

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



**STÁRNUTÍ POPULACE A VYBRANÉ ASPEKTY RIZIKOVÉ LÉKOVÉ PRESKRIPCE  
V SENIORSKÉM VĚKU (IV.)**

**AGEING OF THE POPULATION AND SELECTED ASPECTS OF RISKY DRUG  
PRESCRIBING IN SENIOR AGE (IV.)**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Vedoucí práce:** doc. PharmDr. Daniela Fialová, PhD.

**Vedoucí Katedry sociální a klinické farmacie:** doc. PharmDr. Josef Malý, PhD.

Hradec Králové, 2024

Eliška Hůlková

**Čestné prohlášení:**

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

V Hradci Králové dne 15. května 2024

Eliška Hůlková

**Poděkování:**

Ráda bych poděkovala paní doc. PharmDr. D. Fialové, PhD. a paní RNDr. J. Reissigové, PhD. za odborné vedení a veškerou pomoc během zpracování méj diplomové práce. Také bych ráda poděkovala své rodině a rodinným přátelům za neúnavnou podporu během mého studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

## Abstrakt

### Úvod

Benzodiazepiny (BZD) jsou jednou z nevíce diskutovaných skupin léčiv potenciálně nevhodných pro starší pacienty. Kvůli snížené funkci eliminačních orgánů a zvýšené citlivosti cílových receptorů jsou senioři zvláště zranitelní k jejich nežádoucím účinkům a jsou ve zvýšeném riziku vážných polékových komplikací, jako jsou pády, ortostatická hypotenze, synkopy, deprese, snížení kognitivních funkcí a léková závislost. Senioři v zařízeních dlouhodobé péče jsou ještě rizikovější vůči nežádoucím lékovým událostem kvůli svému horšímu zdravotnímu stavu, časté polymorbiditě, polyfarmakoterapii a zvýšené geriatrické křehkosti. Omezení preskripce BZD seniorům je součástí snah o racionální geriatrickou farmakoterapii a lepší zdravotní stav a kvalitu života starších pacientů.

### Metodika

Tato diplomová práce přináší aktuální výsledky týkající se používání BZD v českých léčebných dlouhodobě nemocných, získané z dat sesbíraných v letech 2022 až 2023 jako součást projektu START/MED/093 pod názvem „Racionální geriatrická farmakoterapie, léková pochybení a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé péči.“ Data byla sbírána ve třech lokalitách, a to v Hlavním městě Praha, Ústeckém kraji a Pardubickém kraji. Pro každého pacienta byl zaznamenán kompletní seznam užívaných léků včetně dávkování, lékové formy, délky terapie a bylo provedeno komplexní geriatrické vyšetření nemocných s pomocí nástroje interRAI LTCF. Studie se zúčastnilo celkem 225 pacientů. Analyzovali jsme celkovou prevalenci užívání BZD a vybrané potenciálně nevhodné postupy ve farmakoterapii v tomto vzorku.

### Výsledky

Průměrný věk pacientů v dlouhodobé péči byl 80,0 let a 66,7 % vzorku tvořily ženy. Celková prevalence užívání BZD byla 18,7 % (u souboru 225 pacientů). Konkrétně byl užíván alprazolam (19,0 %), bromazepam (14,3 %) a oxazepam (69,0 %). Doporučená denní geriatrická dávka nebyla u žádného pacienta překročena a doporučená jednotlivá geriatrická dávka byla překročena pouze u 1 pacienta. Kombinace BZD se sedativní medikací byla přítomna u 24 (57,1 %) uživatelů BZD. Psychotropní

hyperpolyfarmakoterapie, definovaná pro účely této studie jako užívání 4 a více psychotropních léčiv, byla nalezena u 10 (23,8 %) uživatelů BZD. Lékové interakce (střední nebo vysoké klinické závažnosti) se objevily v terapii pouze 2 (4,8 %) uživatelů BZD a BZD byly indikovány na nespavost u 4 (9,5 %) jejich uživatelů. BZD byly podávány déle jak 4 týdny u 16,7 % pacientů.

### **Závěr**

Námi zjištěná celková prevalence užívání BZD v českých léčebnách dlouhodobě nemocných byla velmi nízká a srovnatelná s českým výsledkem z evropské studie SHELTER (2009–2014). Absence užívání dlouhodobých BZD může být signálem adherence k doporučením z českých expertních kritérií v oblasti potenciálně nevhodné geriatrické preskripce z roku 2012. Nicméně vzhledem k současným geriatrickým doporučením, je třeba ještě zlepšit délku užití BZD, což mohou umožnit i nové klinické přístupy, jako je např. deprescripce BZD.

*Podpora: Tato studie byla podpořena granty START/MED/093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, I-CARE4OLD H2020–965341, Cooperatio programem (skupina KSKF1) Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy a SVV260 665.*

## **Abstract**

### **Introduction**

Benzodiazepines (BZDs) are among the most discussed groups of medications potentially inappropriate in older patients. Due to reduced function of elimination organs and increased sensitivity of target receptor sites, seniors are particularly vulnerable to their side effects and are at risk of serious medication-related complications, such as falls, orthostatic hypotension, syncopes, depression, cognitive impairment, and drug dependence. Seniors in long-term care facilities are especially sensitive to adverse drug outcomes due to their poorer health status, polymorbidity, polypharmacy and increased geriatric frailty. Restricting the prescription of BZDs in seniors is part of the effort towards rational geriatric pharmacotherapy and better health and quality of life in older patients.

### **Methods**

This thesis provides current results on the use of BZDs in Czech long-term care facilities, using data collected in 2022–2023 as part of the START/MED/093 project called "Rational Geriatric Pharmacotherapy, Medication Errors, and Availability of Clinical-Pharmaceutical Services in Long-Term Care." The data were collected in three different regions, namely in the Capital City of Prague, the Ústí nad Labem Region, and the Pardubice Region. For each patient, a complete list of medications, including dosing, drug forms and duration of drug therapy was documented, and their comprehensive geriatric assessment was conducted using the interRAI LTCF tool. A total of 225 patients participated in the study. The overall prevalence of BZD use in the sample and selected potentially inappropriate aspects of pharmacotherapy were analysed.

### **Results**

The mean age of NH residents was 80.0 years and 66.7 % of them were women. The overall prevalence of BZD use was 18.7 % in 225 patients. Specifically, alprazolam (19.0 %), bromazepam (14.3 %), and oxazepam (69.0 %) were the most often prescribed BZDs. The recommended daily geriatric dose was not exceeded in any patient and the recommended individual geriatric dose was exceeded in only 1 patient. The

combination of BZDs with sedative medications was present in 24 (57.1 %) BZD users. Psychotropic hyperpolypharmacy, defined for the purpose of this study as the use of 4 or more psychotropic medications, was found in 10 (23.8 %) of BZD users. Drug interactions (of moderate to severe clinical significance) occurred in the therapy of 2 (4.8%) BZD users and BZDs were indicated for the treatment of insomnia in 4 (9.5%) BZD users. Duration of therapy exceeding 4 weeks was confirmed in 16,7 % users.

### **Conclusions**

The current total prevalence of the use of BZDs in Czech NHs is very low and comparable with results from the Czech Republic in the European SHELTER study (2009–2014). The current absence of the use of long-acting BZDs indicates a better adherence to the recommendations in the Czech expert criteria on appropriateness of geriatric prescribing from 2012. Nevertheless, considering the global recommendation on appropriate use of BZDs in geriatric patients, it's beneficial to further restrict the duration of exposition of Czech seniors to long-term use of BZDs. New clinical strategies such as deprescribing methods may help to achieve these goals.

***Support:** This study was supported by grants START/MED/093, NETPHARM CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, I-CARE4OLD H2020 – 965341, Cooperatio (KSKF1 group) Faculty of Pharmacy, Charles University and SVV260 665.*

## Obsah

1	Úvod.....	12
2	Cíl práce .....	13
3	Teoretická část .....	14
3.1	Stárnutí populace a očekávané změny ve zdravotně-sociálních systémech... 14	
3.2	Prevalence užití benzodiazepinů u seniorů.....	19
3.3	Farmakologické vlastnosti benzodiazepinů.....	22
3.3.1	Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti BZD .....	22
3.3.2	Farmakokinetické vlastnosti BZD .....	25
3.3.3	Nežádoucí účinky a závislostní potenciál BZD.....	28
3.3.4	Klinické indikace a kontraindikace BZD .....	30
3.4	Použití benzodiazepinů v léčbě nejčastějších psychických onemocnění – úzkostných onemocnění a deprese .....	32
3.4.1	Užití BZD v léčbě úzkostných poruch .....	32
3.4.2	Užití BZD v léčbě deprese .....	35
3.5	Změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří .....	42
3.5.1	Změny cílových struktur a farmakodynamiky léčiv ve stáří .....	42
3.5.2	Změny farmakokinetiky léčiv ve stáří.....	48
3.5.3	Polyfarmakoterapie, polypragmazie a hyperpolyfarmakoterapie .....	50
3.5.4	Syndrom geriatrické křehkosti .....	53
3.5.5	Význam optimalizace farmakoterapie u seniorů .....	57
3.5.6	Strategie pro prevenci lékových problémů ve stáří .....	57
3.5.7	Geriatrická doporučení a depreskripce .....	60
3.6	Rizika benzodiazepinů u seniorů.....	63
3.6.1	BZD a rizika pádů.....	64
3.6.2	BZD a demence .....	67



3.6.3	BZD u delirií a poruch chování u demencí .....	69
3.6.4	Interakce lék-lék .....	70
3.7	Preventivní strategie pro bezpečné použití benzodiazepinů ve stáří .....	71
3.7.1	Volba, dávkování a délka podávání BZD v geriatrii .....	71
3.7.2	Vysazování benzodiazepinů a deprescribing.....	71
4	Praktická část .....	73
4.1	Metodika .....	73
4.2	Výsledky .....	76
4.2.1	Základní sociodemografické a funkční charakteristiky souboru .....	76
4.2.2	Zdravotní stav účastníků studie .....	80
4.2.3	Prevalence a racionalita předepisování BZD ve sledovaném souboru ...	84
5	Diskuse.....	89
5.1	Limity studie.....	94
6	Závěr .....	96
7	Literatura .....	97
8	Seznam tabulek a grafů .....	112
8.1	Tabulky .....	112
8.2	Grafy.....	112
9	Přílohy.....	113

## Seznam zkratk

ADL	Aktivity denního života, z angl. Activities of Daily Living
AGS	Americká geriatrická společnost
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
BZD	benzodiazepiny
CaDeN	z angl. Canadian Deprescribing Network
CGA	komplexní geriatrické hodnocení
CFS	Klinická škála křehkosti, z angl. Clinical Frailty Scale
CNS	centrální nervový systém
CPS	z angl. Cognitive Performance Scale
ČR	Česká republika
DRS	Depression Rating Scale
EKG	elektrokardiogram
GABA	kyselina gama-aminomáselná
HCl	kyselina chlorovodíková
HEB	hematoencefalická bariéra
HPF	hyperpolyfarmakoterapie
interRAI	z angl. International Residents' Assessment Instrument
LDN	léčebna dlouhodobě nemocných
LTCF	z angl. long-term care facility, léčebna dlouhodobě nemocných
OADR	z angl. Old Age Dependency Ratio
OSN	Organizace spojených národů
PAK	Pardubický kraj
PHA	Hlavní město Praha
PNP	Potenciálně nevhodná preskripce
POADR	z angl. Prospective Old Age Dependency Ratio
PSR	z angl. Potential Support Ratio
REM	z angl. Rapid Eye Movement
RIMA	Reverzní inhibitor monoaminoxidázy A

SHELTER	z angl. Services and Health in the Elderly in Long-Term Care
SNRI	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
START	z angl. Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment
STOPP	z angl. Screening Tool of Older Person's Prescription
TCA	tricyklická antidepressiva
ULK	Ústecký kraj
VAS	Visuální analogová škála
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 1 Úvod

Stárnutí populace je již velmi dobře popsanou a často diskutovanou demografickou změnou. Jedná se o důsledek společenských změn, souvisejících s rozvojem zdravotní a sociální péče a lepšími životními podmínkami v rozvinutých zemích světa. Podle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) již v roce 2020 převýšil počet osob nad 60 let počet dětí do 5 let, zejména vzhledem k významnému prodloužení délky dožití a stagnující nebo klesající porodnosti, a do roku 2050 se má podíl populace nad 60 let celosvětově téměř zdvojnásobit. (1) Dochází k významným změnám struktury populace, s vyšším zastoupením velmi starých seniorů ve věku 80 let a více, zejména v rozvinutých zemích, které si nutně vyžádají i změny společenské, ekonomické a změny v poskytování zdravotní péče. Výzkum v lékařských a zdravotnických vědách se kromě jiného stále více zaměřuje i na fyziologické změny stárnutí, jejich důsledky pro klinickou praxi, na terapeutickou hodnotu léčiv ve stáří a na možnosti, jak snížit lékovou zátěž a polékové komplikace v seniorském věku. Významná část výzkumu je věnována také studiu faktorů, které ovlivňují procesy stárnutí, a medicíně dlouhověkosti. Poznatky geriatrické a gerontologie je třeba s pokračujícím stárnutím populace stále více rozvíjet, pokud máme zajistit lidem vyšších věkových kategorií adekvátní a dostatečně vysokou kvalitu péče, dobré socioekonomické postavení a důstojný život. (2)

Podstatné je i zvyšování racionality geriatrické farmakoterapie a snižování rizik lékové preskripce ve stáří. Jelikož benzodiazepiny patří k lékovým skupinám, které jsou často diskutovány v odborné literatuře jako léky problematické ve stáří a chybně předepisované v populaci seniorů, zaměřila se tato diplomová práce v praktické části také na racionalitu předepisování benzodiazepinů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v ČR.

## 2 Cíl práce

Diplomová práce si kladla za cíl:

V Teoretické části

- popsat současné problémy související se stárnutím populace a související také s polymorbiditou, polyfarmakoterapií a neracionální lékovou preskripcí ve stáří, zejména u multimorbidních seniorů umístěných v dlouhodobé ošetrovatelské péči
- popsat současné znalosti o farmakologických a klinických vlastnostech BZD ve stáří, o jejich vhodných a nevhodných indikacích, vhodných dávkách těchto léčiv u seniorů, popsat lékové interakce a časté polékové komplikace BZD ve vyšším věku
- dokumentovat poznatky publikovaných studií o prevalenci užití BZD v dlouhodobé ošetrovatelské péči a seznámit čtenáře s existencí metod depreskripce BZD, které jsou již praktikovány v jiných zemích, např. v Kanadě

V Praktické části:

- zapojit se do sběru dat (prospektivního vyšetření seniorů) v projektu START/MED/093 pod názvem "Racionální geriatrická farmakoterapie, lékové chyby a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé péči" a realizovat sběr dat v jednom ze 3 regionálně odlišných zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče, zapojených do tohoto projektu v ČR
- stanovit prevalenci užití BZD v souboru pacientů ČR, volbu předepisovaných alternativ v rámci této lékové skupiny, překročení doporučených jednotlivých a denních dávek a analyzovat též nevhodné podávání BZD po dobu více jak 4 týdnů, nevhodné kombinace BZD s interagujícími sedativními léky, anticholinergními léky a psychotropní hyperpolyfarmakoterapií a podávání BZD v hypnotické indikaci
- srovnat získané výsledky s dosud prováděnými geriatrickými studiemi v prostředí dlouhodobé ošetrovatelské péče v různých zemích

### 3 Teoretická část

#### 3.1 Stárnutí populace a očekávané změny ve zdravotně-sociálních systémech

Stárnutí populace je v současnosti dobře známý a akceptovaný demografický trend. Souvisí jednak se stagnující porodností nebo dokonce poklesem porodnosti v mnoha rozvinutých zemích, ale zejména s úspěchy současného zdravotnictví a dobrým sociálním zabezpečením obyvatel (opět v rozvinutých zemích) a s významně prodlužující se délkou života. Tím roste procentuální zastoupení seniorů v populaci, nejrychleji v nejvyšších věkových kategoriích (ve věkové skupině 80 let a více). Jedná se o velký úspěch moderní vědy a zdravotní a sociální péče, který s sebou ale přináší významné populační, sociální a ekonomické změny, na něž se musí současná společnost postupně připravit. (2)

Podíl seniorů se zvyšuje na úkor ostatních věkových skupin a tato demografická změna probíhá ve stávajících desetiletích exponenciálním trendem. (2) Zpráva Organizace spojených národů (OSN) z roku 2019 uvádí, že za období 30 let před jejím vznikem vzrostlo procentuální zastoupení osob nad 65 let v populaci o 3 % (z 6 na 9 %). Projekce na dalších 30 let uváděly předpokládaný nárůst o 7 % (z 9 % na 16 %). Podle demografických odhadů bude v roce 2050 na světě žít 1,5 miliardy seniorů, což je dvojnásobný absolutní počet oproti dnešku. Počet seniorů starších 80 let přibývá rychleji, tj. očekává se, že do roku 2050 se stávající počet seniorů v této věkové kategorii (80+ let) ztrojnásobí, a to na více než 400 milionů osob celosvětově. (3) Ačkoliv stárnutí populace probíhá nejrychleji v rozvinutých zemích, tato demografická změna postupně postihuje i země rozvojové.

V České republice (ČR) podle nejaktuálnějších informací z roku 2021 žije téměř 2 200 000 seniorů nad 65 let, což představuje 20,6 % celkové populace. (4) I v naší zemi se očekává další nárůst zastoupení seniorů, odhadovaný v roce 2050 až na 30,2 %. (5) Predikce OSN z roku 2019 předpokládá v ČR nárůst seniorů na 28,9 % populace. (6)

Senioři nad 80 let v současnosti tvoří 4,3 % populace v ČR (4) a podle předpovědí OSN to bude v roce 2050 8,5 %. (6)

Stárnutí populace představuje problém zejména proto, že populace seniorů je v mnoha ohledech závislá na ekonomické činnosti osob v produktivním věku a vyžaduje častěji a v mnoha ohledech specifickou zdravotní a sociální péči. To ve výsledku platí jak v zemích, kde se o své starší příslušníky stará především rodina, tak v zemích, kde existuje celospolečensky financovaný systém zdravotní a sociální péče a kde je péče o seniory polymorbidní a vyžadující specificky geriatrickou péči přesunuta v některých případech do dlouhodobých ošetrovatelských zařízení.

Na dostatečné zajištění ekonomických nákladů státu a pro zajištění dobré kvality zdravotně-sociálních služeb pro seniory musí středněvěká populace vyprodukovat dostatek ekonomické síly. Pro vyjádření vlivu stárnutí populace na socioekonomické faktory se používají různé ukazatele, jako je např. OADR („Old Age Dependency Ratio“) nebo PSR („Potential Support Ratio“). PSR je definován jako počet osob v produktivním věku (15–64 let) na jednoho seniora (nad 65 let). V roce 2022 měl PSR v ČR hodnotu 3,9 a do roku 2050 by mohl klesnout až na 1,5. (7) Podle OSN nabýval PSR v ČR v roce 2020 hodnotu 3,2 a hodnota pro rok 2050 se odhaduje 2,0. Pro srovnání, ve světě byl tento index stanoven celkovým číslem 7,0 v roce 2020 a odhad pro rok 2050 činí 4,0. (6) V Japonsku, kde je zastoupení starší populace nejvyšší na světě, je PSR již v současnosti na hodnotě 2,1. (6)

Nicméně, tyto ukazatele nezohledňují fakt, že část lidí nad 65 let je stále v dobrém zdravotním stavu a může být ve společnosti velmi aktivní a stále výdělečně činná. To se snaží zohlednit tzv. prospektivní ukazatele (např. POADR – „Prospective Old Age Dependency Ratio“). V tomto ukazateli není závislá část populace definována pomocí kalendářního věku, ale dle předpokládané délky dožití (např. dalších 15 let). V porovnání s běžnými ukazateli se u prospektivních ukazatelů očekávají pouze mírné změny, z tohoto důvodu je aktivní zapojení seniorů do společenského dění a ekonomiky společnosti v budoucnu velmi důležité. (3) Tato informace by mohla vyvolat zdání, že by financování zdravotního a sociálního systému mohlo fungovat víceméně beze změny, to ale bude možné pouze tehdy, pokud se bude doba života ve zdraví, s alespoň částečně zachovanou průceschopností a soběstačností, prodlužovat úměrně naději dožití.

Konsenzus odborníků a tvůrců zdravotních politik je v současnosti takový, že pro zajištění budoucnosti stárnoucí společnosti je zapotřebí se zaměřit zejména na tzv. zdravé stárnutí („healthy ageing“).

Koncept zdravého (nebo také úspěšného stárnutí) byl do geriatricy zaveden v 60. letech minulého století. Dříve se považovalo za samozřejmé, že stárnutí s sebou přináší horšení fyzických a psychických funkcí, a tím i vyšší závislost ekonomickou a sociální. První koncepce „úspěšného stárnutí“ dokonce považovaly za úspěch to, když se stárnoucí člověk sám „rozumně stáhl do ústraní“. Až poté vznikly novější teorie, podle nichž je úspěšným stárnutím takové stárnutí, při němž si stárnoucí člověk zachová dostatečnou míru soběstačnosti, relativně dobré fyzické a psychické zdraví a je stále určitou mírou zapojen do aktivit, které jsou pro něj příjemné a prospěšné a přímo či nepřímo prospěšné také pro celou společnost. (8)

V 80. letech minulého století bylo současně vědecky potvrzeno, že stárnutí se dá (alespoň u laboratorních zvířat) modifikovat. Poprvé byly formulovány některé pro geriatricy zcela zásadní koncepty. Příznaky stárnutí jsou ve skutečnosti způsobené chorobami, pro které je stáří sice významným rizikovým faktorem, ale morbiditu či multimorbiditu nelze zcela ztotožňovat se stárnutím. Stárnutí probíhá individuálně a s věkem roste variabilita tělesné kondice v jednotlivých věkových skupinách, takže chronologický věk není vhodným ukazatelem zdravotního stavu seniora. Za úspěšné stárnutí začíná být považované takové stárnutí, při kterém člověk trpí co nejméně nebo dokonce žádnými nemocemi a zůstává v dobré fyzické a psychické kondici. (8) Postupně se ve většině zdravotnických systémů formuje zdravotní politika, která usiluje o celospolečenské potlačení rizikových faktorů nejen pro infekční a nádorová onemocnění, ale obecně i pro onemocnění pozdního věku. Zároveň část vědecké komunity prosazuje názor, že samotný proces stárnutí a náchylnost starých osob k chronickým chorobám je v klinické praxi pozitivně modifikovatelná. (9)

Ačkoliv v mnoha dílčích případech jsou preventivní programy velmi úspěšné, přesto stále většinu lidí na konci života čeká období prožité v chronické morbiditě. Od 90. let se koncepce zdravého stárnutí neupínají na nepřítomnost chorob, ale zdůrazňují schopnost adaptability a kompenzace změněných funkcí a odolnost vůči rizikovým faktorům a intervencím. Tyto schopnosti se týkají především vnitřního prostředí člověka, a to jak na



úrovni fyziologické, tak psychologické a posléze psychosociální. Velmi důležitá pro možnosti adaptace je i úroveň celospolečenská, např. v otázkách dostupnosti kompenzačních pomůcek a služeb, předcházení diskriminaci a vytváření příležitostí pro společenské a pracovní uplatnění starších lidí. K tomu se přidává také důraz na „well-being,“ celkovou spokojenost a kvalitu života. Zvláště to platí ve 21. století, kdy se v medicíně obecně upouští od soustředění se na nemoc a naopak se snažíme soustředit na potenciál člověka a možnosti dalšího rozvoje či udržení dobrého stavu. Úspěšné stárnutí je neustálý proces, kterým člověk prochází, nikoli stav, kterého je v jednom okamžiku dosaženo. (8)

Význam zdravého stárnutí je považován pro budoucnost lidstva za velmi podstatný, proto OSN a Světová zdravotnická organizace (WHO, z angl. „World Health Organization“) vyhlásily pro toto desetiletí „Dekádu zdravého stárnutí“ (2020–2030). V této iniciativě je zdravé stárnutí definováno jako schopnost člověka rozvinout a udržet si funkční kapacity, které umožní dostatečnou kvalitu života i ve vyšším věku. Do definice jsou zahrnuty i funkční kapacity prostředí (např. bezbariérové prostředí, dostupnost kontinuálního vzdělávání a moderních technologií pro seniory, shodná dostupnost podstatných zdravotně-sociálních intervencí bez limitů chronologického věku apod.) WHO současně zdůrazňuje důležitost sociálního a ekonomického zázemí pro budování těchto vnitřních a vnějších kapacit. Na jejich tvorbě se podílí všechna životní rozhodnutí člověka i společnosti a tyto vlivy se propojují a akumulují v čase. Není možné začínat se snahou nastavení a udržení dostatečného potenciálu až v bodě, kdy je člověk již starý anebo nemocný. (2) Pro úspěšné stárnutí je zásadní prevence, dodržování zásad zdravého životního stylu a včasného zachytu onemocnění, ale také budování sociálního zázemí a sítě vztahů. (7)

WHO také často zdůrazňuje, že je třeba řešit otázku diskriminace různých specifických skupin, aby všechny osoby měly rovný přístup k příležitostem, a to i k příležitosti zdravého stárnutí. Politické organizace se proto zabírají i specifickou situací žen ve stáří. Ženy se v rozvinutých zemích dožívají vyššího průměrného věku než muži, ale ne ve všech zemích mají rovné socio-ekonomické a pracovní příležitosti. Na své stáří, které trvá déle a v důsledku toho je také více zatíženo chronickými nemocemi, jsou ženy méně zaopatřeny než muži. Častěji se musí vypořádávat se smrtí svého životního

partnera, se kterým navíc ztrácejí významnou část své podpůrné sítě. To odpovídá za množství starých žen žijících ve špatných zdravotně-sociálních podmínkách. (2) Strategie WHO si proto klade za cíl, aby bylo v oblasti zdravého stárnutí dosaženo stejných příležitostí a možností pro všechny, a to i za cenu toho, že na osoby nacházející se v horší situaci bude vynaloženo více prostředků.

Současné zdravotně-sociální systémy se proto zaměřují jak na prevenci nemocí pokročilého věku, tak na jejich léčbu, s cílem zvýšit nebo alespoň zachovat dobrou kvalitu života, zachovat funkční schopnosti seniora a kompenzovat disabilitu. Velmi významnou součástí strategie WHO je i to, aby měli všichni senioři dobrý přístup ke zdravotní péči, a to jak primární, tak ke specializované a dlouhodobé péči, a aby byly redukovány přístupy ageismu, tj. diskriminace seniorů např. v dostupnosti některých intervencí nebo služeb pouze z důvodu vyššího chronologického věku. Stejně tak je nesmírně důležitý další biomedicínský výzkum stáří a s ním souvisejících jevů. (2)

Z tohoto důvodu má klíčový význam obor geriatry, odvětví medicíny věnované diagnostice a řešení specifických problémů souvisejících se stárnutím a stářím. Samotná geriatry je již jako obor dobře etablovaná, ale znalosti o zdraví, fyziologických a funkčních schopnostech seniorů i o specifických přístupech intervencí v geriatry (včetně farmakologických intervencí) jsou stále rozvíjeny a tyto poznatky se teprve optimalizují a pronikají do dalších oborů medicíny a farmacie, což nazýváme „geriatryzaci medicíny a farmacie“. Vznikají i nová, experimentální odvětví medicíny, která chtějí rozvíjet možnosti modifikace procesů stárnutí, např. v současnosti probíhají rozsáhlé klinické zkoušky s metforminem v oblasti prevence stárnutí. (9)

Geriatry jako obor věří, že prosazování geriatryckých specifík prevence a časnou prevencí geriatryckých rizik je možné prodloužit dobu života ve zdraví a zlepšit zdravotní a funkční stav seniorů. Optimalizací těchto postupů lze i významně snížit tlak na zdravotně-sociální systémy. (2) Pro geriatry je velmi cenná spolupráce s odborníky všech dalších odvětví, ale samozřejmě také s klinickými farmaceuty. Léčba chronických onemocnění obvykle bývá spojena s farmakoterapií a při současné zátěži mnoha onemocněními s polyfarmakoterapií. Polyfarmakoterapie (užití 5 a více léků) představuje zvýšené riziko nežádoucích účinků a nežádoucích polékových reakcí a událostí, jako lékových interakcí, lékových pochybení, nedostatečné adherence k léčbě, nový výskyt

polékových geriatrických syndromů apod. (10) Častým jevem ve stáří je užití i excesivní polyfarmakoterapie neboli hyperpolyfarmakoterapie, kdy pacient užívá 10 a více léků. (11) Během stárnutí dochází k fyziologickým, patologickým a farmakologickým změnám organismu, které zpravidla významně mění terapeutickou hodnotu léčiv. Navíc senioři nebyli dříve zařazováni do randomizovaných klinických studií, proto u mnoha terapeutických postupů chybí objektivní („evidence-based“) data o jejich bezpečnosti a účinnosti ve stáří. I tímto výrazně vzrůstá riziko iatrogeního (farmakogenního) poškození zdraví a narůstá význam spolupráce lékařů s klinickými farmaceuty v péči o geriatrické nemocné. Klinický farmaceut pomáhá geriatrickému týmu shromažďovat i potřebné léčivé informace o specifických intervencích, optimalizovat terapii pro individuální potřeby pacienta a zvyšuje bezpečnost terapie. (10)

Tato práce se zabývá změnou terapeutickou hodnotou jedné skupiny léků, a to konkrétně benzodiazepinů (BZD). Poukazuje na skutečnost, že i v případě benzodiazepinové léčby (pokud je nezbytně nutná) je možný vysoce individualizovaný přístup volby léčiva, dávkování, délky terapie a nastavení bezpečného lékového režimu při zohlednění dalších rizik a že je velmi podstatná i včasná edukace seniorů, v mnoha případech pomoc druhé osoby a aktivní snaha skutečně minimalizovat rizika léčby a riziko lékové závislosti.

### 3.2 Prevalence užití benzodiazepinů u seniorů

BZD jsou obvykle užívané jako anxiolytika nebo hypnotika, je s nimi ale spojená řada problémů, pro které je jejich užívání, a to zejména ve stáří, kontroverzní. I přesto jejich preskripce v mnoha zemích nadále stoupá. Mezi lety 2003 a 2015 se např. ve Spojených státech užití BZD zdvojnásobilo, a to z 3,8 % na 7,4 %. (12)

Senioři obvykle užívají BZD ve vyšší míře než obecná populace. Souvisí to především s vyšším výskytem psychiatrických diagnóz ve stáří. Senioři jsou však také náchylnější k nežádoucím účinkům těchto léčiv. Z tohoto důvodu jsou BZD dlouho uváděny na seznamech léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Již v prvním vydání tzv. Beersových kritérií (tedy od roku 1991) figurovaly dlouhodobě působící BZD v chronické léčbě jako potenciálně nevhodná léčiva ve stáří. (13) V některých studiích byla zjištěna prevalence

užívání BZD u seniorů až 55 %. (14) Díky snahám o racionální geriatrickou farmakoterapii je užití BZD ve stáří v některých zemích přísněji sledováno a v takovém případě je zaznamenáván spíše pokles prevalence jejich užití.

