	0	0	0.4	0.366

*Legenda: p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárskymi starostlivosťami v ČR a ŠP; mg/d- miligram/deň*

V ČR bolo najčastejšou chybou v preskripcii BZD časté predpisovanie dlhodobo pôsobiacich BZD pri liečbe insomnie a iných porúch spánku (v celkovom súbore u 5.9 % pacientov). Ako je možné pozorovať v Tabuľka 4.15, na rozdiel od ostatných potenciálne nevhodných návykov v liekovej preskripcii, ktoré boli zaznamenané v lekárom súbore v ČR len u približne <1 %, bola vyššie pomenovaná potencionálne nevhodná preskripcia prítomná u 1.4 % pacientov. Zároveň je možné pozorovať významný rozdiel v tomto type potencionálnych chýb medzi lekárskymi starostlivosťami v ČR a ŠP. V ŠP lekárom súbore boli dlhodobo pôsobiace BZD v indikácii insomnie a iné poruchy spánku používané u 31.2 % pacientov. U 16.5 % pacientov bol lorazepam používaný v indikácii insomnie a iné poruchy spánku dlhšie ako 4 týždne, u 5 % v indikácii úzkostná porucha dlhšie ako 12 týždňov. Percentuálne hodnoty zastúpenia pacientov zobrazovaných v Tabuľka 4.14 a v Tabuľka 4.15, u ktorých sa vyskytla potenciálne nevhodná preskripcia, boli vypočítané z celkového počtu pacientov užívajúcich BZD.

*Tabuľka 4.15: Najčastejšie chyby v preskripcii BZDs u geriatrických pacientov s ohľadom na dĺžku podávania jednotlivých liečiv, prípadne ich indikáciu*

	ČR- celkový súbor	ČR-akútna starostlivosť	ČR- ambulantná starostlivosť	ČR- lekárska starostlivosť	p- value ČR	ŠP- lekárska starostlivosť	p- value ČR-ŠP
	(%)	(%)	(%)	(%)		(%)	
brotizolam >2 t.	0	0	0	0	0	0.4	0.366
midazolam >4 t. na večer/na noc	0.1	0	0.2	0	0.632	0.4	0.366
lorazepam >4 t. v ind. insomnie	0	0	0	0	0	16.5	<0.001
lorazepam >12 t. v ind. úzkostná porucha	0	0	0	0	0	5	<0.001
flurazepam s ind. insomnie >4 t.	0	0	0	0	0	0.4	0.366
bromazepam >12 t. s ind. úzkostná porucha	0.6	0	1.4	0.4	0.005	0.4	0.999



	ČR- celkový súbor	ČR-akútna starostlivosť	ČR- ambulantná starostlivosť	ČR- lekárska starostlivosť	p- value ČR	ŠP- lekárska starostlivosť	p- value ČR-ŠP
dlhodobo pôsobiaci BZD v ind. insomnia	5.9	5.8	9.6	1.4	<0.001	31.2	<0.002
oxazepam >2 m.	2.7	2	5.3	0.4	<0.001	0	0.535

*Legenda p-value<sub>ČR</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivostiach v ČR; p-value<sub>ČR-ŠP</sub> – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárskymi starostlivosťami v ČR a ŠP; t.- týždeň; m.-mesiac; ind. - indikácia číselnej hodnoty sú vyjadrené v %*

#### **4.2.10 Prevalencia užitia kombinovaných liekových režimov so sedatívnou aktivitou**

Nakoľko tvoria benzodiazepíny neoddeliteľnú súčasť liečiv so sedatívnym a/alebo hypnosedatívnym pôsobením, boli v rámci komplexného prístupu k problematike užívania liečiv so sedatívnym pôsobením realizované i doplnkové analýzy zamerané prevalence použitia všetkých hypnosedatívnych liečiv v sledovanom súbore. Boli analyzované aj sedatívne aktivity indikovaných liekových režimov a asociačné analýzy možných negatívnych zdravotných komplikácií (definícia vid' nižšie) v súvislosti s počtom užívaných hypnosedatívnych liečiv a/alebo podľa sedatívnej aktivity podávaných liekových režimov. Porovnávané boli medzi sebou znovu rôzne typy starostlivosti v ČR a lekárska starostlivosť v ČR a ŠP.

Zo všetkých skúmaných typov starostlivostí v ČR bola najvyššia prevalencia užívania všetkých hypnosedatívnych liečiv odhalená v akútnej starostlivosti, kde 54.7 % pacientov užívalo aspoň 1 hypnosedatívne liečivo. V ambulantnej starostlivosti užívalo aspoň 1 hypnosedatívne liečivo 43.7 % pacientov a najnižšia prevalencia užívania hypnosedatív bola zaznamenaná v ČR v lekárskej starostlivosti, u 8.2 % pacientov ( $p < 0.001$ ). V lekárskej starostlivosti v ŠP bola prevalencia užitia hypnosedatívnych liečiv mnohonásobne vyššia ako v lekárskej starostlivosti v ČR. 41.5 % geriatrických pacientov zo ŠP užívalo aspoň 1 hypnosedatívum ( $p < 0.001$ ). Prehľad počtu užívaných hypnosedatívnych liečiv v jednotlivých súboroch aj s percentuálnym zastúpením pacientov užívajúcich tieto liečivá uvádza Tabuľka 4.16. Hodnota sedatívnej aktivity liekového režimu, ako je uvedené v Tabuľka 4.17, bola v celkovom súbore pacientov v ČR u 17.8 % seniorov vyššia než 2.5, čo zodpovedá stredne silnej sedácii. Pri porovnaní lekárskeho súboru je možné vidieť, že priemerná hodnota sedatívnej aktivity nad 2.5 (stredne silná sedácia) bola potvrdená u 33.8 % z celého súboru pacientov, čo predstavuje významný rozdiel oproti 3.1 % pacientom z lekárskej starostlivosti v ČR.

Tri najviac predpisované hypnosedatíva (okrem BZD) boli v celkovom súbore ČR melperón (u 7.3 % pacientov), tiaprid (u 6.4 % pacientov) a zolpidem (u 5.4 % pacientov); v lekárenskej starostlivosti: zolpidem (2.4 %), citalopram (1.6 %) a trazodón (0.9 %). V ŠP lekárenskej starostlivosti bolo spektrum najčastejšie predpisovaných hypnosedatívnych liečiv odlišné, jednalo sa o – citalopram (3.8% pacientov), kvetiapín (2.3 % pacientov) a amitriptylín (1.9 % pacientov). Sedatívne liečivá boli užívané okrem monoterapie aj v kombinačnej liečbe. Najfrekvencovanejšími kombináciami písanými v ČR boli: alprazolam a citalopram (5.7 %, sedatívny potenciál - 3, považovaný za silný), citalopram a bromazepam (3.1 %, s veľmi silným sedatívnym potenciálom - 4.5), bisulepín a diazepam (3.1 %, hodnota sedatívneho potenciálu 6, zodpovedá excesívnej sedácii); ŠP- diazepam a citalopram (12 % pacientov, sedatívny potenciál - 4), lorazepam a citalopram (8.0 %, s veľmi silným sedatívnym potenciálom - 4), lorazepam a amitriptylín (8.0 % pacientov, sedatívny potenciál - 6.5). Detailný prehľad kombinácií hypnosedatívnych liečiv v ČR celkovom súbore a ŠP lekárenskej starostlivosti aj s vyjadrením hodnoty sedativity daného liekového režimu už bol uvedený v Tabuľka 4.8 a Tabuľka 4.9.

Tabuľka 4.16: Počet hypnosedatívnych /sedatívnych liečiv v liekovom režime a prevalencia ich užívania u seniorov a seniorov-užívateľov BZD v sledovaných súboroch

N <sup>o</sup>	ČR-celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-ambulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
0	997	62.2	267	45.3	317	56.3	413	91.8	<0.001	152	58.5	<0.001
1	399	24.9	212	36.0	154	27.4	33	7.3		82	31.5	
2	143	8.9	79	13.4	63	11.2	1	0.2		21	8.1	
3+	63	3.9	31	5.3	29	5.2	3	0.7		5	1.9	

Legenda: p-value ČR – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR; p-value ČR-ŠP – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

Tabuľka 4.17: Prevalencia užívania sedatívnych liekových režimov podľa ich miery sedatívnej aktivity u všetkých seniorov

	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-ambulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
<b>Hodnota sedatívnej aktivity</b>												
0-0.5	1000	62.4	269	45.7	318	56.5	413	91.8	<0.001	153	58.8	<0.001
0.6-1.4	134	8.4	71	12.1	54	9.6	9	2.0		7	2.7	
1.5-2.4	183	11.4	106	18.0	63	11.2	14	3.1		12	4.6	
2.5+	285	17.8	143	24.3	128	22.7	14	3.1		88	33.8	

Legenda: p-value ČR – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov v jednotlivých starostlivosťiach v ČR; p-value ČR-ŠP – štatistické porovnanie rozdielov výsledkov medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

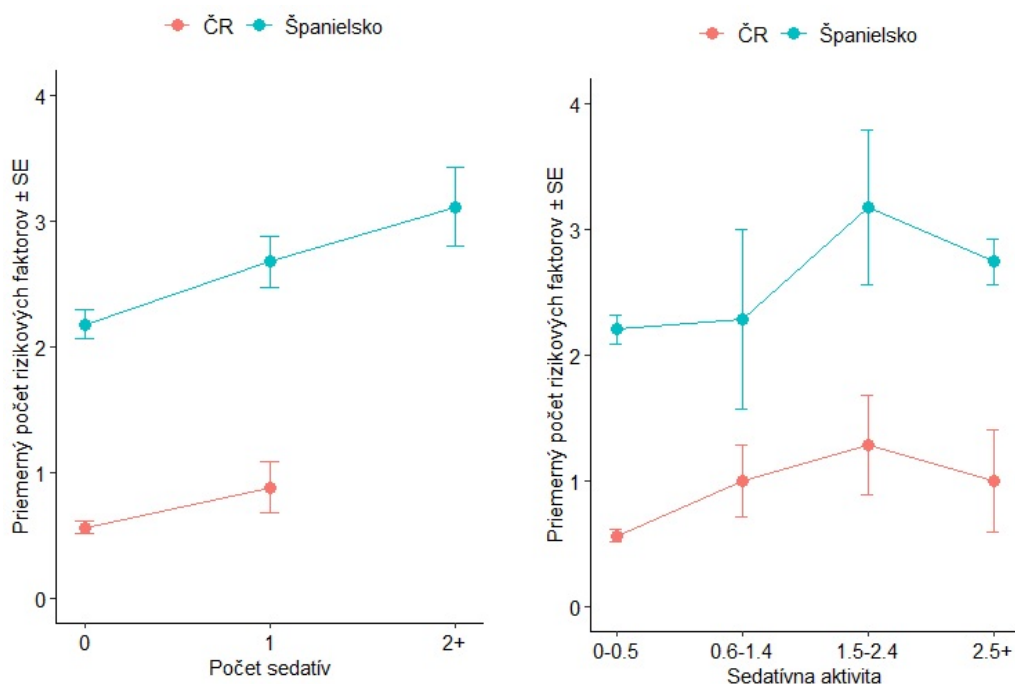
Skupina pacientov užívajúcich všetky sedatívne liečivá bola početnejšia ako skupina pacientov užívajúcich BZD, a preto bolo možné vypočítať asociácie medzi jednotlivými parametrami a užitím sedatívnych liečiv. Výsledky štatistickej analýzy boli adjustované prostredníctvom Cochran-Mantel-Haenszelova testu a hladina štatistickej významnosti rozdielov bola stanovená na  $p < 0.001$ . Výsledky analýzy asociácie medzi počtom sedatívnych liečiv a výškou sedatívneho efektu potvrdili, že medzi počtom liečiv a sedatívnou aktivitou liekového režimu je významná korelácia (Kendall's rank correlation  $\tau = 0.9342443$ ). To znamená, že čím má pacient viac sedatívnych liečiv, tým vyššia bola sedatívna aktivita liekového režimu a i vyššie zastúpenie komplikácií potenciálne asociovaných s užitím týchto liečiv

Tabuľka 4.18: Počet komplikácií a/alebo symptómov vyskytujúcich sa u pacientov užívajúcich hypnosedatíva, BZD a žiadne liečivá s hypnosedatívnym pôsobením

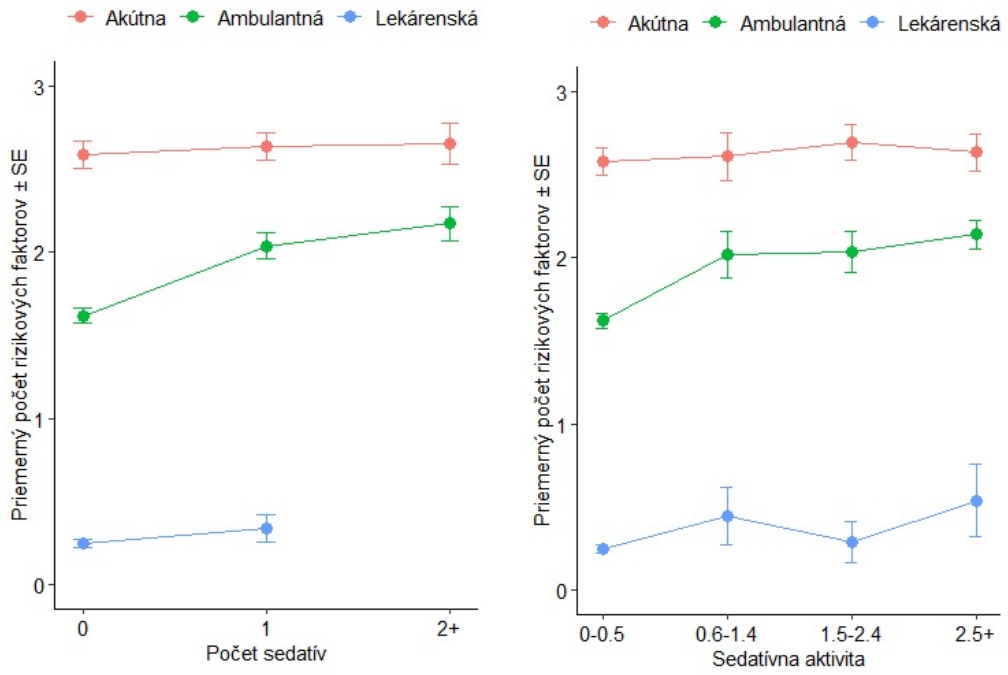
	ČR- celkový súbor		ČR-akútna starostlivosť		ČR-ambulantná starostlivosť		ČR-lekárenská starostlivosť		p-value ČR	ŠP-lekárenská starostlivosť		p-value ČR-ŠP
	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%	
<b>Nº komplikácií / symptómov</b>												
0	349	24.8	2	0.5	4	0.7	284	63.5	<0.001	4	1.7	<0.001
1	384	27.3	49	12.4	244	43.6	99	22.1		80	33.2	
2	346	24.6	146	36.4	189	33.8	35	7.8		56	23.3	
3	218	15.5	124	30.9	93	16.6	15	3.4		55	22.8	
4+	109	7.8	80	20	29	5.2	14	3.1		46	19.1	

Legenda: p-value ČR – rozdiel medzi starostlivosťami v ČR celkom, p-value ČR-ŠP - rozdiel medzi lekárenskými starostlivosťami v ČR a ŠP

Užívanie liečiv s hypnosedatívnym pôsobením u geriatrických pacientov býva spojené s nárastom výskytu komplikácií prejavujúcich sa na rôznych úrovniach. Pre potvrdenie tejto hypotézy bola v sledovaných súboroch pacientov testovaná asociácia komplikácií ako zhoršenie výsledkov v testoch ADL, CPS, zhoršenie stareckej krehkosti, vyšší počet pádov za dané časové obdobie, vyšší výskyt symptómov (vertigo, závrate, ortostatická hypotenzia, nestabilná chôdza, exacerbácia už prítomného chronického ochorenia, psychologický stres, výskyt nového ochorenia), opakované sťažnosti na svoj zdravotný stav a zvýšené využívanie zdravotných služieb (prejavujúce sa v zvýšenom počte hospitalizácií za dané obdobie, kedy bola posledná hospitalizácia, vyšší počet návštev pohotovosti, návštevy u praktických lekárov a špecialistov) na počte sedatívnych liečiv a hodnote sedatívnej aktivity. Miera asociácie spomínaných parametrov na počte sedatívnych liečiv a hodnote ich sedatívnej aktivity v lekárenských súboroch v ČR a ŠP je reprezentovaná na Obrázok 1. V celkovom súbore pacientov v ČR bola miera asociácie testovaná len na parametroch prítomných vo všetkých starostlivostiach súčasne. Obrázok 2 ukazuje krivky asociácie daných parametrov v celkovom súbore pacientov v ČR. Bola potvrdená hypotéza o zvýšení výskytu komplikácií a/alebo symptómov s vyšším počtom sedatívnych liečiv (teda aj s vyššou hodnotou hypnosedatívnej aktivity).



Obrázok 1: Asociácia medzi počtom sedatív/hodnotou sedatívnej aktivity a počtom komplikácií/ symptómov u pacientov v lekárenských súboroch v ČR a ŠP



Obrázok 2: Asociácia medzi počtom sedatív/hodnotou sedatívnej aktivity a počtom komplikácií/ symptómov u pacientov z troch typov starostlivosti v ČR

## 5 Diskusia

Témou diplomovej práce bolo porovnanie a hodnotenie racionality preskripcie benzodiazepínov u geriatrických pacientov v troch typoch zdravotnej starostlivosti - akútnej, ambulantnej a lekárenskej v ČR a lekárenskej starostlivosti ŠP z hľadiska maximálnych odporúčaných denných dávok a/alebo jednotlivých dávok liečiv, dĺžky liečby a použitia jednotlivých liečiv v daných liečebných indikáciách. K hodnoteniu boli využité najmä kritéria definované expertnými Beersovými kritériami z roku 2019 a EU-(7) PIM list – kritériá [36, 169]. Doplnené o niektoré poznatky recentných geriatrických guidelines (viď metodika práce) [172]. Hodnotenú boli z nazbieraných dát v rámci projektu EuroAgeism H2020 i početnosti (absolútne, relatívne) u charakteristík, ktoré (najmä pri dlhodobej terapii) môžu mať vplyv na výskyt rizík spojených s terapiou BZDs a vznik nežiadúcich poliekových reakcií (napr. krehkosť pacienta, funkční schopnosti- sebestačnosť, kognitívne funkcie, poruchy nálady), charakteristiky, ktoré môžu naznačovať dekompenzáciu už prítomných ochorení (napr. symptómy prítomné u pacienta v posledných 7 dňoch), a sledovaná bola aj frekvencia využívania zdravotných služieb. Všetky spomínané parametre boli sledované v celkovom súbore u všetkých pacientov a zvlášť u užívateľov BZD a rozdiely v prevalenciách boli stanovované pre užívateľov a neužívateľov BZD. Súčasne sme sledovali aj výskyt kombinovaných liekových režimov, ich sedatívnej aktivity a negatívny vplyv vyššieho počtu predpisovaných hypnosedatív a celkovo vyššej sedatívnej aktivity liekového režimu na výskyt komplikácií súvisiacich s hypnosedatívnou liečbou u seniorov.

