



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Farmacija

Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras

Marija Monkevičiūtė, 5 kursas, 2gr.

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO

BAIGIAMASIS DARBAS

**Anticholonerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo paplitimas tarp
nesmulkialąstelinio vėžio sergančių pacientų**

**Prevalence of Anticholinergic Medication Use Among Patients with Non-Small Cell
Lung Cancer**

Darbo vadovė

doc. Dr. Indrė Trečiokienė

Centro vadovė

doc. Dr. Kristina Garuolienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: marija.monkeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1.1 Plaučių vėžio samprata ir klasifikacija	10
1.2 Plaučių vėžio paplitimas	11
1.3 Nekontroliuojami plaučių vėžio rizikos veiksniai.....	14
1.3.1 Amžius	14
1.3.2 Lytis	15
1.3.3 Genetika	16
1.4. Kontroliuojami plaučių vėžio rizikos veiksniai	17
1.4.1 Rūkymas.....	17
1.4.2 Aplinkos tarša	18
1.5 Nesmulkiąstelinio plaučių vėžio gydymo principai	19
1.6 Onkologinių pacientų nepageidaujamų reakcijų gydymas	19
1.7 Anticholinergų poveikį turintys vaistai	20
2. TYRIMO METODAI	24
2.1 Tyrimo dizainas	24
2.2 Tyrime naudojami duomenys ir jų apdorojimas	24
2.3 ACB skalė.....	25
2.4 Statistinė duomenų analizė.....	25
2.5 Tyrimo etikos užtikrinimas.....	26
3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	27
3.1 Tiriamųjų charakteristika	27
3.2 Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas	29
3.3 Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio skirtumai pagal lytį ir amžiaus grupes tarp nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų	31
3.4 Anticholinerginio poveikio skirtumai tarp skirtingų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio stadijų	34
3.5 Anticholinerginių vaistų vartojimas ir kiti faktoriai iki vėžio diagnozės	36
3.6 Anticholinerginių vaistų vartojimas ir kiti faktoriai po vėžio diagnozės	38
Diskusija	41
Privalumai ir trūkumai	42
IŠVADOS	44
LITERATŪROS SĄRAŠAS	45

SANTRUMPOS

PSO – pasaulinės sveikatos organizacija.

NSLPV – nesmulkiaūstelinis plaučių vėžys.

VDA – valstybės duomenų agentūra.

ACB – anticholinerginis kognityvinis krūvis (angl. *Anticholinergic Cognitive Burden*)

SANTRAUKA

Marijos Monkevičiūtės magistro baigiamasis darbas, mokslinė vadovė doc. Dr. Indrė Trečiokienė;

Vilniaus Universiteto, Medicinos fakulteto, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras. Vilnius – 2026.

Darbo tema: Anticholonerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo paplitimas tarp nesmulkialąstelinio vėžio sergančių pacientų.

Darbo tikslas: Įvertinti anticholinerginį veikimą turinčių vaistų vartojimo paplitimą tarp nesmulkialąstelinio vėžio sergančių pacientų.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti kumuliatyvinį anticholinerginio poveikio vartojimo pokytį, lyginant vartojamus vaistus prieš ir po diagnozės.
2. Nustatyti anticholinerginio poveikio skirtumus skirtingose amžiaus grupėse tarp vyrų ir moterų, sergančių nesmulkialąstelinio vėžiu.
3. Nustatyti ryšį tarp nesmulkialąstelinio vėžio stadijos ir anticholinerginį poveikį turinčių vaistų.
4. Nustatyti ryšį tarp anticholinerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo ir nesmulkialąstelinio vėžio sergančių pacientų mirtingumo.

Tyrimo metodai:

Atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, kurio metu analizuotas anticholinerginį poveikį turinčių vaistų vartojimas tarp pacientų, kuriems 2021 m. pirmą kartą diagnozuotas NSLPV. Tyrimui naudoti nuasmeninti Valstybės duomenų agentūros duomenys. Duomenų analizė vykdyta VDA Duomenų ežere (*Palantir*) naudojant „R Commander“ įskiepi.

Rezultatai:

Į tyrimą įtraukti 1504 NSLPV ir 3203 hipertenzija sergantys pacientai. Visais vertintais laikotarpiais nustatyti statistiškai reikšmingi kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio skirtumai tarp grupių – didesni ACB balai dažniau nustatyti vėžio pacientams. Vieneri metai iki diagnozės pacientams, kurių ACB balas buvo ≥ 3 , dažniau nustatytas didesnis anticholinerginis krūvis, ypač

vyresnių nei 70 metų pacientų grupėje. Moterims dažniau nustatyti didesni ACB balai, tačiau daugumoje laikotarpių reikšmingų skirtumų tarp lyčių nenustatyta.

Vertinant ryšį tarp NSLPV stadijos ir anticholinerginio poveikio nustatyta, kad pažengusių stadijų pacientams dažniau buvo nustatytas didesnis anticholinerginis krūvis, tuo tarpu tarp ankstyvų stadijų pacientų dominavo pacientai nevartojantys vaistų arba varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0). Po dvejų metų ši tendencija silpnėjo, galimai dėl didesnio pažengusių stadijų pacientų mirtingumo ir iškritimo iš stebėjimo.

Nustatyta, kad aukštesnė ligos stadija ir didesnis anticholinerginis krūvis buvo susiję su trumpesniu pacientų išgyvenamumu. Pacientai, kurių ACB balas buvo ≥ 3 , dažniau mirė pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo.

Išvados:

1. NSLPV diagnozė buvo susijusi su didesniu anticholinerginių vaistų vartojimu ir dažnesniu didesnių ACB balų nustatymu.
2. Moterims dažniau nustatyti didesni ACB balai, tačiau daugumoje laikotarpių reikšmingų skirtumų tarp lyčių ir amžiaus grupių nenustatyta.
3. Pažengusių stadijų pacientams dažniau nustatytas didesnis anticholinerginis krūvis.
4. Didesnis anticholinerginis krūvis buvo susijęs su trumpesniu pacientų išgyvenamumu ir didesniu mirtingumu.

SUMMARY

Master's thesis by Marija Monkevičiūtė, supervised by Assoc. Prof. Dr. Indrė Trečiokienė;

Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Center of Pharmacy and Pharmacology. Vilnius – 2026.

Title: Prevalence of Anticholinergic Medication Use Among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer.

Aim: To evaluate the prevalence of anticholinergic medication use among patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Objectives:

1. To evaluate changes in cumulative anticholinergic burden before and after diagnosis.
2. To determine differences in anticholinergic burden between men and women across different age groups among NSCLC patients.
3. To determine the association between NSCLC stage and anticholinergic medication use.
4. To determine the association between anticholinergic medication use and mortality among NSCLC patients.

Methods:

A retrospective cohort study was conducted to analyze the use of anticholinergic medications among patients newly diagnosed with NSCLC in 2021. De-identified data obtained from the State Data Agency were used for the study. Data analysis was performed in the VDA Data Lake (Palantir) using the “R Commander” plugin.

Results:

The study included 1,504 NSCLC patients and 3,203 patients with hypertension. Statistically significant differences in cumulative anticholinergic burden were observed between the groups across all evaluated periods, with higher ACB scores more frequently identified among cancer patients. One year before diagnosis, patients with an ACB score ≥ 3 more often demonstrated higher anticholinergic burden, particularly in the group older than 70 years. Higher ACB scores were more common among women; however, in most periods no statistically significant sex-related differences were identified.

Analysis of the association between NSCLC stage and anticholinergic burden showed that patients with advanced-stage disease more frequently had higher anticholinergic burden, whereas among early-stage patients, those not using medications or using medications without anticholinergic effects (ACB = 0) predominated. After two years, this trend weakened, possibly due to higher mortality and loss to follow-up among patients with advanced-stage disease.

Higher disease stage and greater anticholinergic burden were associated with shorter survival. Patients with an ACB score ≥ 3 more frequently died within the first year after diagnosis.

Conclusions:

1. NSCLC diagnosis was associated with increased anticholinergic medication use and more frequent occurrence of higher ACB scores.
2. Higher ACB scores were more frequently observed in women; however, in most periods no significant differences between sex and age groups were identified.
3. Higher anticholinergic burden was more frequently observed among patients with advanced-stage disease.
4. Greater anticholinergic burden was associated with shorter survival and higher mortality among NSCLC patients.