Studie z Kanady (od E. Gosselin a autorů) sledovala např. osoby starší 65 let využívající veřejné zdravotní pojištění v provincii Québec mezi lety 2000 až 2016. V roce 2000 užívalo BZD 34,8 % seniorů, přičemž prevalence lineárně klesala, až se v roce 2011 poprvé dostala pod hranici 30 % (konkrétně 29,5 %) a v roce 2016, kdy studie končila, užívalo BZD pouze 24,8 % seniorů. (15) Pro srovnání s ČR, podle odhadu „Zprávy o problematickém užívání psychoaktivních léků v ČR“ využívalo sedativa a hypnotika (kategorie zahrnující BZD i jiná hypnosedativa) v roce 2020 23,3 % českých seniorů. (16)

Pokles užití BZD ve stáří byl pozorován i ve Skandinávských zemích mezi lety 2004 a 2020. (17) Ve Spojených státech amerických tomu však takto není. Studie S. Termana a kol. (18), která sledovala dlouhodobé trendy preskripce BZD při analýze preskripčních dat sbíraných „Středisky pro kontrolu a prevenci nemocí“ zjistila, že prevalence BZD užívání BZD osobami nad 65 let mezi lety 2009 a 2017 vzrostla (a to z cca 5 % na 7,5 %). Mírný nárůst ve spotřebě BZD u seniorů prokázala také studie z Austrálie. (19) V roce 2011 užívalo BZD 6,2 % osob mezi 65 a 74 lety a 10,1 % osob nad 75 let. V roce 2018 to bylo 6,9 % a 11,9 %. Nicméně, všechny tyto 3 studie prokázaly, že lidé nad 65 let užívaly BZD častěji než lidé mladší. Např. v australské studii (19) byla mezi lidmi mladšími 64 let prevalence BZD 3 % v roce 2011 a 3,8 % v roce 2018.

V rámci jednotlivých zemí existují významné rozdíly jak mezi různými prostředními, tak mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními v užití těchto léčiv. Jelikož se praktická část této práce zabývá racionální předepisování/užití BZD u seniorů v léčebnách pro dlouhodobě nemocné (LDN), další část této kapitoly věnujeme spíše studiím popisujícím míru a racionální předepisování BZD u seniorů v dlouhodobé péči.

O prevalenci využití BZD v kanadských LDN máme data z provincie Ontario ze studie D. Hogana a kol. (20) V letech 2019–2020 BZD užívalo 8,7 % klientů nad 65 let. Je zde zřejmý pokles v prevalenci užití BZD ve srovnání se studií z let 2009–2010, která popsala prevalenci 20,2 % (z téže práce). Tyto výstupy mohou být významně ovlivněny tím, že CaDeN (Canadian Deprescribing Network) vytvořila velmi podrobná doporučení pro

klinické farmaceuty a farmaceuty k „deprescribingu“ BZD, tedy „snižování lékové zátěže“ u léčiv rizikových ve stáří a v první vlně se iniciativy zaměřily na snižování lékové zátěže u BZD ve stáří. (21)

Mezi Skandinávskými zeměmi existují v užívání BZD výrazné rozdíly. V Dánsku v letech 2015–2017 užívalo BZD 12,9 % seniorů v LDN. (22) Naproti tomu v Norsku, v podobném období 2011-2014, měly BZD v LDN prevalenci použití 52,8 %. (23)

Ve Spojených státech amerických v roce 2018 užívalo BZD 14,7 % pacientů LDN, a to podle dat ze systému Medicare prezentovaných ve studii Malagarise a kol. (24) Podle tohoto výzkumu došlo k mírnému poklesu v využití BZD, a to ze 16 % v roce 2013 (na 14,7 % v 2018).

Dále lze uvést výsledky studie ze Španělska. BZD tam byly v letech 2018–2020 předepsány u 39,1 % pacientů v LDN a podle této studie i ve Španělsku preskripce BZD ve stáří postupně klesá, ale velmi mírně. Mezi lety 2018 a 2021 poklesla o 2 %. (25) V italských LDN byla dokumentována prevalence BZD v roce 2018 dokonce 45,9 %. (26)

Pro další země v Evropě včetně ČR máme k dispozici údaje zejména ze studie SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-Term Care), která probíhala v letech 2009–2011, opět v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních. Prevalence užití byly hodnoceny v této studii pro BZD společně s dalšími agonisty BZD receptorů, tzv. Z-léky. Průměr užívání těchto léčiv ve všech zúčastněných zemích byl 27,7 %. Nejnižší preskripce byla dokumentována v Německu, a to 14,5 %, dále v Anglii (17,4 %) a v ČR, kde užívalo tato léčiva 20,2 % seniorů. Následovalo s vyššími prevalencemi Finsko (21,1 %), Itálie (24,1 %), Nizozemí (26,5 %) a Francie (44,0 %). K této studii prováděné zejména v evropských zemích se připojil také Izrael, ve kterém byla prevalence užívání agonistů BZD receptorů nejvyšší, a to 44,1 %. (27)

Srovnat vývoj užívání BZD v českých zařízeních ústavní péče je bohužel problém. České studie prováděné před evropskou studií SHELTER a po ní se věnovaly zejména sledováním seniorů v domácí péči. Ve studii ADHOC z let 2001–2002 byla ČR zúčastněnou zemí s nejvyšší prevalencí užití BZD v domácí péči (zejména dlouhodobě působící BZD, diazepam – prevalence 5,6 % oproti průměru ze všech zemí 3,1 % – a chlodiazepoxid – 3,3 % oproti průměru 0,6 %). (28) Ve studii EuroAgeism prováděné v letech 2019–2022 byla

prevalence užití BZD v ČR u seniorů navštěvujících lékárny a žijících v komunitě naopak druhá nejnižší (pouhých 2,6 %). (29) Nejedná se ale o srovnatelné populace s předchozími studiemi.

### 3.3 Farmakologické vlastnosti benzodiazepinů

Benzodiazepiny (BZD) jsou nejčastěji používány jako hypnosedativa a anxiolytika. Jejich inhibiční účinek na centrální nervový systém (CNS) je zprostředkován přes vazebné místo na GABA<sub>A</sub> receptoru. Některé BZD mají již v terapeutických dávkách vyjádřené i amnestické, antikonvulzivní a myorelaxační účinky. (30)

BZD se používají od 60. let 20. století a prvním BZD užívaným v klinické praxi byl chlordiazepoxid. V roce 1955 jej syntetizoval Leo Sternbach při práci pro farmaceutickou firmu Hoffman-La Roche. Až o dva roky později byl objeven jeho potenciál „trankvilizátoru“ jako zcela nového strukturního typu pro farmaka (od pojmu „trankvilizátor“ se od té doby upustilo). Chlordiazepoxid byl zaveden do praxe v roce 1960 pod obchodním názvem Librium. Již v roce 1963 jej následoval další zástupce, diazepam (s obchodním názvem Valium). BZD rychle vytlačily předtím užívané barbituráty díky lepšímu bezpečnostnímu profilu. V 80. letech byl však odhalen závislostní potenciál také u BZD a začalo se uvažovat o jejich náhradě. Jako alternativní hypnotika byly proto vyvinuty tzv. Z-léky. V některých klinických indikacích jsou ale BZD obtížně zastupitelné a stále ještě patří v některých klinických případech patří k oprávněně užívaným psychofarmakům. Diazepam (zejména v záchranných indikacích, jako je léčba akutního epileptického záchvatu, akutní panické ataky atd.) je také na seznamu nepostradatelných léčiv WHO. (30) (31) (32)

#### 3.3.1 Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti BZD

GABA čili kyselina gama-aminomáselná (zkratka je odvozena z angl. „gamma-aminobutyric acid“), je hlavním inhibičním neurotransmiterem centrálního nervového systému (CNS). Vyskytuje se až na třetině synapsí v CNS. GABA je v neuronech syntetizována z glutamátu, který naopak patří mezi nejvýznamnější excitační neurotransmitery. Tato

přeměna probíhá v jediném kroku, pomocí dekarboxylace. Poté se GABA skladuje v cytoplazmě. Po vylití do synaptické štěrbině je její účinek ukončen zpětným vstřebáváním do neuronů a také do neuroglií. Odbourávána je enzymem aminotransferázou. (33)

Obvykle se rozlišují dva typy GABA-erních receptorů, označované jako GABA<sub>A</sub> a GABA<sub>B</sub>. GABA<sub>A</sub> receptor je ionotropní. Tvoří jej pět transmembránových podjednotek, mezi nimiž se nachází kanál pro chloridové ionty. Po navázání GABA se kanál otevírá, dochází k influxu aniontů do neuronu a nastává rychlá hyperpolarizace membrány. Naopak GABA<sub>B</sub> receptor je metabotropní, spojený s G-proteinem. Jím vyvolaná hyperpolarizace a inhibice neuronů nastává pomaleji a přetrvává déle. (34) GABA<sub>A</sub> dráha má velký význam pro farmakologii. Na tomto receptoru jsou přítomná vazebná místa pro mnohé biologicky účinné látky. Mimo BZD a jim příbuzné barbituráty se na tento receptor váží i anestetika inhalační a nitrožilní (propofol, etomidát) a také ethanol. (33) GABA<sub>B</sub> receptor je oproti tomu málo terapeuticky využívaný. Praktický význam má v klinické praxi pouze jediný z jeho ligandů, baklofen, který je využíván jako myorelaxans. (34)

BZD se váží na specifické místo postsynaptického GABA<sub>A</sub> komplexu jako pozitivní alosterické modulátory. Zvyšují afinitu tohoto komplexu k molekulám GABA a ve výsledku také frekvenci otevírání jeho chloridového kanálu. Tím se posiluje inhibiční působení GABA-ergního systému. (30) Kvůli tomuto mechanismu účinnost všech BZD limituje tzv. „stropový efekt“ (nad stropovou dávkou/plazmatickou koncentrací se již nezvyšuje účinnost léčiva, ale jeho nežádoucí účinky).

Ve struktuře receptorů GABA<sub>A</sub> se opakují tři podjednotky, označované  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ . Vyskytují se v mnoha různých variantách. Díky tomu jsou GABA<sub>A</sub> receptory značně strukturně i funkčně variabilní. Různé subtypy GABA<sub>A</sub> receptorů se nachází v různých mozkových strukturách. Také se liší svou afinitou k různým BZD a odpovídají za to, jaké různé účinky BZD zprostředkovávají. Hlavní vliv má v tomto směru podjednotka  $\alpha$ , protože právě na ní se nachází vazebné místo pro BZD. Subtyp  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  zprostředkovává účinky sedativní, antikonvulzivní a také amnestické. Je v mozku nejčastěji zastoupený. Subtyp  $\alpha_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_2$  je zodpovědný za anxiolytický účinek BZD. Stále se ale nepovedlo identifikovat subtyp, který je spojený s jejich hypnotickým účinkem. Některé subtypy BZD receptorů neváží BZD vůbec. (31) (33)

Protože různí zástupci BZD mají různou afinitu k různým subtypům GABA<sub>A</sub> receptoru, jsou u nich zvýrazněné různé účinky. Toho se využívá i v klinické praxi. Např. klonazepam je pro své specifické antikonvulsivní vlastnosti zařazen v ATC systému jako antiepileptikum. (30) Midazolam a cinolazepam jsou považovány za hypnotika. Většina látek, mj. diazepam, alprazolam, bromazepam, oxazepam a lorazepam, mají primárně anxiolytické účinky s menším či větším sedativním potenciálem. (35)

Dále závisí účinky BZD také na míře obsazenosti receptorů. Nejnižší je nutná obsazenost receptoru pro navození antikonvulzivního účinku např. u diazepamu a klonazepamu a podobně nízká je obsazenost i pro navození anxiolytického účinku např. oxazepamu. Tyto vlastnosti se u různých BZD liší. Sedativní účinky však zpravidla vyžadují vyšší míru obsazenosti receptorů a zdaleka nejvyšší je potřeba pro navození spánku. (33) Nejdříve se totiž projevuje účinek na struktury s nejvyšší hustotou GABA<sub>A</sub> receptorů a postupně poté i na další. Různých účinků BZD tedy lze v praxi dosáhnout i pomocí různého dávkování. (33)

Spánek navozený BZD je subjektivně pocíťován pacienty jako kvalitní. Poskytuje úlevu od příznaků insomnie, protože k usnutí dochází dříve, pacient se méně často probouzí a spí déle. Spánek ale není zcela fyziologický, neboť jak stádium hlubokého spánku, tak stádium REM fáze v něm má nižší podíl. (36)

BZD mají vliv i na jiné neurotransmitery. GABA-ergní systém totiž v CNS inhibuje účinky acetylcholinu. Zvláště při dlouhodobém užívání a v příliš velkých dávkách mohou BZD jevit centrální anticholinergní nežádoucí účinky. Tento vliv se spolu se sedací podílí na demotogenním potenciálu BZD, na který se při užití BZD v geriatricii nesmí zapomínat. (37) Jako zajímavost uvádíme, že BZD také inhibují zpětné vychytávání adenosinu v CNS a jejich účinky částečně neutralizují účinky kofeinu. (33)

Vazebná místa pro BZD existují i v periferních tkáních. Nejvíce se jich nachází v nadledvinách. Předpokládá se, že BZD pravděpodobně snižují vyplavování katecholaminů. To se spolu s dalšími mechanismy může podílet na známém antifibrilačním a hypotenzním účinku BZD. Naopak riziko synkopálních stavů se při užití BZD zvyšuje. Snižují také vaskulární rezistenci a výsledný pokles krevního tlaku je sice mírný, ale s ním související



nežádoucí účinky mohou mít pro pacienta závažné důsledky, zejména významně vyšší riziko pádů. (33)

Stejně jako jiné látky inhibující CNS mohou BZD tlumit dechové centrum. Na tom se podílí dva mechanismy. Nejvýznamnějším mechanismem je utlumení fyziologické reakce na hypoxii a hyperkapnii. Zároveň myorelaxační účinky BZD zvyšují pravděpodobnost, že dojde ke snížení schopnosti zapojit pomocné dýchací svaly při hypoxii. (33)

Stejně jako u opioidů, tak i u BZD existuje předpoklad, že se přírodě nacházejí endogenní ligandy pro jejich vazebná místa. Pro tyto látky se používá termín „endozepiny“ a pátrání po nich v přírodních zdrojích stále pokračuje. Také jejich fyziologický význam není jasný. Podle dosud nashromážděných dat se předpokládá, že diazepam a jeho metabolity jsou i přírodními produkty. (33)

### 3.3.2 Farmakokinetické vlastnosti BZD

BZD jsou lipofilní účinné látky, proto se zpravidla dobře vstřebávají po perorálním podání a rychle dosahují potřebných koncentrací u cílových struktur. Absorpce může být nadále urychlena rektálním nebo sublingválním podáním. Naopak po intramuskulárním podání se někteří zástupci (diazepam, chlordiazepoxid) vstřebávají pomalu. (30)

Kvůli lipofilnímu charakteru mají BZD vysoký distribuční objem. Mají tendenci se hromadit v CNS a tukové tkáni. (30) V krevním řečišti se váží na plazmatické proteiny, zejména alfa-glykoproteiny. Interakce na úrovni vytěsnění z plazmatických bílkovin ale v klinické praxi nemají velký význam. (36)

Metabolizace BZD většinou probíhá prostřednictvím enzymů spojených s CYP450 a následnou glukuronidací. Poté jsou metabolity vyloučeny močí. Z enzymů CYP450 se uplatňují v biotransformaci BZD zejména izoenzym CYP3A4 (pro alprazolam, klonazepam, midazolam, částečně diazepam) a CYP2C9 (pro diazepam). Menší význam mají další izoenzymy, např. 1A2, 2C19 a 2B6. Některé BZD mají i aktivní metabolity, což prodlužuje trvání jejich účinku. Příkladem je diazepam, látka s extrémně dlouhým eliminačním poločasem ve stáří (s prodloužením eliminačního poločasu z 50 hod ve středním věku na 140-200 hod v seniorském věku). Dva z jeho aktivních metabolitů, oxazepam a

temazepam, se také užívají jako léčiva. Díky tomu má oxazepam tu výhodnou vlastnost, že se biotransformuje pouze glukuronidací a má tak nižší interakční potenciál. Pouze glukuronidace v metabolizaci využívá také lorazepam. Existují ale i zástupci BZD bez aktivních metabolitů, jejichž účinek je kratší (kromě výše zmíněného oxazepamu jsou to midazolam, klonazepam (30) nebo alprazolam). (36)

Tabulka 1: Dělení benzodiazepinů podle délky účinku (30)

Skupina	Poločas	Zástupci
Krátkodobé benzodiazepiny	do 12 hod	oxazepam alprazolam midazolam triazolam
Střednědobé benzodiazepiny	12-24 hod	lorazepam bromazepam chlordiazepoxid tomazepam
Dlouhodobé benzodiazepiny	více než 24 hod	diazepam klonazepam klobazam

Podle různé doby trvání účinku mají jednotlivé BZD různé klinické využití a význam. Proto se podle této vlastnosti také obvykle dělí do skupin, na krátkodobé, střednědobé a dlouhodobě působící (viz tabulka 1). Dále je můžeme BZD dělit podle nástupu účinku. Nejrychleji, tedy do 30-60 minut, začíná účinkovat midazolam nebo diazepam. Střední dobu (nad 60 minut) nástupu účinku má např. alprazolam, lorazepam nebo klonazepam. Oxazepam má nástup účinku ještě pomalejší. (30)

Základní farmakokinetické parametry některých konkrétních BZD lze nalézt v tabulce 2.

Tabulka 2: Základní farmakokinetické vlastnosti a ekvivalentní dávky benzodiazepinů (30)

Účinná látka	Čas do max. koncentrace ( $T_{max}$ , h)	Poločas vylučování ( $t_{1/2}$ , h)	Ekvivalentní dávka per os (mg)
alprazolam	1-2	12-15	0,5
bromazepam	1-3	15-35	5-6
diazepam	0,5-2	20-100	10
chlordiazepoxid	6-8	5-30	25
klonazepam	1-4	19-30	0,5
lorazepam	2	12-16	1
midazolam	0,5-1,5	1-3	5-8
oxazepam	2	4-15	20

Nejčastěji probíhají farmakokinetické interakce BZD na úrovni metabolizace izoformami CYP450. BZD jsou ovlivňovány inhibitory a induktory jednotlivých enzymů tohoto komplexu a stejně tak i BZD mohou ovlivnit plazmatické hladiny jiných léčiv. CYP3A4 je nejvýznamnější biotransformační enzym i v biotransformaci BZD. Díky svému dobře dostupnému a flexibilnímu aktivnímu místu metabolizuje širokou řadou substrátů, tj. dochází na něm k řadě klinicky významných interakcí. Kromě BZD je jím metabolizována řada psychofarmak, např. tricyklická antidepresiva, některé selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), venlafaxin (ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI), někteří zástupci antipsychotik, jak klasických (haloperidol), tak atypických (risperidol, kvetiapin, aripiprazol), apod. Tímto izoenzymem jsou metabolizováni i zástupci mnoha dalších lékových skupin, jako např. opioidů (kodein, fentanyl, buprenorfin), statinů (atorvastatin, simvastatin, lovastatin), blokátorů kalciových kanálů (amlodipin, nifedipin), antiarytmik, steroidů, antibiotik, imunosupresiv a další léčiva. Potentními inhibitory izoenzymu CYP3A4 jsou např. některá azolová antimykotika, zejména itrakonazol a ketokonazol, ale i některé SSRI (fluoxetin, fluvoxamin) a další. Z induktorů lze uvést extrakt z třezalky tečkované, fenobarbital, phenytoin a některá další antikonvulsiva, rifampicin apod. (30) Izoenzym CYP2C9 je v játrech méně rozšířený, má však klinický význam pro metabolizaci warfarinu, některých nesteroidních antiflogistik, hypolipidemik a dalších léčiv. (30)

Interakce se zcela nevyhýbají ani BZD metabolizovaným pouze glukuronidací (oxazepam a lorazepam), i když na této metabolické cestě bylo popsáno mnohem méně klinicky významných interakcí. Aktivitu glukuronidačních enzymů může ovlivňovat např. konkomitantně podávaná m perorální antikoncepce, která tímto způsobem může zrychlovat odbourávání některých BZD. (30)

### 3.3.3 Nežádoucí účinky a závislostní potenciál BZD

Za největší riziko při užívání BZD je obecně považováno riziko vyvolání psychické a fyzické závislosti. Součástí fenoménu závislosti je i postupný vznik tolerance na podávanou dávku a nutnost eskalace dávek pro dosažení shodného účinku. Na účinky hypnotické a myorelaxační vzniká tolerance již za několik dnů, u účinků anxiolytických a anti-convulzivních trvá vznik spíše týdny až měsíce.

Z důvodu možné lékové závislosti by BZD měly být vždycky vysazovány postupně. To znamená pozvolně snižovat dávku v průběhu několika týdnů až měsíců (konkrétní metody budou dále probrány v kapitole 6). Pokud jsou vysazeny náhle, může se objevit tzv. „rebound fenomén“, tj. náhlé vzplanutí příznaků souvisejících s nedostatečným účinkem BZD, popř. dojde k prostému návratu symptomů původní choroby. (35) Tento jev byl pozorován při používání BZD jako anxiolytik (30) i v indikaci hypnotické. Méně rizikové se v tomto směru zdají být dlouhodobě účinné BZD, protože se v organismu kumulují, vylučují se postupně a jejich hladiny klesají pomaleji. (36)

Abstinenční syndrom zpravidla očekáváme do 24 hodin po vysazení krátkodobých a střednědobých BZD, při vysazení dlouhodobých BZD nastupuje až za 7 až 10 dní. Rozvíjejí se postupně příznaky opačné k účinkům BZD, jako podrážděnost, insomnie, dysforie a svalové napětí. Dále se objevuje nevolnost a zvracení, třes, palpitace a bolesti hlavy. U těžších forem byly pozorovány i psychotické symptomy, deliria a křečové stavy a jsou známa i úmrtí. (30) (35)

Sedativní účinky BZD jsou v některých případech nežádoucí. Pokud jsou BZD indikovány jako anxiolytika, sedace může být nadměrná a představovat pro pacienta psychomotorickou zátěž. Při léčbě poruch spánku je problematické, když útlum a spavost přetrvává i během dne. Se sedací pak souvisí další nežádoucí účinky jako zvýšená únava,

hypotenze, závratě, poruchy řeči, zhoršená koordinace pohybů a chůze, zvýšené riziko pádů, ale také ztráta motivace, apatie a deprese, zmatenost, poruchy koncentrace a kognitivních funkcí. (30)

Kvůli snížené pozornosti mají pacienti užívající BZD též vyšší riziko dopravních nehod (30) a v tomto směru musí být lékařem varováni. Zvláště velké nebezpečí představuje kombinace BZD a alkoholu. (32) Jedná se o farmakodynamickou interakci, při níž se navzájem potencují účinky látek tlumící CNS. Stejně riziko je spojené se širokou řadou dalších sedativních léčiv. Z psychofarmak se tato interakce týká zejména sedativních antipsychotik, sedativních antidepressiv, nebenzodiazepinových hypnotik a anxiolytik. Dále mohou k vyšší psychomotorické sedaci přispívat i opioidy, antiepileptika, anestetika, myorelaxancia, sedativní antihistaminika, některá antihypertenziva (zejména centrální antihypertenziva) a antivirotika. (30) Tyto kombinace také výrazně zvyšují riziko intoxikací BZD. Příznaky otravy BZD jsou nadměrná sedace a ospalost, pokles svalového tonu, významný pokles krevního tlaku a srdeční činnosti. Méně zřejmé příznaky jsou myoklonus a nystagmus. Největším rizikem je samozřejmě útlum dechového centra. V krajním případě může dojít i k upadnutí do kómatu a kardiorepiračnímu selhání. (30) Od 80. let je k dispozici flumazenil, specifický antagonist BZD, kterého lze v případě akutní otravy použít ke zvrácení účinku BZD. (33)

Mezi další nežádoucí účinky BZD patří mimo jiné sucho v ústech, zácpa, nauzea, nechutenství, pokles nebo naopak nárůst hmotnosti, pocení, hyperpyrexie, exantém, dermatitida, retence moči, sexuální poruchy, gynekomastie a laktace. Může se objevit rozmazané nebo dvojité vidění či nystagmus. Jsou známy také nežádoucí účinky psychiatrické povahy, a to sice poruchy spánku, depersonalizace a derealizace a může se rozvinout i psychóza. Vzácně se objevuje paradoxní reakce, kdy se pacient po podání naopak stává podrážděným a úzkostným, rozvíjí se problémy se spánkem; v krajním případě může být pacient i agresivní. Nežádoucí účinky se ale obvykle projevují až při dlouhodobějším používání. (30) (35)

BZD patří mezi lékové skupiny s nejvyšším potenciálem k zneužívání. Dochází k němu zejména u pacientů, kde se rozvinula léková závislost a zvýšená tolerance k podávané dávce. BZD jsou ale populární i mezi uživateli nelegálních drog. Vyvolávají útlum a spánek, ale mohou navodit paradoxně i odstranění zábran a euforii. BZD jsou často užívány

i v kombinacích s dalšími psychofarmaky. Mohou tlumit nežádoucí účinky psychostimulancií, anebo naopak posílit euforizující účinky jiných drog včetně ethanolu. Tolerance na BZD může být zkřížená s tolerancí na alkohol, jelikož účinkují na stejném receptorovém komplexu. To vede ke zvyšování dávek a tito uživatelé jsou zvláště rizikováni pro navození akutní toxicity. Zároveň hrozí nebezpečí, že pokud se již rozvinula fyzická závislost, po podání flumazenilu propukne abstinenční syndrom s křečemi, který může pacienta také ohrozit na zdraví i životě. Odvykání od BZD musí být tedy postupné a opatrné a ne vždy je úspěšné. Závislost na BZD se řadí mezi nejobtížněji léčitelné závislosti. (30)

Rizikový potenciál BZD včetně rizika lékové závislosti je velkým problémem pro veřejné zdravotnictví, a to v mnoha zemích, a nejen v seniorské populaci. Bohužel se na nadměrném užití BZD podílí nejen nedostatečná nastavení bezpečnostní v regulačním systému užití eků, ale i někteří předepisující lékaři, kteří snadno předepisují BZD bez zvažování rizika a nastolení preventivních opatření proti vzniku lékové závislosti. K těmto opatřením patří cílená krátkodobá léčba, co nejnižší účinná dávka, intermitentní režim podávání (pokud lze), vyvarovat se užití BZD ve stáří v hypnotické indikaci, kontrola lékových interakcí, kontrola množství předepsaných balení, volba BZD ve stáří s kratším eliminačním poločasem apod. (36)

#### 3.3.4 Klinické indikace a kontraindikace BZD

Díky svým různorodým účinkům mohou být BZD užívány v řadě klinických indikací. V naprosté většině platí, že pokud jsou užívány pravidelně, měla by se dodržovat délka léčby okolo čtyř až šesti týdnů a ve stáří volit nízká (čtvrtinová až poloviční) dávka oproti dávkování ve středních věku. Také interval podávání BZD může být významně prodloužen vlivem prodlouženého eliminačního poločasu.

BZD mají využití v anesteziologii jako součást celkové anestezie a analgosedace. V těchto indikacích jsou výhodné jejich amnestické účinky. V intenzivní medicíně se používají ke zklidnění pacienta, ale také k léčbě některých akutních stavů (např. status epilepticus – viz níže). (30) K analgosedaci je velmi oblíbený midazolam (33), který se používá i při kardioverzi. (35) Je ale registrován i jako hypnotikum, i když pro tuto indikaci

má velmi nevhodné vlastnosti (velmi intenzivní sedativní působení, ale pouze po krátkou dobu, a vysoký potenciál navození lékové závislosti po opakovaném podání).

Dále se BZD využívají také v neurologii. Na léčbu epilepsie mohou být podávány dlouhodobě, ale nejsou léky první volby vzhledem k jejich návykovému potenciálu. V neurologických indikacích se nejčastěji využívá klonazepam, dále klobazam a v akutních případech i diazepam (popř. midazolam). (30) Někdy jsou používány také k léčbě těžce kontrolovatelných neuropatických bolestí.

Nejčastější, ale asi i nejproblematičtější je užití BZD v psychiatrických indikacích. I zde mohou být podány buď jednorázově na akutní problém nebo pravidelně, ale po omezenou dobu, aby se předešlo vzniku lékové závislosti. Mezi oprávněné indikace BZD patří nezvládatelný akutní stres, úzkostné poruchy (zpravidla v začátku léčby), poruchy spánku (této indikaci se však snažíme vyvarovat ve stáří a spíše nahrazujeme BZD alternativními hypnotiky nebo krátkodobě Z-léky), odvykání alkoholu a extrapyramidové nežádoucí účinky psychofarmak (akatie). BZD lze použít jako přídatnou léčbu při terapii depresí, neuróz a psychóz, platí však ve stáří užívání po omezenou dobu max. 4 týdnů. Důležité je také jejich užití při potlačení nadměrné agitovanosti a agresivity, ať jsou tyto symptomy vyvolány jakýmkoliv primárním onemocněním. (30) (35)

Podávání BZD je limitováno některými kontraindikacemi. Kromě idiopatické přecitlivělosti mezi kontraindikace užití BZD patří také spánková apnoe a těžší chronická respirační insuficience, akutní otrava alkoholem a dalšími tlumivými látkami, léková závislost (i v anamnéze) a myasthenia gravis. Neměly by se podávat v těhotenství ani během kojení, neboť jsou spojené s vyšším rizikem vrozených defektů a novorozenec může trpět intoxikací BZD nebo naopak syndromem z odnětí. Těžké postižení vylučovacích orgánů samozřejmě užití BZD také vylučuje. (30) (35) Diazepam a alprazolam jsou kontraindikovány i u glaukomu s uzavřeným úhlem.