Zber dát v Českej republike prebiehal v troch typoch zdravotníckych zariadení poskytujúcich akútnu, ambulantnú a lekárenskú starostlivosť, ktoré sa nachádzali vždy v rôznych regiónoch. Do štúdie bolo v ČR zapojených 1602 pacientov starších ako 65 rokov, z toho bolo zaradených do štúdie v akútnej zdravotnej starostlivosti 589 pacientov, 563 v ambulantnej a 450 v lekárenskej zdravotnej starostlivosti. Približne 2/3 pacientov celkového súboru tvorili ženy, priemerný vek celkového súboru pacientov bol 78 rokov +/- 7.63 rokov SD a najpočetnejšou skupinou boli seniori vo veku 65-74 rokov (40 %). Z jednotlivých typov zdravotných starostlivostí bol najvyšší priemerný vek pacientov v ambulantnej starostlivosti (82.8 rokov +/- 8.53 rokov SD) s najviac zastúpenou skupinou pacientov vo veku 75-84 rokov (30 %) a najnižší v lekárenskej zdravotnej starostlivosti (71.7, +/- 6.25 SD) s najviac zastúpenou skupinou pacientov vo veku 65-74 rokov (73.3 %). Kontrast k pacientom z lekárenskej starostlivosti v ČR tvorili pacienti z lekárenskej starostlivosti v ŠP, kde bol priemerný vek pacientov vyšší (76.6 roka, +/- 7.15 rokov SD). Vyšší priemerný vek v ŠP súbore je spôsobený výrazne vyšším percentuálnym zastúpením starších vekových skupín geriatrických pacientov - skupinu 75-84 rokov tvorilo 38.8 % oproti 21.3 % v ČR, skupinu 85-90 rokov tvorilo 17.3 % oproti 4.7 % v ČR a pacienti starší ako 90 rokov boli zastúpení 1.5 % oproti 0.6 % v ČR. Zistené prevalence jednotlivých

vekových kategórií geriatrických pacientov v skúmaných súboroch zodpovedajú rozloženiu vekových kategórií pacientov v bežnej geriatrickej populácii, ktoré uvádzajú národné (INE, ČSÚ) a nadnárodné štatistické authority (Eurostat) vo výsledkoch svojich meraní a sú prezentované aj prostredníctvom vekových pyramíd [3, 11, 13, 4, 5, 173].

Vyššia návštevnosť španielskych lekární staršími seniormi oproti lekárenskej starostlivosti v ČR môže súvisieť s odlišným a rozsiahlejším spektrom ponúkaných zdravotných služieb v lekárenskej starostlivosti pacientom - seniorom a ich odlišným nastavením úhrad z verejných prostriedkov. Pacientom prichádzajúcim do lekárne s receptom sa rutinne, i v rámci dispenzarizácie pacienta, monitoruje v ŠP lekárňach glukóza, cholesterol a iné krvné parametre, krvný pulz a tlak v závislosti od pacientovej diagnózy a jeho potrieb [174]. Tiež sa vytvárajú špeciálne osobné dávkovacie systémy pro podporu liekovej adherencie (špan. „Sistemas presonalizados de dosificación“), ktoré nachádzajú využitie hlavne u starších pacientov s polyfarmakoterapiou [175]. Pre využitie týchto, ale aj iných špecializovaných služieb poskytovaných v závislosti od typu lekárne a spektra liečených pacientov, prichádzali do lekárne v ŠP aj veľmi starí pacienti osobne a vznikla príležitosť na ich oslovenie a zaradenie do štúdie. Nakoľko v ČR je zvykom, že starším seniorom lieky z lekárne vyzdvihujú tretie osoby z rôznych dôvodov, bolo ich zastúpenie v lekárenských súboroch minoritné.

Benzodiazepíny sú jedny z najčastejšie predpisovaných potenciálne nevhodných liečiv u geriatrických pacientov. Celková prevalencia ich užitia v populácii pacientov starších ako 65 rokov je uvádzaná v rozmedzí 10-30 % v závislosti od roku a miesta realizácie štúdie [66, 65]. V štúdií realizovanej v 80. rokoch minulého storočia vo Veľkej Británii bola zaznamenaná prevalencia užitia hypnosedatívnych liečiv 16 % (s 92 % prevalenciou BZD) u geriatrických pacientov starších ako 65 rokov. Jednalo sa o reprezentatívny súbor pacientov [176]. Prevalencia užitia BZD a rovnako tak aj ďalších hypnosedatívnych liečiv bola vyššia u žien a mala stúpajúcu tendenciu s vyšším vekom pacientov. Podľa výsledkov štúdií spotreby BZD v USA k roku 2008 [177], 5.2 % všetkých pacientov vo veku od 18-80 rokov užívalo BZD, s rastúcou tendenciou s vyšším vekom (8.7% pacientov vo vekovej kategórii 65-80 rokov) a vyššou prevalenciou u žien. Výsledky prierezovej analýzy realizovanej v USA [67] v roku 2015 ukázali, že 12.9 % z celkového množstva užívateľov BZD sú pacienti starší ako 65 rokov, s rovnako vyššou prevalenciou u žien. V prierezovej klinickej štúdií zameranej na zistenie prevalencie a preskripčných návykov jednotlivých BZDs v európskych podmienkach a Izraeli bola zistená prevalencia použitia BZDs v celkovom súbore pacientov u 22.3 % [178]. Prevalencia užitia BZD v nami sledovaných súboroch bola v ČR v rozmedzí 2.4 – 18 % (v lekárenskej - akútnej starostlivosti), s rovnako vyššou prevalenciou u ženského pohlavia (90.9 - 65.1%). V kontexte spomínaných štúdií je možné konštatovať, že ŠP súbore bola zistená mimoriadne vysoká prevalencia hypnosedatívnych liečiv (aspoň 1 hypnosedatívne liečivo užívalo 41.5% pacientov), pričom

prevalencia pacientov, ktorí užívali aspoň 1 BZD bola rovnako mimoriadne vysoká (jednalo sa o 35.4 %), z čoho 77.2 % tvorili pacientky ženského pohlavia.

U všetkých pacientov v nami sledovaných súboroch bola hodnotená prevalencia počtu psychiatrických ochorení a ich druh. Najčastejšou uvedenou diagnózou bola vo všetkých súboroch insomniá a iné poruchy spánku (19.9 % v akútnej, 31% v ambulantnej, 18 % v lekárenskej v ČR a 50 % v lekárenskej starostlivosti v ŠP). Incidencia porúch spánku stúpa s vekom vplyvom zmien v koncentráciách neurotransmiterov a hormónov – medzi nimi sa mení aj produkcia melatonínu zodpovedného za reguláciu cirkadiálneho rytmu a navodenie spánku [100, 93, 6]. Vyším priemerným vekom v ŠP lekárenskom súbore pacientov (a zastúpením hlavne starších vekových skupín pacientov) oproti lekárenskému súboru v ČR je možné vysvetliť vyššiu prevalenciu insomnie v populácii geriatrických pacientov v ŠP, no vplyv má určite aj rozdielny životný štýl pacientov (spánok počas dňa v rámci tradičnej siesty môže narušiť bežný spánkový cyklus a rezultovať v problémy s nočnou insomniou) a súhra ďalších rizikových faktorov (polymorbidita a polyfarmakoterpie, ktoré boli významne častejšie v ŠP súbore) a v neposlednej rade aj užívané liečivá, vrátane BZD, ktorých prevalencia použitia bola v ŠP vyššia. Insomniá a depresia patrili k diagnózam s najvyššou prevalenciou vo všetkých súboroch aj u pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD. Ich prevalencia v sledovaných vzorkách zodpovedala bežným prevalenciám vyskytujúcim sa u geriatrickej populácie, s nárastom prevalence u hospitalizovaných alebo terminálne chorých pacientov [93, 150, 179].

Podľa guidelineov Americkej Geriatrickej spoločnosti, Beersových kritérií a aj EU-(7)PIM list – kritérií, by mali byť BZD v indikácii insomnie nahrádzané bezpečnejšími liečivami, prípadne režimovými opatreniami a ak dôjde k ich použitiu, mala by byť znížená ich dávka a obmedzená dĺžka terapie na max 4 týždne [36, 180, 169]. Pri liečbe depresie môžu nachádzať využitie na začiatku liečby do nástupu účinku antidepresív, prípadne pri augmentácii liečby vo špecifických prípadoch [65]. Novelizovaná verzia Beersových kritérií z roku 2019 uvádza ako vhodné použiť BZD len pri liečbe spastických porúch, porúch REM spánku, pri odňatí BZD alebo alkoholu, pri silnej úzkostnej poruche a periprocedurálnej anestéze [36]. Náš súbor pacientov potvrdzuje, že sa BZD stále veľmi často užívajú v indikáciách insomnie a depresie a odporúčenia z vyššie uvedených explicitných kritérií nie sú pravdepodobne plne rešpektované. Prevalencia výskytu úzkostnej poruchy vo všetkých súboroch bola normálna vzhľadom na jej bežnú prevalenciu u geriatrických pacientov, no najvyššiu hodnotu dosahovala v ŠP lekárenskej starostlivosti, kde jej výskyt môže byť oprávnenou indikáciou nasadenia liečby BZD, a teda príčinou vyššej prevalence použitia BZD v danom súbore [66, 65, 71, 59]. Nakoľko štúdia nesledovala priame indikačné zámery u jednotlivých liečiv, usudzujeme tak najmä z vysokých prevalencií týchto diagnóz ako v celkovom súbore pacientov, tak u užívateľov BZDs. Netreba zabúdať tiež na možné prekrytie jednotlivých symptómov sprevádzajúce psychiatrické diagnózy. Tieto závery však



musia byť ďalej overené, nakoľko indikácie liečby neboli presne v našej štúdií zaznamenávané, čo je možné považovať za jednu z limitácií.

Polymorbidita a polyfarmakoterapia spolu súvisia a narastajú spoločne s vekom pacienta, čo sa potvrdilo aj v našej štúdií [50]. Predstavujú rizikové faktory výskytu ADEs/ADRs u mladších aj starších pacientov [47, 167]. Ich následkom môžu byť interakcie medzi liečivami (angl. drug-drug interactions), interakcie ochorení s liečivami (angl. drug-disease interactions), vyššia frekvencia nevhodnej preskripcie (vyšší výskyt užívania PIMs, pokiaľ mali pacienti predpísaných viac ako päť liečiv, je riziko nevhodnej preskripcie 5.7-krát vyššie, vyššie je i riziko preskripčných kaskád [48, 47, 19]. Množstvo DRP/ADE je v rade štúdií v lineárnom vzťahu k množstvu užívaných liečiv [50, 167]. V závislosti od typu starostlivosti a veku geriatrických pacientov bola prítomnosť štyroch a viac chronických ochorení pozorovaná u 10 – 14 % pacientov a užívanie päť a viac rôznych liečiv u 44.2–57.7 % a desať a viac liečiv u 9.1–23.2 % [50, 47, 53, 48]. Pri podrobnejšej analýze sme zistili vyššiu polymorbiditu, vyššie užitie polyfarmakoterapie a excesívnej polyfarmakoterapie v súbore pacientov v ŠP, ktoré bolo časté i u českých seniorov v akútnej a ambulantnej starostlivosti. V súvislosti s vyšším priemerným vekom odhaleným v týchto vzorkách pacientov je možné predpokladať zvýšenú frekvenciu výskytu prejavov poliekových komplikácií pri užití BZD (k týmto prejavom podľa publikovaných štúdií patrí napr. bolesť hlavy, ospalosť, únava, vo vyšších dávkach poruchy psychomotorických funkcií, závrate, poruchy kognitívnych funkcií, zmeny nálad, rozmazané videnie, poruchy reči). Je možné predpokladať aj vyššie riziko liekových interakcií BZDs, spomalenia ich eliminácie a/alebo vyššieho negatívneho pôsobenia na centrálny nervový systém [164, 36, 161, 59, 9].

Na základe rešerš v odbornej literatúre boli pre Teoretickú časť tejto práce identifikované spôsoby metabolizmu a vylučovania jednotlivých BZD. Bolo zistené, že väčšina z nich je metabolizovaná prostredníctvom metabolických enzýmov metabolického komplexu CYP450, konkrétne jeho izoformy CYP3A4, ktorá je indukateľná a inhibovateľná širokým spektrom liečiv [122, 129, 66, 59, 72, 101, 120, 115, 101, 127]. Pri vyššom počte liečiv, ktoré pacient užíva teda narastá riziko interakcií medzi liečivami prostredníctvom ovplyvnenia ich rýchlosti metabolickej premeny, ktorá býva u geriatrických pacientov spomalená vplyvom fyziologických a/alebo patofyziologických zmien [95, 127, 125, 120]. V tomto zmysle je zrejmé, že by mali prebiehať podrobnejšie revízie liekových režimov i u seniorov žijúcich vo vlastných domovoch (nielen v akútnych zariadeniach). Teraz sú po novom služby klinických farmaceutov v ČR poskytované aj v ambulantných zariadeniach, aby sa predišlo voľbe nevhodných liekových kombinácií a mohol byť liečebný režim viac prispôbený potrebám pacienta.

V našej štúdií mali užívatelia BZDs ešte vyššiu prevalenciu veľmi vysokej polymorbidity, polyfarmakoterapie a excesívnej polyfarmakoterapie ako boli popísané

v celkových súboroch. Tento fenomén poukazuje na skutočnosť, že u užívateľov BZD nebola v našej štúdií významne vyššia opatrnosť k predpisovaniu násobných liekových kombinácií, dokonca boli zaznamenané prípady duplicitného užitia BZD u 1.5 % pacientov v akútnej starostlivosti a u 2.3 % pacientov v lekárenskej starostlivosti v ŠP. Tieto hodnoty je možné vnímať v kontraste s 3.5 % duplicitnou preskripciou BZDs v európskych podmienkach, ktorá bola zistená v štúdií SHELTER [178]. Navyše sa v celkovom súbore v ČR vyskytlo 7.5 % pacientov, ktorí užívali kombináciu BZD s aspoň 1 ďalším liečivom so sedatívnymi vlastnosťami a u 61.9 % z týchto pacientov sa jednalo o liekové kombinácie s veľmi vysokou sedatívnou aktivitou (skóre 4 a viac). V ŠP sa jednalo o 12.3% pacientov užívajúcich BZD, pričom veľmi vysoká hodnota sedatívnej aktivity bola zaznamenaná u 53.1 %, čo je v oboch prípadoch alarmujúci výsledok.

Kombinovanie sedatívnych potenciálov liečiv predstavuje pre geriatrických pacientov riziko sčítania sedatívneho efektu s možnými poruchami psychomotorických funkcií a/alebo kognitívnym deficitom [59, 9]. Nami realizovaná asociačná analýza preukázala koreláciu medzi počtom sedatívnych liečiv, hodnotami sedatívnej aktivity a výskytom symptómov a komplikácií súvisiacich s užitím sedatívnych liečiv u seniorov. Naša štúdia tak potvrdila závery iných klinických štúdií v tejto oblasti [66, 36, 59, 37, 65, 149, 34]. Zároveň boli v našom súbore dokumentované kombinované liekové režimy, v ktorých bolo možné nájsť viac ako tri liečivá s hypnosedatívnym pôsobením. V celkovom súbore pacientov v ČR sa jednalo o 3.9 % pacientov. V ŠP lekárenskej starostlivosti bola prevalencia troch a viacerých hypnosedatívnych liečiv (1.9 %) výrazne vyššia oproti lekárenskej starostlivosti v ČR (0.7 %). Práve kvôli vystupňovanému sedatívne pôsobeniu na CNS geriatrického pacienta (ktoré je zvýraznené vplyvom fyziologických a/alebo patofyziologických zmien sprevádzajúcich starnutie), by malo byť použitie sedatívnych liečiv obmedzené, a viac ako tri liečivá s pôsobením na CNS predstavujú pre geriatrického pacienta výrazné riziko vzniku ADRs [36]. Tieto prístupy je možné považovať u geriatrických pacientov s tak komplexným hypnosedatívnym liečebným režimom a vysokou záťažou sedatívneho pôsobenia, za potenciálne veľmi rizikové a nevhodné [36, 59, 149, 63].

Medzi jednotlivými súbormi v ČR bolo možné pozorovať aj rozdiely v preskripčnom spektre BZDs, v ambulantnej starostlivosti sa jednalo o najširšie predpisované spektrum BZDs. Tri najviac zastúpené BZD boli alprazolam (33% užívateľov BZD), oxazepam (29%) a bromazepam (16%). Najužšie spektrum BZD spolu s najnižším počtom pacientov, ktorým boli BZD predpísané, bolo dokumentované v lekárenskej starostlivosti. Medzi lekárenskými súbormi z ČR a ŠP je možné pozorovať významný rozdiel v spektre užívaných BZD (používaných bolo len 6 rôznych BZD v ČR oproti 11 v ŠP). V lekárenskej starostlivosti v ŠP užívalo aspoň 1 BZD 35.4% pacientov, pričom tri najužívanejšie BZD boli lorazepam (44 %), lormetazepam (17 %) a alprazolam (12 %). Rozdiely v preskripčnom spektre a frekvencií preskripcií je možné pripísať rozdielom v dostupnosti a registrácií jednotlivých

liečiv na trhu (lorazepam a lormetazepam nie sú registrované v ČR, zatiaľ čo oxazepam postráda registráciu v ŠP). V kontexte prevalence preskripcie BZDs u geriatrických pacientov v USA je možné konštatovať, že rovnako boli v našej štúdií navyše predpisované krátko a stredne dlho pôsobiace BZD [177]. Štúdiá realizovaná v ošetrovateľských domoch v európskych podmienkach [178] potvrdzuje tieto závery aj na úrovni prevalence preskripcie jednotlivých BZD (3 najčastejšie predpisované krátko a stredne dlho pôsobiace BZDs boli lorazepam –17.1 %, oxazepam - 16.3 % a alprazolam 10.3 % z užívateľov BZD). Spektrum predpisovaných BZDs bolo ale v tejto štúdií širšie ako v našich súborech. Lorazepam (najčastejšie užívaný BZD v ŠP lekárenskej starostlivosti) bol podľa výsledkov tejto štúdie najviac užívaný u talianskych a fínskych geriatrických pacientov (35.0 % a 16.2 %), zatiaľ čo alprazolam bol najužívanejším vo Fínsku a v Českej republike (46.7 % a 26.7 % užívateľov BZD) [178].