IVADAS

Vaistai, turintys anticholinerginį poveikį, yra plačiai skiriami pacientams, simptomų ir ligų gydymui bei kontroliavimui, tokiems kaip virškinimo trakto, šlapimo ir lytinių organų bei kvėpavimo takų sutrikimams, depresijai, psichozei, Parkinsono ligai ir alergijai. (1, 2, 3) Nors anticholinerginį poveikį turintys vaistai yra plačiai skiriami ir naudojami gydyti įvairias patologijas, tačiau jų vartojimas dažnai yra nepageidaujamų reakcijų priežastis, ypač vyresnio amžiaus pacientams. (4, 5) Nepageidaujamos reakcijos į vaistą gali pasireikšti nuo lengvų požymių, tokių kaip burnos išsausėjimas, neryškus matymas, paraudęs veidas, vidurių užkietėjimas, iki sunkesnių nepageidaujamų reakcijų – deliras, sumišimas, galvos svaigimas, koordinacijos sutrikimas, padidėjusi kritimų rizika ir padidėjęs mirtingumas. (4, 5)

Žmonėms senstant, atsiranda didesnė rizika vaistų sukeliamoms nepageidaujamoms reakcijoms, nes išsivysto daugiau lėtinių ligų, kurioms kontroliuoti ir ligos būklei stabilizuoti skiriama daugiau vaistų, dėl ko išauga polifarmakoterapijos, apibrėžiamos kaip bent 4-5 vaistų vartojimas vienu metu, rizika. (6) Anticholinerginės nepageidaujamos reakcijos stiprumas ir dažnis padidėja, kai vienu metu yra vartojamas daugiau nei vienas vaistas, turintis anticholinerginį poveikį, o tai gali būti problema pacientams, sergantiems nesmulkialasteliniu plaučių vėžiu, kuris ypač paplitęs tarp vyresnių nei 60 metų asmenų. (4, 7, 8) Vyresnio amžiaus pacientams būdingi farmakokinetikos ir farmakodinamikos pokyčiai didina jautrumą vaistams ir nepageidaujamų reakcijų, įskaitant sunkias ar gyvybei pavojingas būkles, riziką, o onkologinių ir terminalinės būklės pacientų gydymo sudėtingumą dar labiau didina įvairių gydymo metodų, ypač chemoterapijos, taikymas, kai naudojami skirtingo veikimo mechanizmo ir nepageidaujamų poveikių profilio vaistai. (9)

Siekiant užtikrinti saugų ir efektyvų gydymą, yra svarbu tirti anticholinerginių vaistų poveikio riziką. Vis dėlto, Lietuvoje trūksta tyrimų, kurie analizuotų šių vaistų poveikį ir paplitimą.

Darbo tikslas

Įvertinti anticholinerginį veikimą turinčių vaistų vartojimo paplitimą tarp nesmulkialasteliniu vėžiu sergančių pacientų.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti kumuliatyvinį anticholinerginio poveikio vartojimo pokytį, lyginant vartojamus vaistus prieš ir po diagnozės.

2. Nustatyti anticholinerginio poveikio skirtumus skirtingose amžiaus grupėse tarp vyrų ir moterų, sergančių nesmulkiąsteliu vėžiu.
3. Nustatyti ryšį tarp nesmulkiąstelinio vėžio stadijos ir anticholinerginį poveikį turinčių vaistų.
4. Nustatyti ryšį tarp anticholinerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo ir nesmulkiąsteliu vėžiu sergančių pacientų mirtingumo.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Plaučių vėžio samprata ir klasifikacija

Vėžys – tai liga, lydinti žmoniją nuo pirmųjų istorinių įrašų, pirmą kartą aprašyta senovės Egipto papirusuose kaip sunki liga, kuriai nėra jokio gydymo. (10) Praėjus tūkstantmečiams vėžio sąvoka mokslinėje literatūroje pakeitė savo sampratą – šiandien vėžį suprantame kaip nekontroliuojamą anormalių ląstelių augimą, dažniausiai kilusį iš vienos pakitusios ląstelės. Praradusios normalius kontrolės mechanizmus, nevaldomai besidauginančios pakitusios ląstelės gali prasiskverbti į gretimas kūno dalis bei išplisti į kitus organus, taip sukeldamos organizmo savižalos procesus, pažeidžiančius organų veiklą ir struktūrą. (11) Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos 2022 metų duomenimis, vėžiu sergančių pacientų pasaulyje buvo 19,9 milijonai, o šios ligos mirtingumas tais pačiais metais siekė 9,7 milijono. Plaučių vėžys yra viena dažniausių diagnozių tarp onkologinėmis ligomis sergančių pacientų – nustatomas maždaug 12,4% visų pasaulio onkologinių pacientų, iš viso – 2,4 milijonai sergančiųjų. (12)

Plaučių vėžio terminas klinikinėje medicinoje atsirado dvidešimtojo amžiaus pradžioje. Iki XIX amžiaus pradžios plaučių vėžys buvo toks retas reiškinys, kad jis net nebuvo laikomas svarbiu diagnozuojant krūtinės ligas. Vienas pirmųjų plaučių vėžį aprašė Adler'is 1912 metais, apžvelgęs JAV ir vakarų europos ligoninių autopsijos ataskaitas, kurioje buvo nustatyti 374 plaučių vėžio atvejai. Jis padarė išvadą, kad pirminiai pyktybiniai plaučių navikai yra viena rečiausių ligos formų. Tuo metu tai sudarė mažiau nei 0,5% visų vėžio atvejų. (13) Praėjus kiek daugiau nei šimtmečiui, XXI amžiuje plaučių vėžys yra pagrindinė onkologinių pacientų mirčių priežastis visame pasaulyje, lemianti didžiausią mirtingumą tiek tarp vyrų, tiek tarp moterų. (14) Spartus plaučių vėžio atvejų skaičiaus padidėjimas visame pasaulyje yra siejamas su tabako rūkymu, ypač išaugusiu po pirmojo pasaulinio karo. (15) Manoma, kad asmenys, rūkantys daugiau nei 40 cigarečių per dieną, turi 60 kartų didesnę riziką susirgti šia liga, palyginti su nerūkančiais. (16) Be rūkymo poveikio, oro tarša yra antras pagal dažnumą plaučių vėžio rizikos veiksnys. (17)

Plaučių vėžys yra navikas, kilęs iš kvėpavimo sistemos ląstelių, įskaitant bronchus, bronchioles ir alveoles. Paprastai jis pasireiškia kaip masė, kuri gali išaugti ir trukdyti oro srautui arba sukelti kraujavimą plaučiuose arba bronchuose. (16) Daugumą plaučių navikų sudaro karcinomos – piktybiniai navikai, susiformuojantys iš epitelinio audinio ląstelių. Pagal nuolat atnaujinamą PSO plaučių vėžio klasifikaciją, plaučių vėžys yra skirstomas į dvi pagrindines kategorijas, atsižvelgiant į jų histologinį tipą ir naviko dydį - nesmulkiašlėlinę plaučių karcinomą ir smulkiašlėlinę plaučių karcinomą. Nuo

histologinio naviko tipo priklauso paciento gydymas ir ligos prognozė. (16 18) Kadangi plaučių karcinomos pasižymi didele morfologine ir biologine įvairove, yra būtina itin tiksliai diagnozuoti plaučių navikus. (18) Vyresnis pacientų amžius ir plaučių vėžio stadija turi didelį poveikį mirtingumui nuo šios ligos, todėl plaučių vėžio prevencinės priemonės ir ankstyvas gydymas gali užkirsti kelią plaučių vėžio progresavimui ir plitimui į kitas kūno dalis. (14 19)

Plaučių vėžys dažnai diagnozuojamas vėlyvoje stadijoje, nes šis navikas gana ilgą laikotarpį gali augti nesukeldamas jokių simptomų, o pirmieji ligos simptomai yra nespecifiniai. Plaučių naviko simptomai pacientuose gali pasireikšti skirtingai, tačiau dažniausiai pasitaikantys požymiai yra kosulys, svorio kritimas, dusulys, krūtinės skausmas, kraujo iškosėjimas, kaulų skausmas, karščiavimas, užkimimas, disfagija, švokštimas ir stridoras. (18)

Smulkialąstelinė plaučių karcinoma, sudaranti apie 15% visų plaučio vėžio atvejų, dažniausiai išsivysto rūkantiems asmenims arba buvusiems rūkaliams. Tai yra aukšto laipsnio neuroendokrininė karcinoma, pasižyminti itin bloga prognoze – net dviems trečdaliams pacientų pradinės diagnozės metu yra diagnozuojamos tolimos metastazės. Ši karcinoma turi didelį polinkį metastazuoti ir cirkuliuojančių naviko ląstelių koncentracija yra viena didžiausių iš visų solidinių navikų. Pacientams, sergantiems smulkialąstelinio plaučių vėžiu, dažniausiai pasireiškia kvėpavimo sistemos simptomai, tokie kaip kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, kraujo atkosėjimas. Pagrindinė smulkialąstelinio vėžio priežastis yra rūkymas, tik 2% šios ligos atvejų yra diagnozuojama nerūkantiems asmenims. (20)