## 3.4 Použití benzodiazepinů v léčbě nejčastějších psychických onemocnění – úzkostných onemocnění a deprese

### 3.4.1 Užití BZD v léčbě úzkostných poruch

Úzkostné neboli neurotické poruchy patří mezi nejčastější onemocnění v populaci. Podle některých postihnou během života 20 % populace (38), podle jiných zdrojů to může být dokonce každý čtvrtý člověk. Úzkost a strach prožívá každý a jsou nezbytné pro adaptaci a přežití, pokud je ale úzkost nadměrná, neodpovídající podnětu, nebo dokonce nespojená s žádným konkrétním podnětem, stává se patologickou. (39)

#### 3.4.1.1 Patofyziologie úzkosti

Z mozkové anatomie se na úzkosti podílí limbický systém (a v jeho rámci amygdala a hipokampus, méně thalamus), bazální ganglia mozkového kmene a prefrontální kůra. Tyto struktury tvoří funkční cyklus, jehož výsledkem je úzkost. Amygdala vyhodnocuje informace přijímané do CNS, porovnává je s předchozími zkušenostmi uloženými v hipokampu a na tomto základě vytváří vlastní vjem úzkosti. Ten poté posílá signál do bazálních ganglií a do hypothalamu, přes něž se spouští autonomní a hormonální reakce, zodpovědná za vegetativní projevy úzkosti. Stejně tak amygdala komunikuje s prefrontální kůrou, kde je pocit úzkosti kognitivně zpracován. Z neurotransmiterů má v tomto okruhu největší zastoupení GABA, serotonin a noradrenalin (na ně se také zaměřují farmakologické strategie). (39) (30)

Na neurobiologické rovině za úzkostné poruchy pravděpodobně zodpovídá narušení tohoto systému. Jeho komplexnost vysvětluje různorodost neurotických onemocnění a jejich příznaků. (39) Nesmíme také zapomenout na psychologické hledisko, i když je vzdáleno oboru, ve kterém je psána tato práce. Podle něj neurózy vznikají maladaptací během psychosociálního vývoje nebo nadměrnými či opakovanými stresujícími událostmi a podílí se na nich také dysfunkční strategie vyvinuté pacientem samotným vědomě nebo podvědomě při jejich řešení. (39)



Z mnoha onemocnění řazených do této skupiny lze vyjmenovat generalizovanou úzkostnou poruchu, smíšenou úzkostně-depresivní poruchu, obsedantně-kompulzivní poruchu, sociální fobii, agorafobii, specifické fobie, panickou poruchu, poruchu přizpůsobení a posttraumatickou stresovou poruchu. Při diferenciální diagnostice ale musí lékař pamatovat i na mnoho dalších možností. Úzkost může způsobovat také široká škála somatických onemocnění, nejen neurologických, ale i kardiopulmonálních, metabolických, endokrinních a dalších. (39)

#### 3.4.1.2 Úzkost jako nežádoucí účinek léčiv

Úzkost mohou vyvolat i nežádoucí účinky léčiv, a to včetně těch používaných k léčbě úzkosti. I u samotných BZD se může objevit úzkost jako součást syndromu z vysazení nebo paradoxní reakce. Podobně se vyskytuje u antidepresiv po náhlém vysazení nebo při serotoninovém syndromu. Je projevem některých nežádoucích účinků antipsychotik, např. výše zmíněné akatizie. Také jí trpí někteří uživatelé metylfenidátu. (39)

Tento problém se ale netýká jen psychofarmak jako takových. Úzkost mohou vyvolat i další léčiva účinkující na CNS, jako antiparkinsonika typu anticholinergik a xantinové deriváty. Dále se objevuje jako nežádoucí účinek sympatomimetik, thyroïdních hormonů a glukokortikoidů a kyseliny acetylsalicylové. Je příznakem hypoglykemie, která může být způsobena některými antidiabetiky. (39)

#### 3.4.1.3 Symptomatologie úzkosti

Příznaky úzkosti jsou primárně pocity ohrožení a strachu, napětí, neschopnost uvolnit se a podráždění. Pacienti trpí nadměrnými starostmi, často se zaobírají budoucností nebo vlastní neschopností. Jejich představy jsou katastrofické a mnohdy trpí pocitem předtuchy neštěstí. V rámci některých chorob jsou pronásledováni traumatickými vzpomínkami. Někdy pacienti trpí pocitem odtržení od reality (derealizace) nebo od sebe samých (depersonalizace). Úzkost se projevuje v oblasti kognice a chování zvýšeným nabusením, které ale vede k problémům se soustředěním. Častá je únava, pokles ve výkonnosti a neschopnost odpočívat. Pacient si vytváří vyhýbavé strategie, které ale

vedou k dalším psychickým a osobním problémům a jsou dlouhodobě neúnosné. Ze se-  
lhávání se může rozvinout depresivní syndrom. Také poruchy spánku a insomnie jsou  
časté. (39)

Mezi fyzické projevy anxiety patří pocení, návaly horka nebo chladu, zblednutí či zčer-  
venání, studené ruce, palpitace, dyspeptické pocity, nevolnost, průjem, svalové stahy a  
křeče. Významným příznakem je zrychlené a prohloubené dýchání, které vede ke kas-  
kádě dalších fyziologických projevů, jako k točení hlavy a závratě, pocitům slabosti,  
nauzey, mravenčení v končetinách, bolesti na hrudi a změnám vědomí, a to jak kvanti-  
tativním ve formě synkopy, tak v některých případech i kvalitativním, např. k halucina-  
cím. Pro pacienta jsou epizody hyperventilace děsivé a nezdá se, že je považuje za příznaky  
vážného tělesného onemocnění, což zhoršuje i samotné psychické problémy. (39)

#### 3.4.1.4 Léčba úzkostných onemocnění

Základem léčby úzkostných poruch je psychoterapie. Ta umožní pacientovi vytvořit si  
zdravé návyky a strategie a svou úzkost zpracovat. Bez farmakoterapie se ale často neo-  
bejdeme. Léky první volby jsou antidepressiva skupiny SSRI. (39)

BZD potlačují úzkost rychle a efektivně. Přes své účinky na GABA tlumí činnost amy-  
gdaly, a naopak posilují inhibiční signály v okruhu úzkosti. (30) Kvůli rozvoji tolerance a  
závislostnímu potenciálu se ale nedoporučuje na nich založit celkovou léčebnou strate-  
gii. Jak již bylo řečeno, mohou být nasazeny v začátku léčby a délka terapie by neměla  
přesáhnout 4 až 6 týdnů. V odůvodněných těžkých případech onemocnění může být  
protažena až do maximální doby 4 měsíců s revizí farmakoterapie každé 3 týdny. Je  
třeba sledovat, zda pacient netrpí zvýšenou sedací, kognitivními potížemi, útlumem  
nebo dokonce depresemi; zda se nerozvíjí tolerance a závislost na BZD. Dlouhodobě pů-  
sobící BZD mají nižší riziko syndromu z vysazení i závislosti; proto mohou být psychiatry  
upřednostňovány. Dobrý anxiolytický efekt má diazepam, klonazepam, alprazolam a  
bromazepam. (35)

Velmi častá je kombinace BZD s antidepressivy. Účinky antidepressiv se totiž rozvíjí něko-  
lik týdnů a během této doby se již postupně mohou objevovat komplikace, zejména po-  
ruchy spánku a stupňování dysforie. BZD pacientovi pomáhají toto období překonat.

Bylo také prokázáno, že posilují účinky antidepresiv a mohou jejich nástup urychlit. Poté 4 týdnech se ideálně BZD postupně vysazují (viz výše) a dlouhodobá léčba probíhá pouze s pomocí antidepresiv. (35)

Jak již bylo řečeno, na léčbu úzkosti se používají antidepresiva třídy SSRI. Nejenže mají anxiolytické účinky, ale potlačují i některé specifické příznaky úzkostných onemocnění, jako obsese nebo panické ataky. (39) Do kombinace s nimi je vhodný oxazepam, protože na rozdíl od jiných BZD s nimi neinteraguje (viz kap. 3.3.2). Oblíbený je také pro svůj nízký sedativní potenciál. Nejvyšší interakční potenciál mají alprazolam, bromazepam a midazolam (častěji s fluoxetinem a fluvoxaminem, které jsou nevhodné ve stáří). Menší interakční potenciál byl zaznamenán se sertralinem a citalopramem (escitalopramem), které patří k lékům volby ve stáří. (35) (40)

Pokud jsou SSRI neúčinná, lékem druhé volby jsou SNRI antidepresiva. Zvláště venlafaxin je vhodný na generalizovanou úzkostnou poruchu. Dále jsou k dispozici tricyklická antidepresiva, ta ale mají mnoho nežádoucích účinků, kvůli nimž podávání TCA ve stáří není doporučováno. (38) Svě místo v terapii úzkosti má i klomipramin, u kterého byla prokázána specifická účinnost v léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy. Z dalších skupin antidepresiv je pro anxiolytické účinky využíván mirtazapin, agomelatin, trazodon, popř. moklobemid. (39)

Máme k dispozici také nebenzodiazepinová anxiolytika. Jejich hlavní předností oproti BZD je, že na ně nevzniká tolerance ani fyzická závislost a není třeba se tolik obávat syndromu z vysazení z důvodu nízkého rizika fyzické závislosti. I tak ale může při vysazování nastat problém kvůli psychické závislosti. V této skupině jsou některé starší látky, guaifenesin a hydroxyzin, a relativně nový buspiron. Lze sem zařadit také pregabalín, původně vyvinutý jako antiepileptikum. Při selhání ostatních terapeutických možností se používají také nízké dávky antipsychotik. V některých případech jsou proti úzkosti účinné i beta-blokátory. (35) (39)

#### 3.4.2 Užití BZD v léčbě deprese

Depresi řadíme do skupiny afektivních poruch neboli poruch nálad. Charakterizována je patologicky sklíčenou, skleslou náladou, nedostatkem energie a ztrátou chuti do života.

(39) Celoživotní prevalence deprese je odhadována až 20 %, v seniorské populaci je obvykle nalézána prevalence až 30 % a více, zejména v dlouhodobé ošetrovatelské péči.

#### 3.4.2.1 Patofyziologie deprese

Deprese může být reakcí na životní situaci pacienta, ať se již jedná např. dlouhodobý nadměrný stres, tíživé problémy nebo traumatizující události. Častá je také při somatických onemocněních, stejně tak ale může vzniknout bez zjevné příčiny (tzv. deprese endogenní). (39)

Fyziologická podstata deprese stále nebyla objasněna. Obecně se předpokládá, že deprese souvisí s nedostatkem serotoninu, dopaminu a noradrenalinu na mozkových synapsích, protože jsou proti ní účinné látky, které fungují na principu zvyšování hladin těchto neurotransmiterů (nebo přímé stimulace jejich receptorů). V tomto předpokladu je ale jasná nesrovnalost – prodleva nástupu klinických účinků antidepresiv, která existuje navzdory tomu, že jejich účinky na neurotransmiterové systémy jsou téměř okamžité. Od objevu antidepresivního účinku některých látek v 50. letech minulého století bylo formulováno ne méně než 40 hypotéz, snažících se objasnit patogenezi deprese lépe. (35) Podle některých z nich účinek antidepresiv nespočívá ve vlastní změně hladin neurotransmiterů, ale v reakci synaptických receptorů na ní. V současnosti je asi nejobecněji přijímaná hypotéza, podle níž vedou účinky antidepresiv ke změnám v genové expresi a zvýšeným hladinám růstových faktorů v mozku. Ty pak stimulují přestavbu synapsí a tvorbu nových spojení. (35) (30) Na základě toho se již nemluví o depresi jako o poruše konkrétního receptorového systému, ale jako o „dysfunkci neuronálních sítí v mozku.“ (39) Některé výzkumy zkoumají roli, jakou v patofyziologii deprese hraje transdukce signálu v CNS. Zkoumá se také vliv dalších přenašečů, jako jsou neuropeptidy (35), dále glutamát, acetylcholin a melatonin. (30)

Deprese není omezena pouze na úroveň nervových buněk a jejich biochemie. Pomocí zobrazovacích technik byly u depresivních pacientů zjištěny změny mozkových struktur, a to některých oblastí frontální kůry, dále hipokampu, thalamu a dalších částí limbického systému. Také ale bylo pozorováno, že se mohou navrátit do původního stavu, mj.

vlivem léčby antidepresivy. Některá data naznačují, že by jim antidepresiva snad dokázala zabránit i do budoucna. (30) (41)

Na úrovni organismu při depresi pozorujeme změněné hladiny hormonů a aktivity imunitního systému. Deprese nadměrně stimuluje hypothalamo-hypofyzární-adrenergní systém a důsledkem je chronicky zvýšená hladina stresových hormonů glukokortikoidů. Kortizol zpětně působí na mozek a zodpovídá za atrofizaci hipokampu, kterou známe z etiopatogeneze duševních onemocnění spojených se stresovou zátěží. Další význam glukokortikoidů spočívá v jejich roli regulátorů imunitního systému. Porucha této funkce se spojuje s chronickým zánětem a zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů. Mezi cytokiny a neurotransmitery v mozku existují složité vazby, které vedou odborníky k úvahám o vztahu deprese a chronického zánětu. (42) (39) (41)

Stejně jako u úzkostných poruch i u rozvoje deprese hraje roli prostředí. Chronický stres v dětství, např. při týrání a zneužívání, je významným predispozičním faktorem. (35) Právě u stresu z raného dětství a gestace pozorujeme v nejvyšší míře chorobné změny v produkci glukokortikoidů (viz výše). (42) Zvýšené riziko deprese bylo pozorováno také u žen po porodu a v menopauze a dále u osob po ovdovění nebo rozvodu trpících sociální izolací a abúzem návykových látek. Spouštěčem deprese se ale mohou stát i mnohé další situace. (39)

#### 3.4.2.2 Deprese a somatická onemocnění

Zatímco v běžné populaci je roční prevalence deprese 5 % (43), u pacientů po cévní mozkové příhodě dosahuje tato prevalence 33 %, a u pacientů po infarktu myokardu dokonce 45 %. (39) Někdy se deprese rozvíjí jako reakce na psychickou zátěž, kterou onemocnění představuje. To často pozorujeme po náhlém vzplanutí chronické choroby (zvláště u opětovných onkologických diagnóz) a v případech, kdy onemocnění vede k invaliditě nebo sociálnímu vyloučení nebo u pacientů trpících chronickou bolestí.

Stres psychický a fyzický se při vzniku deprese může kombinovat. Svou roli může hrát také zánět, pokud je součástí klinického obrazu. Některé patologické procesy, např. mozkové nádory, vyvolávají depresi přímým poškozením příslušných mozkových struktur. (39) (41) Ne vždy však můžeme zvýšené riziko deprese vysvětlit známými

patofyziologickými mechanismy. V neurologii je deprese častou komorbiditou např. u Parkinsonovy choroby, vaskulární demence, Alzheimerovy choroby, roztroušené sklerózy nebo epilepsie, ale i u postkomočního syndromu. Z parkinsoniků trpí depresí až polovina pacientů. (41) Riziko je spojeno také s některými metabolickými a hormonálními abnormalitami, a to sice hyponatrémií, hypokalémií, urémií, diabetem mellitem, hypotyreózou, ale i hypertyreózou a s nadbytkem i nedostatkem kortizolu. Vyskytuje se u některých infekčních chorob (hepatitidy, chronické pyelonefritidy), astmatu a autoimunitních onemocněních (systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy apod.). Dále byla potvrzena jako častá komorbidita např. u onemocnění jater, pankreatitidy, anémií, nádorových onemocnění (39), ale i obezity. (44)

#### 3.4.2.3 Iatrogenní deprese

Deprese patří mezi pooperační komplikace a zodpovídá za ní pravděpodobně stres. Podobně se objevuje i po jiných terapeutických intervencích, např. po radioterapii. (39) Může být také nežádoucím účinkem medikace. Některá léčiva přispívají k celkově vyššímu výskytu deprese a předepisující lékař tak může zvýšit riziko navození deprese příliš rychlou titrací dávek nebo použitím nevhodné kombinace dvou nebo více depresogenních léků. (45) (46)

Depresogenní účinky mají syntetické glukokortikoidy a prozánětlivé cytokiny (interferony  $\alpha$  a  $\beta$  a interleukin 2, používané např. v terapii onkologických onemocnění, roztroušené sklerózy a virové hepatitidy). (45) (46) (39) Působením na imunitní systém může depresi vyvolat také biologická léčba inhibitory tumor-nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (např. etanercept). (39)

Velký potenciál pro psychiatrické nežádoucí účinky mají glukokortikoidy. Protože účinkují na CNS analogicky k tělu vlastním kortikoidním hormonům, je to vlastní všem jejich zástupcům (viz výše). Na začátku léčby mohou vyvolat euforii, po delším užívání je riziko vzniku psychózy nebo (méně často) deprese. Toto nebezpečí je spojeno převážně se systémovou terapií, a to zejména ve vyšších dávkách. Je to další z řady známých rizik těchto účinných látek, kterých si lékař musí být vědom a pracovat s nimi při racionální

lékové preskripci. Pacient má být vždy varován o možných změnách psychického stavu, aby se v případě potřeby obrátil na předepisujícího lékaře.

Příkladem klinické situace, kdy k depresi významně přispívají jak nemoc, tak léčba dané nemoci, je terapie Parkinsonovy choroby. Levodopa má velký depresogenní potenciál, o něco nižší je u amantadinu nebo biperidenu. Za zmínku ovšem stojí, že např. pramipexol nebo ropinirol mají antidepresivní účinky. (46) Podobná situace (deprese navozená onemocněním i užívanými léky) nastává v terapii epilepsie. Z léčiv užívaných v neurologii má depresogenní potenciál také metylfenidát. (39)

Opioidy se mohou podílet na iatrogeně navozené depresi u pacientů s chronickou těžkou bolestí. Tento nežádoucí účinek byl popsán u oxykodonu a fentanylu (46) a objevuje se převážně po delší době užívání (více jak 30 dní). (45) Náladu ovlivňuje i tramadol, což souvisí s jeho serotoninergními účinky. Nicméně deprese se může objevit i u některých neopioidních analgetik, příkladem je indometacin a nízké riziko existuje i u mnohem častěji používaných nesteroidních antiflogistik, jako např. ibuprofen a diklofenak. (46)

Deprese byla popsána také u některých kardiovaskulárních léčiv, např. u centrálních antihypertenziv. Riziko je vysoké zejména u methyldopy, která ovlivňuje přímo metabolismus monoaminů v mozku. Psychické nežádoucí jsou známy u lipofilních  $\beta$ -blokátorů. (46) Statinům relevantní studie přisuzují spíše antidepresivní účinky, i když existují i studie o tom, že by vysoké dávky mohly depresi vyvolat. (45)

Z léčiv gastrointestinálního traktu je poléková deprese zmiňována jako nežádoucí účinek ranitidinu (46) a metoklopramidu (39).

Depresi může vyvolat i hormonální antikoncepce a pravděpodobně za tento nežádoucí účinek odpovídá progesteronová aktivita. Určitá pravděpodobnost poruchy nálad existuje u všech v současnosti užívaných přípravků, ale u přípravků obsahujících pouze analogu progesteronu je vyšší. U žen s historií deprese jsou z tohoto důvodu relativně kontraindikovány. (48) Dále je negativní ovlivnění nálady popsáno u analog gonadoliberinu, některých selektivních modulátorů estrogenových receptorů (např. klomifenu) a některých inhibitorů aromatázy (např. letrozolu). (46) (39)

Deprese mohou navodit i některá léčiva ze skupiny protiinfekčních léčiv. Může se jednat o nežádoucí účinek některých antibiotik, v horším případě může být symptomem navozeného poškození mozku. Objevuje se u velké řady zástupců, např. metronidazolu, flo-rochinolonů, ale i u vysokých dávek penicilinů. Deprese se jako nežádoucí účinek vyskytuje také u některých antivirotik, antimalarik a antituberkulotik. Rozličnými mechanismy vyvolává depresi řada chemoterapeutik, např. vinkristin, vinblastin, paklitaxel, docetaxel, karmustin, busulfan nebo fludarabin. (46)

Někdy mají depresivní symptomy u pacienta podobu jen méně závažné, reaktivní deprese, která se nemusí léčit. Pokud se ale u pacienta rozvine plná depresivní epizoda, léčebná intervence je nanejvýš žádoucí a přispěje i ke zdárné léčbě somatického onemocnění. (44) (39) S ohledem na poznatky uvedené výše se všem lékařům doporučuje, aby u každé diagnostikované depresivní epizody zvážili možný negativní vliv používané medikace a před začátkem léčby redukovali iatrogenní příčiny. (49) (41)

#### 3.4.2.4 Farmakoterapie deprese

Za léky první volby v léčbě deprese jsou nejčastěji považována antidepresiva ze skupiny SSRI (z angl. Serotonine Selective Reuptake Inhibitors, neboli inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) (49), a to nejen díky jejich široké účinnosti, ale také výbornému bezpečnostnímu profilu. Některé zdroje mezi účinnými látkami vhodnými k zahájení terapie uvádí také agomelatin, bupropion, duloxetin, mianserin, mirtazapin, venlafaxin a vortioxetin. (50) Při výběru léčiva není třeba se obávat nedostatečné účinnosti, která je u všech zástupců této skupiny relativně podobná. Odlišují se od sebe více svým bezpečnostním profilem a mezi „geriatricky přátelská SSRI“ patří zejména sertralin, citalopram a escitalopram. (41) Nejvíce nežádoucích účinků je spojeno s užitím antidepresiv ze skupiny tricyklických antidepresiv a u moklobemidu. (41) (51)

První zvolené antidepresivum nemusí vždy být účinné. Doporučuje se vyhodnotit léčbu po 2 až 4 týdnech a podle potřeby ji upravit. Pokud je účinek zřejmý, ale není dostatečný, je možné zvyšovat dávku. Pokud není, vyzkoušíme jiné léčivo. V případě těžších stavů je možné zkombinovat dvě antidepresiva s různým mechanismem účinku. U



velmi těžkých stavů a stavů s psychotickými příznaky lze terapii augmentovat stabilizátorem nálad (lithium, některá antiepileptika) nebo antipsychotikem. (41)

Co se týče BZD, jsou v dlouhodobé léčbě opět zcela jednoznačně nevhodné i v terapii deprese. Mohou naopak vést k prohloubení deprese. Pokud nepozorujeme dostatečnou terapeutickou odpověď, lze doporučit postupné vysazení BZD. Může dokonce dojít i ke zlepšení zdravotního stavu pacienta. (52) Na řešení symptomů úzkosti a nespavosti by u depresivního pacienta měla být používána vhodná antidepressiva, např. mirtazapin, trazodon a agomelatin. (53) (50)

V současnosti se doporučuje podávat BZD v léčbě deprese krátkodobě, ihned s nasazením SSRI, podobně jako při léčbě úzkosti (viz kapitola č. 3.4.1.4). Depresivní pacienti mají po zahájení terapie antidepressivem vyšší pravděpodobnost pokusu o sebevraždu, což se vysvětluje kombinací krátkodobého zhoršení příznaků a nastupujícího antidepressivního účinku, který může pacientovi dodat odhodlání k tomuto činu. BZD pacienta zklidní a pomohou mu toto rizikové období překonat. Podávání BZD je zpravidla dostatečující první dva až tři týdny, takže se není třeba obávat vzniku lékové závislosti. Důležitou součástí opatření je i edukace pacienta. (41) (49)

Někteří lékaři využívají monoterapii BZD v případě intenzivní dysforie, která se objeví u některých lidí po traumatických událostech. I zde se jedná o léčbu krátkodobou a podávání trvá po dobu dní, maximálně týdnů. Poté se stav postiženého spontánně zlepšuje a přechází do stádia vyrovnávání se s proběhlou událostí. Během tohoto stádia naopak není medikace žádoucí. U některých osob se může v důsledku traumat rozvinout klinická depresivní epizoda, vyžadující dlouhodobou léčbu. Zde jsou BZD v dlouhodobé léčbě naprosto nevhodné a musí být včas nasazena antidepressivní terapie. (47)

Některá antidepressiva mohou vyvolat syndrom z vysazení, u všech lékových skupin antidepressiv by proto dávky měly být snižovány postupně, obdobně jako při ukončování léčby BZD. (41) Pro dostatečné zaléčení epizody je obecně doporučováno, aby byla antidepressiva podávána alespoň po dobu 9 měsíců (až 5 let) po remisi symptomů. V některých případech může být vhodná i celoživotní léčba.

### 3.5 Změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří

Vlivem biologického stárnutí organismu a fyziologických změn provázejících stárnutí, stejně tak vlivem řady onemocnění včetně subklinicky probíhajících onemocnění, dochází ve stáří k řadě farmakokinetických a farmakodynamických změn, které odpovídají za změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří. Mezi těmito změnami existuje velmi významná interindividuální variabilita a heterogenita, která vede i k významné interindividuální odpovědi seniorů na užívaná farmaka. Do této interindividuální variability zasahují i další faktory jako vliv dalších užívaných léků, chování a očekávání pacienta od užívané terapie, stupeň seniorské křehkosti daného nemocného atd. Senioři jsou skupinou pacientů, která je lékům nejvíce exponovaná; na druhé straně neexistuje stále dostatek evidencí o skutečné účinnosti a bezpečnosti léků ve stáří. Z tohoto důvodu jsou také pozorovány časté nežádoucí účinky a nežádoucí lékové události ve stáří.

#### 3.5.1 Změny cílových struktur a farmakodynamiky léčiv ve stáří

##### 3.5.1.1 Změny na buněčné úrovni

Na buněčné úrovni dochází ve vyšším věku k četným změnám, způsobeným stresovými vlivy prostředí, jako je UV záření nebo volné radikály, ale i vlivy genetickými. Fyziologické obranné mechanismy se časem vyčerpají a z tohoto důvodu se poškození akumuluje. Jedná se na buněčné úrovni o opakovaná poškození genomu a ztrátu telomer, narušení funkce mitochondrií a schopnosti buňky udržovat proteom ve funkčním stavu. Velký význam má také vyčerpání kmenových buněk. Z tohoto vyplývá snížená schopnost organismu regenerovat se a adaptovat se na stres. (8) Ve farmakologii má význam snížená hustota receptorů a aktivita tzv. druhých posílů při transdukcii signálu. (30) Tyto změny se projevují v různých tkáních a orgánových soustavách různě.

### 3.5.1.2 Změny v hormonální produkci a odpovědi ve stáří

S narůstajícím věkem také klesá produkce hormonů, metabolismus a schopnost jeho regulace. Pokles v aktivitě thyreoidních hormonů vede k poklesu bazálního metabolismu a ke sklonům k příznakům hypothyreoidismu. (54) Vliv na složení těla a funkční kapacity mají snížené hladiny anabolicky působících hormonů, testosteronu, dehydroepiandrosteronu a somatotropinu. Velmi významný je pokles v aktivitě a produkci insulinu, který zodpovídá za mnohé další metabolické změny a zvýšený výskyt diabetu mellitu 2. typu v populaci seniorů. (55)

Nižší je také sekrece vasopresinu. Senioři jsou proto náchylnější vůči ztrátám vody a sodíku, navíc mají obecně nižší podíl celkové tělesné vody a mnozí postrádají pocit žízně. Jsou tedy i více ohroženi dehydratací než mladší věkové kategorie. Dehydratace pak přispívá ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků léků, ale i k orthostatickým hypotenzím, synkopálním stavům, kognitivním dysfunkcím a pádům. Nedostatek vasopresinu také vede k vyšší citlivosti na nežádoucí účinky léčiv, které do procesu glomerulární filtrace zasahují. Je zde i vyšší riziko polékové hyperkalémie. U seniorů je proto třeba věnovat zvýšenou pozornost terapii diuretiky, které vyvolávají významné poruchy v hospodaření s vodou a elektrolyty. (54) K těmto změnám může významně přispívat i léčba psychofarmaky (např. antidepresivy, zejména SSRI, mirtazapinem, ale i SNRI a TCA). Riziko představuje i podávání některých antipsychotik a benzodiazepinů. (7) (56) (37) V souvislosti s farmakodynamickými změnami mají velký význam i změny farmakokinetické, zejména snížení funkce hlavních eliminačních orgánů (především pokles renálních funkcí) Tyto změny jsou diskutovány v kapitole 3.5.2.

Dále sníženou hormonální produkci pozorujeme i u hormonů trávicího traktu, zejména cholecystokininu a acetylcholinu, a ve snížené produkci intragastrické HCL (kyseliny chlorovodíkové), což vede ke snížené motilitě gastrointestinálního traktu a trávicím dysfunkcím. Senioři jsou v důsledku snížené prokinetické aktivity gastrointestinálního traktu náchylní k polékové zácpě. Pokles aktivity pohlavních hormonů (estrogenu i testosteronu) vede ke zvýšené citlivosti těchto receptorových systémů, což může vést i k častějším hormonálním nežádoucím účinkům digoxinu, spironolaktonu a dalších farmak nasedajících na pohlavní hormony (např. gynekomastie apod.). (54)

Klesá i endogenní produkce kortizolu a mnohé prozánětlivé působky (např. C-reaktivní protein) mají naopak zvýšené plazmatické koncentrace. Pro stárnutí je charakteristická trvalá přítomnost slabé chronické zánětlivé reakce, která koreluje pozitivně s horším celkovým zdravotním stavem a vyšším rizikem úmrtí. Obranný schopnost organismu je přitom snížena a staří lidé častěji trpí infekčními a nádorovými onemocněními. (54) (57)

### 3.5.1.3 Změny metabolismu

Významné jsou i metabolickým změny stárnoucího organismu. Inzulinová rezistence je považována za další z charakteristických známek procesu stárnutí a byla prokázána souvislost mezi inzulinovou rezistencí a vyšším rizikem úmrtí. (55) Částečně se projevují tyto změny vyšším výskytem diabetu mellitu 2. typu, který přispívá ke kardiovaskulárním a mnohým dalším komplikacím. Nicméně zdaleka všechny vazby a jejich mechanismy zatím nebyly objasněny. Vyšší inzulinová rezistence je spojena s častějším výskytem hypertenze, dyslipidémie a s trombotickými stavy. (55) Je ovšem nutno uvést, že míra inzulinové rezistence je mezi staršími lidmi velmi individuální. Není jasné, do jaké míry je vůbec způsobena vlastním buněčným stárnutím a hormonálními změnami a do jaké míry se na ní podílí faktory životního stylu, zejména přibývání na váze a pokles fyzické aktivity. (58)

K inzulinové rezistenci a k dyslipidémii může přispívat i užití psychofarmak. Zejména TCA, klasická antipsychotika a atypická antipsychotika typu multireceptorových agonistů přispívají k metabolické nerovnováze a rozvoji obezity a mohou vyvolat nebo zhoršit metabolický syndrom. U osob, které trpí zvýšenou inzulinovou rezistencí a kardiovaskulárními problémy, je lépe se vyvarovat medikace, která tyto zdravotní problémy zhoršuje. Opatrnost je na místě i u jiných antidepressiv, které povzbuzují chuť k jídlu (např. u mirtazapinu). (37) Senioři jsou také více citliví ke vzniku hypoglykémie (potencované nesprávně vedenou antidiabetickou léčbou), která může přispívat ke kolapsům a pádům. (7)

#### 3.5.1.4 Změny muskuloskeletálního aparátu

Podobně složité a mnohoznačné vztahy změn fyziologických funkcí spojují stárnutí i s nárůstem tukové tkáně a poklesem množství kosterní svaloviny. Svalová síla ubývá dokonce rychleji než zastoupení svalové hmoty samotné. (58) Se sníženou aktivitou svalů souvisí snížená aerobní kapacita. Se stárnutím také dochází ke ztrátám kostní denzity. (55) Muskuloskeletální změny mohou mít velmi zásadní negativní následky. Snížená svalová síla vede k poklesu mobility a stability při chůzi a k vyššímu výskytu pádů. Kvůli fyziologickému řídnutí kostí jsou pády ve stáří spojené s výrazně vyšším rizikem fraktur. (54) Negativní vliv medikace na zvýšené riziko pádů ve stáří je popsán v kapitole 3.6.1.

#### 3.5.1.5 Změny kardiovaskulárního systému

Degenerativní změny postihují i kardiovaskulární systém. Je zasažena srdeční svalovina a funkce srdce. (54) Zvýšenou pozornost je třeba věnovat léčivům, která mohou zvyšovat riziko arytmií prodloužením QTc intervalu na EKG (elektrokardiogramu srdce) mezi něž patří zejména různá antipsychotika (např. melperon, klozapin, quetiapin, tiaprid, haloperidol) a antidepresiva (citalopram, escitalopram, klomipramin). (37)

Ateroskleróza a další procesy provázející stárnutí snižují i pružnost všech cév, včetně kapilár. Snižuje se prokrvení tkání, což vede k významně nižšímu prokrvení a zásobení tkání kyslíkem a živinami. Nedostatečná pružnost cév spojená se sníženou funkcí baroreceptorů a reaktivitou sympatiku vede k častějšímu výskytu orthostatické hypotenze, synkopám a pádům. Tato rizika potencuje negativní vliv léků, které mohou ovlivňovat hemodynamické parametry, jako antihypertenziv, diuretik, betablokátorů, verapamilu a vazodilatancií. (54) (7) K ortostatickým hypotenzím ale významně přispívají i psychofarmaka. (37)

Pokles funkce trávicího systému vede ke sníženému vstřebávání a nedostatku některých hormonů, makro a mikronutrientů, např. vitamínu D, kalcia a železa. Snižuje se nejen produkce žaludečních šťáv, ale i odolnost sliznic gastrointestinálního traktu. U starších lidí je proto větší riziko rozvoje gastritid, slizničních erozí i vředové choroby gastroduodenální. Játra často již neprodukují dostatek koagulačních faktorů, což dále zvyšuje

nebezpečí krvácení do trávicího traktu. Je zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti při podávání léčiv, které mají gastrotoxický potenciál, jako jsou kortikoidy, nesteroidní antiflogistika, další antirevmatika, deriváty sulfonylarylmočoviny, kalium atd. Např. NSAID navíc snižují i srážlivost krve, což zvyšuje riziko GIT krvácení. (54) (7) Na zvýšené riziko krvácení je potřeba pamatovat i při nasazování SSRI do lékového režimu. (59)

### 3.5.1.6 Změny centrálního nervového systému

Fyziologický pokles kognitivních funkcí ve stáří postihuje i ty seniory, kteří netrpí žádnou formou demence. (55) Negativně na kognitivní funkce ve stáří působí nedostatečné prokrvení, chronický zánět i porucha metabolismu glukózy. (54) (55) Stárne i vlastní mozková tkáň. Kromě výše vyjmenovaných projevů přítomných u všech buněk ji postihuje také nadměrná aktivace mikroglíí, ukládání bílkovinných fragmentů a dalších zplodin metabolismu. Je zasažena komunikace buněk – dochází k poškození systémů transportujících signální molekuly v buňce (60), což souvisí s dysregulací neurotransmiterových systémů a nedostatkem přenašečů. Některé receptorové systémy se stávají hypersenzitivními, jiné jsou k působení farmak méně citlivé. (59) Nižší míra aktivace a komunikace mezi buňkami CNS způsobuje atrofii šedé hmoty. Ztrácí se i bílá hmota, pravděpodobně kvůli nedokrvení. Při stárnutí přichází mozek o svou schopnost plasticity. (60) Klesá jeho strukturní rozmanitost a velikost, ať je už vyjádřená celkovou hmotností nebo tloušťkou a objemem mozkové kůry. (54) (60)

Pokles kognitivních funkcí se při stárnutí mozku typicky projevuje nejdříve poruchami krátkodobé paměti a zpomalením nervové činnosti. (60) Kognitivních změn ve stáří je mnoho, avšak kromě poruch paměti je třeba se zmínit zejména o snížené orientaci v prostoru a poruchách koordinace. Přispívají k nim i další změny v nervové soustavě (konkrétně poruchy periferního citění a posturálních reflexů) a často i poruchy zraku, sluchu a hmatu. (60) (7)

Ve stáří je centrální nervový systém více citlivý na centrální účinky léčiv. Je to dané nejen receptorovými změnami, ale také narušením hematoencefalické bariéry (HEB). Jak hlavní farmakologický efekt, tak nežádoucí účinky léčiv jsou proto výraznější. (54) (37)

Změny jsou klinicky významné nejen u psychofarmak, ale i dalších skupin léčiv pronikajících přes HEB.