V súvislosti s častým podávaním BZDs v kombináciách s inými sedatívnymi liečivami a významnou expozíciou seniorov vysoko sedatívnym liekovým režimom v našom súbore boli prekvapujúce aj výsledky týkajúce sa dodržiavania nefarmakologických opatrení, a to najmä reštrikcie alkoholu pri podávaní BZDs. Alkohol v kombinácii s BZDs môže viesť k významným poliekovým komplikáciám, jedná sa hlavne o poruchy kognitívnych a psychomotorických funkcií, ospalosť, malátnosť, zvýšený sedatívny efekt BZD a ďalšie [46, 98, 128]. V roku 2011 tvorili 20.4 % návštev pohotovosti prípady (zahŕňajúce aj prípady u negeriatrických pacientov), kedy boli BZDs kombinované s alkoholom [177]. Príčinou výskytu komplikácií po užití BZDs v kombinácii s alkoholom je jednak synergický tlmivý efekt alkoholu na centrálny nervový systém (pričom mozog staršieho pacienta je výrazne citlivejší na sedatívne pôsobenie), ale je možný aj stimulačný efekt rezultujúci v paradoxné reakcie ako napríklad delírium a agitácia, ktoré dokumentujú série kazuistík [80]. Požívanie alkoholu sa v nich javilo ako rizikové aj pokiaľ bol alkohol užívaný v minulosti. Možná je aj indukcia tvorby aktívnych metabolitov BZDs s pomocou indukcie pečeneých enzýmov navodenej predovšetkým chronickým užívaním alkoholu [98, 122, 120]. Riziková je rovnako potenciácia závislosti na BZDs, nakoľko ako BZDs, tak alkohol, patrí k návykovým látkam a boli popísané prípady, kedy u pacientov so závislosti na alkohole v anamnéze sa rovnako vyvinula závislosť na BZDs [74, 66]. Najvýraznejšie bolo užívanie alkoholu u pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD v akútnej starostlivosti v ČR - „ľahké“ alkoholické nápoje užívalo 38.7% pacientov liečených BZD. Pri porovnaní lekárenských starostlivostí, bol výrazne vyšší počet pacientov v ŠP lekárenskej praxi užívajúcich aspoň 1 BZD a „ľahké“ alkoholické nápoje. Tento významný rozdiel v návykoch pozorovaných medzi rôznymi zdravotnými starostlivosťami v ČR a lekárenskými súbormi v ČR a ŠP, je možné pripísať rozdielom v zdravotných starostlivosťiach a rozdielom na sociálno-kultúrnej úrovni. Nakoľko sa jednalo o subjektívne výpovede pacientov, bývajú tieto odpovede spravidla skreslené smerom nadol, takže reálna frekvencia, druh a množstvo užitého alkoholu sa môže v skutočnosti významne líšiť.

V prierezovej klinickej štúdií [37], kde bola sledovaná prevalencia použitia BZD, komorbidity a iná farmakoterapia pacientov z databáz francúzskeho národného systému zdravotného poistenia (angl. French national healthcare insurance system) bolo zistené, že skoro polovica (48.1%) z užívateľov BZD bola náchylná k zvýšenému riziku výskytu ADR (prítomnosťou komorbidít a komedikácie zvyšujúcich toto riziko), pričom s rastúcim vekom rástlo aj percentuálne zastúpenie pacientov, u ktorých sa nachádzal aspoň jeden faktor zvyšujúci riziko výskytu ADR (u pacientov  $\geq 80$  rokov sa jednalo o 52.9 %, zatiaľ čo u pacientov vo vekovej kategórii 45-64 rokov sa jednalo o 48.4 % pacientov s rizikom výskytu ADR). Častý výskyt symptómov ako sú vertigo a závraty (sledované len u pacientov v lekárenskej starostlivosti v ČR a ŠP), ďalej synkópy, ortostatická hypotenzia a nestabilná chôdza u pacientov, ktorí užívali aspoň 1 BZD, môže ukazovať na potenciálne vysokú dávku/plazmatickú koncentráciu liečiva, vyššiu citlivosť pacienta a/alebo nevhodný výber BZD (napr. liečivá s dlhým poločasom na liečbu insomnie), rezultujúci v predĺženú sedáciu a poruchu psychomotorických funkcií. V akútnej a lekárenskej starostlivosti v ČR a aj v lekárenskej starostlivosti v ŠP bolo možné pozorovať percentuálny nárast pacientov, u ktorých sa v posledných 7 dňoch vyskytli tieto symptómy (vertigo a závraty boli hodnotené len v lekárenských súboroch). Symptómy ako je psychologický stres, akútna exacerbácia chronického ochorenia alebo výskyt nového ochorenia môžu byť práve dôvodom, prečo bol BZD nasadený [66]. Najvyššiu mieru psychologického stresu uvádzali pacienti v ambulantnej starostlivosti, kde sa daný symptóm v posledných 7 dňoch objavil až u 24 % pacientov. Na základe získaných dát nie je možné zistiť časovú súvislosť a možnú kauzalitu medzi zahájením liečby a výskytom symptómov, čo predstavuje jednu z limitácií našej štúdie. a preto je možné brať tieto údaje ako základ pre formuláciu ďalších hypotéz. Strata apetítu, pokles príjmu potravy a váhy môžu byť sprievodným javom exacerbácie alebo dekompenzácie už prítomného psychiatrického ochorenia alebo predzvesťou jeho nástupu [37, 63, 179]. V našej štúdií sme zistili, že pacienti v ČR užívajúcich aspoň 1 BZD vnímali svoj zdravotný stav ako horší oproti pacientom, ktorí BZD neužívali. Tento výsledok potvrdila aj longitudinálna klinická štúdia [10], zaoberajúca sa determinantami chronického užívania BZDs. V ŠP lekárenskej starostlivosti však vnímalo svoj zdravotný stav ako veľmi zlý – zlý 1.1 % pacientov užívajúcich BZD, čo je v rozpore s hodnotením pacientov ako v lekárenskej starostlivosti v ČR, tak ostatnými typmi starostlivosti a výsledkami vyššie spomínanej klinickej štúdie.

Zaujímavé výsledky priniesla taktiež analýza pádov realizovaná vo všetkých typoch starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP. Z pacientov užívajúcich BZDs mali najviac skúseností s pádmi pacienti v akútnej starostlivosti (48.1% pacientov), za posledný rok spadlo 1-3x 28.6 % pacientov. Zvýšená frekvencia pádov u pacientov užívajúcich BZD býva vysvetľovaná predĺženým sedatívnym pôsobením BZD a zhoršením psychomotorických funkcií [46, 59]. V ambulantnom a lekárenskom súbore v ČR bol pozorovaný nárast v percentuálnom zastúpení pacientov, u ktorých sa vyskytol pád 1-3x za posledný rok medzi neužívateľmi a užívateľmi BZD z 18.2 % na 30.90 % a z 7.8 % na

27.3 %, no z dôvodu malého počtu pacientov v jednotlivých skupinách nebol výpočet asociácie možný. V prierezovej klinickej štúdií analyzujúcej mieru asociácie výskytu pádov na užívaní BZDs u geriatrických pacientov [181], bolo zistené, že vyšší počet pádov súvisí okrem iných faktorov (ako sú napríklad vek a ženské pohlavie) aj s užívaním BZDs. U pacientov s pádmi v anamnéze uvádzajú expertné Beersové kritériá z roku 2019 skutočnosť, že krátkodobo pôsobiace BZD nie sú v tomto ohľade v súčasnej dobe považované za bezpečnejšie ako dlhodobo pôsobiace BZD [36]. U týchto pacientov by aj v našej vzorke mali byť prijaté opatrenia na zníženie výskytu pádov a dôraz by mal byť kladený na zníženie počtu liečiv s možným vplyvom na CNS, psychomotorické funkcie a stabilitu [172].

Ďalej boli u geriatrických pacientov v akútnej a lekárenskej starostlivosti zisťované parametre ich funkčného stavu, ktoré nám o pacientov vedieť povedať viac ako ich biologický vek [87, 88]. V súboroch lekárenskej starostlivosti v ČR a aj ŠP boli seniori nezávislí (99.6 % a 98.1 %), mierny stupeň závislosti od pomoci inej osoby vykazovalo v akútnej starostlivosti v ČR 44.1 % pacientov. Pomer nezávislých a mierne závislých pacientov zostal u pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD zachovaný. Čo sa týka stavu kognitívnych funkcií pacientov, u starších pacientov bol pozorovaný vplyvom narastajúceho veku ich pokles [156, 153, 39]. Aj keď výsledky štúdií sa rôznia, boli ako jedny z liečiv s potenciálom zhoršiť stav kognitívnych funkcií identifikované benzodiazepíny hlavne pri dlhodobom použití [59, 149, 150, 151]. Stav kognitívnych funkcií bol u väčšiny pacientov dobrý a nebol zaznamenaný ich pokles alebo zhoršenie (u 75.8 % v akútnej starostlivosti v ČR, u 97.8 % v lekárenskej starostlivosti v ČR a u 95 % pacientov v lekárenskej starostlivosti v ŠP). Toto vysoké percentuálne zastúpenie pacientov s nekompromitovanými kognitívnymi funkciami bolo dané aj zaradovacími kritériami štúdie, nakoľko bolo doporučené nezaraďovať pre subjektívnu metodiku seniorov s vážnejším kognitívnym deficitom. Horšie výsledky (mierne až výrazné zhoršenie kognitívnej funkcie) dosiahlo v akútnej starostlivosti 25.6 % pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD, no nie je možné posúdiť mieru vplyvu BZD na výsledky týchto testov, pre malé súbory pacientov, neznámu súvislosť javov s nasadením liečiva, čo je vždy limitáciou prierezových štúdií ako bola naša štúdia, ktorej cieľom nebolo primárne sledovať asociácie a voliť kontrolnú skupinu.

Podstatné boli výsledky našej štúdie aj v súvislosti s výskytom depresie v sledovanom súbore. Z hodnotenia emočného stavu geriatrických pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD pomocou skóre DRS vyplynulo, že v akútnej a v lekárenskej starostlivosti v ČR bola klinicky manifestovaná depresia u 8.7 % a až u 18.2 % pacientov. V lekárenskej starostlivosti v ŠP prejavovalo klinicky manifestovanú depresiu až 43.2 % užívateľov BZDs. Využitie DRS k diagnostike depresie pravdepodobne najmä v ŠP súbore preukázalo, že rada seniorov nemá lekárom diagnostikovanú depresiu (ale podľa výsledkov testov depresiou trpia), čo môže naznačovať jednak to, že sa jedná o neliečenú depresiu, jej

nedostatočnú kompenzáciu liečbou alebo paradoxnú reakciu na liečbu BZD. Pacienti vykazujúce skóre zodpovedajúce klinicky manifestovanej depresii v teste DRS by mali byť pravdepodobne liečení antidepresívami s anxiolytickým pôsobením, ideálne SSRI (liekom voľby v starobe sú citalopram a sertralín) [169, 36]. Pokiaľ by teda boli pacienti trpiaci depresiou liečení BZDs dlhodobo (nie len do nástupu účinku antidepresív alebo pri augmentácií liečby), potom by boli v tomto prípade BZDs indikované nesprávne [65]. Prejav symptómov depresie bol v prierezovej klinickej štúdií u pacientov starších ako 60 rokov asociovaný okrem vyššieho veku pacientov, ženského pohlavia, vyššieho počtu chronických ochorení aj s výsledkami meraní funkčných charakteristík pacienta, a to konkrétne so znížením kognitívnych funkcií, zhoršením sebestačnosti pacienta a zvýšením stareckej krehkosti [179].

Krehkosť seniorov je pojem často skloňovaný vo vzťahu k vyššiemu riziku dekompenzácie staršieho pacienta a je považovaný za jeden z rizikový faktor vedúci k prejavu nežiadúcich poliekových reakcií a častých negatívnych dopadov (vyššej vulnerability, chorobnosti, úmrtnosti), najmä u geriatrických pacientov s vyšším množstvom komorbidít a užívaných liekov [40]. Okrem toho sa v prierezovej štúdií realizovanej u pacientov starších ako 60 rokov [179] ukázala starecká krehkosť byť jedným z rizikových faktorov asociovaných s výskytom symptómov depresie. Ako rizikový faktor bola rozpoznaná pre podávanie multikombinácií sedatívnych liečiv s vyšším hypnosedatívnym pôsobením, aj u pacientov liečených aspoň 1 BZD [46, 65, 37]. V lekárenských súboroch v ČR a ŠP bolo v skupine pacientov užívajúcich aspoň 1 BZD 45.5 % a 41.3 % pacientov rozpoznaných ako zraniteľných až stredne krehkých. V akútnej starostlivosti ČR sa medzi pacientmi užívajúcimi aspoň 1 BZD objavil výrazne vyšší pomer zraniteľných až stredne krehkých pacientov a veľmi krehkých pacientov (72.6 % a 6.6 %). Veľmi krehkí pacienti by mali byť cieľovou skupinou, u ktorej by mala byť prehodnotená racionalita liečby hypnosedatívnymi liečivami [40, 46, 87] U pacientov užívajúcich hypnosedatívne liečivá bola v našej štúdií objavená vysoká miera stareckej krehkosti, a to u 11.7 % pacientov.

Nárast morbidita pacientov, ktorý je spájaný s liečbou BZD, je okrem sledovania výskytu nových ochorení a ich symptómov možné kvantifikovať prostredníctvom využívania zdravotných služieb. V longitudinálnej kohortovej štúdií [34] bolo zistené, že BZDs (vrátane vysoko dávkových režimov) boli predpisované pacientom, u ktorých bolo riziko vzniku ADRs zvýšené a užitie BZDs bolo asociované so zvýšeným využitím zdravotných služieb. Čo sa týka celkového súboru pacientov zo všetkých typov zdravotnej starostlivosti v ČR, je možné konštatovať, že u skupiny pacientov, ktorí užívali aspoň 1 BZD, bolo zaznamenané vyššie percentuálne zastúpenie pacientov, ktorí navštívili za posledný rok pohotovosť (23.3 % oproti 20 %), ktorí boli hospitalizovaní viac ako 2x za uplynulý rok (27 % oproti 21.4 %), vyššie bolo medzi užívateľmi BZD i zastúpenie pacientov s hospitalizáciou: 1) za posledné tri mesiace (54.5 % oproti 42.5 %), 2) v období troch mesiacov až jedného roku

(17.1 % oproti 14.7 %), 3) v období 1-5 rokov (19 % oproti 18.2 %) a ktorí navštívili praktického lekára a špecialistu viac ako 8-krát (48.1 % oproti 32.6 %). Asociácia medzi užitím BZD a nárastom vo využívaní zdravotných služieb nemohla byť z už vyššie uvedených dôvodov vypočítaná, no asociácia medzi užívaním všetkých liečiv so sedatívnym pôsobením (vrátane BZD), ktoré sa v celkovom súbore pacientov v ČR vyskytli, bola realizovaná a preukázala súvislosť medzi počtom užitých sedatívnych liečiv s výškou sedatívnej aktivity liekového režimu a vyšším percentuálnym výskytom zdravotných komplikácií. Výsledky našej štúdie tak priniesli potvrdenie záverov iných klinických štúdií, ktoré hovorili o náraste v spotrebe služieb u starších pacientov liečených hypnosedatívnymi liečivami a to ako v celkovom súbore pacientov v ČR, tak u pacientov v lekárenskej starostlivosti v ČR aj ŠP. Podkladom pre zvýšené využitie zdravotných služieb u geriatrických pacientov užívajúcich BZDs alebo iné hypnosedatívne liečivá je pravdepodobne vyšší výskyt ADRs/ADE [29, 31, 32]. Podľa francúzskej prierezovej klinickej štúdie bola približne polovica (48.1 %) geriatrických pacientov užívajúcich BZD náchylná k výskytu ADR s rastúcou tendenciou vo vyššom veku [37]. Výsledky kohortovej štúdie od autorov Gurwitz, Field, Judge a kol. potvrdili, že BZD sú zodpovedné za 7 % všetkých ADE, ktoré sa vyskytli v zariadeniach poskytujúcich dlhodobú starostlivosť, pričom 12 % z nich bolo klasifikovaných ako také, ktorým je možné predchádzať [32].

Nevhodné preskripčné návyky a použitie PIMs (medzi ktoré radíme aj BZD) u geriatrických pacientov môže mať okrem zvýšeného využívania zdravotných služieb aj dopad na kvalitu života pacientov, ohrozenie ich zdravia a úmrtie [29, 180, 169]. Problematike racionálnej farmakoterapie sa preto u geriatrických pacientov v posledných rokoch venuje veľká pozornosť za účelom zníženia výskytu ADR a/alebo ADE, zvýšenia ich bezpečnosti a zníženia nákladov vynakladaných na korekciu následkov nedostatočne individualizovanej liečby [28, 29, 27, 166, 104].

Prevalencia nevhodnej preskripcie a užitia PIMs je v európskych podmienkach dokumentovaná u 20-79 % pacientov v závislosti na študovanej populácii, metodike a dobe realizácie štúdie [169]. Tieto výsledky nepriamo hovoria i o pravdepodobnej miere edukácie predpisujúcich lekárov, ale aj širšej odbornej verejnosti o špecifikách liečby geriatrických pacientov. Výsledky štúdií naznačujú, že okrem pacientov, ktorí by z terapie BZDs mohli profitovať, dochádza k ich preskripcii i u pacientov, u ktorých sú prítomné významné rizikové faktory (polymorbidita, polyfarmakoterapia, poruchy metabolizačných a eliminačných orgánov, znížená funkčnosť a zvýšená krehkosť pacienta, pokles kognitívnych funkcií, pády u pacienta v anamnéze a ďalšie) [37, 34]. Tieto charakteristiky sme potvrdili i v našej štúdií.