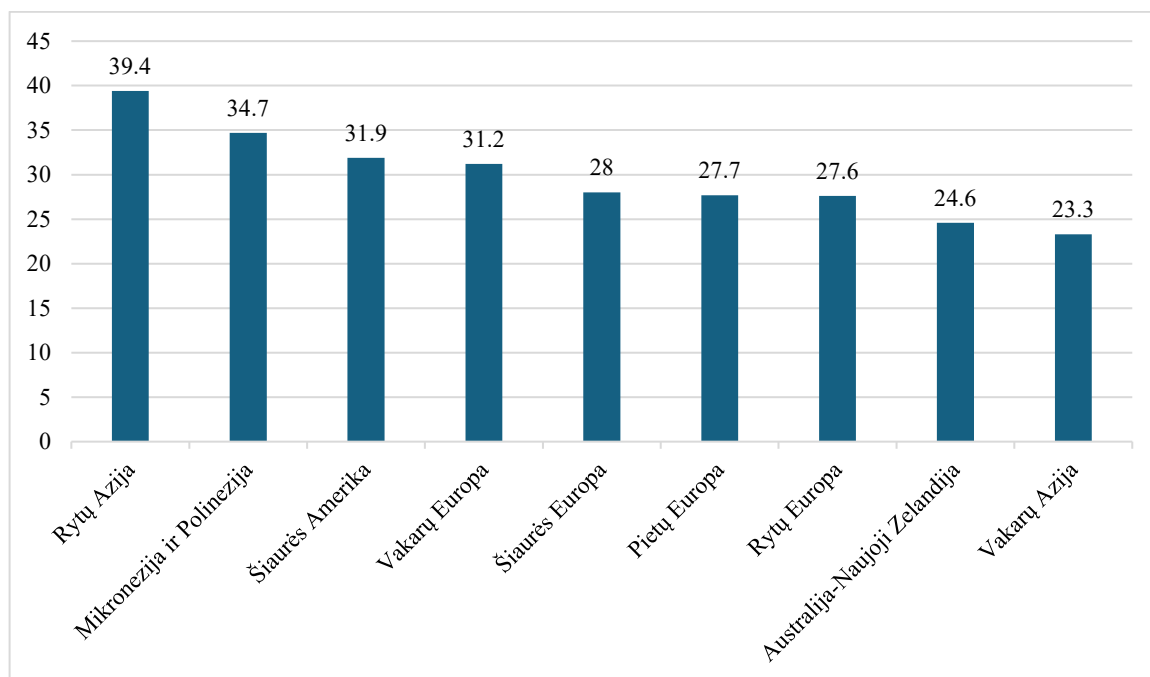
Nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma sudaro 85% visų plaučio vėžio atvejų. Šios ligos išgyvenamumas yra prastas – jeigu liga yra ankstyvoje stadijoje, pacientų išgyvenamumas po 5 metų siekia 68%, jeigu liga yra pažengusioje stadijoje – tik iki 10% pacientų išgyvena tą patį laikotarpį. Dažnu atveju nesmulkialąstelinis plaučių vėžys yra diagnozuojamas vėlyvesnėje stadijoje. Dažniausi simptomai yra kosulys, kraujavimas iš kvėpavimo takų, krūtinės skausmas ir dusulys. Rečiau šios ligos simptomai aptinkami iš laboratorinių tyrimų pakitimų. Pagrindinis rizikos veiksnys yra rūkymas kartu su kitais aplinkos ir genetiniais rizikos veiksniais. (21, 22)

1.2 Plaučių vėžio paplitimas

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos 2022 metų duomenimis pasaulyje onkologinių pacientų iš viso buvo beveik 20 milijonų, o šios ligos mirtingumas tais pačiais metais siekė 9,7 milijono. Plaučių vėžys yra dažniausia onkologinė liga ir mirties nuo vėžio priežastis tiek vyrams, tiek moterims visame pasaulyje. Plaučių vėžio atvejų ir mirčių skaičius tik auga - 2022 metais užregistruota

2,48 milijono naujų plaučio vėžio atvejų ir 1,8 milijono mirčių, tai yra daugiau nei 2018 metais, kai fiksuota 2,09 milijonų naujų ligos atvejų ir 1,7 milijono mirčių. (12, 23)

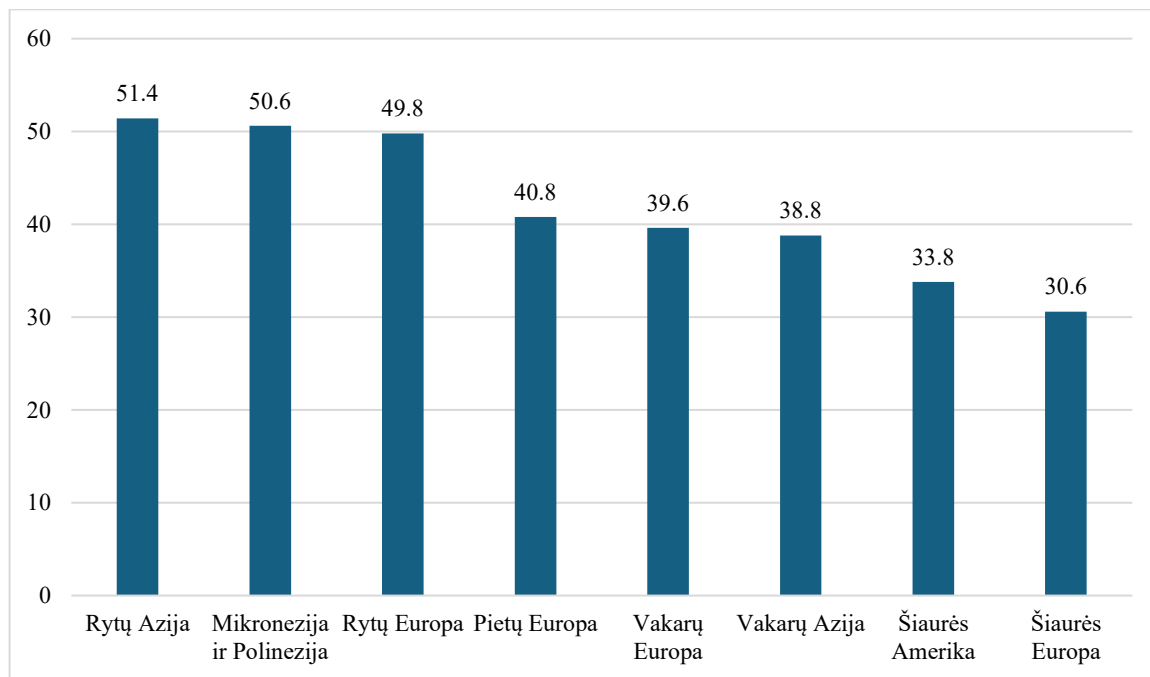
Pirmoje diagramoje yra pateikiami pasaulio regionų, kuriuose 2022 metais nustatytas didžiausias sergamumas plaučių vėžiu, amžiumi standartizuoto sergamumo rodiklio duomenys, apibrėžiami kaip standartizuotas sergamumo dažnis 100 000 gyventojų. Didžiausias sergamumo rodiklis yra fiksuojamas Rytų Azijoje – 39,4 sergančiųjų 100 tūkstančių gyventojų. Aukšti sergamumo rodikliai taip pat nustatyti Mikronezijos ir Polinezijos regione, siekiantys 34,7 sergančiųjų 100 tūkstančių gyventojų ir Šiaurės Amerikoje, siekiantys 31,9 sergančiųjų 100 tūkstančių gyventojų. Europoje sergamumas plaučių vėžiu yra gana panašus – nuo 27,6 iki 31,2 sergančiųjų 100 tūkstančių gyventojų. (12)



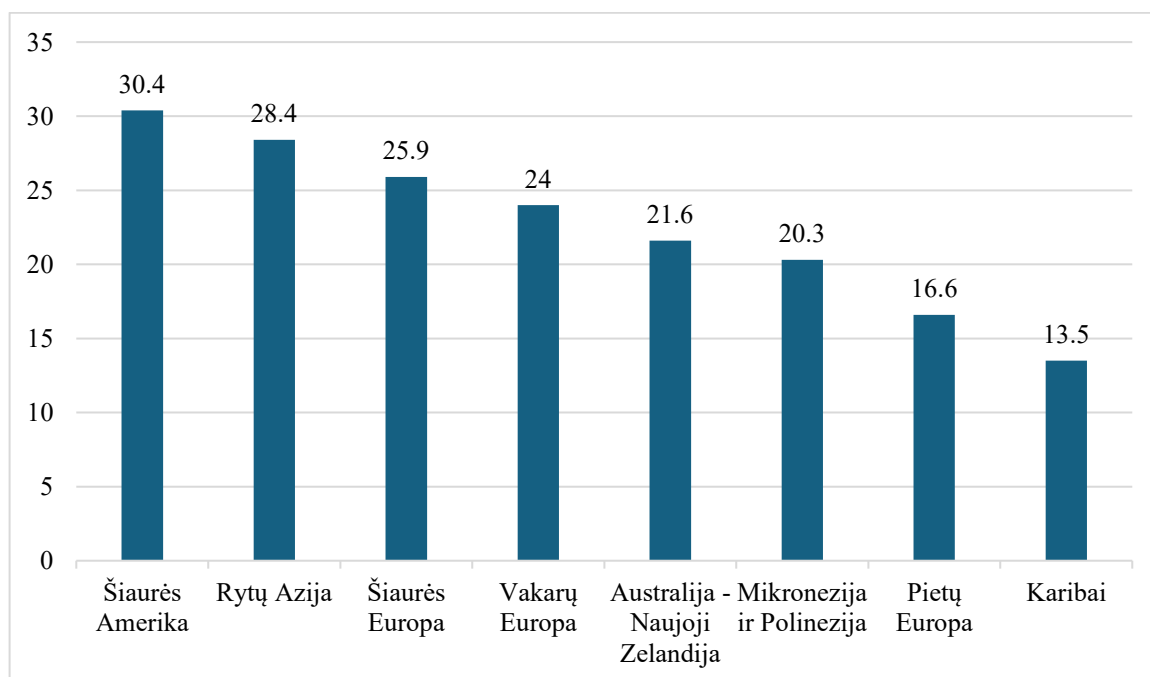
1 pav. Pasaulio regionų, kuriuose 2022 metais nustatytas didžiausias sergamumas plaučių vėžiu, amžiumi standartizuoto sergamumo rodiklio duomenys. (Diagrama sudaryta autorės) (12)