Pro seniorský věk je typický také centrální cholinergní deficit. Aktivita acetylcholinu je snížena na všech úrovních – ubývají receptory pro acetylcholin, snižuje se syntéza acetylcholinu a zanikají cholinergní neurony. Léčiva s anticholinergní aktivitou prohlubují tento deficit a snadněji vyvolávají typické anticholinergní nežádoucí účinky (54), např. sucho v ústech a suchost sliznic, zácpu, močové retence, glaukom s uzavřeným úhlem, tachykardie, snížené pocení atd. Potenciálně závažné jsou centrální anticholinergní nežádoucí účinky, ke kterým patří zhoršení kognitivní dysfunkce. To se může projevit až zmateností, prohloubením demence, deprese nebo rozvojem deliria. (7) (37) Bylo také prokázáno, že anticholinergní medikace může přispívat k pádům. (56) Vliv anticholinergních léčiv si lékaři ne vždy uvědomují a dojde-li k výše uvedeným centrálním nežádoucím účinkům, může být při nesprávné diagnostice polékové reakce nasazeno další léčivo. Tomuto nežádoucímu jevu, který vede k polyfarmakoterapii, říkáme „preskripční kaskáda“. (59)

Proto se o anticholinergní aktivitě lékových režimů ve stáří v odborných kruzích tolik diskutuje a snahou je exponovat starší pacienty anticholinergním vlivům co nejméně. (54) Příkladem léčiv s anticholinergními nežádoucími účinky je atropin a butylskopolamin a některá léčiva urogenitálního traktu, jako je darifenacin, solifenacin, oxybutinin a trospium. (56) Anticholinergikem je také starší léčivo, dnes již málo užívané v terapii Parkinsonovy choroby, a to biperiden. (61) Antagonisticky na cholinergní systém působí také některá psychofarmaka se širokým spektrem účinků, konkrétně TCA, typická antipsychotika a antipsychotika typu multireceptorových agonistů – např. olanzapin a klozapin. Z SSRI má významný anticholinergní účinek paroxetin. K anticholinergním léčivům patří i spasmolytika a první generace antihistaminik (v klinickém použití se setkáme s např. promethazinem, hydroxyzinem nebo dimentindinem). (7) (56) Riziko zvyšují kombinace více anticholinergních léčiv, protože jejich účinky se navzájem sčítají. Některá léčiva mají jen částečné anticholinergní působení (např. teofylín, cimetidin a ranitidin, prednisolon atd.). Přesto v lékových kombinacích mohou významně přispívat k celkové anticholinergní aktivitě lékového režimu. Dnes je podstatné umět nastavit

lékový režim ve stáří tak, aby byl co nejméně anticholinergní s ohledem na jeho celkovou anticholinergní aktivitu. (56) (61)

Stárnutím je zasažen i dopaminergní systém. Kromě zanikání dopaminergních neuronů a snížení aktivity dopaminových receptorů hraje roli i zvýšená koncentrace a aktivita enzymu monooxidázy, která odbourává monoaminy včetně dopaminu. Proto jsou i nežádoucí účinky vyvolané antagonismem na dopaminergních receptorech ve stáří klinicky významnější. Je zvýšené riziko extrapyramidových nežádoucích účinků a polékové parkinsonismu, a to hlavně při užití antipsychotik, kvůli jejich skupinovému mechanismu účinku, ale i u jiných dopaminergních léčiv (např. metoklopramidu). (54) (7) (37)

Změny jsou přítomné také ve funkci dalších monoaminů včetně noradrenalinu. Starší antihypertenziva, jako např. klonidin nebo metyldopa (sympatomimetika na centrálních  $\alpha_2$  receptorech), měla zvýšenou účinnost u seniorů, vyvolávala časté hypotenze a přispívala k pádům, proto se již nepoužívají. V kardiovaskulárních indikacích také nepatří mezi léky první volby s preventivním účinkem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve stáří dle provedených klinických studií. (56) Senioři jsou ale také citlivější na centrální sympatolytické nežádoucí účinky a např. lipofilní betablokátory ve stáří (jako je metoprolol) mohou vyvolávat depresivní stavy. (54) Menší klinický význam mají změny serotoninergního systému. Přesto by lékaři měli být opatrní při podávání více než jednoho léčiva účinkujícího na serotonin, protože v kombinacích mohou vyvolat tzv. „serotoninovou bouři“ na receptorech neboli „serotoninový syndrom“. (59)

Velmi důležitá je zvýšená citlivost seniorů na sedativa a jejich nežádoucí účinky, zvláště v kombinacích. Sedativní účinky vykazuje celá řada psychofarmak, kromě BZD také další hypnotika, některá antidepressiva a klasická antipsychotika (59), dále opioidy a již zmíněná antihistaminika první generace. Sedativa také zvyšují rizika kognitivních dysfunkcí a pádů ve stáří. (62)

### 3.5.2 Změny farmakokinetiky léčiv ve stáří

Fyziologické i patologické změny související se stárnutím organismu mají značný vliv i na farmakokinetiku, a to na všech úrovních.



Absorbce je zasažena změnami v trávicím traktu, o kterých jsme psali již výše. Některá léčiva může ovlivnit snížení produkce kyseliny chlorovodíkové a zvýšení pH žaludku tím, že déle zůstávají v disociované formě a pomaleji se vstřebávají pasivní difúzí (zejména léčiva kyselé povahy). Snížená motilita a prokrvení střeva také zpomalují a zhoršují vstřebávání některých léčiv (např. furosemidu). (54) (37)

Distribuci léčiv ovlivňují změny ve složení tělesných tkání. S poklesem celkové tělesné vody se snižuje distribuční objem hydrofilních léčiv a při podání stejné dávky těchto léčiv je dosaženo vyšších plazmatických koncentrací (např. u digoxinu, raniditinu, lithia apod.). S nárůstem množství tukové tkáně se distribuční objem lipofilních léčiv zvyšuje. Také bývají v tukové tkáni lipofilní léčiva kumulována, a jejich eliminace je prodloužena, nebo se postupně prodlužuje v čase s délkou podávání léčiva, což může vést ke zvýšené toxicitě. Pokles syntetické schopnosti jater vede k nižším hladinám krevního albuminu. Léčiva s vysokou vazbu na plazmatickém albuminu tedy ve stáří zvyšují svou volnou frakci v plazmě a vykazují tak vyšší účinnost až vyšší riziko nežádoucích účinků. Hromadění v tukové tkáni a prodlužování eliminačního poločasu přispívá i ke zvýšené toxicitě BZD ve stáří. (30) (37)

Také změny kardiovaskulárního systému ovlivňují farmakokinetiku léčiv. Pokles minutového srdečního výdeje a snížený průtok krve životně důležitými orgány zpomaluje clearance léčiv v játrech i v ledvinách. (30)

Klesá také metabolická aktivita jater. Biotransformace léčiv na enzymech cytochromu P450 je zpomalena, zpomalena je také demetylace. Obojím je zasažen např. metabolismus diazepamu. (7) Po 80. roce života klesá i aktivita glukuronidace. (37) Metabolizace léčiv je tedy snižena a jejich eliminační poločas se obecně prodlužuje. Nicméně pro léčiva, která jsou výrazně metabolizována při prvním průchodu játry (tzv. „first-pass effect“), znamenají změny v průtoku venou portae významný pokles metabolizace (o 20–40 %) a zvýšení plazmatických hladin, které může být velmi významné. (54) (37) Kvůli změnám v metabolizaci a eliminaci léčiv ve stáří jsou také lékové interakce a nežádoucí účinky ve stáří častěji klinicky významné. (54)

Velmi podstatný je pokles filtrační kapacity ledvin, ke kterému dochází postupně v průběhu života. Eliminace je fází farmakokinetiky, která je ve stáří zasažena nejvíce. (37)

Změny průtoku, přítomnost renální aterosklerózy, snížená hydratace až dehydratace a iatrogenní vlivy mohou dále průtok krve ledvinami a renální eliminaci léčiv a jejich metabolitů zhoršovat. Na průtok krve ledvinami mají negativní vliv některá léčiva, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, nesteroidní antiflogistika a diuretika. (54)

Změnám jater a ledvin se musí přizpůsobit dávkování léčiv. Funkce ledvin u pacienta lze kvantifikovat a většinou se k odhadu glomerulární filtrace pro úpravy dávek léčiv využívá Cockcroft-Gaultova rovnice (kam se při výpočtech zadává pohlaví, věk, hmotnost a sérový kreatinin), popř. též rovnice CKD-EPI. Míru funkce jater neumíme snadno stanovit. Pokud pacient má diagnostikované jaterní onemocnění, změny dávkování jsou vhodné. Pokud je zasažena funkce ledvin nebo jater, samozřejmě se u pacienta vyhýbáme renotoxickým nebo hepatotoxickým lékům. (30)

### 3.5.3 Polyfarmakoterapie, polypragmatie a hyperpolyfarmakoterapie

Velký vliv na terapeutickou hodnotu podávaných léků má i komedikace a zejména polyfarmakoterapie. (63) Za polyfarmakoterapii je ve stáří obvykle považováno pravidelné užívání 5 a více léčiv. Pravidelné užívání 10 a více léčiv bývá označováno jako excesivní polyfarmakoterapie neboli hyperpolyfarmakoterapie. (64) Čím více léčiv pacient užívá, tím více potenciálních lékových interakcí a nežádoucích polékových reakcí negativně ovlivňuje jeho zdravotní stav. Diagnostika těchto problémů a kaskád je obtížná. (65) Polyfarmakoterapie také vede častěji k non-adherenci a dalším lékovým pochybením. Riziko nežádoucích polékových reakcí u pacienta-seniora s počtem užívaných léků exponenciálně stoupá. (66) V různých studiích byla polyfarmakoterapie spojena s vyšším rizikem hospitalizací, nižší fyzickou výkonností, vyšším výskytem pádů a kognitivních dysfunkcí i s vyšší mortalitou. (64)

Polyfarmakoterapie souvisí s polymorbiditou, která je ve stáří častá. Doporučené postupy pro velkou část onemocnění typických pro starší pacienty (např. hypertenze, srdeční selhání, diabetes mellitus 2. typu) uvádějí, že kombinovaná léčba je účinnější a vhodná při nedostatečné účinnosti monoterapie nebo v pokročilejších fázích onemocnění. Tato doporučení vycházejí z klinických randomizovaných studií, do kterých ale často nebyli zařazováni geriatřiční pacienti multimorbidní. Řada doporučení byla

formulována na mladších populacích pacientů, kteří netrpěli významnou polymorbiditou, neměli významně zhoršené funkční a kognitivní schopnosti, ani nepatřili do skupin pacientů ve vyšších stupních seniorské křehkosti a polyfarmakoterapie. Všechny tyto faktory ale významně ovlivňují terapeutickou hodnotu léků, jejich účinnost a rizikovost. Geriatrie proto prosazuje specifická pravidla, ke kterým patří „start low, go slow“ (tedy začínej nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu) a pravidlo „méně je více“. Snahou by tedy mělo být pokrýt jedním lékem více indikací, vyvarovat se preskripčním kaskádám a rizikové polyfarmakoterapii. Známe již dobře principy a podmínky klinických interakcí, a to jak mezi dvěma léčivy navzájem, tak mezi léčivem a nemocí, ale výsledky multiinterakcí v kombinovaných lékových režimech a výsledky interakcí mezi různými profily multimorbidity a různými režimy polyfarmakoterapie zatím neumíme hodnotit a testovat. Dostatečně také nerozumíme důsledkům vlastních změn stárnutí na terapeutickou hodnotu léků, natož jejich vlivu na kombinované lékové režimy. (63) (54) (11)

Experti v geriatrii proto označují geriatrickou medicínu jako „medicínu zkreslenou důkazy z dostupných randomizovaných klinických studií“ (z angl. „evidence-biased medicine“), což je problém popsán již na přelomu 80. a 90. let minulého století. Postupně jsou proto zařazováni i senioři do randomizovaných klinických studií, ale je nutné čelit řadě klinických a psycho-sociologických problémů, které s testováním léčiv na starších nemocných souvisí. Senioři se klinických studií často nemohou nebo nechtějí účastnit z různých osobních a praktických důvodů a etické otázky související s možným poškozením zdraví zranitelných osob také stále vyvolávají etická dilemata. Proto mnoho výzkumů užívá alternativní postup, kterým je získat informace o skutečné terapeutické hodnotě léčiv ve stáří pomocí observačních studií. Tyto studie mohou využívat záznamy reálných pacientů z různých zdravotních systémů, je ale třeba zohlednit nižší hodnotu takto získaných důkazů a pracovat na vysoké metodické kvalitě provedení. K tomu přispívá i sběr podrobnějších a kvalitnějších dat včetně komplexních geriatrických hodnocení, ale i moderní postupy analýz umělé inteligence (AI, artificial intelligence). (54) (5) Na metodě komplexního geriatrického vyšetření byla založena i studie START, jejíchž data byla využita ke zpracování i praktické části této diplomové práce.

Někteří odborníci nesouhlasí s tradičním geriatrickým pojetím polyfarmakoterapie jako vždy rizikového jevu. Zdůrazňují na druhé straně úspěchy, kterých medicína založená na

důkazech dosáhla, jako je např. pokles výskytu cévní mozkové příhody a z ní vyplývající disability díky farmakologickému snížení krevního tlaku, kde pouze jedno léčivo v mnoha případech neumožní dosažení cílových hodnot. Podle nich by mělo být zásadně rozlišováno, zda polyfarmakoterapie v daném případě vzniká správným následováním klinických doporučení (včetně geriatrických poznatků), anebo preskripčními chybami a užíváním nadbytečných léčiv. První případ doporučují označovat jako „polyfarmakoterapii nezbytnou (vhodnou)“, v druhém případě se jedná o „polyfarmakoterapii zbytnou (nevhodnou) nebo velmi rizikovou“. (65) (67) V české odborné literatuře se iracionální polyfarmakoterapie označuje jako polypragmázie.

Teze zbytné polyfarmakoterapie je podpořena zkušenostmi z praxe a poznatky ze studií, které poukazují na to, že u pacientů s vyšší mírou polyfarmakoterapie se objevuje i více preskripčních chyb. Mezi ně patří nejen podávání medikace bez důkazů nebo s nedostatečnou účinností, ale opomíjení specifických geriatrických doporučení, nedostatečná kontrola a nedostatečné jištění bezpečnosti farmakoterapie. Objevuje se tak i podávání léčiv po nepřiměřeně dlouhou dobu – tedy poté, co byl původní zdravotní problém vyřešen nebo se na léčivo zbytečně rozvinula tolerance a závislost, popř. lék, který byl nasazen na zkoušku a není účinný, zůstává pacientem užíván. Zbytnou polyfarmakoterapii představují také duplicity léčiv se stejným mechanismem účinku anebo se stejnými nežádoucími účinky (např. rizikové kombinace více anticholinergik nebo sedativ v lékovém režimu). Je také důležité nezapomenout, že zbytná je i terapie, jejíž benefit lze očekávat v časovém rámci delším než je očekávaná doba přežití pacienta. (65)

Klinická doporučení by u geriatrických pacientů proto měla být užívána s rozmyslem a s ohledem na individuální charakteristiky nemocného a při znalostech limitů výzkumných studií. Poznatky medicíny založené na důkazech týkající se racionality užití farmakoterapie ve stáří musí být dále rozvíjeny. (11) (65)

Míra polyfarmakoterapie se extrémně liší v různých zdravotnických systémech a formách péče. (63) V celkové populaci seniorů v Evropě je odhadována dle studie Midão et al. z roku 2018 na 32,1 %. (68) ČR v této studii patřila mezi země s vyšší mírou polyfarmakoterapie (39,9 %) ve srovnání s průměrem (32,1 %). Hodnota v ČR byla podobná výsledkům uváděným pro Spojené státy americké ve shodném období (39 %). (69) (64)

V dlouhodobé péči, kterou se zabývá tato diplomová práce, patří prevalence polyfarmakoterapie mezi nejvyšší. Pokud máme uvést hodnoty z české ústavní péče, studie z roku 2014 uváděla průměrné užití 8,9 léčiv u jednoho pacienta v tomto prostředí péče. (70) V novější studii z let 2016–2017 to bylo 6 léčiv na jednoho staršího nemocného. (71) V české části souboru z již zmíněného evropského projektu SHELTER užívalo polyfarmakoterapii 58,0 % pacientů a excesivní polyfarmakoterapii 23,3 %. (71) Míra polyfarmakoterapie byla tedy v ČR tedy opět vyšší než evropský průměr, který byl v této studii 49,7 %. Excesivní polyfarmakoterapie dosahovala v evropském průměru 24,3 %. (64) (73)

#### 3.5.4 Syndrom geriatrické křehkosti

Křehkost ve stáří představuje specifický geriatrický syndrom, při kterém se v důsledku vyčerpávání fyziologických rezerv snižuje odolnost organismu a zvyšuje riziko zdravotních komplikací. (74) Do jisté míry se ztráta fyziologických rezerv samozřejmě týká všech starých osob. Takzvaně „křehcí“ senioři jsou ale obzvláště zranitelní. (7) Významné akutní zhoršení zdravotního stavu, jako je např. zranění nebo závažné infekční onemocnění, vede k dekompenzaci v různých orgánových systémech a často k mnohočetným zdravotním komplikacím. Pro syndrom geriatrické křehkosti je typické, že i když se dosáhne opětovné kompenzace, pacient se zřídka vrací na stejnou úroveň zdraví a funkčnosti, jakou prožíval před touto akutní klinickou epizodou. Takto dochází k postupnému zhoršování seniorské křehkosti, zdravotního a funkčního stavu. (7) Jako důsledek postupujícího syndromu křehkosti se rozvíjí i disabilita. (75) Posledním stádiem (po syndromu křehkosti) je stav geriatrické deteriorace čili neprospívání („failure to thrive“), po kterém následuje úmrtí. (74) (7) Křehkost se často považuje za prediktor mortality, i když výsledky studií nejsou jednoznačné. (76)

Stabilizace pacienta v určitém stavu seniorské křehkosti (nebo jeho zlepšení), zajištění „well-being“ a zabránění horšení nemocného do vyšších kategorií seniorské křehkosti patří mezi nejdůležitější úkoly pro lékaře – geriatra. (74) (7) Vhodná, včasná intervence vyškoleným geriatrem je pro křehkého pacienta velmi prospěšná. Je pro ni ale nezbytné ohroženého „pre-frail“ pacienta včas rozpoznat. Intervence by měla být vysoce

individualizovaná a multimodální, zahrnující nejen prevenci nebo udržení samotného stupně křehkosti, ale také racionální léčbu přítomných diagnóz, symptomů a racionální řešení funkčních problémů. (77) Velmi významná může být také sociální intervence. Možnosti včasného záchytu a intervence křehkosti v ČR bohužel nejsou plně rozvinuty a dostatečně využívány. Jako velký problém je odborníky vnímána neexistence screeningových programů a specializovaných geriatrických center, na která by se mohli pacienti, ale i odborníci z dalších oborů obracet. (75)

Protože neexistuje jednotná definice křehkosti, není zcela jasné, jaká je prevalence tohoto syndromu v geriatrické populaci. (78) S postupujícím stárnutím samozřejmě prevalence geriatrické křehkosti roste. (77) Velká metaanalýza studií odhadla celosvětovou prevalenci geriatrické křehkosti na 12 % (u osob nad 50 let). (74) (78) V různých studiích a různých populacích a typech péče jsou ale samozřejmě nalézány značné rozdíly v prevalencích tohoto syndromu, přičemž v dlouhodobé péči se výskyt geriatrické křehkosti pohybuje až kolem 40 % (74) a více. Ve studii SHELTER, tedy u evropských seniorů v dlouhodobé péči, byla prevalence geriatrické křehkosti 47,0 %. (76) V ČR je u pacientů (nad 50 let) v komunitě hlášena prevalence 16,3 % (75) a dosahuje až několika desítek procent u hospitalizovaných seniorů. (79)

S rostoucím podílem seniorů v stárnoucí populaci se problematika geriatrické křehkosti stává stále důležitějším tématem pro veřejnou zdravotní politiku. (74) (78) Křehkost a její komplikace vyžadují značné náklady na zdravotní péči, jedná se tedy také o téma ekonomické. (77)

Jak jsme již přiblížili v předchozích kapitolách, stárnutí je individuální proces a proces modifikovatelný, tj. křehkost není jeho nevyhnutelnou součástí. (74) Křehcí lidé jsou typicky polymorbidní, mají porušené kognitivní funkce, sklony k depresivitě a horšení funkčního zdravotního stavu. Jsou více rizikováni vzhledem k nežádoucím událostem jako je výskyt pádů, polékových kognitivních dysfunkcí apod. a častěji jsou závislí s péčí na svém okolí. (37) S demencemi jsou spojené poruchy chování a deliria. Další zdravotní problémy spojené se syndromem seniorské křehkosti jsou podvýživa, zvýšená bolestivost a chronická zánětlivá onemocnění. (7)

Podle současného konsenzu v geriatrii jsou za charakteristické známky geriatrické křehkosti považovány změny jako např. neúmyslný úbytek hmotnosti, nedostatek energie projevující se pocitem únavy a nízkou úrovní aktivity, psychomotorické zpomalení a pokles svalové síly. (78) (7) Tyto klinické charakteristiky jsou také součástí kritérií pro křehkost definovanou podle Friedové a kol. Kritéria podle Friedové lze použít ke stanovení diagnózy seniorské křehkosti geriatrem, pro účely diagnostického vyšetření by měly být objektivním měřením kvantifikovány některé složky syndromu křehkosti, a to zejména rychlost chůze a síla svalového stisku (pomocí dynamometrie). (77)

Pro vyjádření křehkosti se používají i další klinické nástroje. „Frailty index“ vyjadřuje míru nemocnosti spojené s věkem ve formě čísla od nuly do jedné. „Clinical frailty scale“ (CFS) (80) závisí na funkčním stavu pacienta. Tato škála má hodnoty od jedničky („velmi fit“) do devíti („nevyléčitelně nemocný“). Za křehké se považují senioři od kategorie čtyři a výše („zranitelný“ až „velmi těžce křehký“). Tabulka č. 3 popisuje funkční stav seniorů spojený s jednotlivými stupni seniorské křehkosti. (81)

S polymorbiditou narůstá i polyfarmakoterapie, a tím se častěji vyskytuje i polypragmázie (nevhodná polyfarmakoterapie). U křehkých osob je proto polypragmázie velmi častá. (7) Studie dokazují, že se u seniorů s polyfarmakoterapií častěji vyskytuje chybná preskripce i nežádoucí polékové události. (63) Křehcí pacienti jsou kvůli své zranitelnosti velmi citliví na nežádoucí účinky léčiv. K mnoha charakteristickým známkám syndromu křehkosti patří kognitivní deficit, pády a nestabilní chůze, snížená chuť k jídlu a hubnutí, ale i snížená funkce ledvin. Farmakoterapie může dále přispívat k těmto problémům a vysazení rizikové léčby může mnohdy přinést významné zlepšení. (78) U křehkých osob může být nevhodná i medikace, která je naopak u jiných skupin geriatrických nemocných jednoznačně indikována (např. antihypertenziva, antidiabetika). Těsná kontrola krevního tlaku a glykémie je považována u křehkých osob za nevhodnou, protože je spojená se zhoršením projevů syndromu křehkosti – např. při nižších hodnotách tlaku se nedostatečně prokrvuje CNS, což zhoršuje psychomotorický útlum a zvyšuje riziko pádů. (7)

Tabulka 3: Stupně škály CFS a jejich popis – přeloženo dle (80)

1	Velmi fit	Lidé, kteří jsou robustní, aktivní, energetičtí a motivovaní. Tito lidé pravidelně cvičí. Patří na svůj věk mezi nejzdatnější.
2	Dobry	Lidé, kteří nemají žádné aktivní příznaky onemocnění, ale jsou méně výkonní/zdraví než kategorie 1. Často cvičí nebo jsou příležitostně velmi aktivní (sezónně).
3	Zvládají to dobře	Lidé, jejichž zdravotní stav je dobře kontrolován, ale nejsou pravidelně aktivní nad rámec běžné chůze.
4	Zranitelný	I když není závislý na každodenní pomoci druhých, často symptomy omezují denní aktivity. Běžnou stížností je zpomalení a/nebo únava během dne.
5	Mírně křehký	Tito lidé jsou výrazněji zpomalení a potřebují pomoc v náročných činnostech každodenního života (finance, doprava, těžké domácí práce, léky). Obvykle mírná křehkost se postupně zhoršuje a narušuje nakupování, chůzi samostatný pochyb venku, přípravu jídla a domácí práce. Kategorie zahrnuje osoby s mírnou demencí.
6	Středně křehký	Lidé potřebují pomoc se všemi vnějšími aktivitami a udržováním domácnosti. Mají problémy s chůzí po schodech, potřebují pomoc s koupáním a mohou potřebovat minimální dopomoc s oblékáním. Kategorie zahrnuje lidi se středně těžkou demencí.
7	Těžce křehký	Zcela závislý na osobní péči, ať již z jakékoliv příčiny (fyzické, kognitivní). Zdají se být stabilní a bez vysokého rizika úmrtí do 6 měsíců. Kategorie zahrnuje osoby s těžkou demencí.
8	Velmi těžce křehký	Zcela závislý, blíží se ke konci života. Obvykle se nemůže vzpamatovat ani z malé nemoci.
9	Nevyléčitelně nemocný	Blížící se ke konci života. Tato kategorie se vztahuje také na osoby s průměrnou délkou života kratší než 6 měsíců, kteří jinak nejeví jiné známky křehkosti.



### 3.5.5

#### 3.5.5 Význam optimalizace farmakoterapie u seniorů

Optimalizace a individualizace farmakoterapie ve stáří je velmi významná pro časté nežádoucí polékové reakce u seniorů a související závažné komplikace – pro zhoršení seniorské křehkosti, polékové hospitalizace, vyšší mortalitu ve stáří a vyšší náklady na zdravotně-sociální péči. (63) Některé lékové postupy přispívají ke zdravotním problémům ve stáří, bývají však obvykle považovány za projevy stáří, jako je kognitivní deficit, zhoršená koordinace pohybu a pády, zmatenosti atd. Některé nežádoucí polékové události, jako polékové pády, mohou u starých lidí výrazně přispět k disabilitě a ztrátě soběstačnosti. Jiné lékové postupy, jako je „zamedikování problémových pacientů“ sedativními antipsychotiky, lze přímo považovat v některých klinických situacích za neetické. (63)

Na druhé straně je známo, že u seniorů často nebývají některé lékové postupy s jasným benefitem ve stáří podávány a jsou v indikacích nesprávně opomíjeny. Optimalizace farmakoterapie ve stáří je klíčová pro zdraví a „well-being“ seniorů, pro zdravotní, sociální i ekonomické systémy, ale i z pohledu etického v souvislosti s častou diskriminací seniorů, tedy i s ohledem na sociální spravedlnost. (54) (82)

#### 3.5.6 Strategie pro prevenci lékových problémů ve stáří

Cílem racionální preskripce a racionálního užití léků je maximalizace účinnosti, minimalizace rizik a optimalizace nákladů na terapii. Optimální farmakoterapie by také měla respektovat svobodnou volbu pacienta (dostatečně informovaného o rizicích a přínosech léčby) a jeho přání. (83) Primární vedení farmakoterapie vyžaduje také adekvátní monitorování účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie a pravidelné přehodnocování těchto parametrů. (84)

V geriatrici se k těmto principům přidávají další podmínky. Dávkování vhodné pro geriatrického pacienta je obvykle nižší než dávky běžné, což je způsobeno farmakologickými změnami a mnoha rizikovými faktory popsány v předchozích kapitolách (3.5.1; 3.5.2; 3.5.3). V některých doporučených postupech se již uvádí, jak upravit dávkování ve stáří, a to buď obecně nebo s přihlédnutím ke konkrétním změnám (např. odhadované clearance kreatininu pacienta). Opatrnosti je ovšem třeba u všech léčiv, a obecně

uplatňovat pravidlo „start low, go slow“. Je také nutné delší dobu čekat na vyjádřený terapeutický efekt, tj. léčbu titrovat pomaleji a očekávat v delších časových intervalech nástup klinické účinnosti. (7) (63) Se zvyšováním dávky se doporučuje čekat alespoň 3-5 eliminačních poločasů léčiva, protože tak dlouho trvá, než se ustanoví jeho plazmatická koncentrace v ustáleném stavu. (11) Je třeba však počítat s tím, že eliminační poločasy řady léčiv mohou být ve stáří významně prodloužené.

Specifický přístup k nemocným s vyššími stupni geriatrické křehkosti a s vyšší multimorbiditou shrnují někteří geriatři rčením: „neléčíme nemoci, ale pacienta.“ Znamená to, že je třeba se soustředit na individuální potřeby, možnosti, očekávaný přínos a rizika u konkrétního nemocného více než na to, co o léčbě jeho onemocnění říkají doporučené postupy. Používají se lékové postupy, kterými lze léčit více klinických problémů najednou (např. sedativní antidepressivum podané večer, které současné působí také jako hypnotikum). Pokud existuje důvodné podezření, že by mohl některý lék pacienta poškodit, neměl by být vůbec nasazen. Nenasazují se ani žádné léky s nejasným klinickým benefitem. Důležité je také nezapomenout na podrobné zhodnocení multinterakcí typu lék-lék a lék-nemoc u nemocných s vyšším počtem indikovaných léků a ve vyšších stupních polymorbidity. Individualizace farmakoterapie ve stáří (farmakoterapie „šitá na míru“ konkrétnímu pacientovi) je tedy klíčovým postupem, stejně tak průběžná optimalizace farmakoterapie a dlouhodobé monitorování změn v terapeutické hodnotě (tedy v účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivitě) lékových postupů. (7) (63)

Pro přehled o komplexním stavu geriatrického pacienta nestačí pouze seznam jeho diagnóz a medikací. Je potřeba zjistit, jestli pacient neužívá pravidelně také volně prodejně léky nebo parafarmaceutika. Pacient může být výrazně omezován potížemi s pohybem nebo se zhoršenou kognicí, špatným nutričním stavem či poruchou nálady a psychologickými problémy, i když je někdy z dokumentace nevyčteme. (7) (63) Diagnostika těchto problémů v geriatricii je tedy velmi důležitá.