Najčastejšou chybou pri preskripcii liečiv s hypnosedatívnym pôsobením (vrátane BZD) sa javí práve nadmerná preskripcia BZD, čo bolo možné vidieť vo vysokej prevalencii

BZD medzi predpisovanými hypnosedatívными liečivami i v nami sledovaných súboroch [46]. Ďalej bola potenciálna nevhodnosť benzodiazepínov posudzovaná s ohľadom na dávku, dĺžku terapie a prípadne na dĺžku terapie v danej indikácii s využitím explicitných kritérií EU (7)-PIM list a novelizovanými Beersovými kritériami 2019 [36, 169]. Ako najčastejší problém v preskripcii geriatrických pacientov v ČR sa ukázalo podávanie liečiv s dlhým poločasom v indikácii insomnie u 5.9 % pacientov a podávanie oxazepamu po dobu dlhšiu ako dva mesiace u 2.7 % pacientov, zatiaľ čo chyby v prekročení maximálnych denných doporučených dávok pre geriatrických pacientov neboli tak časté. V lekárenskej starostlivosti v ŠP sa jednalo hlavne o podávanie dlhodobo pôsobiacich liečiv v indikácii insomnie (u 31.2 % pacientov), podávanie lorazepamu po dobu dlhšiu ako 4 týždne v indikácii insomnie u 16.5 % pacientov (doba 4 týždne za limitujúce obdobie s ohľadom na prevenciu vzniku závislosti na liečbu) a prekročenie maximálnych doporučených denných dávok (najvýraznejšie pozorované pri užívaní lormetazepam u 6.5 % pacientov, diazepam u 2.3 % pacientov a klonazepam u 2.3 % pacientov). Zatiaľ čo úzkostná porucha je považovaná za diagnózu oprávnenú pre indikáciu BZD, v prípade insomnie je takáto indikácia spochybňovaná [36, 169].

Podľa prieskumu spotreby BZDs v populácii v USA, ktorý uvádza deskriptívna analýza autorov Olfsona, Kinga a Schoenbauma [177], bolo v roku 2008 v populácii pacientov od 65-80 rokov 31.4 % dlhodobých užívateľov BZD (v dobe viac ako 120 dní). V našej klinickej štúdií sme priamo nesledovali liečbu pacienta BZDs od jej začiatku, a preto nie je možné tieto výsledky porovnať. Porovnanie je ale možné v percentuálnom zastúpení pacientov, ktorí užívali dlhodobo pôsobiace BZD. V spomínanej analýze bolo dlhodobo pôsobiacimi BZDs liečených 23.8 % užívateľov BZD vo vekovej kategórii 65-80 rokov. V našej štúdií sme preukázali v celkovom súbore pacientov v ČR prevalenciu 48.3 %. V ŠP lekárenskej starostlivosti sa jednalo o 25 % pacientov užívajúcich aspoň 1 dlhodobo pôsobiaci BZD. Rozdiely v nami zistených prevalenciách dlhodobo pôsobiacich BZD je možné pripísať rozdielnym miestam realizácie našej štúdie, a teda aj rôznym preskripčným návykom (ČR vs. ŠP). V prípade porovnania s analýzou spotreby v USA aj tomu, že v našej štúdií sme zahŕňali aj vyššie vekové kategórie pacientov (nielen vekovú kategóriu 65-80 rokov) a úlohu zohráva určite aj skutočnosť, že analýza spotreby v USA bola robená k roku 2008.

Zo zmien geriatrického organizmu vplyvom starnutia na úrovni farmakokinetiky vyplývajú i dôsledky týkajúce sa predĺženia eliminačného poločasu liečiv [38, 111]. Pokiaľ tieto poznatky extrapolujeme na oblasť potenciálne nevhodnej preskripcie, liečivá s dlhým poločasom budú v organizme geriatrického pacienta výrazne kumulované (napr. diazepam) a eliminačný polčas strednedlho pôsobiacich liečiv (napr. lorazepamu, lormetazepamu - významných v ŠP lekárenskom súbore) sa predĺži, rezultujúc v dlhodobo pôsobiace liečivá [64, 128]. Vyššia jednotlivá alebo maximálna denná dávka ako je pre geriatrických



pacientov odporúčaná, môže predstavovať riziko výskytu ADRs u seniorov, aj keď je považovaná za bezpečnú u mladších dospelých [102, 85, 128]. Metabolizmus oxazepamu (používanom v ČR súbore pacientov) podľa výsledkov štúdií nie je zmenami v procese starnutia výrazne zasiahnutý (rýchlosť metabolizmu pomocou glukuronyltransferázy bola zistená hlavne u pacientov starších 80 rokov), no excesívna dĺžka terapie môže predstavovať riziko vzniku závislosti aj u tohto BZD [122, 38, 72].

Ako všetky štúdie, má aj táto svoje limity. Jedným z nich je, že sa hodnotenie v lekárenskej starostlivosti v ČR zakladalo len na subjektívnej výpovedi pacienta (v akútnej a ambulantnej bolo doplnené aj zo zdravotníckej dokumentácie a výpovedí zdravotníckych pracovníkov). Pri porovnávaní lekárenských súborov v ČR a ŠP sa dá za možný zavádzajúci faktor považovať i celkový počet pacientov v jednotlivých súboroch (450 vs. 260, teda nižší počet vyšetrených seniorov v ŠP). Nakoľko sa jedná o prierezovú klinickú štúdiu, nie je možné zistiť časovú súslednosť medzi výskytom rizikových faktorov a/alebo symptómov a zahájením liečby BZD. Z hľadiska histórie pacienta v jeho medikácii, bolo sledovanie vývoja liečby BZD ale aj inými liečivami obmedzené na aktuálny stav. História liečby nebola sledovaná, ani časová súslednosť medzi nasadením BZD a výskytom niektorých komplikácií. Preto nie je možné posúdiť, či bola pacientovi liečba nasadená až po zlyhaní bezpečnejších alternatív liečby v danej indikácii a či bola dávka liečiva postupne titrovaná na minimálnu účinnú dávku ako je odporúčané v expertných kritériách EU(7)-PIM list a novelizovaných Beersových kritériách 2019. Použitie BZD nebolo sledované vo všetkých indikáciách, v ktorých by podľa Beersových kritérií 2019 bolo vhodné BZD použiť, preto nie je možné u daných pacientov vyhodnotiť manifestáciu komplikácií a/alebo symptómov. Ďalšou z limitácií je skutočnosť, že v štúdií nebol u pacientov sledovaný výskyt delíria ako rizikový faktor. Jedná sa o pilotnú štúdiu, v rámci ktorej boli hodnotené parametre a ich prevalencia v jednotlivých súboroch pacientova hodnotenie asociácií nemohlo byť realizované z dôvodu malých počtov pacientov v sledovaných súboroch. Asociačné analýzy sú plánované až na veľkých medzinárodných súboroch projektu EuroAgeism H2020.

## 6 Záver

Údaje prezentované štatistickými autoritami (INE, ČSÚ a Eurostat) potvrdzujú narastajúce percentuálne zastúpenie osôb starších ako 65 rokov v populácií, v dôsledku čoho dochádza v populácií k zmene pomeru jednotlivých vekových kategórií. S rastúcim zastúpením geriatrickej populácie rastie aj naliehavosť hlbšieho spoznávania potrieb tejto skupiny pacientov nielen na úrovni zdravotnej a sociálnej starostlivosti, ale i v oblasti racionálnej geriatrickej farmakoterapie. Rozdielne potreby v zdravotnej starostlivosti sú u geriatrického pacienta podmienené rozdielnym priebehom a symptomatológiou niektorých ochorení, vyšším potenciálom starnúceho organizmu k dekompenzácií a k prudkému zhoršeniu funkčného stavu, i odlišnou symptomatológiou niektorých poliekových reakcií. Fyziologické a často aj patofyziologické zmeny organizmu v procese starnutia podmieňujú zmeny ako na úrovni farmakokinetiky, tak na úrovni farmakodynamiky s individuálnym priebehom u každého z pacientov. Geriatrický pacient je týmito zmenami predisponovaný k rozdielnej odpovedi v porovnaní s mladšími pacientmi, čo vyžaduje individualizáciu liečebných režimov a rešpektovanie špecifik geriatrickej preskripcie. Vďaka prehľadu odporúčaní ohľadne použitia BZD v liečbe geriatrických pacientov uvedených v explicitných expertných kritériách (ako sú rôzne verzie Beersových kritérií, STOPP/START kritériá, PIM 7(EU) list a ďalšie) bolo možné posúdiť preskripčné návyky v Pratickej časti tejto diplomovej práce.

V praktickej časti práce sa prostredníctvom dát z európskeho výskumného projektu EUROAGEISM H2020 podarilo popísať a preukázať významné rozdiely v hlavných sociálne demografických, vybraných klinických a funkčných charakteristikách v jednotlivých súboroch pacientov rozdelených podľa typu zdravotnej starostlivosti. Dokázané boli aj odlišné charakteristiky pacientov zaradených v lekárenských súboroch pri porovnaní lekárenských súborov pacientov v ČR a ŠP. Pri skúmaní preskripčných návykov sme narazili na výraznú mieru pacientov s polyfarmakoterapiou a excesívnou polyfarmakoterapiou, predstavujúcich jeden z rizikových faktorov pri liečbe geriatrických pacientov. V kontexte objavenej vysokej prevalencie liečiv s hypnosedatívnym pôsobením (vrátane BZDs) a ich kombinácií je nutné konštatovať, že by mala byť v uvedených prípadoch preskúmaná potreba použitia daných liečiv a možnosť nahradenia liečiva bezpečnejšou alternatívou vo vzťahu k sedatívnemu pôsobeniu v danej indikácii. U liečebných režimov s vysokým sedatívnym potenciálom boli objavené často viac ako tri hypnosedatívne liečivá, pričom odporúčania z expertných kritérií uvádzajú znížiť počet liečiv s vplyvom na CNS na minimum. Nakoľko úmyslom expertných kritérií je u geriatrických pacientov zvýšiť bezpečnosť pri terapií a znížiť riziko výskytu komplikácií (ako napríklad kognitívneho poškodenia, zníženia psychomotorických funkcií, delíria, pádov, synkóp, fraktúr a dopravných nehôd), mala by byť preskripcia hypnosedatívnych liečiv u daných pacientov prehodnotená s ohľadom na odporúčané maximálne denné dávky

liečiv, dĺžku ich podávania a stav organizmu geriatrického pacienta a najmä s ohľadom na skutočný prínos a riziko liečby.

Po zameraní sa na skupinu benzodiazepínov bolo možné pozorovať rozdielnosť preskripčných návykov, frekvencie a spektra použitých BZDs u geriatrických pacientov ako v rôznych typoch zdravotnej starostlivosti v ČR, tak pri porovnaní lekárenských súborov v ČR a ŠP. Najširšie spektrum použitých BZDs spolu s najvyššou prevalenciou ich užitia bola pozorovaná v ČR v akútnej starostlivosti. Rozdiely v lekárenskej starostlivosti v ČR a ŠP v preskripčnom spektre BZD a frekvencií preskripcií je možné pripísať národným rozdielom v dostupnosti a registrácií jednotlivých liečiv na trhu s liečivami, rozdielnym preskripčným návykom, ale aj rozdielnej úrovni edukácie predpisujúcich lekárov o potenciálnych rizikách, ktoré môžu z terapie BZD pre pacientov vyplývať.

Analýzy asociácií ukázali silnú koreláciu medzi počtom sedatívnych liečiv a zvyšujúcou sa hodnotou sedatívnej aktivity. Výsledky analýzy asociácie medzi počtom sedatívnych liečiv a výškou sedatívneho efektu potvrdili hypotézu, že medzi počtom liečiv a sedatívnou aktivitou je významná korelácia. To znamená, že čím užíva pacient viac sedatívnych liečiv, tým vyššia je sedatívna aktivita liečebného režimu a vyšší je prevalencia komplikácií súvisiacich so sedatívnou liečbou u seniorov. V celkovom súbore pacientov v ČR bola preukázaná jasná korelácia medzi narastajúcim počtom hypnosedatívnych liečiv (alebo sedatívnej aktivity liekového režimu) a frekvenciou a počtom pádov, výskytom závratov, ortostatickej hypotenzie, exacerbácie už prítomného chronického ochorenia, psychologického stresu, výskytu nového ochorenia a zvýšené využívaním zdravotných služieb). Taktiež v lekárenských súboroch pacientov v ČR a ŠP bola preukázaná tato korelácia medzi zvýšeným počtom hypnosedatívnych liečiv (alebo ich aktivity) a zvýšeným výskytom komplikácií.

Signály týkajúce sa možného zhoršenia kognitívnych funkcií, funkčnosti pacienta, výskytov symptómov, zhoršenia nutričného stavu a vyššieho využívania zdravotných služieb u pacientov užívajúcich BZD by mali byť predmetom ďalšieho štúdia a podkladom pre realizáciu ďalších štúdií.

Objavená vysoká prevalencia hypnosedatívnych liečiv (hlavne v akútnej starostlivosti v ČR a lekárenskej starostlivosti v ŠP), potenciálne nevhodná preskripcia BZD ale aj výsledky asociačnej analýzy v sledovaných súboroch pacientov ukázali na potrebu hlbšej edukácie predpisujúcich lekárov a aj širšej odbornej verejnosti s cieľom voľby bezpečnejšej terapie geriatrických pacientov. Špeciálna pozornosť by mala byť tejto problematike venovaná i na strane španielskych predpisujúcich lekárov, kde sa ukázala prevalencia použitia BZD v lekárenskom súbore ako nesmierne vysoká (35.4 %) pri porovnaní s lekárenským súborom v ČR (2.6 %).

Štúdia ukázala rovnako na potrebu komplexného prístupu ku geriatrickému pacientovi, v ktorom nie je možné oddeliť klinické aspekty od sociálne-demografických

charakteristík, životného štýlu a funkčných charakteristík pacienta, s rešpektovaním jeho individuálnych potrieb. S narastajúcim počtom geriatrických pacientov v spoločnosti rastie potreba v hĺbkovej analýze rizikových faktorov, ich dopadov na pacienta a hľadani prístupov ku geriatrickému pacientovi s cieľom optimalizácie prístupov individualizovanej farmakoterapie a optimalizáciou geriatrických cieľov terapie.

*Dedikácia: Táto práca bola podporená Európskou Úniou v projekte EuroAgeism H2020, ktorý bol financovaný z európskeho výskumného a inovačného programu Horizont 2020 na podklade grantovej dohody grantu Marie Skłodowske-Curie č. 764632, grant SVV 260417 a vďaka vedeckému programu PROGRESS Q42 Farmaceutickej fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v České republice.*

## ZOZNAM SKRATIEK

Skratka	Vysvetlenie
<b>ADE</b>	Adverse drug event / nepriaznivá lieková udalosť
<b>ADR</b>	Adverse drug reaction / nežiadúca reakcia
<b>AGS</b>	American Geriatric Society / Americká geriatrická spoločnosť
<b>BZD</b>	benzodiazepín
<b>BZD1 receptory</b>	Benzodiazepínové receptory 1. typu
<b>BZD2 receptory</b>	Benzodiazepínové receptory 2. typu
<b>BZDs</b>	benzodiazepíny
<b>CNS</b>	centrálne nervová sústava
<b>ČSÚ</b>	Český statistický úrad
<b>DRP</b>	Drug related problem / problém spojený s farmakoterapiou
<b>EUROSTAT</b>	Statistical Office of the European Communities / Štatistický úrad Európskych spoločenstiev
<b>GABA</b>	gama-amino maslová kyselina
<b>GAD</b>	generalized anxiety disorder / generalizovaná úzkostná porucha
<b>GIT</b>	gastrointestinálny trakt
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation / Klasifikácia hodnotenia, vývoja a hodnotenia odporúčaní
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística / Národný štatistický ústav
<b>ISMP</b>	Institute for Safe Medication Practice / Inštitút pre bezpečnú medicínsku prax
<b>LP</b>	liečivý prípravok
<b>ME</b>	medication errors / liekové pochybenia
<b>NSAID</b>	nesteroidné antiflogistiká
<b>NÚL</b>	nežiadúci účinok liečby
<b>OECD</b>	Organisation for Economic Co-operation and Development / Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj
<b>PCNE</b>	Pharmaceutical Care Network Europe / Európska sieť farmaceutickej starostlivosti
<b>PIM</b>	potential inappropriate medication / potenciálne nevhodný liek
<b>PPO</b>	potential prescribing omissions / nedostatočné užívanie liečiv
<b>SMP</b>	Safe medication practice / bezpečná medicínska prax
<b>START</b>	Screening Tool to Alert to Right Treatment / Screeningový nástroj na zahájenie správnej liečby

**STOPP** Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screeningový nástroj  
pre preskripciu geriatrických pacientov

**Vd** Volume of distribution / Distribučný objem  
World Health Organisation / Svetová zdravotnícka organizácia

## Zoznam tabuliek

TABUĽKA 3.1 LIEČIVÁ ZO SKUPINY BZD A ENZÝMY, KTORÝCH METABOLIZMUS MÔŽE BYŤ VPLYVOM STARNUTIA ZMENENÝ [129, 105, 109, 130, 131, 108, 127, 69, 79, 120] .....	39
TABUĽKA 3.2: BZD A ICH AKTÍVNE METABOLITY [129, 136, 72, 65, 79, 108, 127, 122, 108] .....	43
TABUĽKA 3.3: PRÍKLAD REVERZIBILNÝCH A IREVERZIBILNÝCH INHIBÍTOROV CYP3A4 NAJČASTEJŠIE POUŽÍVANÝCH V KLINICKEJ PRAXI [131]. .....	44
TABUĽKA 3.4: PREHLAD ODPORÚČANÍ OHLADNE RACIONALITY POUŽITIA JEDNOTLIVÝCH BZD V STAROBE V BEERSOVÝCH KRITÉRIÁCH VO VERZIÁCH PUBLIKOVANÝCH V OBDOBÍ 1991-2019 [55, 57, 166, 58, 59, 36].....	54
TABUĽKA 3.5: POVOLENÉ INDIKÁCIE, ŠPECIFICKÉ RIZIKÁ A LIEKOVÉ INTERAKCIE BZD VRÁTANE SILY A KVALITY ODPORÚČANÍ PODĽA DOSTUPNÝCH EVIDENCIÍ, UVEDENÝCH V BEERSOVÝCH KRITÉRIÁCH Z OBDOBIA 1991-2019. [55, 57, 166, 58, 59, 36] .....	55
TABUĽKA 3.6: PREHLAD RIZÍK TERAPIE PRI UŽITÍ BZDS, ODPORÚČANIA PRI TERAPIÍ PODĽA EU (7) PIM LIST – KRITÉRIÍ A PREHLAD BEZPEČNEJŠÍCH ALTERNATÍV LIEČBY .....	59
TABUĽKA 4.1:PREHLAD CHRONICKÝCH OCHORENÍ .....	64
TABUĽKA 4.2: ZÁKLADNÉ SOCIÁLNE-DEMOGRAFICKÉ CHARAKTERISTIKY PACIENTOV V SLEDOVANÝCH TYPOCH ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP .....	71
TABUĽKA 4.3: PREVALENCIA PSYCHIATRICKÝCH OCHORENÍ IDENTIFIKOVANÝCH U PACIENTOV V ČR V RÔZNYCH TYPOCH STAROSTLIVOSTI A V ŠP V LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI .....	75
TABUĽKA 4.4: POČET PSYCHIATRICKÝCH OCHORENÍ U SENIOROV VYŠETRENÝCH V RÔZNYCH TYPOCH STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP .....	75
TABUĽKA 4.5: PREVALENCIA VYŠŠIEHO POČTU PSYCHIATRICKÝCH DIAGNÓZ A ICH KOMBINÁCIÍ U UŽÍVATEĽOV ASPOŇ 1 BZD.....	76
TABUĽKA 4.6: POČET A PREVALENCIA UŽITIA BZD U SENIOROV V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH .....	80
TABUĽKA 4.7: POČET A PREVALENCIA UŽÍVATEĽOV BZD SAMOSTATNE ALEBO V KOMBINÁCIÍ S ĎALŠÍMI HYPNOSEDATÍVNÝMI LIEČIVAMI V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH .....	82
TABUĽKA 4.8: PREHLAD KOMBINÁCIÍ BZD A/ALEBO INÝCH LIEČIV S HYPNOSEDATÍVNOU AKTIVITOU V CELKOVOM SÚBORE V ČR .....	83
TABUĽKA 4.9: PREHLAD KOMBINÁCIÍ BZD S INÝMI HYPNOSEDATÍVNÝMI LIEČIVAMI V LEKÁRENSKOM SÚBORE PACIENTOV V ŠP.....	85
TABUĽKA 4.10: NÁVYKY V KONZUMÁCIÍ ALKOHOLU U PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH ASPOŇ 1 BZD .....	88
TABUĽKA 4.11: SYMPTÓMY, NUTRIČNÝ A ZDRAVOTNÝ STAV VŠETKÝCH SENIOROV A UŽÍVATEĽOV BZD V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH .....	92
TABUĽKA 4.12: ANAMNÉZA, FREKVENCIA A POČET PÁDOV U GERIATRICKÝCH PACIENTOV VO VŠETKÝCH TYPOCH STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP .....	95
TABUĽKA 4.13: PREHLAD VYUŽÍVANIA ZDRAVOTNÝCH SLUŽIEB VŠETKÝMI PACIENTMI A PACIENTMI, KTORÍ UŽÍVAJÚ ASPOŇ 1 BZD VO VŠETKÝCH SLEDOVANÝCH SÚBOROCH ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI.....	101
TABUĽKA 4.14: NAJČASTEJŠIE POTENCIONÁLNE CHYBY V PRESKRIPCIÍ GERIATRICKÝCH PACIENTOV ČR A ŠP VO VZŤAHU K ODPORÚČANEJ MAXIMÁLNEJ DENNEJ DÁVKE LIEČIVA .....	103