Antroje ir trečioje diagramose yra pateikiami pasaulio regionų, kuriuose 2022 metais nustatytas didžiausias vyrų ir moterų sergamumas plaučių vėžiu, amžiumi standartizuoto sergamumo rodiklio duomenys. Pagal plaučių vėžio sergamumo rodiklius buvo pastebėtas skirtumas tarp lyčių įvairiuose pasaulio regionuose. Pasauliniu mastu plaučių vėžio sergamumo rodikliai vyrams yra maždaug dvigubai didesni nei moterims. Vyrams didžiausi sergamumo rodikliai buvo Rytų Azijoje, Mikronezijoje ir Polinezijoje bei Rytų Europoje – apie 50 ligos atvejų 100 tūkstančių gyventojų.

Moterims didžiausi sergamumo rodikliai buvo nustatyti Šiaurės Amerikoje, Rytų Azijoje ir Šiaurės Europoje – apie 30 ligos atvejų 100 tūkstančių gyventojų. Tiek vyrų, tiek moterų plaučių vėžio sergamumo rodikliai buvo mažiausi Vakarų Afrikoje, Vidurio Afrikoje ir Rytų Afrikoje – mažesni nei 4 sergantieji 100 tūkstančių gyventojų. (12)



2 pav. Pasaulio regionų, kuriuose 2022 metais nustatytas didžiausias vyrų sergamumas plaučių vėžiu, amžiumi standartizuoto sergamumo rodiklio duomenys. (Diagrama sudaryta autorės) (12)



3 pav. Pasaulio regionų, kuriuose 2022 metais nustatytas didžiausias moterų sergamumas plaučių vėžiu, amžiumi standartizuoto sergamumo rodiklio duomenys. (Diagrama sudaryta autorės) (12)

Prognozuojama, kad plaučių vėžio atvejų skaičius pasaulyje išaugs 86,2 % – nuo 2,48 milijono atvejų nustatytų 2022 metais iki 4,62 milijono atvejų iki 2050 metų, o mirčių skaičius, darant prielaidą, kad rodikliai išliks stabilūs, gali padidėti 95 % – iki 3,55 milijonų. (24)

1.3 Nekontrliuojami plaučių vėžio rizikos veiksniai

1.3.1 Amžius

Vienas iš nekintamųjų rizikos veiksnių, amžius, naudojamas praktiškai visuose vėžio epidemiologijos tyrimuose ir yra vienas iš labiausiai tyrinėjamų vėžio rizikos veiksnių. Vėžį galima laikyti su amžiumi susijusia liga, nes onkologinių atvejų daugėja vyresniame amžiuje, o sparčiau – nuo vidutinio amžiaus. (25, 26). Remiantis PSO, biologiniu lygmeniu senėjimas atsiranda dėl įvairių molekulinų ir ląstelinų pažeidimų kaupimosi laikui bėgant, o tai lemia laipsnišką fizinio ir protinio pajėgumo mažėjimą, didėjančią ligų riziką. (27) Vyresnis amžius yra susijęs su vėžio išsivystymu dėl biologinių veiksnių, tokių kaip DNR pažeidimai senstant ir telomerų trumpėjimo. Plaučių, gaubtinės žarnos, krūties ir prostatos vėžio – dažniausiai pasitaikančių vėžio rūšių visame pasaulyje rizika didėja su amžiumi. (26) Pagal epidemiologinius duomenis, plaučių vėžio diagnozės nustatymo mediana tiek vyrams, tiek moterims yra 70 metų. Maždaug 10% plaučių vėžio atvejų diagnozuojama jaunesniems nei 55 metų asmenims, apie 53% atvejų diagnozuojama 55-74 metų asmenims ir 37% ligos atvejų diagnozuojama 75 metų ir vyresniems. Plaučių vėžys išsivysto per daug metų nuo rūkymo pradžios, todėl asmenims iki 30 metų tai yra reta diagnozė. Ši onkologinė liga pasiekia didžiausią diagnozių skaičių vyresnio amžiaus žmonių grupėje. (28) Moksliniai tyrimai rodo, kad amžius yra vienas svarbiausių nekontroliuojamų plaučių vėžio rizikos veiksnių, tačiau jo poveikis gali skirtis tarp lyčių – nerūkančios moters diagnozuojamos jaunesniame amžiuje nei nerūkiantys vyrai. Toks dėsningumas yra stebimas įvairiose populiacijų grupėse, apibrėžtose pagal rasę, etninę kilmę, histologinį potipį ir naviko stadiją. Diagnozės nustatymo skirtumus tarp lyčių gali lemti tiek endogeniniai, tiek egzogeniniai veiksniai. (29) Plaučių vėžys gali būti diagnozuojamas ir jauniems suaugusiems pacientams – dešimt procentų visų plaučio vėžio atvejų yra diagnozuojama pacientams jaunesniems nei 55 metai. Bendras ir santykinis išgyvenamumas jauniems pacientams, sergantiems plaučių vėžiu, yra geresnis nei vyresniems pacientams. Jaunesni pacientai yra sveikesni, dažnu atveju neturi gretutinių ligų, ir manoma, kad genetiniai veiksniai atlieka didelį vaidmenį šioje pacientų populiacijoje. (30)

1.3.2 Lytis

Visame pasaulyje vyrams plaučių vėžys diagnozuojamas ir nuo mirštama daugiau nei dvigubai dažniau nei moterims. (31) Atsižvelgiant į istoriją, tabaką rūko daugiau vyrų nei moterų, todėl jų sergamumas ir mirtingumas yra žymiai didesni. Moterys tabaką pradėjo rūkyti vėliau, po antrojo pasaulinio karo ir jų rūkymo metimo rodikliai atsilieka nuo vyrų, todėl plaučių vėžio sergamumo pikas pasiekiamas vėliau. (32) Vyrų mirtingumo nuo plaučių vėžio rodiklis siekia 90 mirčių 100 000 gyventojų, o moterų didžiausias rodiklis yra pasiekęs tik pusę vyrų rodiklio – 40 mirčių 100 000 gyventojų. Pagal dabartinius rodiklius šis „lyčių skirtumas“ mažėja, nes tiek sergamumo, tiek mirtingumo rodikliai vyrų tarpe mažėja sparčiau. Epidemiologiniai modeliavimo tyrimai rodo, kad, jeigu dabartinės tendencijos išliks - 2045 metais plaučių vėžio sukeltų mirčių skaičius moterų tarpe viršys vyrų. Didelis skirtumas vyrauja demografiniuose duomenyse tarp lyčių – moterims plaučių vėžys diagnozuojamas jaunesniame amžiuje, jos dažniau būna nerūkusios ir moterų išgyvenamumo rodikliai visose plaučių vėžio stadijose yra geresni nei vyrų. Šie duomenys parodo, kad tarp vyrų ir moterų yra unikalūs biologiniai ir genetiniai plaučių vėžio mechanizmai. (23, 28) Vyrų bendras mirtingumas nuo plaučių vėžio ir naviko laipsnis diagnozės metu yra didesnis, palyginti su moterimis. Moterys taip pat geriau reaguoja į chemoterapiją, palyginti su vyrais, o vyrai geriau reaguoja į imunoterapiją, palyginti su moterimis. Kai kuriuos iš šių skirtumų gali lemti lytiniai hormonai. Lytiniai hormonai yra svarbus veiksnys galintis prisidėti prie lyčių skirtumų plaučių vėžyje. Moteriškosios lyties hormonai, estrogenai, gali turėti apsauginį poveikį ir pagerinti kai kuriuos imuninio atsako į vėžį aspektus, veikti kaip imuninės sistemos modulatoriai - lemti T helperių ląstelių atsaką, skatinti B ląstelių išgyvenamumą ir proliferaciją, tačiau estrogenai yra ir mitogenai, kurie skatina plaučių vėžio ląstelių autonominę proliferaciją. Estrogenai taip pat literatūroje aprašomi, kad priešnavikinį imuninį atsaką moduliuoja estrogenas, o tai manoma, galėtų paaiškinti, kodėl moterims daugelio vėžio rūšių sergamumas ir mirtingumas yra mažesnis. Tuo tarpu vyriškosios lyties hormonai, androgenai, pasižymi imunitetą slopinančiu poveikiu – gali sumažinti imunoglobulinų gamybą, sustiprinti estrogeno vėžį skatinantį poveikį. Vyrų ir moterų imuninė sistema turi esminių skirtumų – moterų įgimtas ir adaptyvusis imuninis atsakas yra stipresnis, palyginti su vyrais. Tyrimai rodo, kad tarp vyrų ir moterų, sergančių plaučių vėžiu, egzistuoja ryškūs genetiniai skirtumai. Rūkančioms moterims navikiniame plaučių audinyje nustatomas didesnis aromatinių ir hidrofobinių DNR aduktų kiekis ir didesnė CYP1A1 ekspresija plaučių audinyje, palyginti su rūkančiais vyrais. Rūkančių moterų organizme taip pat nustatomi didesni kiekiai policiklinių aromatinių angliavandenilių DNR aduktų kiekiai, palyginti su rūkančiais vyrais. Be to, vyrai ir moterys skirtingai metabolizuoja nikotiną ir kitus tabako kancerogenus