Veliký vliv má také prostředí a sociální zázemí. Vhodné prostředí, kompenzační pomůcky, případně různé zdravotní a sociální služby mohou umožnit pacientovi v pokročilém stádiu disability své zdravotní a sociální komplikace zvládat. Psycho-sociální a ekonomické otázky péče tedy sehrávají (a to i v nastavení optimální farmakoterapie) významnou roli. (7) (63)

Tyto všechny charakteristiky nezohlední běžná klinická vyšetření, ale jsou zahrnuty v komplexním geriatrickém vyšetření (tzv. CGA z angl. „Comprehensive Geriatric Assessment“). Spolu se zhodnocením stavu seniorské křehkosti se jedná o základní klinické vyšetření pro další rozhodování v geriatricii. V intervencích se poté doporučuje pokrýt co nejvíce oblastí, ve kterých je u pacienta zjištěn deficit. Kromě léčby vlastního onemocnění multidisciplinárním týmem lékařů je tedy součástí geriatrické péče také spolupráce s klinickým farmaceutem, rehabilitační péče pro zlepšení funkčního statusu, nutriční poradenství a podpora, psychologická pomoc a další služby. (7) (63) (85)

K množství pochybení ve farmakoterapii seniorů přispívá i snížená schopnost adherence a neúmyslná nebo úmyslná pochybení v léčbě. Poruchy kognitivních funkcí stěžují dodržování lékových režimů a komunikaci se zdravotnickým personálem, včetně hlášení nežádoucích účinků. Problémem je i častá slabozrakost (přehlédnutí se při hledání medikace) a poruchy jemné motoriky (neschopnost správné manipulace s lékovou formou). U seniorů jsou také časté poruchy polykání, které komplikují užívání tablet a dělených prášků. Složitě je pro ně i užití složitějších lékových forem (např. inhalátorů). Je potřeba, aby zdravotnický personál zodpovědný za farmakoterapii pacienta bral tyto problémy na vědomí a pokud možno pomohl pacientovi bariéry k dodržování adherence odstranit nebo upravit lékový režim tak, aby odpovídal schopnostem pacienta. Nízká adherence může mít významný vliv na účinnost farmakoterapie, někdy i z tohoto důvodu může být vhodnější léčebnou strategií změnit lékovou formu, předepsat jiné léčivo apod. (30) (63) V případě polyfarmakoterapie jsou také časté obavy z takto nadměrných lékových režimů a z vynechávání léků samotným pacientem. Spolupráce předepisujícího lékaře, klinického farmaceuta a pacienta je tedy klíčová k optimálnímu nastavení a užití farmakoterapie.

Pro správné nastavení farmakoterapie jsou také důležité pravidelné revize léčby (tzv. „medication reviews“). U stabilizovaných nemocných by stav geriatrického pacienta a vhodnost podávané medikace měly být vyhodnocovány minimálně 1x ročně, některá doporučení dokonce uvádějí potřebu provádění geriatrických „medication reviews“ u stabilizovaných nemocných 1x za 6 měsíců. (63) (86)

### 3.5.7 Geriatrická doporučení a depreskripce

Pro posouzení vhodnosti geriatrické farmakoterapie existují různé klinické nástroje. Tyto nástroje rozdělujeme na explicitní a implicitní. Explicitní nástroje jsou spíše direktivní, založené na seznamu lékových postupů (kritérií), které jsou ve stáří potenciálně nevhodné. Implicitní nástroje slouží ke strukturování klinických kroků, které je nutné provést v případě komplexního zhodnocení očekávané účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivity medikace užívané seniorem a jsou založeny na kvantifikaci výsledků lékových revizí. (82) V případě, že lze výsledky implicitních hodnocení kvantifikovat, je možné je využít i v rámci klinických studií. Explicitní geriatrická kritéria shrnují konkrétní návody, kterým klinickým postupům se ve stáří spíše vyvarovat nebo které jsou absolutně kontraindikovány, čímž usnadňují klinická rozhodnutí. První taková explicitní kritéria byla vydaná americkým geriatrem Markem Beersem a jeho spolupracovníky v roce 1991, v reakci na nedostatek důkazů o farmakoterapii ve stáří a léková poškození, se kterými se Dr. Beers setkával ve své klinické praxi v domovech pro seniory. Jednalo se o seznam 30 léčiv, která byla označena jako potenciálně nevhodná u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči, a to buď vždy, tj. za všech klinických podmínek (protože existují mnohem bezpečnější alternativy neinteragující s procesy stárnutí) nebo v konkrétní klinické situaci (např. překročením určité dávky). Návrh kritérií byl sestaven panelem 13 expertů a byl podroben dále vícekolové Delfi metodě pro stanovení expertního souhlasu. V roce 1997 byla Beersova kritéria upravena tak, aby se vztahovala na seniory ve všech prostředích péče a s vývojem dalších poznatků a přibýváním nových studií jsou pravidelně aktualizována, což si vzala na starost Americká společnost pro geriatrickou medicínu (AGS). Upravené verze těchto kritérií vyšly v letech 2003, 2019 a poslední známá verze těchto kritérií byla publikována v roce 2023. (87)

I pro explicitní kritéria platí, že jsou pouhým nástrojem pro podporu klinického rozhodování, nikoli nařízením. Přinášejí seznam všech potenciálně nevhodných léčiv ve stáří formou jednoho guidelineu, tj. mimo jiné je snadné je zapracovat do elektronických nemocničních systémů. U všech léčiv je uveden také krátký komentář s vysvětlením a případnými poznámkami, např. jaká je maximální dávka nebo maximální doba užití. Stále platí, že některá léčiva/lékové postupy uvedené na těchto seznamech mohou být vhodná ve vybraných klinických případech, např. ve specifických klinických indikacích.

Jejich uvedení v explicitních kritériích je signálem pro předepisujícího lékaře, aby své rozhodnutí důkladně zvážil s ohledem na individuální charakteristiky daného seniora. (56) (82)

Různé studie prokázaly, že použití Beersových kritérií snižuje výskyt nežádoucích lékových událostí u seniorů v různých typech péče. Jejich úspěch vedl k rozšíření zájmu o optimalizaci farmakoterapie v geriatrii. Beersova kritéria jsou vytvářena primárně pro americký zdravotní systém, ale inspirovala vytvoření explicitních kritérií pro mnohé další země. (87) V ČR byl vydán Expertní konsenzus v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří v roce 2012. (88)

Pro naše podmínky mají význam také kritéria STOPP („Screening Tool of Older Person’s Prescription“), která pochází z Irska. Používají se nejen ve Velké Británii, ale i v dalších zemích, a k práci na nich byli během let pozváni experti z různých částí Evropy. Obsahují také část START kritérií („Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment“), uvádějící léčiva často opomíjená, pro jejichž užití ve stáří existují významné důkazy, ale která bývají často chybně podužívána v konkrétních indikacích. Kritéria STOPP/START vznikla v roce 2008 a podobně jako Beersova kritéria jsou již nějakou dobu pravidelně aktualizována (poslední verze těchto kritérií byla vydána v roce 2023). (87) Jsou validována i pro použití v Česku. (84) (86)

V roce 2021 byla vydána také explicitní kritéria specifická, pro zhodnocení rizik medicace ve stáří s ohledem na možné navození pádů u seniorů, nazvaná STOPPFall kritéria. (89) Existuje také nástroj STOPPFrail, určený k podpoře klinického rozhodování při de-preskripci u terminálně nemocných seniorů (tj. s odhadovanou dobou přežití méně než 1 rok). Není zamýšlen k použití u všech křehkých seniorů (90) a nemá praktický význam pro tuto práci.

Existuje řada studií, které se zabývají prevalencí potenciálně nevhodných léčiv nebo potenciálně nevhodnou preskripcí (PNP) v geriatrii. Výsledky těchto studií jsou variabilní v závislosti na použitých kritériích, ale i na prostředí péče, ve kterém jsou explicitní kritéria užívána. Jsou jiné i v jiných státech, které mají různé socio-ekonomické systémy a preskripční zvyklosti. Zjištěné hodnoty prevalencí se proto pohybují od nuly do téměř 100 %. (82)

Systematický přehled studií z prostředí LDN z roku 2016 potvrdil prevalenci potenciálně nevhodné preskripce (PNP) v Evropě 49,0 %. V severoamerických zemích byla zjištěna prevalence 26,8 % a průměr ze všech zahrnutých studií, bez ohledu na zemi původu, byl 43,2 % (pro zajímavost je možné uvést, že v zahrnutých studiích byla v naprosté většině použita Beersova kritéria). Hlavním faktorem spojeným s vyšší prevalencí PNP byla polyfarmakoterapie, naopak u osob s vyšší mírou kognitivní dysfunkce byla prevalence PNP nižší. Ve studiích se jako potenciálně nevhodná léčiva nejčastěji objevovaly BZD, TCA a anticholinergika, dále fluoxetin a nesteroidní antiflogistika. (91)

Ve metaanalýze výzkumů ze střední a východní Evropy byly BZD nejčastěji se vyskytující potenciálně nevhodnou medikací (82) a míra dodržování geriatrických doporučení pro užívání BZD u seniorů je zpravidla v klinické praxi nedostatečná. (92)

Výše zmíněný přehled (91) také zjistil, že PNP má tendenci narůstat v čase. Autoři řady studií tedy považují za podstatné, aby užití explicitních kritérií se dostalo do širšího povědomí odborníků, ale i regulačních institucí.

Prevalenci PNP v českých LDN přinesla studie z roku 2014. Pro její zhodnocení byla použita kritéria STOPP a nalezená prevalence PNP byla 65,5 %. (70), což převyšuje výsledky většiny mezinárodních a evropských studií. Mezi prevalencemi získanými ze studií ze střední a východní Evropy (17–100 %) z prostředí LDN patří hodnota 65,5 % PNP v ČR naopak k hodnotám nižším. (82)

Rozpoznání PNP ale nestačí, bylo třeba definovat kroky, za jakých podmínek lze nebo nelze rizikovou terapii vysazovat. V těchto snahách byl do klinické praxe zavedl termín „deprescribing,“ který lze do češtiny přeložit jako „depreskripce“. (83) Depreskripce je definována jako systematická snaha o racionální a bezpečné vysazení konkrétního farmaka (obvykle potenciálně nevhodného léčiva, kde rizika terapie převažují benefity). Od depreskripce se očekává omezení polyfarmakoterapie i míry výskytu PNP u seniorů. Její zásadní součástí je zapojení pacienta do rozhodování a cílený, individuální přístup. (63) (93)

Podle rozsáhlého systematického přehledu z roku 2022, depreskripce snižuje výskyt PNP a polyfarmakoterapie a zvyšuje adherenci k léčbě. Podle dostupných důkazů ale není možné zatím říci, zda zlepšuje zdravotní stav pacientů. Ne ve všech studiích vedla k

lepším zdravotním výsledkům. Je zřejmé, že velmi závisí na individuálním zhodnocení rizika (např. nižší výskyt pádů) a potřeby farmakoterapie a možnosti lékový postup vysadit. (65) (93)

V kontextu práce lze uvést, že BZD patřily mezi první identifikované potenciálně nevhodné léky již v prvních explicitních geriatrických kritériích a jsou jejich stálou součástí. Patřily také k prvním lékům, pro něž byly skupinou CaDen definovány postupy de-preskripce a na nichž jsou v současnosti prováděny další studie v této oblasti. (21) Patří k významným potenciálně nevhodným léčivům, které ve většině chronických indikací považujeme za zbytná a riziková ve stáří. Jejich užití podléhá mnohem přísnějším, velmi specifickým geriatrickým doporučením, která jsou v současné době již dostatečně propracována a byla využita i v této diplomové práci.

### 3.6 Rizika benzodiazepinů u seniorů

Farmakodynamika a farmakokinetika BZD je změnami během stárnutí výrazně ovlivněna. (94) (95) Proto BZD u seniorů jeví vyšší míru účinnosti, která je ovšem spojena s vyššími nežádoucími účinky a i s vyšším výskytem polékových nežádoucích událostí. BZD mohou přispívat k různým symptomům a syndromům spojovaným se stárnutím, jako jsou pády, kognitivní dysfunkce, delíria a depresivní prožívání, proto diagnostika těchto polékových reakcí bývá složitější. Pro polymorbidní a křehké seniory představují BZD významně vyšší riziko než pro zdravé geriatrické nemocné. (96)

Farmakodynamika BZD je ovlivněna zvýšenou citlivostí CNS na farmaka a na psychotropní medikaci obecně, a zejména na sedativa. (94) BZD jsou ve stáří problematictější než Z-léky, jejichž účinky jsou o něco specifitější. Změny provázející stárnutí ale mění bezpečnostní profil i Z-léků, jejichž užití by v geriatrici nemělo převýšit 90 dní. (96)

BZD jsou významně lipofilní léčiva, kumulují se v tukové tkáni a biotransformace většiny z nich bývá procesy stárnutí významně zpomalena. (97)

Krátkodobé BZD jsou často považovány za lepší volbu pro krátkodobé podávání u seniorů, protože se méně hromadí v tukové tkáni, na druhou stranu je s nimi spojován vyšší potenciál k navození lékové závislosti a vyšší výskyt syndromu z vysazení. (85)

Ke změně terapeutické hodnoty BZD ve stáří přispívají i problémy spojené s polyfarmakoterapií (94) (95), nevhodné preskripční praktiky (předepisování BZD na žádost pacienta, na nejasné indikace, neprovádění pravidelné revize farmakoterapie, nezajištění dostatečné prevence lékové závislosti, nepoučení nemocného). (96) Tzv. „number needed to harm“ (NNH) pro užití BZD je rovno 6, tj. jeden pacient ze šesti je jejich užíváním poškozen, což je vysoké riziko. (94)

Problematické je u seniorů zejména užívání BZD v léčbě nespavosti. Oproti „number needed to harm“ je totiž „number needed to treat“ pro nespavost 13. Pouze u jednoho pacienta ze třinácti je tedy terapie insomnie BZD účinná, ale jeden pacient ze 6 je postižen nežádoucími polékovými reakcemi. (92) Po čtyřech týdnech užívání na nespavost ztrácí BZD dostatečnou účinnost, což vyžaduje eskalaci dávek. Odborný konsenzus proto uvádí, že u BZD ve stáří v terapii nespavosti rozhodně převyšují rizika vždy přínos léčby a v této indikaci by měly být voleny Z-léky a v případě terapie delší jak 90 dní alternativní hypnotika (trazodon, mirtazapin atd.). (94)

Alprazolam, oblíbený v preskripci v ČR, je vysoce lipofilní a podle zdrojů se hromadí více než např. klonazepam. (97) Má v porovnání s dlouhodobými BZD relativně vysoké riziko denní sedace a negativního vlivu na rovnováhu (94), není tedy vhodnou volbou ani pro krátkodobou léčbu.

Stejně tak se již dlouhodobě nedoporučuje užívat BZD na léčbu delirií a symptomů demence, jelikož samy kognitivní dysfunkce mají deliriogenní potenciál. (96)

Jako obecná doporučení pro správné užívání BZD ve stáří se uvádí podávat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu (max však po dobu 4 týdnů), držet se striktně schválených indikací a zapojit do terapie nefarmakologická opatření. (94) (92)

### 3.6.1 BZD a rizika pádů

Pády jsou významnou příčinou morbidit a mortality v seniorské populaci. (97) (92) Udává se, že zhruba třetina lidí nad 65 let utrpí alespoň jeden pád za rok. Křehcí senioři a senioři v dlouhodobé péči trpí pády ještě častěji. Pády jsou u seniorů častou příčinou vážných zranění, nejčastěji zlomenin. (94) Vážnou komplikací je např. i nitrolební



krvácení. (62) Zranění při imobilizaci mohou vést k řetězení komplikací, např. nasedajícím pneumoniím a zvýšené mortalitě. (97) Vážné zdravotní důsledky má podle některých zdrojů 10 % pádů (7), podle jiných až 20 %. (62) Po pádu je nezhledáno ošetření na urgentním příjmu, vážnější pády vyžadují hospitalizaci anebo umístění do dlouhodobé péče, což znamená vyšší výdaje na zdravotní péči. Pády jsou spojeny také s významným rizikem ztráty soběstačnosti a s poklesem kvality života (i v případě, pokud k poranění nedojde). (94)

Uvádí se, že až 50 % pádů u seniorů má ovlivnitelné příčiny. Prevenci pádů je v geriatrické literatuře věnováno hodně pozornosti. (62) Intervence má pokrývat co nejvíce ovlivnitelných faktorů pro vznik pádů. Mezi ně patří polyfarmakoterapie a PNP. (94) (7) Zvýšené riziko pádu je spojováno s některými lékovými skupinami, které převážně patří mezi léčiva kardiovaskulárního a centrálního nervového systému. Mezi CNS léčivy jsou na prvním místě v seznamu rizikových léčiv uváděny právě BZD (viz tabulka č. 5). (62) Některé mechanismy, kterými léky přispívají k pádům, jsou uvedeny výše v kapitole 3.5.1. Pro přehlednost do této části přidáváme tabulku, shrnující skupiny léčiv spojovaných s pády v kritériích STOPPFall. Studie prokázaly, že revize farmakoterapie a vysazení rizikových skupin léčiv (nebo alespoň snížení dávek) snižuje výskyt pádů. (62)

Někdy jsou jako rizikové uváděny i další lékové skupiny, příkladem může být digitoxin a antiarytmika, všechna antihypertenziva, inhibitory protonové pumpy, nesteroidní anti-flogistika a laxativa. Je také třeba upozornit, že některé lékové skupiny sice nepřispívají k pádům, ale mohou významně přispět ke zranění nebo úmrtí pacienta. Glukokortikoidy (ale také některá antiepileptika a další léky) mají negativní vliv na kostní metabolismus a zvyšují riziko zlomenin. Antikoagulancia a antiagregancia zhoršují případné krvácení, přičemž nitrolební krvácení může být smrtelné. (62) (98)

Tabulka 4: Léčiva spojená s pády u seniorů podle kritérií STOPPFall (89)

Léčiva spojená s pády u seniorů podle kritérií STOPPFall		
benzodiazepiny	Antipsychotika	další agonisté BZD receptorů
opioidy	Antidepresiva	anticholinergika
antiepileptika	Diuretika	alfa-blokátory
centrální antihypertenziva	Antihistaminika	vazodilatátory

Důkazy o konkrétním riziku pádů z klinických studií jsou ale v mnoha případech nedostatečné a je třeba je doplnit. Ideálně by již ve studii při registraci léčiva měli být zařazeni starší pacienti a pády by měly být mezi sledovanými výstupy. I přes existující odborná doporučení se farmakům potenciálně způsobujícím pády někteří odborníci v klinické praxi dostatečně nevěnují. Překážky pro optimalizaci farmakoterapie ale existují i na straně pacientů a jejich pečovatелů a depreskripci, i když je zcela racionální, poté nelze realizovat. (62)

BZD přispívají k pádům mnohočetnými mechanismy. Mezi ně patří sedace a s ní související snížení reakční rychlosti, motání hlavy a orthostatické hypotenze. Specificky BZD s dlouhým poločasem vyvolávají až stavy podobné opilosti. Všechny BZD mají negativní vliv na motorické schopnosti pacienta, na nichž se podílí nejen zhoršená schopnost udržet rovnováhu, ale také myorelaxační účinky BZD (vzácně pak i extrapyramidové nežádoucí účinky). BZD mohou přispívat i k poruchám zraku. (59) (94) (97)

Riziko pádu při užití BZD je vyšší po nasazení léku, pak klesá, ale opět roste po třech týdnech pravidelného užívání. To je další důvod, proč je důležité dodržovat maximální délku užití. V některých studiích se uvádí, že občasné užití BZD riziko pádu nezvyšuje (94), proto by režim užívání „dle potřeby“ mohl teoreticky být bezpečnější alternativou.

Je zapotřebí si pamatovat, že nespavost a úzkostné poruchy také zvyšují pravděpodobnost pádů. Pro prevenci pádů není dobrým postupem nechat tyto klinické problémy nezaléčeny. Za alternativu k BZD jsou v případě nespavosti často považovány Z-léky, ovšem i ty mohou k pádům přispívat. Nedá se tedy jednoznačně doporučit užívání Z-léků místo BZD; bezpečnější je užití alternativních hypnotik (viz výše). (94) Riziko pádu

je však výrazně vyšší při duplicitní terapii BZD, při kombinaci BZD a Z-léků i při užívání BZD s další psychotropní medikací (94) (92), přičemž první dva postupy považujeme ve stáří za nevhodné.

Je ale vhodné vzít do úvahy i další osobní charakteristiky pacienta, jako pády a zlomeniny v anamnéze, obtíže s pohybem, onemocnění osteoporózou a hypovitaminózy vitamínu D, užívání chemoterapie, abúzus návykových látek a chronické ledvinné selhání a tato rizika minimalizovat. (98)

V rámci prevence pádů se uplatňují i nelékové terapeutické postupy. Prospěšná je rehabilitace a fyzické cvičení za účelem posílení svalové síly. Významný efekt má praktická, sociální intervence, a to sice optimalizace prostředí nemocného pro jeho aktuální pohybové schopnosti a zařízení výpomoci nebo domácí péče. (7)

Do prevence pádů se může zapojit i klinický farmaceut, a to provedením revize farmakoterapie a vytvořením doporučení pro ošetřující lékaře a pečovatele, jak snížit rizikovitost pacienta k pádům. Také lékárník pracující v komunitě může zachytit rizikové léčivo ve farmakoterapii a upozornit pacienta anebo jeho lékaře. Edukace pacienta je pro prevenci pádů velmi důležitá. (62)

### 3.6.2 BZD a demence

Pacienti s demencí jsou obecně rizikovou skupinou pro projevy nežádoucích účinků a léková poškození a jejich farmakoterapii by měla být věnována zvýšená pozornost. Přesto tyto pacienti užívají psychotropní medikaci včetně BZD častěji než ostatní nemocní. Souvisí to se snahou o léčbu psychiatrických příznaků demence, jako jsou poruchy nálad, anxieta, zmatenost a poruchy spánku. BZD se tak stále používají, i když řada doporučených postupů již toto nedoporučuje. Předpokládá se totiž, že BZD mohou přispívat ke vzniku a progresi kognitivních poruch, nicméně dostupné informace o vztahu mezi užitím BZD a demencí nejsou jednoznačné. (96) Chronický stres, souvisejícího s úzkostnými poruchami, poruchami nálad a problémy se spánkem, totiž sám o sobě může být považován za rizikový faktor pro vznik demence. Úzkost a další psychické problémy mohou být prvním příznakem nástupu demence. Odlišit poté od sebe vliv BZD

(nasazených na tyto příznaky) a onemocnění je velmi náročné. Stejně tak je velmi náročné odhalit, co je příčinou a co následkem. (99) (96) (100)

Sedace spojená s BZD má u seniorů negativní vliv na kognitivní funkce. Mimo jiné vede k nedostatku pozornosti, k poklesu kognitivních funkcí a k poruchám paměti. Delší používání BZD způsobuje změny v GABAergním systému, které vedou k inhibici acetylcholinu, takže BZD mohou také částečně účinkovat jako anticholinergika. Někteří senioři se při užívání BZD dostávají do stavů, které lze nazvat pseudodemencí. Po vysazení se stav pacientů spontánně upravuje. Nicméně existují důkazy o tom, že se jejich kognitivní schopnosti již nevrací na stejnou úroveň. Větší riziko kognitivního poškození je spojeno s delším užíváním BZD, zvláště delším než jeden rok, a to bohužel i v případě, kdy nejsou užívány pravidelně. (37) (94)

Platí také pravidlo, že CNS postižený neurodegenerativními změnami je více náchylný k centrálním nežádoucím účinkům BZD. Pacient s demencí, kterému jsou nasazeny BZD, je více ohrožen dalším poklesem kognitivních funkcí, rozvojem delíria, ale i pády. (96)

Zvýšená rizika spojená s demencí jsou částečně přítomná i u Z-hypnotik. Připomínáme, že riziková jsou i léčiva s anticholinergními účinky (viz kapitola 3.5.1.6) a antipsychotika. (56)

Pokud se prokáže, že jsou BZD rizikovým faktorem pro vznik demence, redukce v užívání BZD u seniorů by mohla vést k redukci výskytu demence v řádu jednotek procent případů. I když je to malé číslo, není bezvýznamné a omezení užívání BZD by tak mohlo přispět ke snížení zátěže, kterou na zdravotní systém bude vyvíjet stárnutí populace. (95)

Zajímavé je, že podle geriatrické studie ze Spojených států (99) je zvýšené riziko demence spojené jak s užíváním BZD, tak s úzkostnými poruchami, ale u pacientů s úzkostnou poruchou léčených BZD zvýšené riziko není. Užívání anxiolytik by tedy naopak mohlo mít protektivní efekt. Autoři studie upozorňují, že podle jejich výsledků i přes další známá rizika spojená s užíváním BZD u seniorů stále existují geriatrickí pacienti, kteří z terapie BZD profitují. Podávání BZD u seniorů tedy může být vhodné, pokud se přísně držíme doporučených indikací. (99)

### 3.6.3 BZD u delirií a poruch chování u demencí

BZD a další psychotropní látky se v klinické praxi podávají na symptomatickou léčbu poruch chování a stavů podrážděnosti, které se objevují u syndromu demence. Poruchy chování u demencí souvisí se ztrátou schopnosti pacienta porozumět prostředí, ve kterém se nachází, a komunikovat navenek své potřeby. Jejich bezprostřední příčinou může být diskomfort a akutní příznaky změn zdravotního stavu, včetně pocitů chladu nebo naopak horka, žízně či hladu, bolesti, zácpy, infekcí a dalších zdravotních problémů. Také k němu může vést nejistota pramenící z pacientova okolí, narušení pacientovy rutiny a osobního pohodlí a nadměrná nebo naopak nedostatečná stimulace. Poruchy chování mají obvykle podobu špatné nálady a podrážděnosti, může se objevit odpor k péči a v krajním případě i agrese. Pacienti během těchto epizod často zakouší psychotické příznaky. Obvykle se objevují také poruchy spánku. (7)

Z těchto příznaků se může zdát, že podávání anxiolytik a hypnotik, případně jiných psychotropních léčiv, je ideálním řešením. Moderní doporučené postupy ale zdůrazňují především prevenci pomocí nefarmakologických metod. Personál by měl jednat tak, aby bylo jejich chování pacientům srozumitelné a měl by brát na pacienty ohled. Orientaci pacienta může napomoci i taková maličkost, jako dobře viditelné hodiny umístěné na pokoji apod. Důležité je také přirozené osvětlení, se zachováním střídání dne a noci. Ideální je, aby měl pacient možnost vykonávat činnost přizpůsobenou jeho stále zachovalým schopnostem. (7)

Pokud se poruchy chování u pacienta vyskytnou, pro ošetřujícího lékaře by to mělo signálem pro pátrání po změnách zdravotního stavu a intervence by měla směřovat přímo na řešení příčin. Pokud poznáme, že pacienta mohl rozrušit nějaký faktor prostředí, upravíme jej. Ideální je, pokud mohou poruchy chování odeznít samy. Chová-li se pacient tak, že by mohl být nebezpečný sobě či svému okolí, anebo jej příznaky (jako třeba poruchy spánku a úzkost) nadměrně obtěžují, teprve potom podáváme psychotropní medikaci. Z antidepresiv se doporučuje trazodon, v klinické praxi se používají také BZD (oxazepam, alprazolam, midazolam) a dále snížené dávky antipsychotik nebo opioidy. (7) (37)

Problémem je, že některá léčiva CNS, včetně BZD, antipsychotik a opioidů, mohou poruchy chování a komplikace psychiatrické povahy také vyvolat. Dále se to týká léků s anticholinergními účinky (viz kapitola č. 3.5.1.6), některých léčiv na Parkinsonovu chorobu a antiepileptik. (56) (37) Skupinou, která je z tohoto hlediska až na výjimky bezpečná, jsou antidepressiva, ovšem kromě TCA. (96) U nemocných se syndromem demence je nesmírně důležitá terapeutická zdrženlivost s léčivy CNS, pečlivá rozvaha ohledně jejich využití, ostražitost ohledně zhoršení kognitivního stavu a včasné a správné vysazování. Jinak hrozí situace podobná preskripční kaskádě, kdy může pacient nakonec být psychotropními léky zcela zahlcen. Bohužel jsou ale na některých místech antipsychotika stále podávána seniorům dlouhodobě a bez jasné indikace. (85)

Pro úplnost dodáváme, že k deliriím mohou přispět i farmaka z dalších skupin. Velké riziko je u glukokortikoidů, dále u antibiotik ciprofloxacinu a co-trimoxazolu a některých cytostatik. (56) (37)

Beersova kritéria nedoporučují pacientům s demencí a delírii podávat ani BZD, ani antipsychotika. Výjimkou pro podání antipsychotik mohou být akutní stavy, které ohrožují pacienta nebo jeho okolí a které se nepodařilo zvládnout jinými intervencemi. Hned, jak je to možné, by měla být antipsychotika titrována dolů a vysazena. BZD nejsou považované za vhodné v této indikaci nikdy. (56) Přesto bylo zjištěno, že ve Spojených státech je užívá více jak 40 % pacientů v dlouhodobé péči dlouhodobě, včetně nemocných s demencemi nebo delírii. Pravděpodobnost nasazení BZD je u pacientů s demencí nebo delíriem o 23 % vyšší. (100)

#### 3.6.4 Interakce lék-lék

Zvýšená pozornost by měla být věnována kombinacím BZD se všemi dalšími psychotropními léčivy. Uvádí se, že pokud již pacient užívá tři a více farmak účinkujících na CNS (což lze považovat za psychotropní hyperpolyfarmakoterapii), BZD bychom se měli zcela vyhnout, popř. je vysadit. (92)

### 3.7 Preventivní strategie pro bezpečné použití benzodiazepinů ve stáří

BZD jsou zahrnuty ve většině explicitních kritériích léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (Beers, STOPP a STOPPFall) jako léčiva vysoce riziková stran polékových geriatrických komplikací. Jejich nutnost indikace a možnost depreskripce by měla být zvážena a v případě postupného vysazování pečlivě sledována a řízena. (89)

#### 3.7.1 Volba, dávkování a délka podávání BZD v geriatricii

Podle současných doporučení by mělo být mnohem přísněji kontrolováno dodržení geriatrických dávek BZD (jednotlivých i denních). Maximální geriatrické dávky pro BZD představuje tabulka č. 5. Před nasazením terapie by měla být vždy vyvinuta snaha o postupné nastavení pacienta na jiný terapeutický postup (např. SSRI). BZD by měly být vysazeny do doby max. 4 týdnů, což je dnes maximální povolená délka jejich podávání ve většině indikací ve stáří (kromě výjimečných případů nemocných). Neměly by též být podávány jako hypnotika.

Tabulka 5: Úprava dávkování BZD v geriatricii (101)

	Maximální geriatrická dávka	
	Jednotlivá	Denní
alprazolam	0,25	0,75
bromazepam	1,5	4,5
diazepam	2,5	5,0
lorazepam	2	10
oxazepam (102)	15	60

#### 3.7.2 Vysazování benzodiazepinů a deprescribing

O depreskripci BZD by se mělo uvažovat např. v případě pádů v osobní anamnéze pacienta nebo psychotropní hyperpolyfarmakoterapie (užití tři a více CNS aktivních léčiv).

Bylo již prokázáno, že při správném postupu se lze při depreskripci BZD vyvarovat návratu původních obtíží. Úspěšnost depreskripce se zvyšuje vhodnou edukací pacienta, jeho aktivním zapojením a psychologickou pomocí nemocnému. Také může být vhodné nasadit místo BZD jinou medikaci, která je u geriatrických pacientů více doporučována. Užívání antidepresiv je spojováno s vyšší mírou úspěšnosti při vysazování BZD. Mezi největšími překážkami pro depreskripci je uváděna neochota pečovatелů a nedostatečná schopnost adherence samotných pacientů. (92)

Úspěšnost depreskripce BZD se v závislosti na různých prostředích a použitých metodách výrazně liší. V prováděných studiích byla až 80 %. (92)

Podle autorů kritérií STOPPFall by mělo být o depreskripci BZD uvažováno, pokud byla u pacienta diagnostikována psychomotorická sedace, kognitivní dysfunkce nebo pokud jsou užívány v nevhodných indikacích, např. v terapii insomnie nebo v dlouhodobé terapii úzkosti a deprese. Je samozřejmě nezbytné je vysazovat postupnou titrací dávky (tím pomalejší, čím delší bylo předchozí užití pacientem), a po vysazení má být pacient monitorován stran návratu předchozích příznaků. Varování se mají týkat i možného rozvoje zmatenosti, delirií a křečových stavů při depreskripci. (89) Pokud je ale depreskripce prováděna pod kontrolou a titrována pomalu, tyto nežádoucí účinky nejsou přítomné. Snižování lékové zátěže bych proto nemělo být prováděno bez odborné erudice v této oblasti a bez specifického tréninku daného odborníka pro tento postup.