TABUĽKA 4.15: NAJČASTEJŠIE CHYBY V PRESKRIPCIÍ BZDS U GERIATRICKÝCH PACIENTOV S OHĽADOM NA DĹŽKU PODÁVANIA JEDNOTLIVÝCH LIEČIV, PRÍPADNE ICH INDIKÁCIU.....	104
TABUĽKA 4.16: POČET HYPNOSEDATÍVNYCH /SEDATÍVNYCH LIEČIV V LIEKOVOM REŽIME A PREVALENCIA ICH UŽITIA U SENIOROV A SENIOROV-UŽÍVATEĽOV BZD V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH.....	106
TABUĽKA 4.17: PREVALENCIA UŽITIA SEDATÍVNYCH LIEKOVÝCH REŽIMOV PODĽA ICH MIERY SEDATÍVNEJ AKTIVITY U VŠETKÝCH SENIOROV.....	107
TABUĽKA 4.18: POČET KOMPLIKÁCIÍ A/ALEBO SYMPTÓMOV VYSKYTUJÚCICH SA U PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH HYPNOSEDATÍVA, BZD A ŽIADNE LIEČIVÁ S HYPNOSEDATÍVNÝM PÔSOBNÍM..	107



## Zoznam grafov

GRAF 1: VÝVOJ POMEROVÉHO ZASTÚPENIA SENIOROV 65+ V POPULÁCIÍ TALIANSKA, ŠPANIELSKA, ČESKEJ REPUBLIKY A ÍRSKA MEZI LETY 1970 A 2020 .....	20
GRAF 2: PERCENTUÁLNE ZASTÚPENIE POČTU CHRONICKÝCH OCHORENÍ U VŠETKÝCH SENIOROV V RÔZNYCH TYPOCH ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP 73	
GRAF 3:PERCENTUÁLNE ZASTÚPENIE POČTU CHRONICKÝCH OCHORENÍ U PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH BZD V RÔZNYCH TYPOCH ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP .....	74
GRAF 4: PREVALENCIA CELKOVÉHO POČTU UŽÍVANÝCH LIEKOV U SENIOROV V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH .....	78
GRAF 5: <i>PREVALENCIA CELKOVÉHO POČTU UŽÍVANÝCH LIEKOV U PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH BENZODIAZEPÍNY V ČR V RÔZNYCH TYPOCH STAROSTLIVOSTI A V ŠP V LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI.....</i>	<i>79</i>
GRAF 6 A.-D.: PROPORCIONÁLNE ZASTÚPENIE PACIENTOV PODĽA UŽITIA JEDNOTLIVÝCH DRUHOV BZD V SLEDOVANÝCH SÚBOROCH .....	81
GRAF 7: PERCENTUÁLNE ZASTÚPENIE PACIENTOV PODĽA ADL SKÓRE V AKÚTNEJ A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP .....	96
GRAF 8: ROZDELENIE PACIENTOV PODĽA DOSIAHNUTÉHO SKÓRE V TESTE KOGNITÍVNYCH FUNKCIÍ PACIENTOV V AKÚTNEJ A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI ŠP.....	97
GRAF 9: ROZDELENIE PACIENTOV NA ZÁKLADE VÝSLEDKOV Z DRS HODNOTENIA U PACIENTOV Z AKÚTNEJ A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP.....	98
GRAF 10: <i>PREVALENCIA ZASTÚPENIA SENIOROV PODĽA MIERY STARECKEJ KREHKOSTI U PACIENTOV V AKÚTNEJ A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ČR A LEKÁRENSKEJ STAROSTLIVOSTI V ŠP.....</i>	<i>99</i>



## Literatúra

- [1] J. D. Pérez a A. A. García, „Envejecimiento demográfico y vejez en España,“ *Panorama social*, pp. 11-47, 2018.
- [2] Český statistický úrad, „Naděje dožití aneb kolika let se můžeme dožít v našem kraji?,“ CZSO, [Online]. Available: <https://www.czso.cz/csu/xu/nadeje-dozeni-aneb-kolika-let-se-muzeme-dozi-v-nasem-kraji>. [Cit. 20 Jún 2021].
- [3] Eurostat, „Struktura a stárnutí obyvatelstva,“ 18 December 2020. [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing/cs#Pod.C3.ADI\\_star.C5.A1.C3.ADch\\_osob\\_se\\_nad.C3.A1le\\_zvy.C5.A1uje](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/cs#Pod.C3.ADI_star.C5.A1.C3.ADch_osob_se_nad.C3.A1le_zvy.C5.A1uje). [Cit. 8 Marec 2021].
- [4] Instituto Nacional de Estadística, „Proyecciones de población,“ 22 September 2020. [Online]. Available: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176953&menu=ultiDatos&idp=1254735572981](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176953&menu=ultiDatos&idp=1254735572981). [Cit. 8 Marec 2021].
- [5] Český statistický úrad, „Český statistický úrad,“ 2019. [Online]. Available: <https://www.czso.cz/documents/10180/121739318/1301572001.pdf>. [Cit. 8 Marec 2021].
- [6] A. J. McLean a D. G. Le Couteur, „Aging biology and geriatric clinical pharmacology,“ *Pharmacological reviews*, zv. 56, %1. vyd.2, pp. 163-184, 2006.
- [7] J. W. Rowe a R. L. Kahn, „Human aging: usual and successful,“ *Science*, zv. 237, %1. vyd.4811, pp. 143-149, 1987.
- [8] H. Oxley a S. Jacobzone, „Healthcare expenditure: a future in question,“ *Organisation for Economic Cooperation and Development. The OECD Observer*, %1. vyd.229, p. 15, 2001.
- [9] C. E. Griffin, A. M. Kaye, F. R. Bueno a A. D. Kaye, „Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects,“ *Ochsner Journal*, zv. 13, %1. vyd.2, pp. 214-223, 2013.
- [10] H. J. Luijendijk, H. Tiemeier, A. Hofman, J. Heeringa a B. H. C. Stricker, „Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: a longitudinal study,“

*British journal of clinical pharmacology*, zv. 65, %1. vyd.4, pp. 593-599, 2008.

- [11] Eurostat, „Population structure indicators at national level,“ [Online]. Available: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/bookmark/f443af49-c2be-4ada-8cf4-897585699881?lang=en>. [Cit. 12 August 2021].
- [12] Eurostat, „Old-age-dependency ratio,“ Eurostat, 24 April 2021. [Online]. Available: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tps00198/default/table>. [Cit. 25 Jún 2021].
- [13] Instituto Nacional de Estadística, „Indicadores de Estructura de la Población,“ 2020. [Online]. Available: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1452>. [Cit. 8 Marec 2021].
- [14] Český statistický úrad, CZSO, 2018. [Online]. Available: [https://www.czso.cz/staticke/animgraf/projekce\\_1950\\_2101/](https://www.czso.cz/staticke/animgraf/projekce_1950_2101/). [Cit. 20 Jún 2021].
- [15] Instituto Nacional de Estadística, „Instituto Nacional de Estadística,“ [Online]. Available: <https://www.ine.es/uc/CaxC9mOY>. [Cit. 16 Jún 2021].
- [16] Český statistický úrad, „Naděje dožití a pravděpodobnost úmrtí,“ CZSO, 2019. [Online]. Available: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/shortUrl?su=5a524089>. [Cit. 20 Jún 2021].
- [17] Český statistický úrad, „Naděje dožití a pravděpodobnost úmrtí,“ CZSO, 2020. [Online]. Available: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/shortUrl?su=fd46374a>. [Cit. 20 Jún 2021].
- [18] Instituto Nacional de Estadística, „Estimación del número de defunciones semanales (EDeS) durante el brote de covid-19,“ 2020. [Online]. Available: [https://www.ine.es/experimental/defunciones/experimental\\_defunciones.htm](https://www.ine.es/experimental/defunciones/experimental_defunciones.htm). [Cit. 8 Marec 2021].
- [19] S. Sapkota, N. Pudasaini, C. Singh a G. C. Sagar, „Drug prescribing pattern and prescription error in elderly: A retrospective study of inpatient record,“ *Asian J Pharm Clin Res*, zv. 4, %1. vyd.3, pp. 129-32, 2011.
- [20] Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care, „Glossary of terms related to patient and medication safety,“ 2005.
- [21] Institute for Safe Medication Practice, „ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings,“ ISMP, 2018.

- [22] L. Slawomirski, A. Auraen a N. S. Klazinga, The economics of patient safety: Strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level., 2017.
- [23] M. R. Cohen, Medication errors, American Pharmacist Associa, 2007.
- [24] Pharmaceutical Care Network Europe, „Classification for Drug related problems,“ 15 Jún 2017. [Online]. Available: [https://www.pcne.org/upload/files/215\\_PCNE\\_classification\\_V8-01.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf). [Cit. 8 Marec 2021].
- [25] D. W. Bates, D. L. Boyle, M. B. Vander Vliet, J. Schneider a L. Leape, „Relationship between medication errors and adverse drug events,“ *Journal of general internal medicine*, pp. 199-205, 4 Október 1995.
- [26] M. Aitken a L. Gorokhovich, „Advancing the responsible use of medicines: applying levers for change,“ *SSRN*, pp. 109-124, 17 September 2012.
- [27] R. Bordet, S. Gautier a H. Le Louet, „Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients,“ *Eur J Clin Pharmacol* 56, p. 935–941, 2001.
- [28] D. W. Bates a e. al., „The costs of adverse drug events in hospitalized patients,“ *Jama* 277.4, pp. 307-311, 1997.
- [29] H. J. M. Beijer a C. J. De Blaey, „Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies,“ *Pharmacy World and Science*, zv. 24, %1. vyd.2, pp. 46-54, 2002.
- [30] C. Trivalle, T. Cartier, C. Verny, M. A. -M. P. Davrinche, H. Agostini, L. Becquemont, P. Demolis a T. I. Group, „Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: A randomised trial of a program to reduce adverse drug effects,“ *The journal of nutrition, health & aging*, pp. 57-61, 14 Január 2010.
- [31] J. H. Gurwitz, T. S. Field, L. R. Harrold, J. Rothschild, K. Debellis, A. C. Seger a D. W. Bates, „Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting,“ *Jama*, zv. 289, %1. vyd.9, pp. 1107-1116, 2003.
- [32] J. H. Gurwitz, T. S. Field, J. Judge, P. Rochon, L. R. Harrold, C. Cadoret a D. W. Bates, „The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities,“ *The American journal of medicine*, zv. 118, %1. vyd.3, pp. 251-158, 2005.

- [33] C. Silva, C. Ramalho, I. Luz, J. Monteiro a P. Fresco, „Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention.,“ *International journal of clinical pharmacy*, zv. 37, %1. vyd.2, pp. 327-334, 2015.
- [34] D. S. Kroll, H. R. Nieva, A. J. Barsky a J. A. Linder, „Benzodiazepines are prescribed more frequently to patients already at risk for benzodiazepine-related adverse events in primary care,“ *Journal of general internal medicine*, zv. 31, %1. vyd.9, pp. 1027-1034, 2016.
- [35] D. F. Niedrig, L. Hoppe, S. Mächler, H. Russmann a S. Russmann, „Benzodiazepine use during hospitalization: automated identification of potential medication errors and systematic assessment of preventable adverse events,“ *PloS one*, zv. 11, %1. vyd.10, 2016.
- [36] 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL, et al., „American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 67, %1. vyd.4, pp. 674-694, 2019.
- [37] A. Bénard-Larivière, P. Noize, E. Pambrun, F. Bazin, H. Verdoux, M. Tournier a A. Pariente, „Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users,“ *European journal of clinical pharmacology*, zv. 72, %1. vyd.7, pp. 869-876, 2016.
- [38] A. Corsonello, C. Pedone a R. A. Incalzi, „Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions,“ *Current medicinal chemistry*, zv. 17, %1. vyd.6, pp. 571-584, 2010.
- [39] J. T. S. K. E. R. C. M. & W. M. Hanlon, „Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 49, %1. vyd.2, pp. 200-209, 2001.
- [40] E. Rosted, M. Schultz a S. Sanders, „Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk,“ *Dan Med J*, zv. 63, %1. vyd.9, p. A5274, 2016.
- [41] M. A. Steinman, C. Seth Landefeld, G. E. Rosenthal, D. Berthenthal, S. Sen a P. J. Kaboli, „Polypharmacy and prescribing quality in older people,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 54, %1. vyd.10, pp. 1516-1523, 2006.

- [42] G. P. Velo a P. Minuz, „Medication errors: prescribing faults and prescription errors,“ *British journal of clinical pharmacology*, zv. 67, %1. vyd.6, pp. 624-628, 2009.
- [43] B. Dean, M. Schachter, C. Vincent a N. Barber, „Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance,“ *Quality and Safety in Health Care*, zv. 11, %1. vyd.4, pp. 340-344, 2002.
- [44] H. L. Lipton, L. A. Bero, J. A. Bird a S. J. McPhee, „Undermedication among geriatric outpatients: results of a randomized controlled trial,“ *Annual review of gerontology and geriatrics*, zv. 12, pp. 95-95, 1993.
- [45] S. N. Hilmer, A. J. M. a D. G. L. Couteur, „Clinical pharmacology in the geriatric patient,“ *Fundamental & clinical pharmacology*, pp. 217-230, 5 April 2007.
- [46] G. Airagnes, A. Pelissolo, M. Lavallée, M. Flament a F. Limosin, „Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management,“ *Current psychiatry reports*, zv. 18, %1. vyd.10, pp. 1-9, 2016.
- [47] N. H. Ballentine, „Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm,“ *Critical care nursing quarterly*, zv. 31, %1. vyd.1, pp. 40-45, 2008.
- [48] K. K. Viktil, H. S. Blix, T. A. Moger a A. Reikvam, „Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems,“ *British journal of clinical pharmacology*, zv. 63, %1. vyd.2, pp. 187-195, 2007.
- [49] P. A. Rochon a J. H. Gurwitz, „Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade,“ *Bmj*, zv. 315, %1. vyd.7115, pp. 1096-1099, 1997.
- [50] A. Rieckert, U. S. Trampisch, R. Klaaßen-Mielke, E. Drewelow, A. Esmail, T. Johansson, ... a A. Sönnichsen, „Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy,“ *BMC family practice*, zv. 19, %1. vyd.1, pp. 1-9, 2018.
- [51] M. A. Kuijpers, R. J. Van Marum, A. C. Egberts, P. A. Jansen a O. (. p. D. & d. S. Group, „Relationship between polypharmacy and underprescribing,“ *British journal of clinical pharmacology*, zv. 65, %1. vyd.1, pp. Kuijpers, M. A., Van Marum, R. J., Egberts, A. C., Jansen, P. A., & OLDY (OLd people Drugs & dYSregulations) Study Group. (2008). Relationship between polypharmacy and underprescribing. *British journal of clinical pharmacology*, 65(1), 130-133, 2008.
- [52] P. J. Barry, P. Gallagher, C. Ryan a D. O'mahony, „START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing

- omissions in elderly patients," *Age and ageing*, zv. 36, %1. vyd.6, pp. 632-638, 2007.
- [53] M. K. Boparai a B. Korc-Grodzicki, „Prescribing for older adults. Mount Sinai Journal of Medicine," *A Journal of Translational and Personalized Medicine*, zv. 78, %1. vyd.4, pp. 613-626., 2011.
- [54] P. Stone, C. Phillips, O. Spruyt a C. Waight, „A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice," *Palliative medicine*, zv. 11, %1. vyd.2, pp. 140-144, 1997.
- [55] D. Santarsieri a T. L. Schwartz, „Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians.," *Drugs in context*, %1. vyd.4, 2015.
- [56] T. Morita, J. Tsunoda, S. Inoue a S. Chihara, „Do hospice clinicians sedate patients intending to hasten death?," *Journal of palliative care*, zv. 15, %1. vyd.3, pp. 20-23, 1999.
- [57] P. Rousseau, „Palliative sedation in the management of refractory symptoms.," *The journal of supportive oncology*, zv. 2, %1. vyd.2, pp. 181-186, 2004.
- [58] D. E. Becker, „Pharmacokinetic considerations for moderate and deep sedation," *Anesthesia progress*, zv. 58, %1. vyd.4, pp. 166-173, 2011.
- [59] S. E. Buffett-Jerrott a S. H. Stewart, „Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use," *Current pharmaceutical design*, zv. 8, %1. vyd.1, pp. 45-58, 2002.
- [60] M. P. Murphy, „Sedative Hypnotic Drugs," rev. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, New York, Springer, 2011, pp. 2228-2230.
- [61] T. M. Nolen, „Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life," *Clinical therapeutics*, zv. 19, %1. vyd.1, pp. 39-55, 1997.
- [62] S. See a R. Ginzburg, „Skeletal muscle relaxants.," *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, zv. 28, %1. vyd.2, pp. 207-213, 2008.
- [63] T. Kraemer a H. H. Maurer, „Sedatives and hypnotics. In Handbook of Analytical Separations," *Elsevier Science BV.*, %1. vyd.2, pp. 197-227, 2000.
- [64] E. S. ELDesoky, „ELDesoky, E. S. (2007). Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly," *American journal of therapeutics*, zv. 14, %1. vyd.5, pp. 488-498, 2007.