– moterų nikotino pasišalinimas iš organizmo yra efektyvesnis. Vyrų ir moterų plaučių vėžio pagrindiniai DNR pažeidimų atsistatymo keliai skiriasi - moterų plaučių vėžys dažnai turi p53 mutacijas ir su moterimi susijusius citochromo P450 geno polimorfizmus, kurie turi įtakos DNR pažeidimų atstatymo efektyvumui. (33)

1.3.3 Genetika

Nerūkančiųjų sergamumas plaučių vėžiu leidžia daryti prielaidą, kad plaučių vėžio rizika gali būti nulemta ne tik aplinkos, bet ir paveldimų veiksnių. Plaučių vėžiui pasireiškiant tarp giminaičių, padidina šios ligos riziką 1,7 karto. Plaučių vėžiui pasireiškiant tarp pirmosios eilės giminaičių, rizika padidėja iki 2-4 kartų, net esant nerūkymo atvejams. Genetinės rizikos įvertinimas gali padėti anksčiau nustatyti diagnozę, ypač asmenims, kurie turi gretutinių rizikos veiksnių, tokių kaip rūkymas. (31, 34)

Genetinių tyrimų galimybės sparčiai plečiasi, suteikdamos vis daugiau naudos pacientams ir sveikatos priežiūros sistemoms personalizuotos medicinos kontekste. Pastarąjį dešimtmetį vėžio diagnostikoje plačiai paplito genominės mutacijų ir metilinimo parašų analizė. Išplėstiniai genetiniai tyrimai dabar yra įtraukti į vėžio diagnostiką ir tinkamo gydymo parinkimą. Atliekant genominius tyrimus pacientams, sergantiems nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu, buvo pastebėta reikšminga nauda šių pacientų gydymui ir bendram išgyvenamumui. Pacientams, sergantiems pažengusiu nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu, rekomenduojama atlikti genetinius tyrimus, nes tiksline terapija gydomi pacientai turi geresnę prognozę nei tie, kurie jos negauna. Visapusiški genominiai profiliavimo tyrimai gali nustatyti „driver“ mutacijas pacientams, kurių pirminiai diagnostiniai tyrimai buvo neigiami. „Driver“ mutacijos, apibūdinamos kaip genų DNR sekos pokytis, dėl kurio ląstelės tampa vėžinėmis ląstelėmis, nustatymas svarbus skiriant gydymą ir siekiant sustabdyti piktybinių ląstelių augimą. Moksliniuose šaltiniuose teigiama, kad nesmulkialąstelinio vėžio atveju visapusiški genominiai profiliavimo tyrimai nustatė „driver“ onkogenų mutacijas 24,5% pacientų, kuriems pirminiai diagnostiniai tyrimai buvo neigiami. Šie rezultatai parodo, kad visapusiški genominiai tyrimai turėtų būti atliekami pacientams, kurių pirminiai diagnostiniai testai yra neigiami. Genominiai tyrimai leidžia tiksliau įvertinti riziką pacientams, priimti klinikinius sprendimus ir gerinti pacientų gydymo rezultatus, taip pat išvengti nereikalingos chemoterapijos skyrimo mažos rizikos pacientams. Genominių tyrimų įtraukimas gydant nesmulkialąstelinį plaučių vėžį gali reikšmingai padėti taikyti individualizuotą gydymą ir tapti proveržiu tiksliosios onkologijos srityje. (35, 36)

1.4. Kontroliuojami plaučių vėžio rizikos veiksniai

1.4.1 Rūkymas

Tabako rūkymas yra pagrindinė plaučių vėžio priežastis, sudaranti 85% visų plaučio vėžio atvejų. (14) Sergamumas plaučių vėžiu išaugo XX a. pradžioje, pasibaigus pirmajam Pasauliniam karui: tarp 1921-1930 metų ir 1940-1944 metų vyrų, vyresnių nei 45 metų, mirtingumas padidėjo šešis kartus, o tokio paties amžiaus moterų grupėje mirtingumas padidėjo maždaug tris kartus. Viena iš priežasčių, lėmusių padidėjusį mirtingumą nuo šios onkologinės ligos pokario laikotarpyje – tabako rūkymas. (37) Nuo senesnių laikų tabakas buvo kultūrinės ir ekonominės sistemos dalis šalyse. Iš pradžių tabakas buvo prieinamas kramtomąja forma arba rūkomas pypkėmis. XIX a. atsiradus cigarečių vyniojimo įrangai – tabakas tapo plačiai prieinamas cigarečių pavidalu. (13) Prieš pirmąjį pasaulinį karą cigarečių vartojimas nebuvo plačiai paplitęs – 1900 metais atlikto tyrimo išvada teigė, kad suaugęs žmogus vidutiniškai surūkydavo mažiau nei 100 cigarečių per metus. (38) Po penkiasdešimties metų šis skaičius išaugo iki 3500 cigarečių vienam asmeniui per metus ir pasiekė daugiausiai – maždaug 4400 cigarečių vienam asmeniui per metus septintojo dešimtmečio viduryje. (39) Išaugusiam cigarečių suvartojimui svarbus lūžio taškas buvo pirmasis pasaulinis karas, kurio metu cigaretės buvo dalijamos kareiviams kaip maisto daavinio dalis – tuo metu buvo plačiai manoma, kad cigaretės atpalaiduoja protą ir ramina dvasią. (15) Remiantis PSO duomenimis, tabakas kasmet pražudo daugiau nei 7 milijonus žmonių, įskaitant maždaug 1,6 milijono nerūkančiųjų, kurie yra veikiami pasyvaus rūkymo. (40) Nikotinas yra pagrindinis priklausomybę sukeliantis tabako junginys. Nors rūkymo toksiškumą sukelia visi cigarečių dūmų komponentai, pirmiausia priklausomybę nuo tabako sukelia farmakologinis nikotino poveikis. Kai žmogus įkvepia cigaretės dūmą, nikotinas išsiskiria iš tabako ir kartu su dūmų dalelėmis patenka į plaučius. Taip nikotinas yra greitai absorbuojamas į plaučių veninę kraujotaką. Tuomet jis patenka į arterinę kraujotaką ir greitai patenka į smegenų audinį. Žmonėms nikotinas sukelia malonumą, mažina stresą ir nerimą, taip pat gali pagerinti susikaupimą. Rūkantys žmonės naudoja nikotiną siekiant reguliuoti savo susijaudinimo lygį ir nuotaiką. Kuomet žmogus nustoja rūkyti, atsiranda abstinencijos simptomai, tokie kaip dirglumas, slogi nuotaika, nerimas. Taip pat gali atsirasti sunkumas bendraujant su draugais ir šeima, sutrikęs dėmesio koncentravimas, padidėjęs alkis, nemiga. Nikotinas gali sukelti neigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, sumažinti jautrumą insulinui ir pabloginti diabetą. (41) Tabako degimo metu be nikotino dar išsiskiria daugiau nei 60 kancerogenų, kurie sukelia DNR pažeidimus ir mutacijas. Tokie pakitimai padidina kancerogenezės riziką įvairiose organų sistemose praėjus dešimtmečiams po vartojimo. (31) Buvo atliktas tyrimas, kuriame sveikas žmogaus bronchų epitelio ląstelės vieną savaitę veikė 1 % cigarečių dūmų ekstraktu. Rezultatai parodė,

kad cigarečių dūmai padidino net trisdešimties onkologinių baltymų raišką, o iš dūmais paveiktų ląstelių gautos tarpląstelinės pūslelės gali sukelti navikų atsiradimą. Tyrimo rezultatai rodo, kad cigarečių dūmai ir jų sukelti organizmo pokyčiai gali prisidėti prie sveikų bronchų epitelio ląstelių pokyčių ir taip didinti plaučių vėžio išsivystymo riziką. (42)