## 4 Praktická část

### 4.1 Metodika

Data používaná v této diplomové práci byla sesbírána v rámci 2. části projektu START/MED/093 "Racionální geriatrická farmakoterapie, lékové chyby a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé péči." Jednalo se o průřezovou observační multicentrickou studii, která byla prováděna v letech 2021 až 2023 v Chorvatsku, České republice, Bulharsku a na Slovensku. Z každé země se prospektivního vyšetření účastnilo 200-225 pacientů, a to vždy ze 3 regionálně odlišných zařízení dlouhodobé péče v dané zemi. Cílem projektu bylo popsat racionalitu lékové preskripce u seniorů v tomto prostředí péče.

Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a účastníky studie byli pacienti starší 65 let, kteří poskytli informovaný souhlas. Vyloučeni byli senioři s těžkou kognitivní poruchou (jejichž skóre v Mini Mental State Examination odpovídalo hodnotám 10 a méně), dále senioři s významnou poruchou sluchu a řeči, která znemožňovala komunikaci s výzkumníkem, paliativní nemocní a pacienti, jejichž očekávaná doba přežití byla kratší než 12 měsíců. Součástí vyšetření nebyly žádné zdravotní intervence.

Informace o pacientovi byly sbírány s pomocí standardizovaného dotazníku interRAI LTCF (z angl. International Residents' Assessment Instrument for Long-Term Care Facilities). Jedná se o dlouhý strukturovaný dotazník ke komplexnímu vyšetření zdravotního a funkčního stavu geriatrického pacienta vyvinutý společností interRAI. (103) Tento dotazník zahrnuje více jak 350 položek strukturovaných do specifických sekcí a z mnohých z nich je možné stanovovat výsledky standardizovaných geriatrických škál. Umožňuje podrobné geriatrické vyšetření sociodemografických, funkčních, klinických a lékových charakteristik a hodnocení kvality poskytovaných zdravotních služeb. Zahrnuje položky týkající se diagnóz, symptomů, dalších klinických a komplexních lékových charakteristik (viz níže), sociální charakteristiky (rodinný stav, pohlaví, údaje o pomoci formálních a neformálních pečovateli) a údaje o poskytovaných zdravotních službách.

Jeho součástí jsou také škály funkčního geriatrického vyšetření, např. škála ADL (Activities of Daily Living – umožňující hodnocení samostatnosti pacienta v sebeobslužných činnostech, nabývá hodnot od 0 do 6, přičemž 0 je nezávislý a 6 je zcela závislý pacient) (104), DRS škálu (Depression Rating Scale – škálu využívanou k hodnocení nálady a příznaků deprese – nabývá hodnot od 0 do 14, přičemž hodnota 0 odpovídá žádným příznakům deprese a hodnota 14 nejvyššímu stádiu deprese, hodnota 3 a více značí klinicky významnou depresivní epizodu). (105) Dále se jedná o škálu CPS (Cognitive Performance Scale – škálu validovanou pro hodnocení kognitivních funkcí a stanovení demence, která nabývá hodnot od 0 do 6, přičemž 0 jsou zachovalé kognitivní funkce, od hodnoty 2 se jedná o mírně narušené kognitivní funkce a hodnota 6 uvádí nejvyšší stupeň demence) (106). Dotazník obsahuje i škálu hodnocení bolesti, testující všechny základní charakteristiky bolesti (nabývá hodnoty od 0 do 3, kdy hodnota 0 znamená žádná bolest a hodnota 3 znamená každodenní závažnou bolest) (107).

Pro účely studie START byla přidána škála CFS (Clinical Frailty Scale) umožňující hodnocení stupně seniorské křehkosti a sekce umožňující výpis vybraných laboratorních hodnot i sledování potenciálních nežádoucích účinků léčiv.

Dále byly zaznamenány údaje o všech užívaných lécích, včetně obchodního názvu, účinné látky, kódu ATC (anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv), síly jedné jednotky a frekvence užití během dne. Všechny informace byly získávány nejdříve pohovorem s pacientem, poté upřesněním záznamů ze zdravotnické dokumentace a v případě potřeby ujasněny přímými dotazy na zdravotní personál.

Tato diplomová práce se zabývá základní deskriptivní analýzou užívání BZD v českém souboru seniorů dlouhodobé ošetrovatelské péče. Hodnotí tedy soubor 225 pacientů, který byl vyšetřen ve třech regionálně odlišných zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče v Pardubickém kraji, Ústeckém kraji a v Hlavním městě Praze (PAK, ULK, PHA). Tento počet pacientů byl stanoven dopředu s pomocí výpočtů statistické síly vzorkování souboru tak, aby bylo možno získat validní odhad prevalence užívání těchto léčiv s intervalem spolehlivosti 95 %. Pro předpokládanou prevalenci BZD 30 % vychází mezní chyba 6,5 %. Hladina statistické významnosti byla stanovena konvenčně na  $p < 0,05$ .

LDN z PAK a ULK byla organizačně připojena k nemocnicím a měla některé charakteristiky geriatrických lůžkových oddělení. Pro zařízení v PHA toto neplatilo. Do studie byli zařazeni všichni senioři z dané LDN, kteří splňovali zařazovací kritéria studie a současně nebyli vyřazeni ze sledování z důvodu vylučovacích kritérií. Data byla nejprve zaznamenána do anonymizovaných dotazníků a poté převedena do souboru formátu souboru Excel a opakovaně čištěna (v případě zjištěných překlepů, chybějících dat apod). K analýzám byl tedy použit plně vyčištěný soubor dat. Současně jak během sběru dat, tak během jejich zpracování byla dodržena všechna pravidla ochrany osobních údajů. Pacientům byl přiřazen specifický kód a data individuální osoby nebylo možné z užívané databáze dotazníku nijak zpětně identifikovat. Před podpisem informovaného souhlasu pacienti obdrželi plné informace o cílech studie a následném využití dat k výzkumným účelům. Podpisem informovaného souhlasu udělili svůj souhlas s probíhající studií a zpracováním výstupů pro výzkumné účely.

Statistické analýzy byly provedeny s pomocí softwaru R, verze 4.3.0 a k analýzám byly využity základní deskriptivní statistické metody. Formou tabulek a grafů byly ve výsledkové části diplomové práce vyjádřeny základní charakteristiky souboru – byly vypočítány průměry a SD (směrodatné odchylky) u výsledků spojitých proměnných, u kterých to bylo vhodné, např. u chronologického věku. Vyjádřeny byly také prevalence užití některých skupin psychotropních léčiv. Seznam anticholinergních léčiv pro tuto část analýz byl převzat z diplomové práce J. Ščešňáka (vedoucí doc. Fialová), obhájené na Katedře sociální a klinické farmacie v roce 2023. Dále byly vyjádřeny prevalence užití jednotlivých BZD v celkovém souboru a sledovaných zdravotnických zařízeních a vybrané potenciální lékové problémy spojené s rizikovou preskripcí BZD.

Sledovány byly (podle poznatků uvedených v teoretické části diplomové práce a dostupnosti dat) zejména tyto charakteristiky:

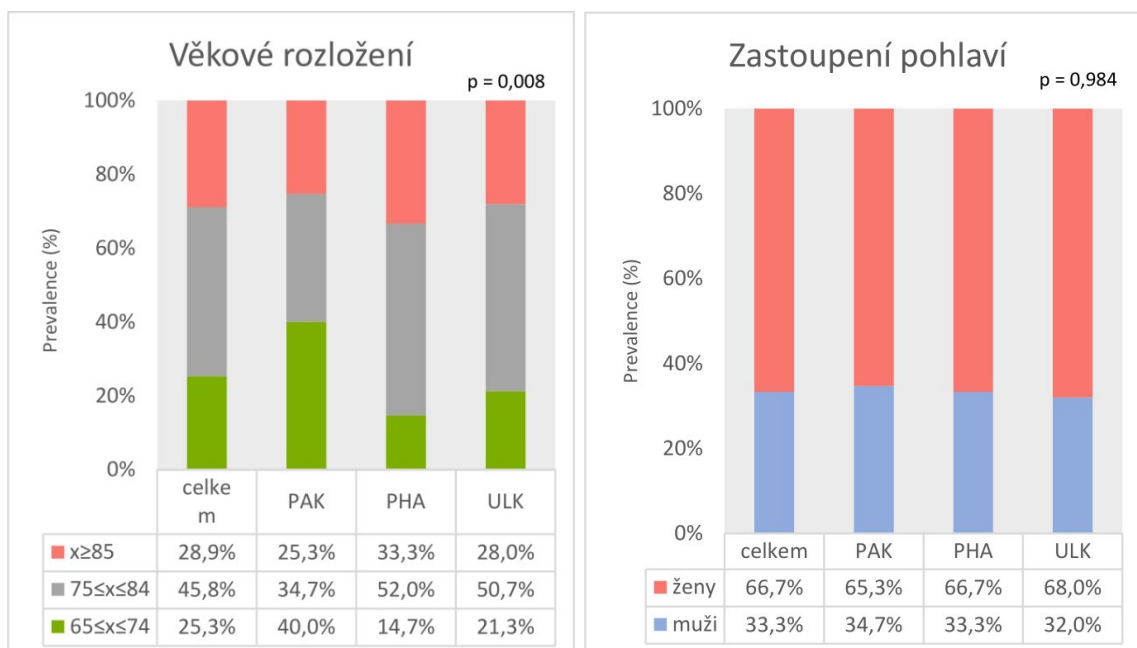
- podávání vyšších než doporučených jednotlivých a denních geriatrických dávek BZD (doporučené dávky dle studie START viz tab. 5 v kap. 3.7.1).
- nedodržení maximální délky užití BZD (v současné době více jak 4 týdny nezávisle na indikaci).
- užití BZD v léčbě nespavosti.

- potenciální rizikovost užití BZD s dalšími léčivy se sedativními nežádoucími účinky v podávaném lékovém režimu. Seznam sedativních léčiv k analýzám byl využit z diplomové práce A. Magátové (vedoucí doc. Fialová), obhájené na Katedře sociální a klinické farmacie v září 2021 (108).
- podávání BZD společně s psychotropní hyperpolyfarmakoterapií (tj. při souběžném užití 4 a více psychofarmak včetně BZD). Za psychotropní léčiva byly považovány ATC skupiny N02A, N04, N05A, N05B, N05C, N06A, N06BA, N06BC, N06C a N06D.
- další lékové interakce s BZD. K analýze lékových interakcí BZD byly použity „Drug Interaction Checker“ od společnosti Medscape (109) a „Drug Interaction Checker“ z webového portálu DrugBank Online (110). Zohledněny byly středně závažné a závažné interakce.

## 4.2 Výsledky

### 4.2.1 Základní sociodemografické a funkční charakteristiky souboru

Průměrný věk starších pacientů sledovaných v našem souboru byl 80,0 let (+/- 8,2 SD) a lišil se statisticky významně ( $p = 0.008$ ) mezi zdravotnickými zařízeními. V PHA bylo významně vyšší zastoupení pacientů ve věku 85 let a více. Více zastoupené ve sledovaném souboru bylo ženské pohlaví, což je typické pro geriatrické studie. Mužů se v souboru nacházelo pouhých 33,3 %. Mezi vyšetřenými zdravotnickým zařízeními ve sledovaných krajích nebyly statisticky významné rozdíly v počtu vyšetřených mužů a žen (v PAK 34,7 % mužů, v PHA 33,3 %, v ULK 32,0 %). Rozložení věkových kategorií a zastoupení pohlaví ve sledovaném souboru znázorňují v procentech grafy 1 a 2.



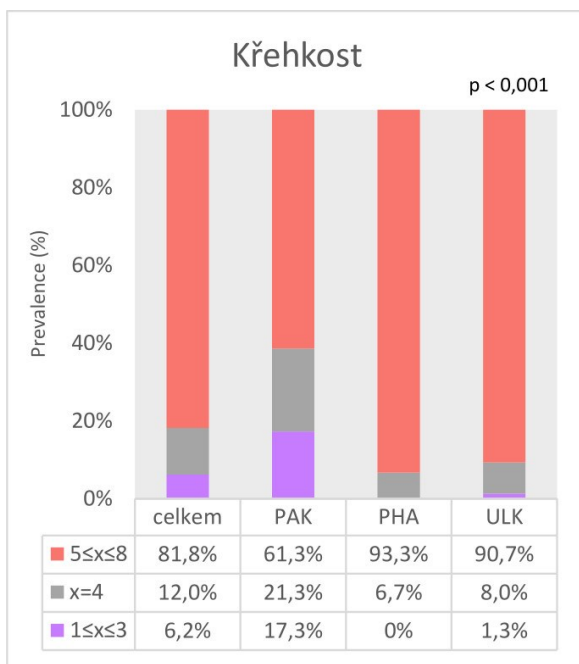
Graf 1: Věkové rozložení v souboru (%)

Graf 2: Zastoupení pohlaví v souboru (%)

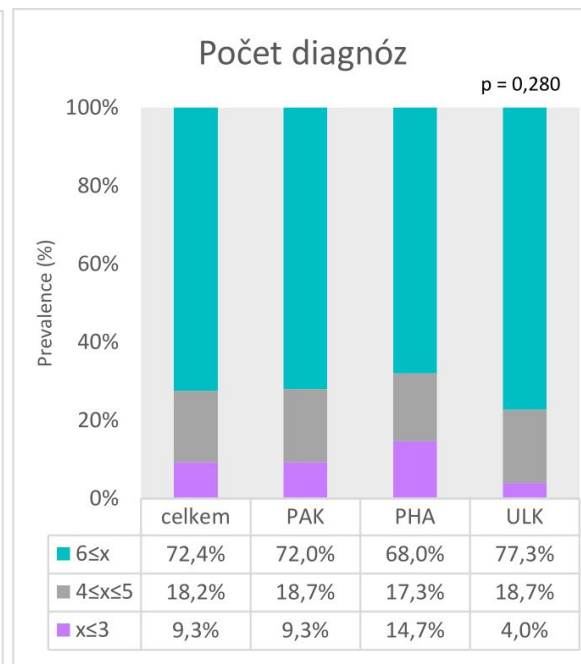
Většina účastníků studie patřila do kategorie křehkých seniorů. Podle hodnocení škály CFS byly jako křehcí nebo jako pacienti se závažnějším stupněm křehkosti označeni nemocní s hodnotou CFS 4 a více (viz tabulka č. 3 v teoretické části práce). Jednalo se o 81,8 % seniorů z celkového souboru. Mezi jednotlivými zařízeními byly ve stupních křehkosti nalezeny statisticky významné rozdíly ( $p < 0,001$ ). V PAK byl počet křehkých pacientů výrazně nižší. 17,3 % pacientů z PAK se dokonce nacházelo v kategorii tři a méně na škále geriatrické křehkosti CFS. V PHA a ULK byl proti tomu počet těchto pacientů zcela zanedbatelný počet. Výsledky hodnocení seniorské křehkosti s pomocí škály CFS uvádí graf 3.

Většina účastníků výzkumu byla polymorbidních. V průměru u sledovaných seniorů bylo zjištěno 7,5 (+/- 3,2) chronických diagnóz na jedince. I v tomto případě nebyl mezi sledovanými zařízeními zjištěn statisticky významný rozdíl. Méně jak 3 diagnózy mělo v lékařských záznamech uvedeno pouze 9,3 % seniorů z celkového souboru, 4 až 5 diagnóz poté 18,2 % seniorů a naprostá většina (72,2 %) měla v lékařských záznamech uvedeno 6 a více chronických diagnóz.

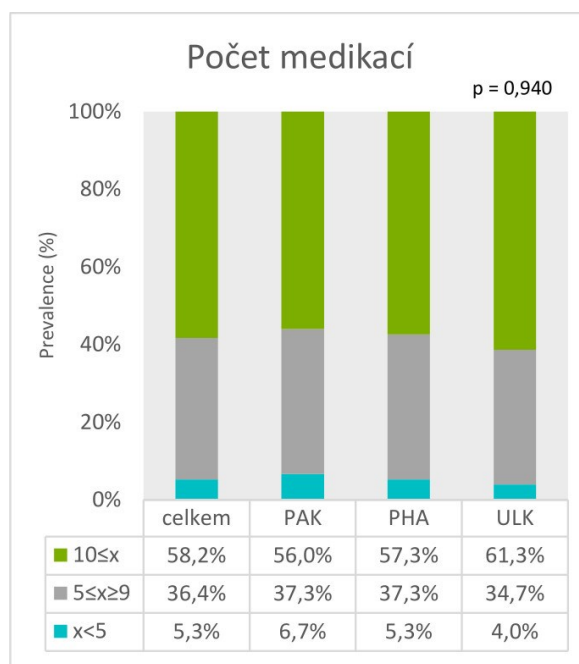
V našem souboru byla přítomná významná polyfarmakoterapie. Méně jak 5 léčiv užívalo jen 5,3 % účastníků studie, 36,4 % účastníků poté užívalo 5 až 9 léčiv (polyfarmakoterapii) a zbývajících 58,2 % užívalo 10 a více léčiv (hyperpolyfarmakoterapii). Tyto hodnoty se statisticky významně nelišily mezi sledovanými zdravotnickými zařízeními (viz graf č. 5,  $p = 0,940$ ). Situaci s výskytem polymorbidity a polyfarmakoterapie uvádějí grafy 4 a 5.



Graf 3: Rozložení hodnot na škále CFS (%)



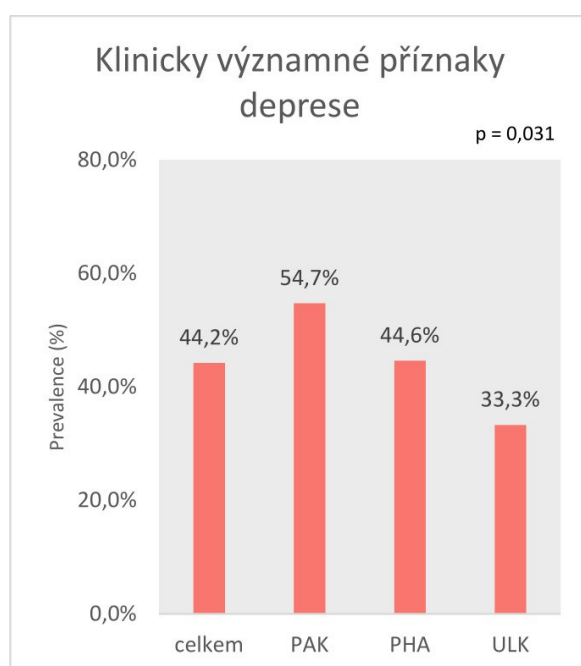
Graf 4: Rozložení souboru podle počtu diagnóz (%)



Graf 5: Rozložení souboru podle počtu medikací (%)

#### 4.2.2 Zdravotní stav účastníků studie

Analyzovali jsme také, u kolika pacientů v našem souboru se vyskytují diagnózy, na které mohou být indikovány BZD. Úzkostné poruchy byly přítomny u 4,9 % respondentů v celkovém souboru, panická porucha se v souboru nevyskytla. Depresí dle lékařských záznamů trpělo 15,6 % pacientů, ale ve škále DRS dosáhlo hodnocení výsledků klinicky významné deprese (DRS 3 a více bodů) 44,2 % účastníků. Rozdíly byly statisticky významné mezi jednotlivými zařízeními dlouhodobé ošetrovatelské péče (viz graf 6,  $p = 0,031$ ). Poruchy spánku se vyskytovaly u 34,7 % respondentů.



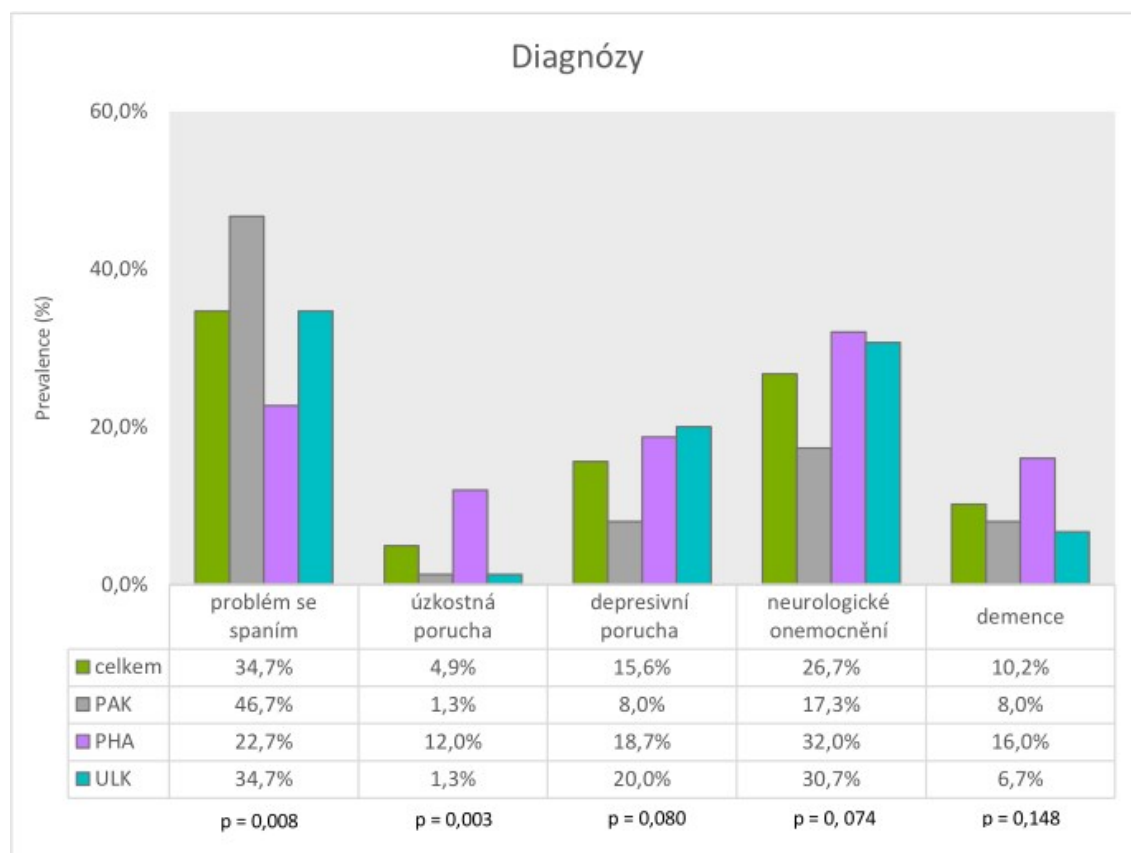
Graf 6: Zastoupení klinicky významných příznaků deprese (DRS>3) (%)

Neurologická onemocnění (alespoň 1) byla v celkovém souboru přítomná s prevalencí 26,7 %. 10,2 % respondentů mělo diagnostikovanou některou formu demence. Celková prevalence demence v zařízeních, ve kterých jsme sbírali data, byla ovšem vyšší, protože pacienti s těžkým kognitivním deficitem byli z našeho šetření vyloučeni (viz Metodika práce). Podle škály CPS bylo alespoň mírné kognitivní poškození (2 a více bodů) diagnostikováno opět u vyššího počtu pacientů, a to u 44,0 % respondentů.

Porovnání prevalencí psychiatrických onemocnění mezi jednotlivými sledovanými LDN znázorňuje graf č. 7. Statisticky významné rozdíly byly dokumentovány zejména



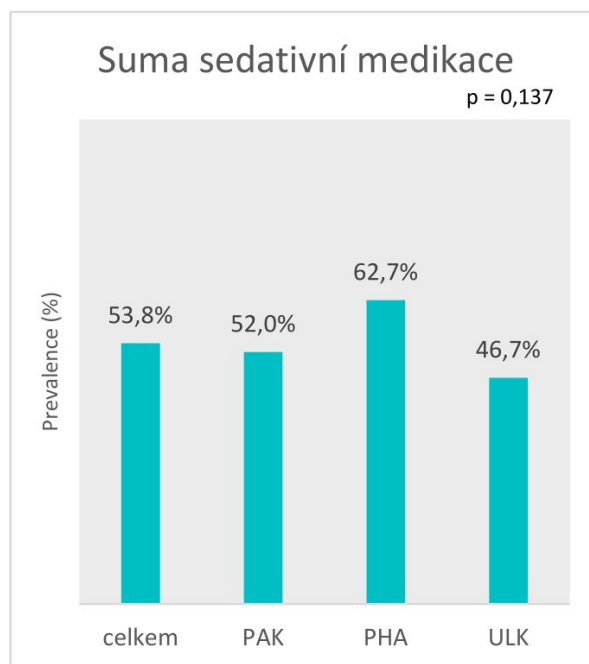
v prevalenci spánkových a úzkostných poruch, které v případě insomnií byly nejčastější v zařízení PAK (46,7 %) a v případě anxiety v zařízení PHA (12,0 %).



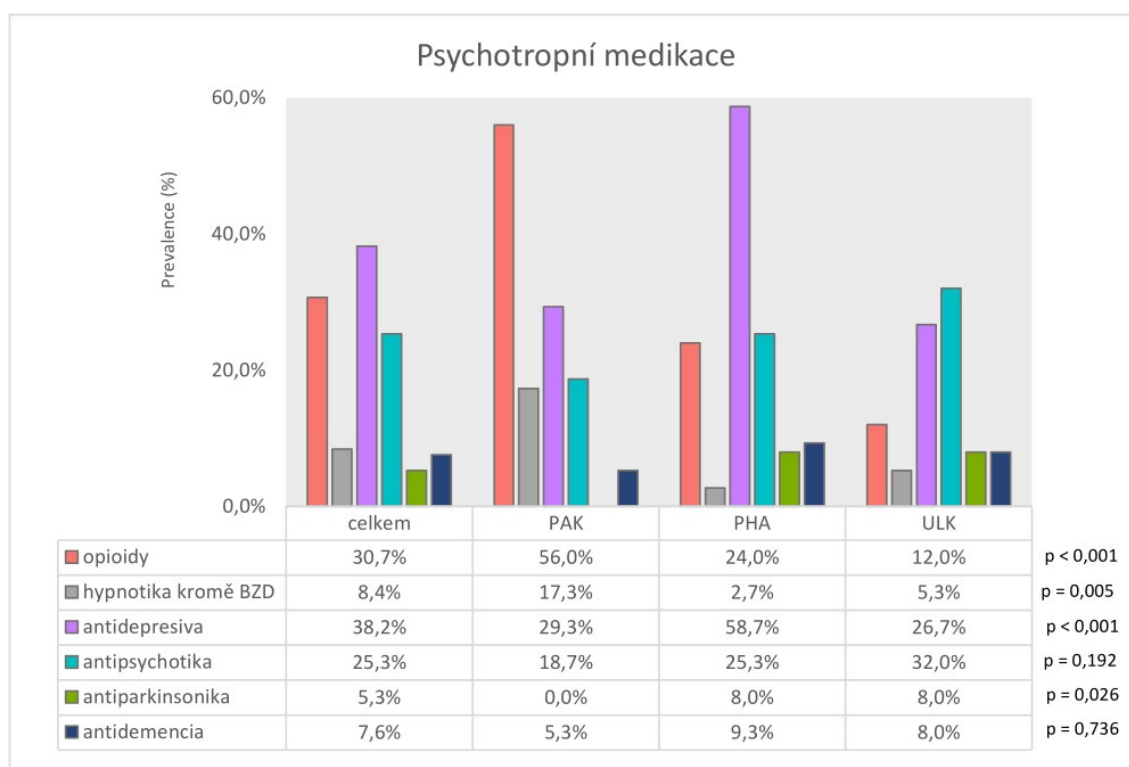
Graf 7: Zastoupení významných diagnóz (%)

Chronickou bolestí trpělo 23,1 % pacientů v našem souboru. Hodnoty související se středně těžkou až těžkou bolestí udávalo 27,1 % účastníků. 33,8 % respondentů si stěžovalo na únavu a 15,6 % na ztrátu chuti k jídlu. 14,2 % pacientů trpělo dyspnoe.

Nejistá chůze byla přítomná u 59,6 % respondentů, hypotenze byla zjištěna u 7,6 % nemocných souboru a bradykardie u 2,7 %. 25,8 % pacientů trpělo motáním hlavy a 2,2 % synkopálními stavy. Sedativní medikaci užívalo celkem 53,8 % účastníků (viz graf č. 8).



Graf 8: Prevalence sedativních léčiv (1+) podle zařízení



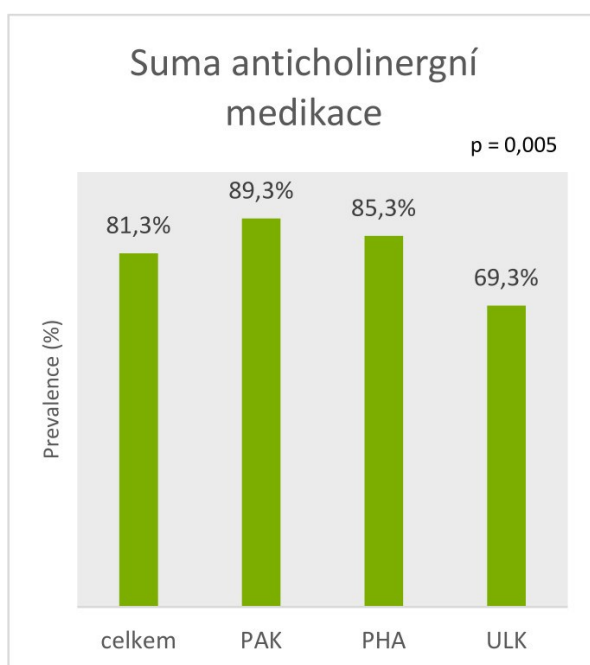
Graf 9: Prevalence jednotlivých skupin psychotropní medikace podle zařízení (%)

Dále jsme analyzovali alespoň základní prevalenci užití psychotropních léčiv v našem souboru. Celkem byla psychofarmaka (včetně BZD) nalezena v preskripci u 79,6 % respondentů (alespoň 1 psychotropní léčivo). Graf č. 9 poté vyjadřuje prevalence užití

jednotlivých skupin psychotropních léčiv (opět alespoň 1 léčivo z dané lékové skupiny). Antidepressiva užívalo 38,2 % pacientů. Antipsychotika mělo předepsáno 25,3 % účastníků studie a hypnotika (kromě BZD) užívalo 8,4 % nemocných. Antidementia se vyskytovala s prevalencí 7,6 %, antiparkinsonika s prevalencí 5,3 % a opioidy užívalo 30,7 % respondentů.

Statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými oblastmi byly potvrzeny v užívání opioidů, hypnotik a antidepressiv. Opioidy byly nejvíce předepisovány v PAK, užívalo je dokonce 56 % pacientů. Prevalence užití opioidů v PHA byla o více jak polovinu nižší a prevalence v ULK o tři čtvrtiny nižší než v PAK. Také prevalence užívání hypnotik byla zdaleka nejvyšší v PAK. V PHA i ULK byla významně nižší. Naproti tomu antidepressiva byla nejvíce podávána v PHA. Jejich prevalence byla 58,7 %. V PAK užívalo antidepressiva 29,3 % pacientů a ULK 26,7 %.

Při hodnocení anticholinergní zátěže sledovaného souboru (viz graf č. 10) užívalo alespoň jedno léčivo s anticholinergními účinky 81,3 % pacientů (jednalo se o léčiva s jakoukoliv, tj. i mírnou anticholinergní aktivitou). Mezi jednotlivými oblastmi byl statisticky významný rozdíl ( $p = 0,005$ ), nejnižší prevalence byla v ULK (69,3 %).



Graf 10: Prevalence anticholinergních léčiv (1+) podle zařízení (%)

Tabulka shrnující všechny tyto charakteristiky se nachází v příloze č. 1.