- [65] I. Carrière, T. Mura, K. Pérès, J. Norton, I. Jaussent, A. Edjolo a M. L. Ancelin, „Elderly benzodiazepine users at increased risk of activity limitations: influence of chronicity, indications, and duration of action—the three-city cohort,“ *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, zv. 23, %1. vyd.8, pp. 840-851, 2015.
- [66] O. J. Bogunovic a S. F. Greenfield, „Practical geriatrics: use of benzodiazepines among elderly patients,“ *Psychiatric Services*, zv. 55, %1. vyd.3, pp. 233-235, 2004.
- [67] D. T. Maust, L. A. Lin a F. C. Blow, „Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States,“ *Psychiatric services*, zv. 70, %1. vyd.2, pp. 97-106, 2019.
- [68] S. Vaapio, J. Puustinen, M. J. Salminen, T. Vahlberg, M. Salonoja, A. Lyles a S. L. Kivelä, „Symptoms associated with long-term benzodiazepine use in elderly individuals aged 65 years and older: a longitudinal descriptive study,“ *International Journal of Gerontology*, zv. 9, %1. vyd.1, pp. 34-39, 2015.
- [69] E. Batlle, E. Lizano, M. Viñas a M. D. Pujol, „1, 4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis and organic synthesis,“ *Medicinal chemistry*, pp. 63-90, 2019.
- [70] M. Henderson, E. MacGregor, N. Sykes a M. Hotopf, „The use of benzodiazepines in palliative care,“ *Palliative medicine*, zv. 20, %1. vyd.4, pp. 407-412, 2006.
- [71] L. B. Gerlach, I. R. Wiechers a D. T. Maust, „Prescription benzodiazepine use among older adults: a critical review,“ *Harvard review of psychiatry*, zv. 26, %1. vyd.5, p. 264, 2018.
- [72] D. J. Greenblatt, R. I. Shader, M. Divoll a J. S. Harmatz, „Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties,“ *British Journal of Clinical Pharmacology*, zv. 11, %1. vyd.1, pp. 11-16, 1981.
- [73] J. Martínková, „Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů,“ rev. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, 2. vydání, Praha, Grada Publishing a.s., 2018, pp. 24-105.
- [74] C. Allison a J. A. Pratt, „Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence,“ *Pharmacology & therapeutics*, zv. 98, %1. vyd.2, pp. 171-195, 2003.
- [75] C. H. Vinkers a B. Olivier, „Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABAA receptor modulators?,“ *Advances in pharmacological sciences*, zv. 2012, 2012.

- [76] R. M. McKernan a P. J. Whiting, „Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain?“, *Trends in neurosciences*, zv. 19, %1. vyd.4, pp. 139-143, 1996.
- [77] W. Sieghart, „Structure and pharmacology of  $\gamma$ -amino butyric acid\_A receptor subtype“, *Pharmacological reviews*, zv. 47, pp. 181-234, 1995.
- [78] C. Tannenbaum, P. Martin, R. Tamblyn, A. Benedetti a S. Ahmed, „Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial.“, *JAMA internal medicine*, zv. 174, %1. vyd.6, pp. 890-898, 2014.
- [79] D. Kirkpatrick, T. Smith, M. Kerfeld, T. Ramsdell, H. Sadiq a A. Sharma, „Paradoxical reaction to alprazolam in an elderly woman with a history of anxiety, mood disorders, and hypothyroidism.“, *Case reports in psychiatry*, zv. 2016, 2016.
- [80] M. S. S. Reddy, U. Achary, V. Harbishettar, P. T. Sivakumar a M. Varghese, „Paradoxical reaction to benzodiazepines in elderly-Case series.“, *Asian journal of psychiatry*, zv. 35, pp. 8-10, 2018.
- [81] W. S. McKenzie a M. Rosenberg, „Paradoxical reaction following administration of a benzodiazepine.“, *Journal of oral and maxillofacial surgery*, zv. 68, %1. vyd.12, pp. 3034-3036, 2010.
- [82] I. HOLMEROVÁ, B. Jurašková a K. Zikmundová, *Vybrané kapitoly z gerontologie*, Praha: EV public relations, 2007, pp. 35-36.
- [83] M. R. Červený a E. Topinková, *Geriatricie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*, Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014.
- [84] T. Kirkwood a S. Austad, „Why do we age?“, *Nature*, %1. vyd.233-238, 2000.
- [85] D. Fialová, „Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I: změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“, *Karolinum*, 2007.
- [86] J. Jylhävä, N. L. Pedersen a S. Hägg, „Biological age predictors“, *EBioMedicine*, zv. 21, pp. 29-36, 2017.
- [87] A. B. Mitnitski, J. E. Graham, A. J. Mogilner a K. Rockwood, „Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age“, *BMC geriatrics*, zv. 2, %1. vyd.1, pp. 1-8, 2002.

- [88] P. Klemera a S. Doubal, „A new approach to the concept and computation of biological age.,“ *Mechanisms of ageing and development*, zv. 127, %1. vyd.3, pp. 240-248, 2006.
- [89] M. R. Sadean a P. S. Glass, „Pharmacokinetics in the elderly,“ *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, zv. 17, %1. vyd.2, pp. 191-205, 2003.
- [90] J. W. Rowe a R. L. Kahn, „Successful aging,“ *The gerontologist*, zv. 37, %1. vyd.4, pp. 433-440, 1997.
- [91] A. M. Freund a M. Riediger, „Successful aging,“ rev. *Handbook of psychology*, Wiley Online Library, 2003, pp. 601--628.
- [92] B. D. Hayes, W. K.-S. a F. B. Jr, „Polypharmacy and the geriatric patient,“ *Clinics in geriatric medicine*, pp. 371-390, 2007.
- [93] G. Trifirò a E. Spina, „Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems,“ *Current drug metabolism*, zv. 12, %1. vyd.7, pp. 611-620, 2011.
- [94] L. C. Hutchison a C. E. O'Brien, „Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient,“ *Journal of Pharmacy Practice*, zv. 20, %1. vyd.2, pp. 4-12, 2007.
- [95] L. L. Brunton, B. C. Knollmann a R. Hilal-Dandan, Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 13e, McGraw-Hill Education LLC., 2018.
- [96] J. Květina a M. Grundmann, „Farmakologické interakce,“ *Klinická farmakologie a farmacie*, zv. 17, %1. vyd.1, pp. 17-21, 2003.
- [97] Y. Kim a T. A. Pritts, „The gastrointestinal tract,“ rev. *In Geriatric Trauma and Critical Care*, Springer, 2017, pp. 35-43.
- [98] M. S. Benedetti, R. Whomsley, I. Poggesi, W. Cawello, F. X. Mathy, M. L. Delporte a J. B. Watelet, „Drug metabolism and pharmacokinetics,“ *Drug metabolism reviews*, zv. 41, %1. vyd.3, pp. 344-390, 2009.
- [99] E. Tanaka, „Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines,“ *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, zv. 24, %1. vyd.5, pp. 347-355, 1999.
- [100] K. Turnheim, „When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics

- in the elderly," *Experimental gerontology*, zv. 38, %1. vyd.8, pp. 843-853, 2003.
- [101] S. A. Kaplan, „Pharmacokinetics of the benzodiazepines," rev. *Benzodiazepines*, Dordrecht, Springer, 1980, pp. 47-60.
- [102] T. E., "Clinically significant pharmacokinetics drug interactions with benzodiazepines," *Journal of Clin Pharm and Therapy*, pp. 24: 347-355, 1999.
- [103] W. Müller a U. Wollert, „Influence of pH on the benzodiazepine-human serum albumin complex," *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, zv. 283, %1. vyd.1, pp. 67-82, 1974.
- [104] S. Madhusoodanan a O. J. Bogunovic, „Safety of benzodiazepines in the geriatric population," *Expert opinion on drug safety*, zv. 3, %1. vyd.5, pp. 485-493, 2004.
- [105] S. A. Smith a N. J. Waters, „Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein," *Pharmaceutical research*, zv. 36, %1. vyd.2, pp. 1-19, 2019.
- [106] I. Yanagita, Y. Fujihara, C. Iwaya, Y. Kitajima, M. Tajima, M. Honda a K. Muta, „Low serum albumin, aspartate aminotransferase, and body mass are risk factors for frailty in elderly people with diabetes—a cross-sectional study," *BMC geriatrics*, zv. 20, %1. vyd.1, pp. 1-8, 2020.
- [107] Z. Huang a T. Ung, „Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics," *Current drug metabolism*, zv. 14, %1. vyd.2, pp. 226-238, 2013.
- [108] N. J. Abbott, A. A. Patabendige, D. E. Dolman, S. R. Yusof a D. J. Begley, „Structure and function of the blood–brain barrier," *Neurobiology of disease*, zv. 37, %1. vyd.1, pp. 13-25, 2010.
- [109] W. Margotti, A. Della Giustina, M. P. de Souza Goldim, M. Hubner, T. Cidreira, T. L. Denicol a F. Petronilho, „Aging influences in the blood-brain barrier permeability and cerebral oxidative stress in sepsis," *Experimental Gerontology*, zv. 140, 2020.
- [110] N. Zeevi, J. Pachter, L. D. McCullough, L. Wolfson a G. A. Kuchel, „The blood–brain barrier: geriatric relevance of a critical brain–body interface," *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 58, %1. vyd.9, pp. 1749-1757, 2010.
- [111] Barry J. Cusack, "Pharmacokinetics in older persons," *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, ISSN 1543-5946,, pp. 274-302, 2004.

- [112] U. Klotz, „The elderly—a challenge for appropriate drug treatment,“ *European journal of clinical pharmacology*, zv. 64, %1. vyd.3, pp. 225-226, 2008.
- [113] U. G. A. S. G. Klotz, G. R. Avant, A. Hoyumpa, S. Schenker a G. R. Wilkinson, „The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man,“ *The Journal of clinical investigation*, zv. 55, %1. vyd.2, pp. 347-359, 1975.
- [114] J. R. Mort a R. R. Aparasu, „Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly,“ *Archives of Internal Medicine*, zv. 160, %1. vyd.18, pp. 2825-2831, 2000.
- [115] C. Salzman, R. I. Shader, D. J. Greenblatt a J. S. Harmatz, „Long v short half-life benzodiazepines in the elderly: kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam,“ *Archives of general psychiatry*, zv. 40, %1. vyd.3, pp. 293-297, 1983.
- [116] R. R. Wadhwa a M. Cascella, „Steady state concentration,“ StatPearls Publishing, Január 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553132/>. [Cit. 20 Jún 2021].
- [117] B. J. Cusack, „Pharmacokinetics in older persons,“ *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, zv. 2, %1. vyd.4, pp. 274-302, 2004.
- [118] B. F. A. v. H. P. e. a. Power, “Pharmacokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults,“ *Clin Pharmacokinet* 34, , pp. 25-66, January 1998, Published 2012, September.
- [119] O. Dinama, A. M. Warren a J. Kulkarni, „The role of pharmacogenomic testing in psychiatry: Real world examples,“ *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, zv. 48, %1. vyd.8, pp. 778-778, 2014.
- [120] V. Wauthier, R. K. Verbeeck a P. Buc Calderon, „The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly,“ *Current medicinal chemistry*, zv. 14, %1. vyd.7, pp. 745-757, 2007.
- [121] M. T. Kinirons a M. S. O'Mahony, „Drug metabolism and ageing,“ *British journal of clinical pharmacology*, zv. 57, %1. vyd.5, pp. 540-544, 2004.
- [122] R. Wennig, „Laboratory diagnosis of poisonings,“ rev. *Human Toxicology*, Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1996, pp. 25-236.
- [123] R. Jochemsen, K. L. Nandi, D. Corless, J. G. Wesselman a D. D. Breimer, „Pharmacokinetics of brotizolam in the elderly,“ *British journal of clinical*

*pharmacology*, zv. 16, %1. vyd.2, pp. 299-307, 1983.

- [124] S. F. Zhou, „Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4,“ *Current drug metabolism*, zv. 9, %1. vyd.4, pp. 310-322, 2008.
- [125] B. T. Zhu, „On the general mechanism of selective induction of cytochrome P450 enzymes by chemicals: some theoretical considerations,“ *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, zv. 6, %1. vyd.4, pp. 483-494, 2010.
- [126] J. H. Lin a A. Y. Lu, „Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications,“ *Clinical pharmacokinetics*, zv. 35, %1. vyd.5, pp. 361-390, 1998.
- [127] A. D. Rodrigues, *Drug-drug interactions*, Erlangen: CRC Press, 2019.
- [128] D. Fialová, J. Vlček, D. Pelíšková a E. Topinková, „Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost.,“ *Praktické lékařství*, zv. 2, %1. vyd.2, pp. 76-80, 2006.
- [129] R. M. Arendt, D. J. Greenblatt, D. C. Liebisch, M. D. Luu a S. M. Paul, „Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity,“ *Psychopharmacology*, zv. 93, %1. vyd.1, pp. 72-76, 1987.
- [130] R. D. Lindeman, „Overview: renal physiology and pathophysiology of aging,“ *American Journal of Kidney Diseases*, zv. 16, %1. vyd.4, pp. 275-282, 1990.
- [131] S. Silbernagl a A. Despopoulos, *Atlas fyziologie člověka*, Praha: Grada, 2006.
- [132] W. Mühlberg a D. Platt, „Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications,“ *Gerontology*, zv. 45, %1. vyd.5, pp. 243-253, 1999.
- [133] A. Dontas, S. Marketos a P. Papanayiotou, „Mechanisms of renal tubular defects in old age,“ *Postgraduate Medical Journal*, pp. 48:295-303, 1972.
- [134] S. Silbernagl a F. Lang, „Ledviny, hospodaření solemi a vodou,“ rev. *Atlas patofyziologie*, Praha, Grada, 2012, pp. 100-108, 112-124. 128-130.
- [135] A. Agravat, „Z'-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia,“ *Progress in Neurology and Psychiatry*, zv. 22, %1. vyd.2, pp. 26-29, 2018.
- [136] A. C. Elston, M. K. Bayliss a G. R. Park, „Effect of renal failure on drug metabolism by the liver,“ *BJA: British Journal of Anaesthesia*, zv. 71, %1. vyd.2, pp. 282-290,

1993.

- [137] D. J. Morgan a R. A. Smallwood, „Clinical significance of pharmacokinetic models of hepatic elimination,“ *Clinical pharmacokinetics*, zv. 18, %1. vyd.1, pp. 61-76, 1990.
- [138] J. M. Butler a E. J. Begg, „Free drug metabolic clearance in elderly people,“ *Clinical pharmacokinetics*, zv. 47, %1. vyd.5, pp. 297-321, 2008.
- [139] J. H. Lin a M. Yamazaki, „Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics,“ *Clinical pharmacokinetics*, zv. 42, %1. vyd.1, pp. 59-98, 2003.
- [140] M. F. Fromm, „Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans,“ *European journal of clinical investigation*, zv. 33, pp. 6-9, 2003.
- [141] M. F. Fromm, „P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs,“ *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, zv. 38, %1. vyd.2, pp. 69-74, 2000.
- [142] D. M. van Assema, M. Lubberink, R. Boellaard, R. C. Schuit, A. D. Windhorst, P. Scheltens a B. N. van Berckel, „P-glycoprotein function at the blood–brain barrier: effects of age and gender,“ *Molecular imaging and biology*, zv. 14, %1. vyd.6, pp. 771-776, 2012.
- [143] S. S. Brenner a U. Klotz, „P-glycoprotein function in the elderly,“ *European journal of clinical pharmacology*, zv. 60, %1. vyd.2, pp. 97-102, 2004.
- [144] S. A. Lima, A. Cordeiro-da-Silva, B. De Castro a P. Gameiro, „Benzodiazepine-mediated structural changes in the multidrug transporter P-glycoprotein: an intrinsic fluorescence quenching analysis,“ *Journal of Membrane Biology*, zv. 223, %1. vyd.3, pp. 117-125, 2008.
- [145] S. A. Lima, A. Cordeiro-da-Silva, B. de Castro a P. Gameiro, „Sensitivity of P-glycoprotein tryptophan residues to benzodiazepines and ATP interaction,“ *Biophysical chemistry*, zv. 125, %1. vyd.1, pp. 143-150, 2007.
- [146] S. A. Lima, J. Tavares, P. Gameiro, B. de Castro a A. Cordeiro-da-Silva, „Flurazepam inhibits the P-glycoprotein transport function: an insight to revert multidrug-resistance phenotype,“ *European journal of pharmacology*, zv. 581, %1. vyd.1-2, pp. 30-36, 2008.
- [147] R. Peters, „Ageing and the brain,“ *Postgraduate medical journal*, zv. 82, %1. vyd.964, pp. 84-88, 2006.