1.4.2 Aplinkos tarša

Oro tarša, rimta pasaulinė problema dėl klimato kaitos ir greito industrializacijos tempo. Be rūkymo poveikio, oro tarša yra viena iš pagrindinių plaučių vėžio priežasčių ir yra antras pagal dydį plaučių vėžio rizikos veiksnys. (17, 43) Oro tarša atsiranda, kai ore susikaupia daug kenksmingų medžiagų ir kai pasiekama tam tikra koncentracija, tai gali pakenkti žmonių sveikatai. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad oro tarša, ypač kietųjų dalelių poveikis, kuris gali pažeisti plaučius, yra susijusi su padidėjusia plaučių vėžio rizika ir mirtingumu, nepriklausomai nuo rūkymo. Ore esantys teršalai turi didelį kiekį kietųjų dalelių ir dujų, tokiu kaip toksiškų metalų, sieros oksidų, azoto oksidų. Oro užterštumą sudaro ir patalpų teršalai, tokie kaip pasyvus rūkymas, garai nuo maisto gaminimo, kvapai nuo dažų, taip pat galintys sukelti vėžį. (17) Nuodingos kietosios dalelės gali išsiskirti iš antropogeninių ir natūralių šaltinių. Antropogeniniai kietųjų dalelių šaltiniai yra gamyklos, vidaus degimo varikliai, žemės ūkio veikla. Šios nuodingos medžiagos susidaro automobilių, sunkvežimių ir kitų transporto priemonių išmetamosiose dujose. Kietosios dalelės gali išsiskirti kartu su toksiškais subkomponentais, tokiais kaip metalai ar kitos cheminės medžiagos. Pavyzdžiui, transporto priemonių išmetamosiose dujose yra įvairių cheminių komponentų, įskaitant benzeną, formaldehidą ir sunkiuosius metalus. Taip pat patalpų oro taršos šaltiniai susidaro degimo metu – maisto gaminimo metu ir patalpų šildymo deginant medieną, anglį ar kitą kurą. Natūralūs kietųjų dalelių šaltiniai atsiranda be tiesioginės žmogaus intervencijos – tai gali būti laukinių gaisrų metu susidarantys įvairūs kancerogeniniai junginiai. Buvo pastebėtas padidėjęs plaučių vėžio atvejų skaičius tarp kalnakasių, vario lydyklų ir ūkininkų, kurie dažnai įkvėpdavo dirvožemio ir pesticidų dulkių garų. Ore esantys kancerogenai nuo pramoninių įrenginių, gamyklų, automobilių išmetamųjų dujų yra dar viena priežastis padidinusi plaučių vėžiu sergančių pacientų skaičių. Darbuotojams, veikiamiems anglies ir dujų jėgainių išmetamųjų teršalų, plaučių vėžio rizika buvo dvigubai didesnė nei darbuotojams, kurie nebuvo veikiami. (37, 44, 45)

Oro teršalų kancerogenai patenka į žmogaus organizmą per kvėpavimo sistemą ir sukelia tokias ligas kaip plaučių karcinogenezė. Kietųjų dalelių poveikis atlieka svarbų vaidmenį vystantis plaučių vėžiui, per tokius mechanizmus kaip uždegimas, oksidacinis stresas, DNR pažeidimas ir epigenetiniai

pokyčiai. Padidėjęs oksidacinis stresas ir uždegimas organizmuose, veikiamuose cigarečių dūmų ar aplinkos taršos kietųjų dalelių yra susiję su padidėjusia plaučių ligų ir mirtingumo rizika. DNR pažeidimas gali padidinti plaučių vėžio riziką dėl genomo nestabilumo, mutacijų ir pakitusių atsistatymo mechanizmų. Kietosios dalelės gali sukelti DNR grandinės trūkius ir mutacijas dėl uždegimo kartu su oksidaciniu stresu. (46)

Aplinkos oro tarša iš patalpų ir lauko aplinkos yra ilgalaikis patogeninis rizikos veiksnys. (17) Panašiai kaip ir rūkymo sumažėjimo poveikis, tikimasi, kad oro taršos sumažinimas žymiai sumažins mirčių nuo plaučių vėžio skaičių. (47)

1.5 Nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo principai

Pacientų, sergančių nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu gydymas priklauso nuo įvairių veiksnių. Tinkamas ligonio gydymas yra parenkamas įvertinus plaučių vėžio stadiją. Taip pat svarbu nustatyti vėžio histologinį ir biologinį tipą, įvertinti ligos išplitimą, ligonio funkcinę būklę, amžių ir gretutines ligas. Plaučių vėžio gydymo būdai apima chirurginį gydymą, chemoterapiją, chemospindulinę terapiją, taikinių terapiją, antiangiogeninę terapiją, imunoterapiją ir kombinuotą terapiją, kuomet taikomi keli skirtingi gydymo būdai. (18, 48)

Pirmos ir antros stadijos nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti pirmiausia yra taikomas chirurginis gydymo būdas. Tam tikrais atvejais yra skiriama kombinuota terapija – chirurginė procedūra kartu su chemoterapija. Radikali spindulinė terapija arba chemospindulinė terapija yra taikoma pacientams, kurie yra netinkami operuoti arba atsisako chirurginės intervencijos. Priklausant nuo ligos išplitimo, trečios stadijos vėžiui gydyti taip pat pirmenybė yra teikiama chirurginiam gydymui kartu su chemoterapija arba spinduline terapija esant dideliame ligos išplitime. Ketvirtos stadijos nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti yra taikoma chemoterapija, biologinė terapija, taikinių terapija arba imunoterapija, esant poreikiui šiuos gydymus galima taikyti ir kombinuotai. (18) Taigi, dažniausi nesmulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo būdai chirurgija, spindulinė terapija ir chemoterapija, kurie gali būti naudojami atskirai arba kartu su kitais gydymo būdais.

1.6 Onkologinių pacientų nepageidaujamų reakcijų gydymas

Onkologiniai pacientai nuo diagnozės patvirtinimo iki gydymo pabaigos arba gyvenimo pabaigos patiria daug gyvenimo kokybę mažinančių simptomų, kuriuos sukelia liga arba taikomas gydymas. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra kosulys, dusulys, atsikosėjimas krauju, skausmas, svorio netekimas. (49) Dėl taikomo vėžio gydymo gali pasireikšti begalė kitų simptomų, tokių kaip

vidurių užkietėjimas, viduriavimas, nuovargis, alopecija, pykinimas, vėmimas. Svarbu paminėti, kad nepageidaujamos reakcijos gali skirtis kiekvienam pacientui, net jeigu jie serga tuo pačiu vėžio tipu.

(50) Siekiant palengvinti nepageidaujamas reakcijas, pacientams yra skiriama papildoma farmakoterapija, kuri gali prisidėti prie anticholinerginių vaistų poveikio didėjimo. (51) Todėl yra labai svarbu imtis prevencinių vaistų skyrimo priemonių, siekiant sumažinti riziką, susijusią su vaistų, sukeliančių anticholinerginę naštą, vartojimu senyvo amžiaus vėžiu sergantiems pacientams.

1.7 Anticholinerginį poveikį turintys vaistai

Visame pasaulyje yra daugiau nei 600 vaistinių preparatų, kurie pasižymi tam tikru anticholinerginiu aktyvumu. (52) Anticholinerginį poveikį turintys vaistai, dar vadinami parasimpatiniais arba cholinerginį poveikį blokuojančiais preparatais, ne vieną dešimtmetį yra vartojami įvairioms indikacijoms ir veikia daugelį organizmo fiziologinių procesų. Šie vaistai mažindami arba blokuodami acetilcholino veikimą parasimpatinės nervų sistemos receptoriuose, esančiuose lygiųjų raumenų ląstelėse, liaukose ir centrinėje nervų sistemoje, sukelia platų poveikį žmogaus organizmui. Cholinerginiai receptoriai yra skirstomi į nikotininius ir muskarininius. Anticholinerginį poveikį turinčių vaistų klinikinis pritaikymas gali būti labai įvairus, nes šie vaistai pasižymi skirtingu poveikiu įvairių tipų receptoriams. Šie vaistai pasižymi antisekreciniu poveikiu, mažindami nosies ir bronchu sekreciją, seilių, ašarų, prakaito ir skrandžio rūgšties gamybą, todėl gali būti naudojami sekrecijai mažinti esant alerginėms ar uždegiminėms ligoms. Taip pat vaistai atpalaiduoja lygiuosius raumenis virškinamajame trakte, šlapimo pūslėje ir plaučiuose, todėl yra taikomi gydant kvėpavimo sutrikimus, virškinamojo trakto sutrikimus bei šlapimo takų sutrikimus, susijusius su spazmais ar sutrikusia motorika. Kai kurie anticholinerginiai vaistai turi antiemetinį poveikį ir vartojami pykinimo bei vėmimo profilaktikai. Be to, šie vaistai gali būti taikomi gydant širdies ir kraujagyslių ligas, Parkinsono ligą, psichiatrinius sutrikimus bei depresiją. (1, 2, 3, 4, 53, 54)