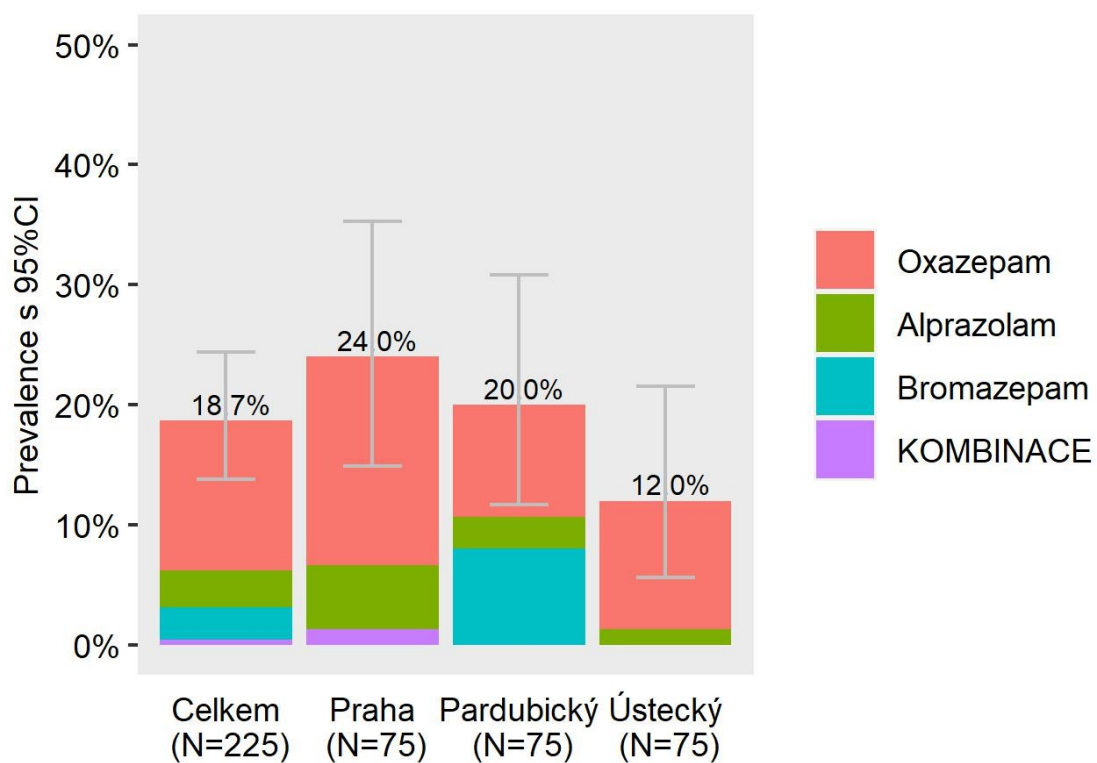
#### 4.2.3 Prevalence a racionalita předepisování BZD ve sledovaném souboru

##### 4.2.3.1 Prevalence užití BZD

Do analýzy byly zahrnuty BZD z ATC skupin N05BA a N05CD. Z těchto účinných látek se u našich pacientů vyskytly v lékové preskripci oxazepam, alprazolam a bromazepam. Celkový počet jejich uživatelů v našem souboru byl 42 (18,7 %) a nejčastěji indikovaným BZD byl oxazepam. Všechny 3 účinné látky byly předepisovány pouze v PAK. Bromazepam zde byl téměř stejně zastoupený v lékové preskripci jako oxazepam (6 uživatelů bromazepamu, 7 oxazepamu). 2 pacienti užívali alprazolam. Celková prevalence užívání BZD v souboru PAK byla 20,0 %. V PHA byly z BZD užívány pouze oxazepam a alprazolam. Oxazepam byl předepsán 13 pacientům, zatímco alprazolam 4 pacientům. U jednoho pacienta se vyskytla jejich kombinace, což lze označit za nevhodnou duplicitní preskripci. Celková prevalence užití BZD v PHA byla 24,0 %. V ULK byly také předepisovány pouze oxazepam a alprazolam, z toho alprazolam u 1 pacienta a oxazepam u 8 nemocných. Celková prevalence užití BZD zde byla nejnižší, pouze 12,0 %.

Rozdíly v celkové prevalenci BZD i v prevalenci užití jednotlivých zástupců nebyly statisticky významné, s výjimkou bromazepamu, který byl užíván pouze v PAK.

Prevalence užití BZD v jednotlivých LDN zobrazuje graf č. 11. Numerické hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 6.



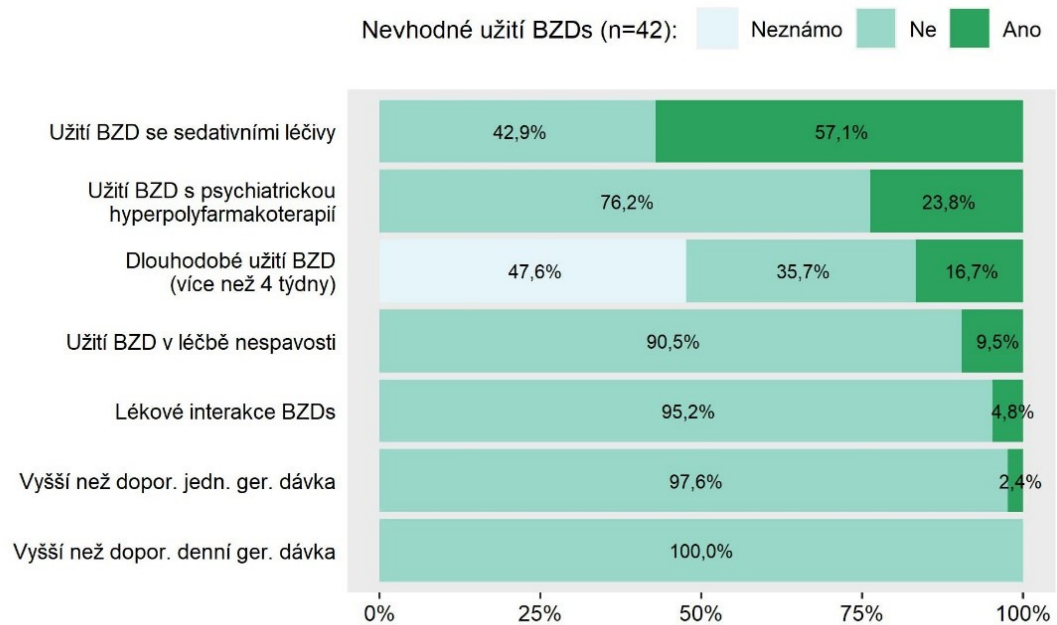
Graf 11: Prevalence BZD v jednotlivých oblastech

Tabulka 6: Prevalence BZD v jednotlivých oblastech

	Celkem	PHA	PAK	ULK	p
Oxazepam (n, %)	29 12,9 %	14 18,7 %	7 9,3 %	8 10,7 %	0,211
Alprazolam (n, %)	8 3,6 %	5 6,7 %	2 2,7 %	1 1,3 %	0,283
Bromazepam (n, %)	6 2,7 %	0 0,0 %	6 8,0 %	0 0,0 %	0,004
BZD celkem (n, %)	42 18,7 %	18 24,0 %	15 20,0 %	9 12,0 %	0,149

#### 4.2.3.2 Prevalence vybraných potenciálních lékových problémů spojených s BZD

Prevalenci vybraných potenciálních lékových problémů vyjadřuje graf č. 12.



Graf 12: Prevalence vybraných potenciálních lékových problémů spojených s BZD

#### Dávkování BZD ve sledovaném souboru

Pro analýzy v rámci projektu START byla maximální jednotlivá dávka alprazolamu stanovena na 0,25 mg, oxazepamu na 15 mg a bromazepamem na 1,5 mg. Maximální denní dávka pak byla u alprazolamu stanovena na 0,75 mg, u oxazepamem 60 mg a u bromazepamem 4,5 mg.

Maximální jednotlivá dávka byla překročena u jednoho pacienta, což odpovídá prevalenci 4,2 %. Maximální denní dávka pak nebyla překročena u žádného nemocného, což lze považovat za pozitivní nález naší studie.

#### Délka užití BZD ve sledovaném souboru

V našem souboru užívalo BZD déle než 4 týdny 7 pacientů, což odpovídá prevalenci 16,7 %. Ovšem u 20 pacientů (47,6 %) nebyl údaj o délce užívání k dispozici a s vysokou

pravděpodobností se jedná o pacienty, kteří užívali BZD již delší dobu před nástupem do zařízení, takže si zahájení léčby nepamatovali. BZD byly užívány kratší dobu než 4 týdny u 35,7 % pacientů. Pokud bychom zjištění vyhodnotili tak, že je preskripce racionální pouze u těchto pacientů, byla by překročená maximální doba užívání BZD nejčastější lékový problém v této analýze.

#### Užití BZD v léčbě nespavosti

Indikace u jednotlivých léčiv bohužel nebyly během sběru dat zjišťovány, protože tyto údaje nebyly dostupné ve zdravotnické dokumentaci. Pokud pacient neměl jinou diagnózu, na kterou by mohly být indikovány BZD než insomnii, a zároveň užíval BZD pouze večer, předpokládali jsme, že je užívá právě v hypnotické indikaci. Těmto podmínkám vyhovovali pouze 4 pacienti, prevalence podávání BZD na insomnii tedy byla 9,5 %.

#### BZD a současné užití dalších sedativních léčiv

Mezi uživateli BZD bylo nalezeno 24 pacientů, kteří měli předepsáno alespoň 1 další sedativní léčivo, což odpovídá prevalenci 57,1 %. 12 z nich užívalo 2 sedativní léčiva.

Nejčastěji se vyskytujícím léčivem byl mirtazapin, který s BZD kombinovalo 10 pacientů. Následovaly melperon (7 pacientů), tiaprid (5) a trazodon (3). Dvakrát se objevil klonazepam, stejně jako zolpidem, citalopram a cetirizin. Promethazin byl použit s BZD pouze u jednoho nemocného.

Klonazepam je v ATC klasifikaci zařazen mezi antiepileptika na bázi BZD (N03AE). Kvůli odlišnému ATC kódu nebyl ve studii START zařazen mezi BZD, ale prakticky jej za BZD považovat musíme, takže u těchto 2 pacientů se jednalo o duplicitní terapii, která je téměř vždy nevhodná.

#### BZD a užití psychotropní hyperpolyfarmakoterapie

Za psychotropní hyperpolyfarmakoterapii jsme v naší analýze považovali současné užití 4 a více psychotropních léčiv včetně BZD.

Celkem byla psychotropní HPF popsána u 10 uživatelů BZD, tedy s prevalencí 23,8 %. Většina nemocných užívala 4 psychotropní léčiva, jeden pacient jich měl předepsán 5 a

jeden 6. V těchto kombinacích se vyskytovala jak některá léčiva diskutovaná výše (mirtazapin, melperon, tiaprid), ale také jiná antidepresiva (escitalopram, sertralin, vortioxetin, venlafaxin, paroxetin) a anxiolytika (buspiron), dále kognitiva (donepezil), anti-parkinsonika (levodopa s inhibítorem dekarboxylázy) a opioidy (tramadol, pethidin).

Přehled kombinací psychotropních léčiv, které se vyskytly u uživatelů BZD, je uveden v v příloze 2.

Další lékové interakce BZD

V souboru byly objeveny pouze 2 interakce uvedené v těchto databázích.

Jeden pacient užíval oxazepam zároveň s moxonidinem (úroveň doporučení: monitorovat terapii); další pacient pak měl předepsanou kombinaci alprazolamu a verapamilu (úroveň doporučení: zvážít terapeutické alternativy).



## 5 Diskuse

Hodnocení v této diplomové práci probíhalo v rámci projektu START/MED/093, a to ve 4 zemích střední a východní Evropy (ČR, Slovensko, Chorvatsko, Bulharsko). V době analýz prováděných pro tuto diplomovou práci byla k dispozici plně sebraná a vyčištěná data pouze z ČR, z tohoto důvodu jsme se zaměřili na hodnocení pouze českého souboru. Jelikož k nejčastěji diskutovaným a z hlediska lékové závislosti a preskripční praxe k nejproblematictějším léčivům potenciálně nevhodným ve stáří patří v mnoha evropských zemích benzodiazepiny, zaměřili jsme teoretickou i praktickou část diplomové práce na tuto lékovou skupinu. Teoretická část obšírně sumarizovala farmakologické a klinické vlastnosti BZD a uvedla mnoho argumentů, proč by užití BZD ve stáří mělo být omezeno pouze na krátkou dobu užití (max. 4 týdny), proč by neměly být u geriatrických pacientů a zejména v kombinovaných lékových režimech překračovány doporučené geriatrické dávky a které z benzodiazepinů patří k bezpečnějším alternativám preferovaným v geriatrické medicíně a z jakých důvodů. Tyto poznatky jsme poté využili ke sledování racionality užití BZD v českých zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče, která se účastnila projektu START/MED/093.

Český soubor, který byl v této práci analyzován, se základními charakteristikami nijak nelišil od souborů seniorů sledovaných v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních. Většinu pacientů tvořily z více jak dvou třetin ženy (66,7 %), podobně jako v jiných geriatrických studiích. Nejvíce zastoupená byla věková skupina mezi 75 a 85 lety (45,8 %), stejně jako v českém souboru studie SHELTER (40,6 %). (71) To se liší od celého souboru SHELTER, kde byla nejvíce zastoupená skupina nad 85 let (54,0 %). (27) Podobný výsledek byl zjištěn v kanadské studii D. Hogana et al. z roku 2020 (53,3 % nad 85 let). (20) Velké procento pacientů se nacházelo ve vyšších stupních seniorské křehkosti podle CFS (93,8 %). Jednalo se také často o pacienty polymorbidní (4 a více diagnóz 90,7 %) užívající mnohem častěji polyfarmakoterapii (36,4 %) a hyperpolyfarmakoterapii (58,2 %) ve srovnání se seniory žijícími v komunitě. Ve studii SHELTER v ČR bylo polymorbidních (5 a více diagnóz) 66,9 % pacientů. (71)

Polyfarmakoterapie a nevhodná léková preskripce patří k velmi častým problémům při péči o seniory v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních. Podle některých studií pacienti–seniory v dlouhodobé ošetrovatelské péči užívají 5 a více léků až v 91 % a 10 a více

léků až v 65 %. (115) Léky potenciálně nevhodné ve stáří byly v publikovaných studiích předepisovány u 49,0 % až 70,0 % seniorů. (54) Šetření v českých domovech pro seniory zjistilo, že klienti užívají léčiva bez jasné indikace, stejně tak jim ovšem chybí doporučená léčiva a 65 % zjištěných lékových problémů bylo kategorizovaných jako významně rizikové. Podle tohoto výzkumu užívá jeden senior v průměru 6 léčiv na předpis. (71) V projektu SHELTER, který zkoumal farmakoterapii a zdravotní stav seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v letech 2009–2014 v Itálii, Německu, Nizozemí, Finsku, Velké Británii, Francii, Izraeli a České republice, byl průměrný počet léků užívaných jedním seniorem 7,0. Polyfarmakoterapie v evropském průměru byla přítomná u 49,7 % respondentů, zatímco excesivní polyfarmakoterapie u 24,3 %. (73) Výsledky z Kanady ze studie D. Hogana et al. jsou velice podobné (49,5 %, 24,7 %). (20) V českém souboru projektu SHELTER měla polyfarmakoterapie prevalenci 58,0 % a excesivní polyfarmakoterapie 23,3 %. (72) Vyšší prevalence obou jevů než v ČR byla v projektu SHELTER zaznamenána pouze ve Francii (hyperpolyfarmakoterapie 30,2 %) a ve Finsku (hyperpolyfarmakoterapie 56,7 %). (73) Srovnání s dalšími zeměmi východní Evropy přinesou další výsledky projektu START/MED/093. V porovnání se studií SHELTER (2009) byla prevalence polyfarmakoterapie (36,4 %) a zvláště hyperpolyfarmakoterapie (58,2 %) nalezená v naší studii (2023–2023) významně vyšší. To mohlo být způsobeno časovým odstupem mezi studiemi, neboť polyfarmakoterapie a hyperpolyfarmakoterapie v tomto segmentu péče má v čase narůstající tendenci. Na Slovensku se excesivní polyfarmakoterapie u seniorů zvýšila mezi lety 2001 a 2019 dokonce 4,6×. (116)

V zastoupení deprese je v naší studii (15,6 %) významný rozdíl oproti českým výsledkům ze SHELTERu (35,1 %). (72) Hodnota z naší studie je nižší i než celoevropský průměr ze SHELTERu (23,8 %). (117) Je možné, že deprese je v zařízeních, která se účastnila studie START, významně poddiagnostikovaná. Tomu by napovídal i fakt, že klinicky významné příznaky deprese udávalo 44,2 % našich pacientů.

Z předchozích sledování je známo, že užití psychofarmak je velmi variabilní mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními a mezi zeměmi, stejně tak i předepisování psychiatrické polyfarmakoterapie. V celkovém souboru užívalo antidepresiva 38,2 % nemocných, antipsychotika 25,3 %, hypnotika (kromě BZD) 8,4 % a BZD 18,7 %. ale výsledky mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními byly významně odlišné. Prevalence antidepresiv se

liší oproti českým výsledkům ze SHELTERu (28,4 %), je dokonce vyšší než celoevropský průměr v této studii (35,6 %), ale ne tak vysoká jako nejvyšší výsledek získaný v SHELTER (42,2 %). (118) Užívání antipsychotik (25,7 %) bylo ve studii SHELTER téměř stejné jako v naší studii. (117) Ve výše zmíněné kanadské studii je prevalence antidepresiv ještě vyšší (58,5 %). Užívání antipsychotik (24,6 %) je naopak nižší než náš výsledek (25,3 %). (20)

V roce 2019 bylo v rámci systematické literární rešerše srovnáváno užívání psychotropní medikace u seniorů v dlouhodobé péči ošetrovatelské péče v Evropě, tak i v severní Americe, Austrálii a na Novém Zélandu. Obecná prevalence užívání antipsychotik a anti-depresiv byla velmi podobná ve výsledcích této systematické literární rešerše (26,1 % a 38,3 %) v porovnání s našimi výsledky potvrzenými v českém souboru studie START (25,3 % a 38,2 %). (85)

Senioři v českém souboru dlouhodobé ošetrovatelské péče nejčastěji užívali alprazolam, oxazepam a bromazepam. Do analyzovaných ATC skupin (N05BA, N05CD) se řadí také další látky, z toho v České republice jsou na farmaceutickém trhu registrované také diazepam, chlórdiazepoxid, klobazam, lorazepam, tofisopam, cinolazepam, remimazolam a midazolam. (114) Výsledky naší studie odpovídají doporučením Expertního konsenzu ČR v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří z roku 2012, který uvádí, že preferovanými BZD ve stáří by měly být krátkodobě až střednědobě působící BZD, jako např. alprazolam, bromazepam a oxazepam, a to ve snížené dávce. (88) Jedná se totiž o molekuly s krátkým eliminačním poločasem (alprazolam, oxazepam) nebo se středně dlouhým poločasem (bromazepam), u nichž je nižší riziko hromadění v organismu a potenciace nežádoucích účinků. (30) To, že se v preskripci v naší studii neobjevily BZD s dlouhým eliminačním poločasem, je velmi příznivým nálezem, který potvrzuje odklon od užití dlouhodobě působících BZD u geriatrických pacientů v našich podmínkách.

Na druhou stranu, mezinárodní doporučení ohledně preference BZD u komplexních geriatrických nemocných s polymorbiditou a polyfarmakoterapií již zaznamenala od roku 2012 další významné změny. Současná verze tzv. Beersových kritérií z roku 2023 uvádí jako nevhodné ve stáří všechny benzodiazepiny. (56) Podobně i kritéria STOPP, vytvářené evropskými experty, již nerozlišují mezi méně a více vhodnými BZD a považují za potenciálně nevhodné všechny BZD, pokud jsou používány déle než 4 týdny. (61) Při

hodnocení prevalence dlouhodobého užití BZD (více jak 4 týdny) v českém souboru projektu START užívalo tato léčiva dlouhodobě jistě 16,7 % nemocných, přičemž u 47,6 % délka užití nebyla známa a bylo možné předpokládat, že se nejedná o podávání pouze v posledním měsíci. V tomto případě by prevalence dlouhodobého užití BZD činila v našich podmínkách v zařízeních LDN až 64,3 %. U českých seniorů v domácích podmínkách byl ale v nedávné době zjištěn ještě vyšší výsledek, a to 100 %. Ve sledovaném souboru nebyl ani jeden senior, který užíval BZD kratší dobu než 1 měsíc. (119) Na délku podávání BZD je třeba se v racionální lékové preskripci stále zaměřovat.

Na druhou stranu skutečnost, že doporučené geriatrické dávkování bylo překročeno ve sledovaném souboru pouze jednou, jasně vypovídá o významných pozitivních změnách v geriatrické praxi týkající se respektování dávkovacích specifik. Je však třeba si uvědomit, že námi stanovené hodnoty se liší od dávek doporučených Expertním konsenzem ČR v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Ten u oxazepamu doporučuje držet se dávek do pouhých 30 mg za den. Naopak u alprazolamu stanovuje maximální dávku vyšší než naše zdroje, a to 2 mg za den. K bromazepamu uvádí pouze maximální jednotlivou dávku, která je stejně jako v naší analýze 1,5 mg. Kdybychom pro analýzu používali tyto hodnoty, výsledky by byly jiné. Na druhou stranu, naše hodnoty vycházejí z aktuálnějších zdrojů (101) (102) a jasně ukazují, že v ČR jsou dodržována stran racionálního užití specifika geriatrického dávkování. Porovnání mezi doporučeným geriatrickým dávkováním podle různých zdrojů pro alprazolam, bromazepam a oxazepam uvádí příloha č. 3 této práce.

Výběr konkrétních účinných látek byl v našem souboru podobný jako ve studiích zahrnutých ve výše zmíněném systematickém přehledu. (85) I v něm to byly převážně krátkodobě nebo střednědobě působící BZD (oxazepam, lorazepam). Podle autorů přehledu nebylo ale pozitivní časté (pravděpodobně) dlouhé užití (obdobně jako v našem souboru) spojené významně s rizikem lékové závislosti a syndromu z vysazení. Ve studiích z Evropy se kupodivu objevila relativně vysoká míra duplicitního užívání BZD. (85) V našem souboru jsme předepsání duplicity zaznamenali pouze u 1 nemocného.

Ve studii SHELTER byla prevalence užívání BZD 27,7 %. (27) Celosvětová prevalence v systematické literární rešerši uvedené výše je 36,2 %. (85) Prevalence 18,7 % získaná z našeho rozboru je nižší než mezinárodní výsledky. Jedná se o výrazný posun oproti

rokům 2000–2005, kdy probíhala v 8 evropských zemích studie AdHOC, (28) v níž bylo Česko naopak zemí s nejvyšší prevalencí užívání BZD u seniorů (zejména dlouhodobě působící BZD, diazepam – prevalence 5,6 % oproti průměru ze všech zemí 3,1 % – a chlodiazepoxid – 3,3 % oproti průměru 0,6 %). (28) Studie AdHOC se zabývala seniory v komunitě, kteří nemají tak vysokou polymorbiditu a polyfarmakoterapii, proto výsledky nelze srovnávat se studií SHELTER, kde jsou očekávány prevalence vyšší. Přesto je na těchto dvou studiích vidět významný posun v čase, jednak je u komplexnější populace seniorů ze studie START nižší celková prevalence užití BZD a dále došlo k odklonu od podávání dlouhodobě působících BZD.

V porovnání s jinými zeměmi, kde jsou již plně rozvinuty služby klinických farmaceutů i metody depreskripce BZD, lze ale prevalenci užívání BZD 18,7 % stále považovat za vysokou. V LDN v Kanadě v letech 2019 a 2020 užívalo BZD 8,7 % klientů, prevalenci je tedy pravděpodobně ještě stále možné snížit na nezbytně nutnou populaci seniorů, která dočasnou léčbu krátkodobě potřebuje. (20) Také bylo v Kanadě pozorováno významné snížení v čase ve srovnání s 20,2 % v letech 2009 a 2010, což poukazuje na další možnosti snižování BZD zátěže v našich podmínkách.

Podle různých studií patří BZD k nejčastějším potenciálně nevhodným léčivům předepisovaným ve stáří a problémy řešené v souvislosti s preskripcí BZD jsou velmi časté. Analýza racionality lékové preskripce u seniorů užívajících služby Medicare ve Spojených státech zjistila, že BZD byly druhou nejčastěji předepisovanou potenciálně nevhodnou lékovou skupinou ve stáří (celkem představovaly 31 % potenciálně nevhodných preskripcí). (120) Podle německé studie na gerontopsychiatrických odděleních zodpovídaly BZD spolu se Z-léky za 49,3 % potenciálně nevhodných léčiv. (121) I při analýze českého souboru ze studie SHELTER bylo odhaleno mnoho problémů ve formě interakcí BZD typu lék-nemoc, například dlouhodobé užití BZD u pacientů s depresí (prevalence 7,8 %) a užití BZD u pacientů se synkopami a pády (6,3 %) nebo s kognitivním dysfunkcemi (5,1 %). (72) V našem souboru by nalezen minimální výskyt interakcí lék–lék u BZD (prevalence 4,8 %). Relativně časté ale bylo konkomitantní podání BZD se sedativní medikací (57,1 %). Protože analýza interakcí lék-nemoc v našem souboru nebyla prováděna, v této oblasti naše výsledky nemůžeme porovnat s dalšími studiemi.

Studií, které se zabývají konkrétními lékovými problémy spojenými s BZD, je publikováno podstatně méně než studií sledujících prevalence těchto léčiv. Podle belgické studie zabývající se depreskpcí BZD a Z-léků v domovech pro seniory až 98,3 % respondentů užívalo tyto lékové skupiny déle než 4 týdny. (122) I kdybychom předpokládali, že všichni respondenti naší studie, u nichž tento údaj chybí, užívali BZD přes 4 týdny, dostali bychom se na prevalenci 64,3 %. V tomto směru náš výsledek potvrzuje lepší klinickou praxi v našich podmínkách. Dalším zajímavým výsledkem z tohoto výzkumu je prevalence užití BZD v nejasných indikacích (41,9 %) a výskyt interakcí lék-nemoc (67,2 %). 21,1 % pacientů užívalo BZD a Z-léky spolu s opioidy a 67,2 % je užívalo spolu se 2 a více psychotropními léčivy. V našem souboru užívalo BZD s další psychotropní medikací (4+ včetně BZD) 23,8 %. Srovnání přímých prevalencí je však složité, jelikož byly k jejich zjištění užívány jinak definované sety interagujících léčiv.

## 5.1 Limity studie

Za slabé stránky této studie považujeme skutečnost, že soubor byl méně početný a vybrán pouze ze 3 regionálně odlišných zařízení, nemůže tedy plně reprezentovat národní populaci seniorů dlouhodobé ošetrovatelské péče v celé ČR. Současně lze předpokládat, vzhledem k nedostupnosti klinicko-farmaceutické péče v těchto zařízeních v našich podmínkách, že se výstupy hodnocení v různých zdravotnických zařízeních mohou významně lišit, a to podle erudice lékařů a jejich znalosti explicitních expertních geriatrických kritérií. Zúčastněná zařízení ani respondenti nebyli vybíráni náhodně a práce se zabývá základními deskriptivními analýzami souboru. Na druhou stranu vyšetření byla provedena s pomocí standardizovaných škál a s využitím validovaného dotazníku interRAI LTCF, který je zlatým standardem pro provádění komplexních geriatrických vyšetření. Současně výzkum v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních je velmi složitý, nejen pro nedostatek ošetrojícího personálu, a ve všech zemích se nakonec podařilo získat shodnou metodikou soubor 200-225 pacientů, což do budoucnosti slibuje rozšíření analýz na mezinárodní soubor a provedení širší analýzy. Současně ze zemí střední a východní Evropy data o racionalitě předepisování léčiv a BZD v dlouhodobé ošetrovatelské péči téměř chybí. Analýzy byly směřovány k explicitnímu, ne implicitnímu

hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie. Tato práce je prvním pilotním výstupem z projektu START/MED/093 a záměrem je po dočištění dat provést analýzy v mezinárodním srovnání výstupů všech 4 účastnících se zemí.

## 6 Závěr

V porovnání s evropskými studiemi je prevalence využití BZD v českých léčebnách dlouhodobě nemocných poměrně nízká, což pravděpodobně souvisí s dlouhodobou edukací geriatrů a praktických lékařů v ČR ohledně racionálního podávání BZD dle nejnovějších geriatrických přístupů. Stejně tak volbu účinných látek a dávkování lze považovat za spíše vhodné. Některé aspekty racionální lékové preskripce, jmenovitě délka užívání BZD, interakce s dalšími sedativními léčivy a kombinace s psychotropní hyperpolyfarmakoterapií jsou ještě problematické a měly by být více kontrolovány. Dále byl zjištěn vysoký výskyt polyfarmakoterapie, který jeví vzrůstající tendenci.

Celkově je na vývoji dat vidět, že v ČR vede dlouhodobá diskuse o potenciální nevhodnosti některých léčiv ve stáří a mezi nimi BZD k pozitivním změnám a k vyšší racionalitě jejich užití v klinické praxi. Pro vývoj oboru klinická farmacie do budoucna bude třeba zavést další strategie, např. metody depreskripce u osob již závislých na podávání BZD, které by umožnily zacílit racionalizaci užití BZD na složitější problémy, jako je vysazování dlouhodobě nevhodné medikace a řešení různých forem interakcí. Ve světle výsledků kanadských studií jistě i v ČR stále existuje prostor pro další zvýšení kvality péče o geriatrické pacienty.



## 7 Literatura

1. Ageing and health. World Health Organization. [Online] World Health Organization, 1.10.2022. [Accessed: 26.8.2023.] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. World Health Organization. UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021-2030. WHO. [Online] 2020. [Accessed: 14.3.2024.] Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc\\_28&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_28&download=true).
3. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019. [Online] 2020. [Accessed: 6.3.2024.] Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2021. [Online] 2022. [Citace: 8.3.2024.] Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008435/zdrroccz2021.pdf>.
5. Fialová D, Halačová M, Brkič J, Grešáková S, Kummer I, Topinková E, Jurašková B. Klinická farmacie v geriatrici a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2020; 34(3):122-129.
6. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019. [Online] United Nations, 2019. [Accessed: 8.3.2024.] Available at: <https://population.un.org/wpp2019/Download/Standard/Population/>.
7. Kabelka L, Chvílová Weberová M. Syndrom křehkosti. Praha : Grada, 2022. pp. 408. ISBN 978-80-271-3178-5
8. Behr LC, Simm A, Kluttig A, Grosskopf Großkopf A. 60 years of healthy aging: On definitions, biomarkers, scores and challenges. *Ageing Res Rev*. 2023; 88:101934. doi: 10.1016/j.arr.2023.101934.

9. Farrelly C. Geroscience and Public Health's Plastic "Ecology of Ideas". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023; 78(5):793-797. doi: 10.1093/gerona/glad065.
10. Corvaisier M, Annweiler C. The invaluable contributions of clinical pharmacy to geriatric medicine. *Maturitas.* 2024; 180:107823. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107823.
11. Weber P, Meluzínová H, Prudius D, Bielaková K. Polyfarmakoterapie nahlížená nejen prizmatem multimorbidity, ale jako další geriatrický syndrom. *Vnitřní Lékařství.* 2016; 62(9):135-139.
12. Louie DL, Jegede OO, Hermes GL. Chronic use of benzodiazepines: The problem that persists. *Int J Psychiatry Med.* 2023; 58(5):426-432. doi: 10.1177/00912174231166252.
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991; 151(9):1825-32.
14. Jobert A, Laforgue EJ, Grall-Bronnec M, Rousselet M, Péré M, Jolliet P; FAN-Network; Feuillet F, Victorri-Vigneau C. Benzodiazepine withdrawal in older people: what is the prevalence, what are the signs, and which patients? *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(2):171-177. doi: 10.1007/s00228-020-03007-7.
15. Gosselin E, Simard M, Lunghi C, Sirois C. Trends in benzodiazepine and alternative hypnotic use in relation with multimorbidity among older adults in Quebec, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31(3):322-333. doi: 10.1002/pds.5383.
16. Chomynová P, Grohmannová K, Dvořáková Z, Orliková B, Černíková T, Galandák D, Franková E. Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2023. Praha : Úřad vlády České republiky, 2023. pp. 113. ISBN 978-80-7440-324-8
17. Højlund M, Gudmundsson LS, Andersen JH, Saastamoinen LK, Zoega H, Skurtveit SO, Wastesson JW, Hallas J, Pottegård A. Use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the Nordic countries between 2000 and 2020. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023; 132(1):60-70. doi: 10.1111/bcpt.13811.