- [148] R. Jiráková a I. Holmerová, „Paměť a další psychické poruchy,“ rev. *Dementia a jiné poruchy paměti*, Praha, Grada Publishing as, 2009, pp. 13-14.
- [149] J. Gallacher, P. Elwood, J. Pickering, A. Bayer, M. Fish a Y. Ben-Shlomo, „Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS),“ *J Epidemiol Community Health*, zv. 66, %1. vyd.10, pp. 869-873, 2012.
- [150] Y. Zhang, X. H. Zhou, D. H. Meranus, L. Wang a W. A. Kukull, „Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition,“ *Alzheimer disease and associated disorders*, zv. 30, %1. vyd.2, p. 113, 2016.
- [151] C. S. Wu, S. C. Wang, I. S. Chang a K. M. Lin, „The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data,“ *The American journal of geriatric psychiatry*, zv. 17, %1. vyd.7, pp. 614-620, 2009.
- [152] C. S. Wu, T. T. Ting, S. C. Wang, I. S. Chang a K. M. Lin, „Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk,“ *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, zv. 19, %1. vyd.2, pp. 151-159, 2011.
- [153] F. M. Gunning-Dixon a N. Raz, „Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study,“ *Neuropsychologia*, zv. 41, %1. vyd.14, pp. 1929-1941, 2003.
- [154] H. P. E. K. F. A. S. Gunbey, H. T. Bulut, M. Karaoglanoglu a H. Arslan, „The limbic degradation of aging brain: a quantitative analysis with diffusion tensor imaging,“ *The Scientific World Journal*, zv. 2014, 2014.
- [155] M. Tullberg, E. Fletcher, C. DeCarli, D. Mungas, B. R. Reed, D. J. Harvey a W. J. Jagust, „White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location,“ *Neurology*, zv. 63, %1. vyd.2, pp. 246-253, 2004.
- [156] S. Artero, H. Tiemeier, N. D. Prins, R. Sabatier, M. M. B. Breteler a K. Ritchie, „Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter lesions in the elderly,“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, zv. 75, %1. vyd.9, pp. 1304-1308, 2004.
- [157] K. I. Erickson, R. S. Prakash, M. W. Voss, L. Chaddock, S. Heo, M. McLaren a A. F. Kramer, „Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume,“ *Journal of Neuroscience*, zv. 30, %1. vyd.15, pp. 5368-5375,



2010.

- [158] A. Paganini-Hill a V. W. Henderson, „Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women,“ *American journal of epidemiology*, zv. 140, %1. vyd.3, pp. 256-261, 1994.
- [159] M. H. Beers, J. G. Ouslander, I. Rollinger, D. B. Reuben, J. Brooks a J. C. Beck, „Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents,“ *Archives of internal medicine*, zv. 151, %1. vyd.9, pp. 1825-1832, 1991.
- [160] N. C. Dalkey, „The Delphi method: An experimental study of group opinion,“ RAND CORP SANTA MONICA CALIF, Santa Monica, 1969.
- [161] M. H. Beers, „Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update.,“ *Archives of internal medicine*, zv. 157, %1. vyd.14, pp. 1531-1536, 1997.
- [162] C. M. Campanelli, „American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 60, %1. vyd.4, p. 616, 2012.
- [163] D. M. Fick, J. W. Cooper, W. E. Wade, J. L. Waller, J. R. Maclean a M. H. Beers, „Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts,“ *Archives of internal medicine*, zv. 163, %1. vyd.22, pp. 2716-2724, 2003.
- [164] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2015 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL, et al., „American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 63, %1. vyd.11, pp. 2227-2246, 2015.
- [165] D. O'Mahony, „STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress,“ *Expert review of clinical pharmacology*, zv. 13, %1. vyd.1, pp. 15-22, 2020.
- [166] P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne, J. Kennedy a D. O Mahony, „STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation,“ *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, zv. 2, %1. vyd.72, p. 46, 2008.
- [167] D. O'Mahony, A. Gudmundsson, R. L. Soiza, M. Petrovic, A. Jose Cruz-Jentoft, A.

- Cherubini, ... a J. Eustace, „Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR\* randomized controlled clinical trial,“ *Age and Ageing*, zv. 49, %1. vyd.4, pp. 605-614, 2020.
- [168] D. O'Mahony, P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne, H. Hamilton, P. Barry, ... a J. Kennedy, „STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age,“ *European Geriatric Medicine*, zv. 1, %1. vyd.1, pp. 45-51, 2010.
- [169] A. Renom-Guiteras, G. Meyer a P. A. & Thürmann, „The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries,“ *European journal of clinical pharmacology*, zv. 71, %1. vyd.7, pp. 861-875, 2015.
- [170] P. J. McLeod, A. R. Huang, R. M. Tamblyn a D. C. Gayton, „Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel,“ *Cmaj*, zv. 156, %1. vyd.3, pp. 385-391, 1997.
- [171] M. L. Laroche, J. P. Charmes a L. Merle, „Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list,“ *European journal of clinical pharmacology*, zv. 63, %1. vyd.8, pp. 725-731, 2007.
- [172] Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society, „Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons,“ *Journal of the American Geriatrics Society*, zv. 59, %1. vyd.1, pp. 148-157, 2011.
- [173] Český statistický úrad, „Veková štruktúra,“ 31 December 2020. [Online]. Available: <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/index.html>. [Cit. 30 Október 2021].
- [174] L. de la Fuente, „Importancia del desarrollo de servicios para la farmacia,“ *Farmacia Profesional*, zv. 31, %1. vyd.6, pp. 11-14, 2017.
- [175] J. D. A. O. de Zárate, S. S. de Buruaga a J. A. N. Babarro, „Sistemas personalizados de dosificación: funcionamiento,“ *Farmacia profesional*, zv. 22, %1. vyd.1, pp. 36-40, 2008.
- [176] K. Morgan, H. Dallosso, S. Ebrahim, T. O. M. Arie a P. H. Fentem, „Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home,“ *Br Med J (Clin Res Ed)*, zv. 296, %1. vyd.6622, pp. 601-602, 1988.

- [177] M. Olfson, M. King a M. Schoenbaum, „Benzodiazepine use in the United States,“ *JAMA psychiatry*, zv. 72, %1. vyd.2, pp. 136-142, 2015.
- [178] A. Lukačšínová, D. Fialová, N. M. Peel, R. E. Hubbard, J. Brkic, G. Onder a R. Bernabei, „The prevalence and prescribing patterns of benzodiazepines and Z-drugs in older nursing home residents in different European countries and Israel: retrospective results from the EU SHELTER study,“ *BMC geriatrics*, zv. 21, %1. vyd.1, pp. 1-16, 2021.
- [179] C. Zou, S. Chen, J. Shen, X. Zheng, L. Wang, L. Guan a Y. Yang, „Prevalence and associated factors of depressive symptoms among elderly inpatients of a Chinese tertiary hospital,“ *Clinical interventions in aging*, zv. 13, p. 1755, 2018.
- [180] S. Holt, S. Schmiedl a P. A. Thürmann, „Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list,“ *Deutsches Ärzteblatt International*, zv. 107, %1. vyd.31-32, p. 543, 2010.
- [181] A. Rossat, B. Fantino, B. Bongue, A. Colvez, C. Nitenberg, C. Annweiler a O. Beauchet, „Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study,“ *The journal of nutrition, health & aging*, zv. 15, %1. vyd.1, pp. 72-77, 2011.
- [182] Institute for Safe Medication Practices, „ISMP list of high-alert medications in acute care settings,“ 2014.

## Priloha č 1.

### **Comparisons of the rationality of selection of BZDs prescribed to community-residing seniors in Spain and the Czech Republic: results from the INOMED and the EUROAGEISM H2020 projects**

Adriana Magátová (1), Pilar Modamio (2), Jovana Brkič (1), Joaquim Braun-Vives (2), Eduardo L. Mariño (2), Anna Lukačšínová (1), Jindra Reissigová (3), Daniela Fialová (1,4)

(1) Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

(2) Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

(3) Department of Statistical Modeling, Institute of Computer Science of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

(4) Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

**Is this work original?:** Yes

**Please specify your abstract type:** Research abstract

**Background and Objective:** Benzodiazepines are a group of medications frequently prescribed for the treatment of anxiety, panic disorders, insomnia and co-treatment of depression. Due to age-related changes, risks of adverse drug events are substantially higher in older patients. Appropriate selection, dosing and length of therapy in geriatric patients should be regularly checked. The aim of our descriptive study was to identify and compare in pilot analyses the prevalence of use and selection of active substances by physicians when prescribing BZDs to community-residing older patients in Spain and the Czech Republic.

**Setting and Method:** Data of 260 Spanish and 450 Czech seniors 65+ were prospectively assessed in the EuroAgeismH2020 project in 2019 with the use of study protocols. Spanish sample consisted of patients assessed in 3 community pharmacies in Barcelona and Czech seniors were assessed in community pharmacies in 3 regionally different cities. For pilot description of major sample characteristics and BZD drug use, descriptive statistics were applied using R-software (version 4.0.3). Differences between study samples were set up at the probability level  $p < 0.05$

**Main outcome measures:** Prevalence of use of benzodiazepines in Spain and the Czech Republic, comparison of prescription patterns (particularly geriatric BZD drug selection) using Beers 2019 criteria. This abstract presents pilot descriptive findings.

**Results:** In both study samples, there was comparable proportion of women, 64.6% and 62.4% in Spain and the Czech Republic, respectively ( $p=0.563$ ). Mean age of the studied populations was 76.6 and 71.7 years ( $p<0.001$ ). Polypharmacotherapy was detected in 41.2% in Spain and 24.9% in the Czech Republic ( $p<0.001$ ). Excessive polypharmacotherapy was found in 13.1% and in 3.8% ( $p<0.001$ ). In Spanish sample, 36.2% of seniors used at least 1 BZDs which was significantly higher prevalence than in the Czech Republic (4.9%,  $p<0.001$ ). Among top 3 most frequently prescribed BZDs were documented 1/ in Spain: lorazepam in 16.5% of patients, lormetazepam in 6.5%, alprazolam in 4.6% of patients; 2/in the Czech Republic: zolpidem in 2.4% of patients, alprazolam in 1.1% and bromazepam in 0.7%. The statistically significant differences ( $<0.05$ ) were found particularly in prescription of lorazepam, lormetazepam and diazepam.

**Conclusion:** Our pilot descriptive findings confirmed significant differences in BZD drug use among samples of seniors in Spain and the Czech republic (both in the extend of use and selection of active substances from BZD drug class). As the intension of new geriatric guidelines is to reduce excessive and inappropriate use of BZDs in older patients (particularly appropriately select safer active substances, geriatric dose, indication and length of drug therapy), there is a need for detail implicit evaluation of appropriateness of BZD prescribing particularly in community-residing Spanish older adults.

**Grants:** InoMed project (reg. No: CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, 2019-2022), EUROAGEISM H2020-MCSF-ITN764632 project, PROGRESS Q42, Faculty of Pharmacy, Charles University (KSKF-2 Assoc. Prof. Fialová) and SVV 260417

**Disclosure of Interest:** None Declared

# Comparisons of the rationality of selection of BZDs prescribed to community-residing seniors in Spain and the Czech Republic: Results from the INOMED and the EUROAGEISM H2020 projects

Adriana Magátová (1), Pilar Modamio (2), Jovana Brkić (1), Joaquim Braun-Vives (2), Eduardo L. Mariño (2), Anna Lukačšínová (1), Jindra Reissigová (3), Daniela Fialová (1,4)

(1) Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

(2) Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

(3) Department of Statistical Modeling, Institute of Computer Science of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

(4) Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

**Background and Objective:** Benzodiazepines (BZDs) are medications frequently prescribed for the treatment of anxiety, panic disorders, in the co-treatment of depression and in the treatment of insomnia. Due to age-related changes, risks of their adverse drug events are substantially higher in older patients and appropriate selection, dosing and length of drug therapy in geriatric patients should be regularly checked. The aim of our cross-sectional pilot study was to identify and compare the prevalence of use and selection of active substances among BZDs by physicians when prescribing these medications to community-residing older patients in Spain (SP) and the Czech Republic (CZ).

**Setting and Method:** 260 Spanish and 450 Czech community-residing seniors 65+ were prospectively assessed by research staff in the EuroAgeism H2020 project in 2019 with the use of study protocols (including comprehensive geriatric assessment). Spanish sample consisted of patients assessed in 3 community pharmacies in Barcelona and Czech seniors were assessed in community pharmacies in three regionally different cities. For pilot description of major sample characteristics and the prevalence of BZD drug use, descriptive statistics were applied using R-software (version 4.0.3). Differences between study samples were set up at the probability level  $p < 0.001$ .

**Results:** There was comparable proportion of women, 64.6% and 62.4% in SP and CZ sample, respectively ( $p=0.563$ ). Mean age of the studied populations was 76.6 and 71.7 years ( $p < 0.001$ ). Polypharmacotherapy (5+ meds) was detected in 41.2% and 24.9 % seniors in SP and CZ, respectively ( $p < 0.001$ ). Excessive polypharmacotherapy (10+ meds) was found in 13.1% (SP) and in 3.8% (CZ) of seniors ( $p < 0.001$ ). In SP sample, 36.2 % of older patients used at least 1 BZDs which was significantly higher prevalence than in the CZ (4.9%,  $p < 0.001$ ). Among top 3 most frequently prescribed BZDs were documented 1/ in SP: lorazepam (16.5%), lormetazepam (6.5%) and alprazolam (4.6%) and 2/in CZ: alprazolam (1.1%), bromazepam (0.7%) and oxazepam (0.4%). The statistically significant differences ( $< 0.001$ ) were found particularly in prescription of lorazepam, lormetazepam and diazepam.

**Conclusion:** Our pilot descriptive findings confirmed significant differences in BZD drug use among samples of seniors assessed in SP and the CZ (both in the extend of use and selection of active substances from BZD drug class). As the intension of new geriatric guidelines is to reduce excessive and inappropriate use of BZDs in older patients (particularly appropriately select safer active substances, geriatric dose, indication and length of drug therapy), problems of potentially inappropriate prescribing of BZDs should be more thoroughly studied particularly in Spain. There is a need for detail implicit evaluation of appropriateness of BZD prescribing particularly in community-residing Spanish older adults.

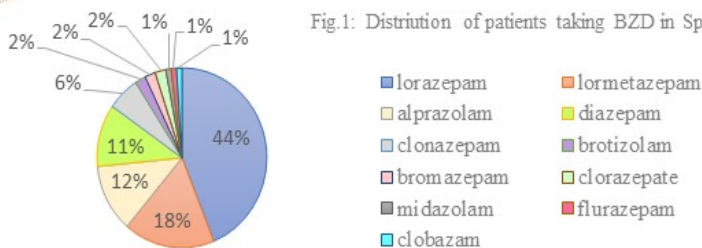
Table 1. Sociodemographic characteristics of older patients in CZ and SP

	CZ (%)	SP (%)	p-value
<b>Age</b>			
65-74 years	73.3	42.3	<0.001
75-84 years	21.3	38.8	
85-89 years	4.70	17.3	
90-94 years	0.2	1.5	
95 years	0.4	0	
<b>Sex</b>			
Female	62.4	64.6	0.563
Male	37.6	35.4	
<b>Polymorbidity</b>			
0 chronic diseases	7.3	0.8	<0,001
1-3 chronic diseases	53.8	33.1	
4+ chronic diseases	24.90	23.5	
6+ chronic diseases	14	42.7	
<b>Prevalence of diagnosis</b>			
Insomnia	17.60	50.40	<0,001
Depression	7.30	19.20	<0,001
Anxiety	5.10	18.80	<0,001
Panic disorder	0.20	2.7	0.005
Other psychiatric disorders	0.70	2.3	0.081

Table 2. Patients taking BZD and others sedatives

	CZ (%)	SP (%)	p-value
No. of patients taking only 1 BZD	1.6	21.9	<0,001
No. of patients only 2 BZD	0	1.2	0,049
No. Of patients taking 3 and more BZD	0	0	
No. of patients taking 1 BZD with other sedative	0.2	10	<0,001
No. of patients taking BZD with 2 others sedatives	0.7	1.5	0.267
No. of patients taking BZD with 3 and more others sedatives	0	0.8	0.134

Fig.1: Distribution of patients taking BZD in Spain



Distribution of patients taking BZD in CZ

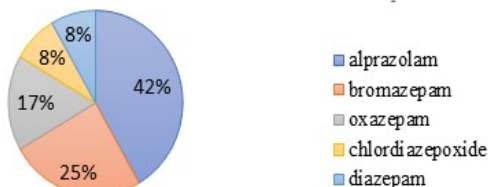


Table 3. Pharmacotherapy and polypharmacotherapy

Pharmacotherapy	CZ (%)	SP (%)	p-value
0 medicines	6.70	0	<0,001
1-4 medicines	64.7	45.8	
5-9 medicines	24.90	41.2	
10+ medicines	3.80	13.10	

## References:

- Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2011;61(590):e573-578. doi:10.3399/bjgp11X593857
- Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *AM J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014;29(7):565-74. doi: 10.1177/1533317514524813.
- Luijendijk HJ, Tiemeier H, Hofan A, Heeringa J, Stricker BHCh. Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: A longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):593-599. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03060.x.

**Grant:** 1/ the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764832  
 2/ InoMed project NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0/01/0046 Pre-application research into innovative medicines and medical technologies (InoMed) that is co-funded by the European Union  
 3/Works of the Scientific group "Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged" (Char Assoc. Prof. D. Fialová) were financially supported also by the Scientific Program Progress Q42-KSKF2, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, SVV program 280/561, START project No START.MED.083, CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/0/01/69.35) and ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 985341

## Priloha č. 2

Národní študentská vědecká konference- národní a nadnárodní XIX. kolo

### RATIONALITY OF BZD USE IN PHARMACY PRACTICE IN SPAIN AND IN DIFFERENT SETTINGS OF CARE IN THE CZECH REPUBLIC: RESULTS FROM THE INOMED AND THE EUROAGEISM H2020 PROJECTS

MAGÁTOVÁ, A.,<sup>1</sup> MODAMIO, P.,<sup>2</sup> BRKIĆ, J.,<sup>1</sup> BRAUN-VIVES, J.,<sup>2</sup> MARIÑO, E.L.,<sup>2</sup> LUKAČIŠINOVÁ, A.,<sup>1</sup> REISSIGOVÁ, J.,<sup>3</sup> FIALOVÁ, D.,<sup>1,4</sup>

(<sup>1</sup>) Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

(<sup>2</sup>) Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

(<sup>3</sup>) Department of Statistical Modeling, Institute of Computer Science of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

(<sup>4</sup>) Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic

e-mail: magatova@faf.cuni.cz

The aim of the study was to compare the prescription of BZDs in Spanish (SP) and Czech (CZ) sample of older adults. Data of 260 SP community-residing seniors 65+ and of 1602 CZ seniors 65+ were prospectively collected in the EuroAgeism H2020 project in 2018-2019 (by Comprehensive Geriatric Assessment) and analyzed using descriptive statistics (R-software, version 4.0.3). In SP and CZ (community pharmacy samples), there were 62,4 % and 64,6 % of women and the mean age of participants was 71.74 +/- 6.25 SD and 76.61 +/- 7.15 SD, respectively. Polypharmacy and excessive polypharmacy were documented in 24,9 % and 3,8 % (p<0,001) (CZ) and in 41,2 % and 13,1 % (p<0,001) (SP) of older adults. 35.4% of seniors used at least 1 BZDs in SP compared to 2.4% (in CZ (p<0.001). Top 3 most frequently prescribed BZDs were (in SP): lorazepam (16.5%),

lormetazepam (6.5%) and alprazolam (4.6%); (in CZ): alprazolam (1.1%), bromazepam (0.7%) and oxazepam (0,4%). In Spain was found to be extensively high prevalence of BZDs in older adults (35,4%,  $p<0,001$ ), with expected potential negative consequences, in comparison with community pharmacy practice in CZ (2,4%), acute care (18,0%,  $p<0,001$ ) and ambulatory care (16,7%,  $p<0,001$ ).