Nors anticholinerginį poveikį turintys vaistai yra plačiai naudojami gydant pacientus, jie taip pat yra siejami su įvairiais šalutiniais poveikiais, ypač vyresnio amžiaus pacientuose. Šių vaistų šalutiniai poveikiai dažniausiai pasireiškia parasimpatinės sistemos slopinimu. Nepageidaujami poveikiai gali pasireikšti per širdies ir kraujagyslių sistemą – gali atsirasti tachikardija, aritmijos, paraudimas. Virškinamojo trakto sutrikimai gali pasireikšti sumažėjusia žarnyno motorika, vidurių užkietėjimu, vėmimu, išsausėjusiomis akimis ir burna. Šie vaistai gali neigiamai paveikti šlapimo takus ir šlapimo sistemą – gali pasireikšti šlapinimosi sutrikimai, atsirasti neryškus matymas. Taip pat šalutiniai poveikiai gali pasireikšti hipertermija, prakaito sumažėjimu, nerimu, galvos svaigimu,

kliesiais. (2, 3, 53, 54, 5, 55) Kiekvieno paciento organizmo atsakas į anticholinerginius vaistus priklauso nuo daugelio faktorių, tokių kaip vaisto gebėjimas pereiti kraujo-smegenų barjerą, anticholinerginio poveikio, individualios farmakokinetikos ir farmakodinamikos. (4, 56)

Žmonėms senstant, atsiranda didesnė rizika vaistų sukeliamoms nepageidaujamoms reakcijoms, nes vyresnio amžiaus žmonėms dažnai išsivysto daugiau lėtinių ligų, kurioms kontroliuoti ir ligos būklei stabilizuoti yra skiriama skirtingų tipų vaistų, dėl ko išauga polifarmakoterapijos, apibrežiamos kaip bent 4-5 vaistų vartojimas vienu metu, rizika. (6, 56)

Ilgalaikis polifarmakoterapijos vartojimas gali sukelti įvairių neigiamų padarinių vyresnio amžiaus pacientų fizinei ir funkicinei būklei. Daugelis vyresnio amžiaus pacientams dažnai skiriamų vaistų turi anticholinerginių savybių, o šių vaistų šalutinių poveikių dažnis ir sunkumas padidėja, kai vienu metu vartojamas daugiau nei vienas vaistas, turintis anticholinerginį poveikį. (51, 57)

Vykstant senėjimo procesui, vyresnio amžiaus žmonės tampa jautresni anticholinerginių vaistų nepageidaujamam poveikiui dėl fiziologinių pokyčių. Tokie organizmo pokyčiai turi įtakos farmakokinetiniams ir farmakodinaminiais mechanizmom, kartu veikiant kitiems su amžiumi susijusiems veiksniais, tokiems kaip polifarmakoterapija, vaistų sąveikos ar kiekvieno organizmo individualūs ypatumai. Visi šie veiksniai, atsirandantys vykstant organizmo senėjimo procesui, didina anticholinerginio nepageidaujamo poveikio riziką. (4)

Siekiant įvertinti anticholinerginį krūvį yra naudojamos anticholinerginio krūvio vertinimo skalės. Literatūroje išskiriamos šešios pagrindinės kumuliatyvinio anticholinerginio krūvio vertinimo skalės: *Anticholinergic Activity Scale (AAS)*, *Anticholinergic Burden Classification (ABC)* skalė, *Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)* skalė, *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*, *Anticholinergic Loading Scale (ALS)* bei *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*. Visos skalės taiko adityvinį principą, pagal kurį kasdienė anticholinerginė ekspozicija įvertinama sudedant vartojamų anticholinerginių vaistų balus, taip leidžiant bet kuriuo metu apskaičiuoti individualų anticholinerginį krūvį. (58)

Centrinis anticholinerginis nepageidaujamas poveikis atsiranda dėl vaistų, turinčių anticholinerginį poveikį, pasiskirstymo centrinėje nervų sistemoje ir jų konkurencingo prisijungimo prie muskarininių receptorių. Kraujo – smegenų barjero pralaidumui ir molekulinėms vaistų savybėms įtaką turintys veiksniai yra svarbūs vertinant centrinio nepageidaujamo poveikio riziką. Tokios molekulinės savybės kaip dydis, poliariškumas ir lipofiliškumas lemia skirtingą kraujo-smegenų barjero pralaidumą. Pavyzdžiui, padidėjęs kraujo-smegenų barjero pralaidumas yra su amžiumi susijęs

fiziologinis pokytis, kuris leidžia didesnėms dalelėms patekti į centrinę nervų sistemą, o tai padidina nepageidaujamų poveikių riziką. Be to, tam tikros klinikinės būklės, dažnai pasitaikančios tarp vyresnio amžiaus žmonių, tokios kaip neurodegeneracinės ligos ar diabetas, bei kai kurių vaistų, pavyzdžiui, lansoprazolio, omeprazolio, loperamido, simvastatino, klonidino ar metildopos vartojimas, taip pat didina kraujo-smegenų barjero pralaidumą. (4)

Be kraujo – smegenų barjero pralaidumo pokyčių, vyresnio amžiaus pacientų organizme vyksta ir kiti su vaisto farmakokinetika bei farmakodinamika susiję pokyčiai, turintys įtakos vaisto pasiskirstymui, metabolizmui ir šalinimui. Vykstant organizmo senėjimui, vyresnio amžiaus žmonės turi mažiau vandens, todėl hidrofilinių vaistų pasiskirstymo tūris gali būti mažesnis. Tuo tarpu didėjant riebalų atsargoms organizme, lipofilinių vaistų pasiskirstymo tūris didėja, kas lemia ilgesnį jų veikimo laiką. Keičiantis organizmo fiziologijai yra paveikiamas ir vaistų metabolizmas, galintis vykti kepenyse, žarnyno sienelėje, plaučiuose, inkstuose ir kituose organuose. Senstant sumažėja kepenų kraujotaka ir dydis, todėl kai kurių vaistų kepenų klirensas gali sumažėti iki 30 %, o tai gali lemti lėtesnį vaistų skaidymą ir didesnę toksinio poveikio riziką. Inkstų veikla taip pat pasikeičia – sumažėja jų dydis, kraujotaka ir glomerulų filtracijos greitis, todėl gali pakisti vaistų metabolizmas ir šalinimas. (57)

Buvo atliktas tyrimas, kuriuo siekta įvertinti sisteminių anticholinerginių vaistų poveikį vyresnio amžiaus žmonių plaučių funkcijai. Tyrimo rezultatai parodė, kad sisteminis anticholinerginių vaistų vartojimas yra susijęs su spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu vyresnio amžiaus pacientams. Žmonėms, kurie nevartojo sisteminių anticholinerginių vaistų, plaučių funkcija mažėjo vidutiniškai po 37,2 mL per metus. Tuo tarpu žmonėms, kurie vartojo sisteminius anticholinerginius vaistus ir jų krūvis buvo vidutinis arba didelis, fiksuotas papildomas plaučių funkcijos sumažėjimas - apie 10 mL daugiau nei žmonėms, kurie šių vaistų nevartojo. Tokie rezultatai parodo, kad ilgalaikis sisteminių anticholinerginių vaistų vartojimas gali turėti neigiamą poveikį vyresnio amžiaus žmonių plaučių funkcijai. (7)

Nuo 2012 iki 2022 metų 65 metų ir vyresnių asmenų skaičius Lietuvoje nuolat augo. 2012 metais apie 18,1% visų Lietuvos gyventojų buvo 65 metų ir vyresni, o iki 2022 metų šis skaičius išaugo iki 20%. Bėgant metams, vyresnio amžiaus suaugusiųjų procentinė dalis didėjo dėl senėjimo tendencijų, stebimų daugelyje Europos šalių dėl mažėjančio gimstamumo ir ilgesnės gyvenimo trukmės. (8, 59) Remiantis PSO duomenimis, nuo 2015 iki 2050 m. pasaulio gyventojų, vyresnių nei 60 metų, dalis beveik padvigubės nuo 12 % iki 22 %. (27)

Augant vyresnio amžiaus žmonių populiacijai yra itin svarbu atsižvelgti į su amžiumi ir ligomis susijusias būkles, galinčias padidinti jų jautrumą anticholinerginių vaistų toksiškumui. Siekiant užtikrinti saugų ir efektyvų gydymą, yra svarbu kruopščiai vertinti anticholinerginių vaistų poveikį skiriant gydymą, šviesti pacientus ir geras anticholinerginio toksiškumo požymių išmanymas padeda sumažinti vaistų sukeltų šalutinių poveikių riziką. (8) Vis dėlto, Lietuvoje trūksta tyrimų, kurie analizuotų šių vaistų poveikį ir paplitimą.