18. Terman SW, Niznik JD, Growdon ME, Gerlach LB, Burke JF. Secular Trends in Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Serial Cross-Sections of US Adults, 2009-2020. *Drugs Aging*. 2023; 40(10):941-951. doi: 10.1007/s40266-023-01066-w.
19. Woods A, Begum M, Gonzalez-Chica D, Bernardo C, Hoon E, Stocks N. Long-term benzodiazepines and z-drug prescribing in Australian general practice between 2011 and 2018: A national study. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10(1):e00896. doi: 10.1002/prp2.896.
20. Hogan DB, Campitelli MA, Bronskill SE, Iaboni A, Barry HE, Hughes CM, Gill SS, Maxwell CJ. Trends and correlates of concurrent opioid and benzodiazepine and/or gabapentinoid use among Ontario nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2023; 71(8):2462-2475. doi: 10.1111/jgs.18320.
21. Balala K. Analýza preskripce benzodiazepínů u seniorů v projektu Euroageism 2020 a možnosti využití metod deprescribingu. Diplomová práce. Hradec Králové : Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2023.
22. Pottegård A, Lundby C, Jarbøl DE, Larsen SP, Hoppe BC, Hoffmann H, Thompson W. Use of sedating medications around nursing home admission in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021; 30(11):1560-1565. doi: 10.1002/pds.5341.
23. Fog AF, Mdala I, Engedal K, Straand J. Variation between nursing homes in drug use and in drug-related problems. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1):336. doi: 10.1186/s12877-020-01745-y.
24. Malagaris I, Mehta HB, Goodwin JS. Trends and variation in benzodiazepine use in nursing homes in the USA. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78(3):489-496. doi: 10.1007/s00228-021-03244-4.
25. Ferro Uriguen A, Laso Lucas E, Sannino Menicucci C, Iturrioz Arrechea I, Alaba Trueba J, Echevarría Orella E, Gil Goikouria J, Beobide Telleria I. Psychotropic Drug Prescription in Nursing Homes During the COVID-19 Pandemic. *Drugs Aging*. 2022; 39(6):467-475. doi: 10.1007/s40266-022-00948-9.

26. Pasina L, Novella A, Cortesi L, Nobili A, Tettamanti M, Ianes A. Drug prescriptions in nursing home residents: an Italian multicenter observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76(7):1011-1019. doi: 10.1007/s00228-020-02871-7.
27. Lukačičšinová A, Fialová D, Peel NM, Hubbard RE, Brkic J, Onder G, Topinková E, Gindin J, Shochat T, Gray L, Bernabei R. 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 Geriatr.* 2021; 21(1):277. doi: 10.1186/s12877-021-02213-x.
28. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA.* 2005; 293(11):1348-58. doi: 10.1001/jama.293.11.1348.
29. Lukačičšinová A, Reissigová J, Ortner-Hadžiabdić M, Brkic J, Okuyan B, Volmer D, Tadić I, Modamio P, Mariño EL, Tachkov K, Liperotti R, Onder G, Finne-Soveri H, van Hout H, Howard EP, Fialová D. Prevalence, country-specific prescribing patterns and determinants of benzodiazepine use in community-residing older adults in 7 European countries. *BMC Geriatr.* 2024; 24(1):240. doi: 10.1186/s12877-024-04742-7.
30. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P a kol. *Farmakologie.* Praha : Grada, 2018. pp. 1008. ISBN 978-80-247-5558-8.
31. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules.* 2022; 12(12):1784. doi: 10.3390/biom12121784.
32. Dreher, J. *Psychofarmakoterapie.* Praha : Grada, 2017. pp. 216. ISBN 978-80-271-0133-7.
33. Hess, L, Slíva, J. *Mozek a farmaka.* Praha : Grada, 2021. pp. 322. ISBN 978-80-271-1199-2.
34. Shaye H, Stauch B, Gati C, Cherezov V. Molecular mechanisms of metabotropic GABAB receptor function. *Sci Adv.* 2021; 7(22):eabg3362. doi: 10.1126/sciadv.abg3362.

35. Dušek K, Večeřová-Procházková, A. Diagnostika a terapie duševních poruch. Praha : Grada, 2015. pp. 648. ISBN 978-80-247-4826-9.
36. Jirák R, Bartoš A, Franková V a kol. Gerontopsychiatrie. Praha : Galén, 2013. pp. 350. ISBN 978-80-7262-873-5.
37. Zvěřinová M, Pavlovský P, Nikolai T a kol. Gerontopsychiatrie v klinické praxi. Praha : Grada, 2022. pp. 272. ISBN 978-80-271-3465-6.
38. Raboch J, Pavlovský P, Anders M a kol. Psychiatrie. Praha : Karolinum, 2014. pp. 468. ISBN 978-80-246-1985-9.
39. Hosák L, Hrdlička M, Libiger J, a kol. Psychiatrie a pedopsychiatrie. Praha : Karolinum, 2015. pp. 648. ISBN 978-80-246-2998-8.
40. Michalcová J, Tašková I, Bielaková K. Lékové interakce v gerontopsychiatrii – výběr antipsychotik a antidepresiv pro geriatrické pacienty. Geriatrie a gerontologie. 2022; 11(2):61-67.
41. Uhrová T, Roth J, Anders, M a kol. Neuropsychiatrie : klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi. Jessenius. Praha : Maxdorf, 2020. pp. 976. ISBN 978-80-7345-619-1.
42. Tkáč J. Depresivní porucha a zánětlivé procesy. proLékaře.cz. [Online] 21.6.2023. [Citace: 25.1.2024.] Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/depresivni-porucha-a-zanetlive-procesy-134589/depresivni-porucha-a-zanetlive-procesy>.
43. Kamarádová Končelíková, D. Depresivní příznaky u jednotlivých neurologických poruch. Neurologie pro praxi. 2020; 10(3):222-225.
44. Končelíková Kamarádová, D. Deprese a kardiovaskulární poruchy. Vnitřní lékařství. 2023; 69(8):506-508.
45. Končelíková, D. Farmakologicky navozené deprese. Neurologie pro praxi. 2021; 22(4):303-307.
46. Hroudová, J. Iatrogeně navozené deprese. Farmacie pro praxi. 2018; 14(2):63-66.

47. Kučerová, H. Bolest v psychiatrii. Praha : Galén, 2018: pp. 179 ISBN 978-80-7492-378-4.
48. Mu E, Kulkarni J. Hormonal contraception and mood disorders. *Aust Prescr.* 2022; 45(3):75-79. doi: 10.18773/austprescr.2022.025.
49. Anders M, Červený R, Raboch J. Deprese: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. [Online] 2023. [Citace: 9.2.2024.] Dostupné z: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/deprese-100010>.
50. Zafarová Z, Masopust J, Racková S. Účinná úprava terapie deprese ve světle současných poznatků. *Psychiatrie pro praxi.* 2019; 20(3):142-148.
51. Tašková I, Knápková K, Šantrůčková V. *Psychofarmaka v kazuistikách.* Jessenius. Praha : Maxdorf, 2021. pp. 695. ISBN 978-80-7345-678-8.
52. Eppel A, Ahmad F. Benzodiazepines: The Good, the Bad and the Ugly. *Journal of Psychiatry Reform.* 2016; 2(11):1.
53. Léčba úzkosti a nespavosti u pacientů s depresí. *proLékaře.cz.* [Online] 20.5.2020. [Citace: 24.2.2024.] Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/deprese-uzkost/detail/lecba-uzkosti-a-nespavosti-u-pacientu-s-depresi-122363>.
54. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V, Costa S; EUROAGEISM H2020 project and WG1b group “Healthy clinical strategies for healthy aging” of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(4):451-466. doi: 10.1007/s00228-018-2603-5.
55. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(3):788-814. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.033.

56. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023; 71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372.
57. Valbuena Perez JV, Linnenberger R, Dembek A, Bruscoli S, Riccardi C, Schulz MH, Meyer MR, Kiemer AK, Hoppstädter J. Altered glucocorticoid metabolism represents a feature of macroph-aging. *Aging Cell.* 2020; 19(6):e13156. doi: 10.1111/accel.13156.
58. Palmer AK, Jensen MD. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *J Clin Invest.* 2022; 132(16):e158451. doi: 10.1172/JCI158451.
59. Kratz T, Diefenbacher A. Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116(29-30):508-518. doi: 10.3238/arztebl.2019.0508.
60. Turrini S, Wong B, Eldaief M, Press DZ, Sinclair DA, Koch G, Avenanti A, Santarnecchi E. The multifactorial nature of healthy brain ageing: Brain changes, functional decline and protective factors. *Ageing Res Rev.* 2023; 101939. doi: 10.1016/j.arr.2023.101939.
61. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023; 14(4):625-632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.
62. Seppala LJ, van der Velde N, Masud T, Blain H, Petrovic M, van der Cammen TJ, Szczerbińska K, Hartikainen S, Kenny RA, Ryg J, Eklund P, Topinková E, Mair A, Laflamme L, Thaler H, Bahat G, Gutiérrez-Valencia M, Caballero-Mora MA, Landi F, Emmelot-Vonk MH; EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs; Cherubini A, Baeyens JP, Correa-Pérez A, Gudmundsson A, Marengoni A, O'Mahony D, Parekh N, Pisa FE, Rajkumar C, Wehling M, Ziery G; EuGMS Special Interest Group on Pharmacology. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Drugs Aging.* 2019; 36(4):299-307. doi: 10.1007/s40266-018-0622-7.

63. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021; 12(3):463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9.
64. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021; 12(3):443-452. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
65. Lee EA, Brettler JW, Kanter MH, Steinberg SG, Khang P, Distasio CC, Martin J, Dreskin M, Thompson NH, Cotter TM, Thai K, Yasumura L, Gibbs NE. Refining the Definition of Polypharmacy and Its Link to Disability in Older Adults: Conceptualizing Necessary Polypharmacy, Unnecessary Polypharmacy, and Polypharmacy of Unclear Benefit. *Perm J.* 2020; 24:18.212. doi: 10.7812/TPP/18.212.
66. Ali MU, Sherifali D, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Lamarche L, Raina P, Mangin D. Interventions to address polypharmacy in older adults living with multimorbidity: Review of reviews. *Can Fam Physician.* 2022; 68(7):e215-e226. doi: 10.46747/cfp.6807e215.
67. Kolář J, Ambrus T, Grega D, Smejkalová L. Příspěvek k pojmu polypragmatie I. Etymologické poznámky a charakteristika. *Česká a slovenská farmacie.* 2022; 71(6):245-250.
68. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018; 78:213-220. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018.
69. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA.* 2015; 314(17):1818-31. doi: 10.1001/jama.2015.13766.
70. Kalafutová S, Šulcová H, Jurašková B, Vlček J. Farmakoterapie seniorů v domovech důchodců. *Geriatric a gerontologie.* 2014; 3(2):65-70.
71. Plechatá I, Halačová M. První zkušenosti z projektu Účelná a bezpečná farmakoterapie v zařízení sociálních služeb (realizovaný na Vysočině v letech 2016–2017). *Geriatric a gerontologie.* 2018; 7(2):65-67.



72. Fialová D, Příhodová V, Brkič J, Kummer I, Grešáková S, Lukačšínová A, Topinková E. Hodnocení geriatrických interakcí lék–nemoc u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v České republice. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2020; 34(3):99-107.
73. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F; SHELTER Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(6):698-704. doi: 10.1093/gerona/glr233.
74. Dent E, Hanlon P, Sim M, Jylhävä J, Liu Z, Vetrano DL, Stolz E, Pérez-Zepeda MU, Crabtree DR, Nicholson C, Job J, Ambagtsheer RC, Ward PR, Shi SM, Huynh Q, Hoogendijk EO; EPI-FRAIL consortium. Recent developments in frailty identification, management, risk factors and prevention: A narrative review of leading journals in geriatrics and gerontology. *Ageing Res Rev*. 2023; 91:102082. doi: 10.1016/j.arr.2023.102082.
75. Vágnerová T. Prevalence křehkosti a rizikové faktory jejího rozvoje u české populace starší 50 let – výsledky studie SHARE. *Geriatric a gerontologie*. 2023; 12(2):76-82.
76. Zazzara MB, Villani ER, Palmer K, Fialova D, Corsonello A, Soraci L, Fusco D, Cipriani MC, Denkinger M, Onder G, Liperoti R. Frailty modifies the effect of polypharmacy and multimorbidity on the risk of death among nursing home residents: Results from the SHELTER study. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10:1091246. doi: 10.3389/fmed.2023.1091246.
77. Vaňková H, Topinková E, Hrnčiariková D, Bielaková K, Weber P, Jurašková B. Vyhodnocení syndromu křehkosti (frailty) u geriatrického pacienta. Klinický doporučený postup výboru České gerontologické a geriatrické společnosti ČLS JEP. *Geriatric a gerontologie*. 2023; 12(1):5-8.
78. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship? *Drugs Aging*. 2022; 39(8):597-606. doi: 10.1007/s40266-022-00952-z.

79. Weber P, Weberová D, Polcarová V, Bielaková K. Frailty – prevalence výskytu u akutně hospitalizovaných seniorů v letech 1995–2022. *Geriatric a gerontologie*. 2023; 12(2):65-70.
80. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173(5):489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051.
81. Nguyen TN, Ahmad F, Lindley RI. Frailty in clinical drug trials: Frailty assessments, subgroup analyses and outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2024. doi: 10.1111/bcp.16034.
82. Brkic J, Fialova D, Okuyan B, Kummer I, Sesto S, Capiou A, Hadziabdic MO, Tachkov K, Bobrova V. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and synthesis without meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12(1):16774. doi: 10.1038/s41598-022-19860-8.
83. Kolář J, Ambrus T, Grega D, Smejkalová L. Příspěvek k pojmu polypragmzie II. *Preskripce a užívání léčiv. Česká a slovenská farmacie*. 2023; 72(1): 3-10.
84. Fialová, D. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie: role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří. *Vnitřní lékařství*. 2018; 64(11):1028-1037.
85. Hasan SS, Zaidi STR, Nirwan JS, Ghori MU, Javid F, Ahmadi K, Babar ZU. Use of Central Nervous System (CNS) Medicines in Aged Care Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019; 8(9):1292. doi: 10.3390/jcm8091292.
86. Topinková E, Fialová D. Doporučené nástroje pro revizi medikace a optimalizaci preskripce u geriatrických pacientů. *Geriatric a gerontologie*. 2023; 12(3):114-126.
87. Rochon PA, Hilmer SN. The Beers Criteria then and now. *J Am Geriatr Soc*. 2024; 72(1):3-7. doi: 10.1111/jgs.18668.
88. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013; 27(1):18-28.

89. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, Bahat G, Topinkova E, Szczerbńska K, van der Cammen TJM, Hartikainen S, Ilhan B, Landi F, Morrissey Y, Mair A, Gutiérrez-Valencia M, Emmelot-Vonk MH, Mora MÁC, Denkinger M, Crome P, Jackson SHD, Correa-Pérez A, Knol W, Soulis G, Gudmundsson A, Ziere G, Wehling M, O'Mahony D, Cherubini A, van der Velde N. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing*. 2021; 50(4):1189-1199. doi: 10.1093/ageing/afaa249.
90. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing*. 2021; 50(2):465-471. doi: 10.1093/ageing/afaa159.
91. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(9):862.e1-9. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.011.
92. Sibille FX, de Saint-Hubert M, Henrard S, Aubert CE, Goto NA, Jennings E, Dalleur O, Rodondi N, Knol W, O'Mahony D, Schwenkglens M, Spinewine A. Benzodiazepine Receptor Agonists Use and Cessation Among Multimorbid Older Adults with Polypharmacy: Secondary Analysis from the OPERAM Trial. *Drugs Aging*. 2023; 40(6):551-561. doi: 10.1007/s40266-023-01029-1.
93. Wu H, Kouladjian O'Donnell L, Fujita K, Masnoon N, Hilmer SN. Deprescribing in the Older Patient: A Narrative Review of Challenges and Solutions. *Int J Gen Med*. 2021; 14:3793-3807. doi: 10.2147/IJGM.S253177.
94. Capiou A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A; EuGMS Task, Finish Group on FRIDs. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023; 14(4):697-708. doi: 10.1007/s41999-022-00731-4.
95. Jacqmin-Gadda H, Guillet F, Mathieu C, Helmer C, Pariente A, Joly P. Impact of benzodiazepine consumption reduction on future burden of dementia. *Sci Rep*. 2020; 10(1):14666. doi: 10.1038/s41598-020-71482-0.

96. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R, Santacruz JM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, Cano-Gutierrez CA, Vik-Mo AO, Aarsland D. Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021; 36(6):917-925. doi: 10.1002/gps.5494.
97. Fava GA. Benzodiazepines in elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2023; 148(5):391-393. doi: 10.1111/acps.13619.
98. Dallman J, Aldag L, Klass A, Hadley M, Clary S, Tarakemeh A, Zackula R, Morey T, Vopat B. A Scoping Review to Assess Risk of Fracture Associated with Anxiolytic Medications. *Kans J Med*. 2023; 16:222-227. doi: 10.17161/kjm.vol16.20091.
99. Brieler JA, Salas J, Amick ME, Sheth P, Keegan-Garrett EA, Morley JE, Scherrer JF. Anxiety disorders, benzodiazepine prescription, and incident dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2023; 71(11):3376-3389. doi: 10.1111/jgs.18515.
100. Briesacher BA, Olivieri-Mui BL, Koethe B, Saczynski JS, Fick DM, Devlin JW, Marcantonio ER. Psychoactive medication therapy and delirium screening in skilled nursing facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2022; 70(5):1517-1524. doi: 10.1111/jgs.17662.
101. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). AEMPS Online Medicines Information Centre - CIMA. [Online] 2024. [Accessed: 12.5.2024.] Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
102. Oxazepam. drugs.com. [Online] [Accessed: 12.5.2024.] Available at: <https://www.drugs.com/mtm/oxazepam.html#dosage>.
103. interRAI. interRAI Long-Term Care Facilities (LTCF) User's Manual and Assessment Form. interRAI. [Online] 2024. [Accessed: 12.5.2024.] Available at: <https://interrai.org/>.
104. Morris JN, Fries BE, Morris SA. Scaling ADLs within the MDS. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999; 54(11):M546-53. doi: 10.1093/gerona/54.11.m546.
105. Burrows AB, Morris JN, Simon SE, Hirdes JP, Phillips C. Development of a minimum data set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Ageing*. 2000; 29(2):165-72. doi: 10.1093/ageing/29.2.165.

106. Morris JN, Fries BE, Mehr DR, Hawes C, Phillips C, Mor V, Lipsitz LA. MDS Cognitive Performance Scale. *J Gerontol.* 1994; 49(4):M174-82. doi: 10.1093/geronj/49.4.m174.
107. Fries BE, Simon SE, Morris JN, Flodstrom C, Bookstein FL. Pain in U.S. nursing homes: validating a pain scale for the minimum data set. *Gerontologist.* 2001; 41(2):173-9. doi: 10.1093/geront/41.2.173.
108. Magátová A. Racionalita užitia benzodiazepínov u starších pacientov. Diplomová práca. Hradec Králové : Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2021.
109. Drug Interaction Checker. Medscape. [Online] WebMD LLC, 2023. [Accessed: 25.8.2023.] Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
110. Drug Interaction Checker. DrugBank Online. [Online] DrugBank, 2023. [Accessed: 25.8.2023.] Available at: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>.
111. Portlová E, Matějovská Kubešová H. Výskyt a vývoj deprese v různých typech seniorských zařízení – využití Geriatrické škály deprese. *Geriatricie a gerontologie.* 2017; 6(4): 153-157.
112. Vankova H, Holmerova I, Volicer L. Geriatric Depression and Inappropriate Medication: Benefits of Interprofessional Team Cooperation in Nursing Homes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(23):12438. doi: 10.3390/ijerph182312438.
113. Bjelkarøy MT, Simonsen TB, Siddiqui TG, Cheng S, Grambaite R, Benth JŠ, Lundqvist C. Mortality and health-related quality of life in older adults with long-term use of opioids, z-hypnotics or benzodiazepines: a prospective observational study at 5 years follow-up. *BMJ Open.* 2024; 14(2):e079347. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079347.
114. SÚKL. Přehled léčiv. ATC skupiny. [Online] 2024. [20.4.2024] Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/atc-skupiny](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/atc-skupiny).
115. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(6):535.e1-12. doi: 10.1016/j.jamda.2015.03.003.

116. Bartošovič I, Ivánková Bartošovičová I, Zrubáková K, Mikus P, Ochaba R, Gojlerová I. Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019. *Vnitřní lékařství*. 2023; 69(2):E05-E09.
117. Villani ER, Vetrano DL, Liperoti R, Palmer K, Denkinger M, van der Roest HG, Bernabei R, Onder G. Relationship between frailty and drug use among nursing homes residents: results from the SHELTER study. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(10):2839-2847. doi: 10.1007/s40520-021-01797-z.
118. Giovannini S, Onder G, van der Roest HG, Topinkova E, Gindin J, Cipriani MC, Denkinger MD, Bernabei R, Liperoti R; SHELTER Study Investigators. Use of antidepressant medications among older adults in European long-term care facilities: a cross-sectional analysis from the SHELTER study. *BMC Geriatr*. 2020; 20(1):310. doi: 10.1186/s12877-020-01730-5.
119. Lukačičinová A, Reissigová J, Ortner-Hadžiabdić M, Brkic J, Okuyan B, Volmer D, Tadić I, Modamio P, Mariño EL, Tachkov K, Liperotti R, Onder G, Finne-Soveri H, van Hout H, Howard EP, Fialová D. Prevalence, country-specific prescribing patterns and determinants of benzodiazepine use in community-residing older adults in 7 European countries. *BMC Geriatr*. 2024; 24(1):240. doi: 10.1186/s12877-024-04742-7.
120. Fralick M, Bartsch E, Ritchie CS, Sacks CA. Estimating the Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68(12):2927-2930. doi: 10.1111/jgs.16779.
121. Schulze Westhoff M, Groh A, Schröder S, Proskynitopoulos PJ, Jahn K, Klietz M, Krichevsky B, Stichtenoth DO, Wedegärtner F, Bleich S, Frieling H, Heck J. Potentially inappropriate medications according to PRISCUS list and FORTA (Fit for The Aged) classification in geriatric psychiatry: a cross-sectional study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022; 129(11):1367-1375. doi: 10.1007/s00702-022-02541-1.
122. Evrard P, Henrard S, Foulon V, Spinewine A. Benzodiazepine Use and Deprescribing in Belgian Nursing Homes: Results from the COME-ON Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68(12):2768-2777. doi: 10.1111/jgs.16751.

123. KRKA, d.d. Alprazolam Krka - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 7.7.2022. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11670>.
124. Orion Corporation. Alprox - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 16.2.2024. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/65993>.
125. Zentiva k. s. Neurol - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 7.12.2023. [Citace: 24.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/64192>.
126. Upjohn EESV. Xanax - Souhrn údajů o přípravku . Přehled léčiv SÚKL. [Online] 7.3.2023. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/55598>.
127. KRKA, d.d. Helex Retard - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 19.10.2022. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12064>.
128. KRKA, d.d. Lexaurin - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 29.6.2018. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12896>.
129. Zentiva k.s. Oxazepam Léčiva - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 28.3.2018. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12748>.
130. Egis Pharmaceuticals PLC. Frontin - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 17.2.2023. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/26111>.
131. Medreg s.r.o. Bromazepam Medreg - Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv SÚKL. [Online] 14.10.2021. [Citace: 22.4.2024.] Dostupné z:  
<https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11772>.

## 8 Seznam tabulek a grafů

### 8.1 Tabulky

Tabulka 1: Dělení benzodiazepinů podle délky účinku (30)	26
Tabulka 2: Základní farmakokinetické vlastnosti a ekvivalentní dávky benzodiazepinů (30)	27
Tabulka 3: Stupně škály CFS a jejich popis – přeloženo dle (80)	56
Tabulka 4: Léčiva spojená s pády u seniorů podle kritérií STOPPFall (89)	66
Tabulka 5: Úprava dávkování BZD v geriatrii (101)	71
Tabulka 6: Prevalence BZD v jednotlivých oblastech	85

### 8.2 Grafy

Graf 1: Věkové rozložení v souboru (%)	77
Graf 2: Zastoupení pohlaví v souboru (%)	77
Graf 3: Rozložení hodnot na škále CFS (%)	79
Graf 4: Rozložení souboru podle počtu diagnóz (%)	79
Graf 5: Rozložení souboru podle počtu medikací (%)	79
Graf 6: Zastoupení klinicky významných příznaků deprese (DRS>3) (%)	80
Graf 7: Zastoupení významných diagnóz (%)	81
Graf 8: Prevalence sedativních léčiv (1+) v jednotlivých oblastech (%)	82
Graf 9: Prevalence jednotlivých skupin psychotropní medikace podle zařízení (%)	82
Graf 10: Prevalence anticholinergních léčiv (1+) podle zařízení (%)	83
Graf 11: Prevalence BZD v jednotlivých oblastech	85
Graf 12: Prevalence vybraných potenciálních lékových problémů spojených s BZD	86



## 9 Přílohy

Příloha č. 1: Kompletní přehled charakteristik účastníků studie

	celkem		Pardubický		Praha		Ústecký		p
	225		75		75		75		
počet medikací (n, %)									0,940
x<5	12	5,30%	5	6,70%	4	5,30%	3	4,00%	
5≤x<9	82	36,40%	28	37,30%	28	37,30%	26	34,70%	
10≤x	131	58,20%	42	56,00%	43	57,30%	46	61,30%	
věk (průměr, SD)	80	8,20	78,3	8,80	81,1	8,20	80,5	7,20	0,090
věk (n, %)									0,008
65<x≤74	57	25,30%	30	40,00%	11	14,70%	16	21,30%	
75≤x≤84	103	45,80%	26	34,70%	39	52,00%	38	50,70%	
x≤85	65	28,90%	19	25,30%	25	33,30%	21	28,00%	
mužské pohlaví (n, %)	75	33,30%	26	34,70%	25	33,30%	24	32,00%	0,984
polymorbidita (průměr, SD)	7,5	3,20	7,5	3,60	7,3	3,40	7,6	2,60	0,868
polymorbidita (n, %)									0,280
x<3	21	9,30%	7	9,30%	11	14,70%	3	4,00%	
4≤x≤5	41	18,20%	14	18,70%	13	17,30%	14	18,70%	
6≤x	163	72,40%	54	72,00%	51	68,00%	58	77,30%	
CFS (n, %)									<0,001
1≤x≤3	14	6,20%	13	17,30%	0	0%	1	1,30%	
x=4	27	12,00%	16	21,30%	5	6,70%	6	8,00%	
5≤x≤8	184	81,80%	46	61,30%	70	93,30%	68	90,70%	
problém se spaním (n, %)	78	34,70%	35	46,70%	17	22,70%	26	34,70%	0,008
úzkostná porucha (n, %)	11	4,90%	1	1,30%	9	12,00%	1	1,30%	0,003
depresivní porucha (n, %)	35	15,60%	6	8,00%	14	18,70%	15	20,00%	0,080
neurologické onemocnění (n, %)	60	26,70%	13	17,30%	24	32,00%	23	30,70%	0,074
demence (n, %)	23	10,20%	6	8,00%	12	16,00%	5	6,70%	0,148
DRS≥3 (n, %)	99	44,20%	41	54,70%	33	44,60%	25	33,30%	0,031
CPS≥2 (n, %)	99	44,00%	41	54,70%	19	25,30%	39	52,00%	<0,001
VAS≥2 (n, %)	61	27,10%	24	32,00%	16	21,30%	21	28,00%	0,351
chronická bolest (n, %)	52	23,10%	19	25,30%	20	26,70%	13	17,30%	0,372
únava (n, %)	76	33,80%	47	62,70%	29	38,70%	0	0%	<0,001
nejistá chůze (n, %)	134	59,60%	65	86,70%	39	52,00%	30	40,00%	<0,001
bolest hlavy (n, %)	30	13,30%	14	18,70%	10	13,30%	6	8,00%	0,174
dyspnoe (n, %)	32	14,20%	10	13,30%	6	8,00%	16	21,30%	0,077
motání hlavy (n, %)	58	25,80%	20	26,70%	21	28,00%	17	22,70%	0,795
ztráta chuti k jídlu (n, %)	35	15,60%	15	20,00%	13	17,30%	7	9,30%	0,173
hypotenze (n, %)	17	7,60%	6	8,00%	7	9,30%	4	5,30%	0,736
abnormální myšlenkové procesy (n, %)	3	1,30%	1	1,30%	0	0%	2	2,70%	0,775
bradykardie (n, %)	6	2,70%	1	1,30%	3	4,00%	2	2,70%	0,873
synkopa (n, %)	5	2,20%	3	4,00%	2	2,70%	0	0%	0,375
suma psychotropní medikace (n, %)	179	79,60%	61	81,30%	63	84,00%	55	73,30%	0,245
benzodiazepiny (n, %)	42	18,70%	15	20,00%	18	24,00%	9	12,00%	0,149
opioidy (n, %)	69	30,70%	42	56,00%	18	24,00%	9	12,00%	<0,001
hypnotika kromě BZD (n, %)	19	8,40%	13	17,30%	2	2,70%	4	5,30%	0,005
antidepresiva (n, %)	86	38,20%	22	29,30%	44	58,70%	20	26,70%	<0,001
antipsychotika (n, %)	57	25,30%	14	18,70%	19	25,30%	24	32,00%	0,192
antiparkinsonika (n, %)	12	5,30%	0	0%	6	8,00%	6	8,00%	0,026
antidemencia (n, %)	17	7,60%	4	5,30%	7	9,30%	6	8,00%	0,736
suma anticholinergní medikace (n, %)	183	81,30%	67	89,30%	64	85,30%	52	69,30%	0,005
suma sedativní medikace (n, %)	121	53,80%	39	52,00%	47	62,70%	35	46,70%	0,137

Příloha č. 2: Kombinace psychotropních léčiv u uživatelů BZD

1	levodopa a inhibitor	melperon	tiaprid	oxazepam	alprazolam	sertralin
2	tramadol a paracetamol	melperon	alprazolam	mirtazapin	vortioxetin	
3	pethidin	tramadol	alprazolam	escitalopram		
4	tramadol a paracetamol	tramadol	oxazepam	escitalopram		
5	tramadol a paracetamol	oxazepam	escitalopram	mirtazapin		
6	tramadol	oxazepam	paroxetin	mirtazapin		
7	levodopa a inhibitor	oxazepam	bupiron	escitalopram		
8	melperon	tiaprid	oxazepam	donepezil		
9	melperon	tiaprid	alprazolam	venlafaxin		
10	melperon	oxazepam	sertralin	donepezil		

Příloha č. 3: Srovnání doporučeného geriatrického dávkování vybraných BZD mezi studií START a českými zdroji

Maximální geriatrické dávky	alprazolam		bromazepam		oxazepam	
	jednotlivá	denní	jednotlivá	denní	jednotlivá	denní
Studie START	0,25 mg (101)	0,75 mg (101)	1,5 mg (101)	4,5 mg (101)	15 mg (102)	60 mg (102)
Expertní konsensus ČR 2012	N/A (88)	2 mg (88)	1,5 mg (88)	N/A (88)	N/A (88)	30 mg (88)
Souhrn údajů o přípravku	N/A (123)	N/A (123)	6 mg (128)	18 mg (128)	10 mg (129)	30 mg (129)
	(124)	(124)				
	(125)	(125)				
	(126)	(126)				
	(127)	(127)				
	N/A (130)	4 mg (130)	6 mg (131)	30 mg (131)		