*Grants: InoMed project (reg. No: CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, 2019-2022), the EUROAGEISM H2020-MCSF-ITN764632, PROGRESS Q42, Faculty of Pharmacy, Charles University (KSKF-2 Assoc. Prof. Fialová), SVV 260551, START No CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/0016935 and Horizon 2020 EU project I-CARE4OLD ID 965341.*



## **Priloha č. 3**

**3rd EuroAgeism Training School “Perspectives of ageing in Europe and other countries and future ways to combat ageism” (May 3-6, 2021)**

**Abstract no. 30: The rationality of prescribing of benzodiazepines in seniors in different care settings participating in SHELTER and the EuroAgeism H2020 projects**

### **Authors:**

Anna Lukačšínová<sup>1</sup>, Adriana Magátová<sup>1</sup>, Pilar Modamio<sup>2</sup>, Jovana Brkić<sup>1</sup>, Joaquim Braun-Vives<sup>2</sup>, Eduardo L. Mariño<sup>2</sup>, Jindra Reissigová<sup>3</sup>, Daniela Fialová<sup>1,4</sup>

### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

<sup>2</sup>Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Statistical Modelling, Institute of Computer Science of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

<sup>4</sup>Department of Geriatrics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

### **Abstract**

#### **Background:**

To prevent and reduce the burden of drug-related complications caused by benzodiazepines (BZDs) and Z-drugs, the knowledge of their prevalence and patterns of use in vulnerable older population is essential. We present overview of country-specific prevalence, prescribing patterns, and risk factors of BZD/Z-drug use across health care settings.

#### **Methods:**

Cross-sectional data of 4,156 patients from the SHELTER project (2009-2014) were retrospectively analysed. Residents aged 65+ in 57 nursing homes in 7 European countries and Israel were assessed by the InterRAI LTCF instrument. Within the EuroAgeism H2020 project (2019-2020), the data of 260 Spanish (SP) community-residing seniors 65+ and 1,602 Czech (CZ) seniors 65+ from acute, ambulatory and community pharmacy practices were assessed using EuroAgeism H2020 protocols. Descriptive statistics and multiple logistic regression models were used to describe the country-specific prevalence and risk factors of BZD/Z-drug use.

**Results:**

In the SHELTER study, the mean age was  $83.4 \pm 9.4$ y, 73.0% were female and 27.7% used BZDs/Z-drugs. The prevalence of BZD/Z-drug use differed significantly across countries, ranging from 44.1% in Israel to 14.5% in Germany. The most frequently prescribed were zopiclone (17.8%), lorazepam (17.1%) and oxazepam (16.3%). Residing in Israel was significant factor associated with use of BZDs/Z-drugs (OR 6.7; 95%CI 4.8-9.2).

In the EuroAgeism, the mean age ranged from  $71.7 \pm 6.3$ y to  $82.8 \pm 8.5$ y, majority being women. Use of at least 1 BZD in SP was significantly higher compared to patients from CZ pharmacy practice (35.4% vs. 2.4%;  $p < 0.001$ , respectively). Three most frequently prescribed BZDs were in SP: lorazepam (16.5%), lormetazepam (6.5%), alprazolam (4.6%); in CZ: alprazolam (4.1%), oxazepam (3.6%), bromazepam (3.1%).

**Conclusions:**

Despite global warnings on risks associated with their use, BZDs/Z-drugs are still frequently used. The extent of their use in older population differs significantly across countries and care settings. Safer geriatric prescribing and regular medication check should be promoted.

## Priloha č. 4

### Abstract Submission for ESCP 2021 Symposium

*Community Pharmacy - Clinical education*

ESCP21SY-1175

**PRESCRIPTION OF SEDATIVES AND SEDATIVE BURDEN OF DRUG REGIMENS IN SENIORS IN SPAIN AND THE CZECH REPUBLIC: RESULTS FROM THE INOMED AND THE EUROAGEISM H2020 PROJECTS**

Adriana Magátová\*<sup>1</sup>, Adriana Slaná<sup>1</sup>, Daniela Fialová<sup>1,2</sup>, Jindra Reissigová<sup>1,3</sup>, Anna Lukačišinová<sup>1</sup>, Jovana Brkic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, <sup>2</sup>Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, <sup>3</sup>Department of Statistical Modelling, Academy of Science, Prague, Czech Republic

**Background and Objective:** The sedative potential of drugs is accentuated in older adults by pharmacodynamic and/or pharmacokinetic changes. Their use and sedative burden of drug regimen should be minimized. Higher response to sedative drugs may be stimulated by polypharmacotherapy, alcohol intake and/or some comorbidities. The aim of our pilot study was to identify and compare the prescription of sedative drugs in older adults in Spanish (SP) and Czech (CZ) samples participating in the EuroAgeism H2020 project.

**Method:** Data of 260 SP community-residing seniors 65+(community pharmacy practices – CPP) and of 1602 CZ seniors 65+ (3 settings of care: acute, ambulatory and CPP) were prospectively collected in the EuroAgeism H2020 project in regionally different study sites in 2018-2019 using Comprehensive Geriatric Assessment protocol and were analyzed with descriptive statistics (R-software, version 4.0.3).

**Main outcome measures:** Prevalence of the use of medication with various sedative potential in SP and CZ, comparison of sedative potential of prescribed sedative drug combinations (based on literature research on described sedative potential of drugs).

**Results:** In SP and CZ (CPP samples), there were 62.4% and 64.6% of women and the mean age of participants was 71.74 ±6.25 SD and 76.61 ±7.15 SD, respectively.

Polypharmacy and excessive polypharmacy were documented in 54.7% - 24.9% and 47.4% - 3.8% ( $p < 0.001$ ) in CZ sample (acute, ambulatory, CPP); in 41.2% and 13.1% ( $p < 0.001$ ) in CPP in SP. In the CZ sample we documented the highest prevalence of sedative drug use in acute care (56.5%), compared to ambulatory care (49.0%). In CPP, 47.3% of seniors used at least 1 sedative drug in SP compared to 11.1% in CZ ( $p < 0.001$ ). At least 2 sedative drugs combined were prescribed in 24.4%, 22.2%, 1.8% in acute, ambulatory care and CPP, respectively in CZ, and in 15% in SP. The combination of 3+ sedatives drugs used in CZ 7,8%, 8,2% and 0.7% in acute, ambulatory and pharmaceutical care respectively, in SP it was in 4.2%. The most frequent combinations of sedatives in drug regimens were: in SP- lorazepam and citalopram (9.4%, very strong sedative potential- 4.5), diazepam and citalopram (9.4%, sedative potential- 4); in CZ alprazolam and citalopram (5.0 %, sedative potential- 3.0), citalopram and bromazepam (3.30%, sedative potential- 4.5).

Conclusion: Our descriptive findings confirmed significant differences in sedatives drugs prescribed in monotherapy or combinations to seniors in SP and CZ, with more frequent higher burden by strong sedative potential of drug regimen in SP sample. It's desirable to reduce frequent sedative drug burden in CPP in SP and also in acute care in CZ where the sedative drug burden was confirmed to be the highest.

Grants: EuroAgeism Horizon 2020 MSCF-ITN-764632, Inomed NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, Progress Q42- Faculty of Pharmacy, Charles University, START/MED/093 CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/001693, SVV260 551 and I-CARE4OLD H2020 -965341

Disclosure of Interest: None Declared

## Príloha č. 5

Benzodiazepín	Hodnota sedatívnej aktivity
<b>Anxiolytiká</b>	
diazepam	3
chlórdiazepoxid	2
medazepam	3
oxazepam	2
kálium-klorazepát	3
lorazepam	3.5
adinazolam	2
bromazepam	1.5
klobazám	2
ketazolam	2
prazepam	1
alprazolam	2
halazepam	3
pinazepam	1
kamazepam	1
nordazepam	2
fludiazepam	2
etyl-loflazepát	1
etizolam	2
klotiazepam	1
kloxazolam	1.5
tofisopam	1
bentazepam	1
lorazepam- kombinácie	3
klonazepam	3

Benzodiazepín	Hodnota sedatívnej aktivity
<b>Hypnotiká a sedatíva</b>	
flurazepam	3
nitrazepam	4
flunitrazepam	4
estazolam	3
triazolam	4
lormetazepam	3
temazepam	3
midazolam	3
brotizolam	3.5
quazepam	3
loprazolam	4
doxefazepam	4
cinolazepam	3
remimazolam	4

## Zoznam zdrojov k Prílohe č. 5

1. Advisory Council on the Misuse of Drugs.
2. (2020). Novel benzodiazepines: a review of the evidence of use and harms of novel benzodiazepines - Drugs and Alcohol. HRB National Drugs Library. <https://www.drugsandalcohol.ie/31908/>
3. Ansseau, M., & von Frenckell, R. (1990). Controlled comparison of two anxiolytic benzodiazepines, cloxazolam and bromazepam. *Neuropsychobiology*, 24(1), 25-29.
4. Babbini, M., Torrielli, M. V., Strumia, E., Gaiardi, M., Bartoletti, M., & De Marchi, F. (1975). Sedative-hypnotic properties of a new benzodiazepine in comparison with flurazepam. Pharmacological and clinical findings. *Arzneimittel-forschung*, 25(8), 1294-1300.
5. Barclay, J. K., Hunter, K. M., & Jones, H. (1980). Diazepam and lorazepam compared as sedatives for outpatient third molar surgery. *British Journal of Oral Surgery*, 18(2), 141-149.
6. Barclay, J. K., Hunter, K. M., & Jones, H. (1980). Diazepam and lorazepam compared as sedatives for outpatient third molar surgery. *British Journal of Oral Surgery*, 18(2), 141-149.
7. Barnett, A., Iorio, L. C., & Ongini, E. (1982). The sedative-hypnotic properties of quazepam, a new hypnotic agent. *Arzneimittel-forschung*, 32(11), 1452-1456.
8. Barr, J., Zomorodi, K., Bertaccini, E. J., Shafer, S. L., & Geller, E. (2001). A double-blind, randomized comparison of iv lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 95(2), 286-298.
9. Bevilacqua, C., Probst, S., Soehngen, M., & Ender, J. (2015). The sedative effect of remimazolam in general anesthesia for cardiac surgery measured by Narcotrend. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 29, S50-S51.
10. Claeys, M. A., & Camu, F. (1986). Efficacy of lorazepam and lormetazepam as intravenous premedicants for anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 37(2), 113-120.
11. Dement, W. C. (1991). Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the Multiple Sleep Latency Test. *The Journal of clinical psychiatry*.
12. Erb, D. T., Sluga, M., Hampl, K. F., Ummenhofer, W., & Schneider, M. C. (1998). Preoperative anxiolysis with minimal sedation in elderly patients: bromazepam or clorazepate-dipotassium?. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 42(1), 97-101.
13. Fabre Jr, L. F., Harris, R. T., & Stubbs, D. F. (1976). Double-blind placebo-controlled efficacy study of ketazolam (U-28,774). *Journal of International Medical Research*, 4(1), 50-54.

14. Fann, W. E., Pitts, W. M., & Wheless, J. C. (1982). Pharmacology, efficacy, and adverse effects of halazepam, a new benzodiazepine. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2(2), 72-79.
15. Ferrillo, F., Balestra, V., Carta, F., Nuvoli, G., Pintus, C., & Rosadini, G. (1984). Comparison between the central effects of camazepam and temazepam. *Neuropsychobiology*, 11(1), 72-76.
16. File, S. E., & Pellow, S. (1985). The effects of triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the holeboard. *British Journal of Pharmacology*, 86(3), 729-735.
17. Fleishaker, J. C., & Wright, C. E. (1992). Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of immediate-release and sustained-release adinazolam mesylate tablets after single- and multiple-dose administration. *Pharmaceutical research*, 9(4), 457-463.
18. Franssen, C., Hans, P., Brichant, J. F., Noirot, D., & Lamy, M. (1993). Comparison between alprazolam and hydroxyzine for oral premedication. *Canadian journal of anaesthesia*, 40(1), 13-17.
19. Fukami, G., Hashimoto, T., Shirayama, Y., Hasegawa, T., Watanabe, H., Fujisaki, M., ... & Iyo, M. (2010). Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects. *Annals of general psychiatry*, 9(1), 1-7.
20. Gauthier, A. C., & Mattson, R. H. (2015). Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21(7), 543-548.
21. Ghiasi, N., Bhansali, R. K., & Marwaha, R. (2020). Lorazepam. StatPearls [Internet].
22. Gobbi, M., Barone, D., Mennini, T., & Garattini, S. (1987). Diazepam and desmethyldiazepam differ in their affinities and efficacies at 'central' and 'peripheral' benzodiazepine receptors. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 39(5), 388-391.
23. Goudra, B. G., & Singh, P. M. (2014). Remimazolam: the future of its sedative potential. *Saudi journal of anaesthesia*, 8(3), 388.
24. Greenblatt, D. J., Harmatz, J. S., Dorsey, C., & Shader, R. I. (1988). Comparative single-dose kinetics and dynamics of lorazepam, alprazolam, prazepam, and placebo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 44(3), 326-334.
25. Grundström, R., Holmberg, G., & Hansen, T. (1978). Degree of sedation obtained with various doses of diazepam and nitrazepam. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 43(1), 13-18.
26. Hendel, J., Elsass, P., Sørensen, K. H., Møller, I. W., Hvidberg, E. F., & Hansen, T. (1980). Anxiety and sedation during a stressful situation after single dose of diazepam versus N-desmethyldiazepam—a controlled trial. *Psychopharmacology*, 70(3), 303-305.

27. Hobi, V., Dubach, U. C., Skreta, M., Forgo, I., & Riggenbach, H. (1982). The subacute effect of bromazepam on psychomotor activity and subjective mood. *Journal of International Medical Research*, 10(3), 140-146.
28. Honorato, J., Rubio, A., Tristán, C., Otero, F. J., & Garrido, J. (1990). A pharmacovigilance study with bentazepam in a sample of 1046 psychiatric outpatients. *Revista de medicina de la Universidad de Navarra*, 34(2), 80-88.
29. Chalmers, P., & Horton, J. N. (1984). Oral bromazepam in premedication. A comparison with diazepam. *Anaesthesia*, 39(4), 370-372.
30. Chambon, J. P., Perio, A., Demarne, H., Hallot, A., Dantzer, R., Roncucci, R., & Biziere, K. (1985). Ethyl loflazepate: a prodrug from the benzodiazepine series designed to dissociate anxiolytic and sedative activities. *Arzneimittel-forschung*, 35(10), 1573-1577.
31. Chaytor, A. (2007). Chlordiazepoxide.
32. Chouinard, G., Young, S. N., & Annable, L. (1983). Antimanic effect of clonazepam. *Biological psychiatry*, 18(4), 451-466.
33. Janbroers, J. M. (1984). Pinazepam: review of pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Clinical therapeutics*, 6(4), 434-450.
34. Kanto, J., Kangas, L., & Leppänen, T. (1982). A comparative study of the clinical effects of oral flunitrazepam, medazepam, and placebo. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 20(9), 431-433.
35. Laub, M., Espersen, K., Ejlersen, E., & Krintel, J. J. (1992). Sublingual premedication with brotizolam. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 36(8), 764-766.
36. Martucci, N. I. C. O. L. A., Manna, V. I. N. C. E. N. Z. O., & Agnoli, A. L. E. S. S. A. N. D. R. O. (1987). A clinical and neurophysiological evaluation of clotiazepam, a new thienodiazepine derivative. *International clinical psychopharmacology*, 2(2), 121-128.
37. McClelland, G. R., & Sutton, J. A. (1985). Pilot investigation of the quantitative EEG and clinical effects of ketazolam and the novel antiemetic nonabine in normal subjects. *Psychopharmacology*, 85(3), 306-308.
38. National Center for Biotechnology Information. (2021). Fludiazepam. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fludiazepam>
39. O'BOYLE, C. A., Harris, D., & Barry, H. (1986). Sedation in outpatient oral surgery: comparison of temazepam by mouth and diazepam iv. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 58(4), 378-384.
40. Porta-Sales, J., Sterckx, S., Raus, K., & Mortier, F. (2013). Palliative sedation: clinical, pharmacological and practical aspects. *Continuous Sedation at the End of Life: Ethical, Clinical and Legal Perspectives*, 65-85.
41. SOLEN. *Psychiatria pre prax*. Bratislava: SOLEN. ISSN 1335-9584.



42. Rickels, K. A. R. L., Csanalosi, I. R. M. A., Greisman, P. A. U. L., Mirman, M. J., Morris, R. J., Weise, C. C., & Weiss, G. E. O. R. G. E. (1980). Ketazolam and diazepam in anxiety: a controlled study. *Journal of clinical pharmacology*, 20(10), 581-589.
43. SHIBUYA, T., FIELD, R., WATANABE, Y., Katsuhiko, S. A. T. O., & SALAFSKY, B. (1984). Structure-affinity relationships between several new benzodiazepine derivatives and 3H-diazepam receptor sites. *Japanese journal of pharmacology*, 34(4), 435-440.
44. Sjövall, S., Kanto, J., Kangas, L., & Pakkanen, A. (1982). Comparison of midazolam and flunitrazepam for night sedation: A randomised double-blind study. *Anaesthesia*, 37(9), 924-928.
45. Sneyd, J. R., & Rigby-Jones, A. E. (2020). Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Current Opinion in Anesthesiology*, 33(4), 506-511.
46. Swedish Health services. (2017). Recommended Moderate Sedation Drugs and Doses: Adult. Recommended Moderate Sedation Drugs and Doses: Adult. [https://www.swedish.org/~media/Images/Swedish/CM E1/OnlineCourses/AdultProcedural/APAddendum1swed\\_007177.pdf](https://www.swedish.org/~media/Images/Swedish/CM E1/OnlineCourses/AdultProcedural/APAddendum1swed_007177.pdf)
47. The Metabolomics Innovation Centre (TMIC). (2020). Human Metabolome Database: Showing metabocard for Fludiazepam (HMDB0015513). HMDB. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0015513>
48. Wildin, J. D., Pleuvry, B. J., Mawer, G. E., Onon, T., & Millington, L. (1990). Respiratory and sedative effects of clobazam and clonazepam in volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 29(2), 169-177.
49. World Health Organization. (2017). Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting. ETIZOLAM Critical Review Report. World Health Organization.
50. Zaman, H., Sampson, S. J., Beck, A. L., Sharma, T., Clay, F. J., Spyridi, S., ... & Gillies, D. (2017). Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).