2. TYRIMO METODAI

2.1 Tyrimo dizainas

Šiame tyrime buvo taikytas retrospektyvinio kohortinio tyrimo dizainas. Tyrimo metu analizuotas anticholinerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo paplitimas tarp pacientų, kuriems pirmą kartą 2021 ir 2022 metais diagnozuotas nesmulkiąstelinis plaučių vėžys. Tyrimo tikslas buvo įvertinti, kaip dažnai šie vaistai vartojami tiriamojoje pacientų grupėje bei nustatyti anticholinerginės apkrovos pasiskirstymą tarp pacientų.

Atliekant tyrimą buvo vertinamas bendras pacientų vartojamų vaistų anticholinerginis poveikis ir nustatomas anticholinerginį poveikį turinčių vaistų paplitimas tarp nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų. Taip pat analizuota, kaip anticholinerginių vaistų vartojimas pasiskirsto skirtingose pacientų grupėse, atsižvelgiant į jų demografinės ir klinikinės charakteristikas.

Tyrimo metu siekta įvertinti anticholinerginio poveikio paplitimą tiriamojoje pacientų populiacijoje bei nustatyti galimus veiksnius, susijusius su didesne anticholinerginių vaistų vartojimo tikimybe tarp nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų.

2.2 Tyrime naudojami duomenys ir jų apdorojimas

Tyrimui buvo naudojami nuasmeninti duomenys, gauti iš Valstybės duomenų agentūros. Gautuose duomenyse pateikti 2021 ir 2022 metais pirmą kartą nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu diagnozuotų pacientų parametrai (1 lentelė).

1 lentelė. Valstybės duomenų agentūros duomenys.

Kintamieji	Duomenų bazė	Duomenys
Visi vartoti vaistai	SVEIDRA ir ESPBI	ATC kodas, bendrinis pavadinimas, išrašymo data, išdavimo data (jei išduota), stiprumas, kiek dienų pakaks vaisto
Visos diagnozės	SVEIDRA ir ESPBI	TLK-10-AM diagnozės kodas ir data
Vėžio diagnozė	Vėžio registras	TLK-10-AM kodas (C33.*-34.*) ir data ICD-O-3.1 kodas ir data
Vėžio gydymas	SVEIDRA	Taikytas nemedikamentinis gydymas (chirurginė intervencija, spindulinė terapija), data (metai ir mėnuo)
Vėžio stadija	Vėžio registras	cTNM ir pTNM

1 lentelė. Valstybės duomenų agentūros duomenys (tęsinys)

Kintamieji	Duomenų bazė	Duomenys
Lydinčioji diagnostika	Nacionalinis vėžio institutas, Valstybinis patologijos centras, Vėžio registras	ALK, EGFR, PD-L1
Mirtis	Higienos institutas	Mirties priežastis (ICD-10) ir data (metai ir mėnuo)
Sociodemografiniai rodikliai	SVEIDRA (PRAP), NŠA, Gyventojų registras	Amžius, lytis, pirminės sveikatos priežiūros paslaugų savivaldybė, išsilavinimas, šeimyninė padėtis, įsidarbinimas, profesija

Palyginamoji grupė buvo sudaryta iš atsitiktinai atrinktų pacientų, kuriems 2021–2022 metais pirmą kartą diagnozuota arterinė hipertenzija ir priskirtas TLK-10-AM kodas iš I10. grupės. Hipertenzija diagnozuotų pacientų palyginamoji grupė naudojama išeičių palyginimui.

2.3 ACB skalė

Anticholinerginių vaistų vartojimas buvo vertintas naudojant anticholinerginio krūvio skalę ACB. (60) Kiekvienam pacientui apskaičiuotas bendras anticholinerginis poveikis, remiantis vartotais vaistais, identifikuotais pagal ATC kodus. Kiekvienam vaistui, turinčiam anticholinerginį poveikį, pagal ACB skalę buvo priskirtas balas, atspindintis poveikio stiprumą: 0 – nėra anticholinerginio poveikio, 1 – silpnas, 2 – vidutinis, ≥ 3 – stiprus.

Bendras paciento ACB balas buvo apskaičiuotas sudedant visų jo bent kartą per metus vartotų vaistų balus, taip gaunant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio rodiklį. Remiantis šiuo rodikliu, pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal anticholinerginio poveikio lygį: 0 – nėra anticholinerginio poveikio arba pacientui vaistas nebuvo skirtas, 1 – silpnas, 2 – vidutinis, ≥ 3 – stiprus.

2.4 Statistinė duomenų analizė

Siekiant nustatyti anticholinerginį poveikį turinčių vaistų vartojimo paplitimą tarp nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų, buvo atlikta išsami statistinė duomenų analizė. Duomenų apdorojimas ir analizė vykdyta VDA Duomenų ežere (*Palantir*) naudojant Rcommander įskiepi.

Analizėje vertinti demografiniai, farmakologiniai ir klinikiniai kintamieji. Nepriklausomi kintamieji išskiriami į keturias grupes:

1. Demografiniai kintamieji: gimimo metai, lytis, išsilavinimas, šeimyninė padėtis, įsidarbinimas, profesija, pirminės sveikatos priežiūros paslaugų savivaldybė.
2. Farmakologiniai kintamieji: kiekvienam pacientui apskaičiuotas jo vartojamų vaistų anticholinerginis poveikis, pagal jų ATC kodus ir ACB skale.
3. Klinikiniai kintamieji: vėžio stadija, gretutinių ligų TLK.
4. Priklausomi kintamieji: mirtingumas, vartojamų vaistų anticholinerginis poveikis.

Pirmiausia buvo atlikta aprašomoji analizė, siekiant įvertinti pacientų sociodemografinės ir klinikinės charakteristikos. Anticholinerginio poveikio paplitimas nustatytas apskaičiuojant pacientų pasiskirstymą pagal ACB balų kategorijas skirtingais laikotarpiais.

Ryšiui tarp kategorinių kintamųjų įvertinti buvo taikytas Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testas. Taip pat buvo atlikta proporcijų analizė, siekiant palyginti atskirų ACB kategorijų paplitimą tarp tiriamųjų grupių. Statistiniai rezultatai laikyti reikšmingais, kai p reikšmė buvo mažesnė nei 0,05.

Dažniausiai vartotų anticholinerginį poveikį turinčių vaistų analizė buvo atlikta naudojant Valstybės duomenų agentūros pateiktus agreguotus duomenis. Vaistų pasiskirstymas pagal vartojimo dažnį buvo sugeneruotas automatiškai Valstybės duomenų agentūros sistemoje, remiantis proporcinio vaistų vartojimo dažnio apskaičiavimu tiriamose grupėse.

2.5 Tyrimo etikos užtikrinimas

Tyrime buvo naudojami Valstybės duomenų agentūros administruojami nuasmeninti Valstybės duomenų ežero duomenys. Tyrime naudojami duomenys suteikiami pagal Lietuvos Respublikos pakartotinio sveikatos duomenų naudojimo įstatymo nuostatas. Leidimas naudoti duomenis buvo gautas iš Valstybės duomenų agentūros 2025 m. liepos 7 d. (leidimo Nr. 41). Lietuvos bioetikos komiteto leidimas buvo suteiktas 2025 m. lapkričio 10 d. (leidimo Nr. L-25-16).

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 Tiriamųjų charakteristika

Į tyrimą buvo įtraukti 1504 nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantys pacientai ir 3203 hipertenzija sergantys pacientai.

Pagal amžių didžiausią abiejų grupių pacientų priklausė 46–70 metų amžiaus grupei – sudarydama 50% NSLPV ir 54% hipertenzija sergančių pacientų. Taip pat reikšmingą dalį sudarė vyresni nei 70 metų pacientai, kurie sudarė beveik pusę NSLPV ir kiek mažesnę dalį hipertenzijos grupėje – atitinkamai 49 % ir 44 %. Jaunesnių nei 45 metų pacientų abiejose grupėse buvo nedaug.

Vertinant lyties pasiskirstymą, nustatyta, kad abiejose grupėse dominavo vyrai, sudarę beveik tris ketvirtadalius visų tiriamųjų, o moterys sudarė likusį ketvirtadalį.

Analizuojant šeiminių padėčių, dauguma pacientų buvo susituokę – beveik du trečdaliai NSLPV ir kiek mažiau hipertenzijos grupėje. Išsiskyrusių pacientų dalis abiejose grupėse sudarė atitinkamai 21% ir 20%, o našliai – apie vieną septintadalį visų pacientų. Duomenų apie šeiminių padėčių trūko nedidelei daliai tiriamųjų, dažniau hipertenzijos grupėje.

Pagal išsilavinimą didžiausią dalį sudarė vidurinį išsilavinimą turintys pacientai – apie trečdalį abiejose grupėse. Taip pat reikšminga dalis pacientų turėjo profesinį išsilavinimą, sudarydami daugiau nei ketvirtadalį tiriamųjų. Aukštąjį išsilavinimą (bakalauro ir magistrantūros) turinčių pacientų dalis buvo mažesnė, o mažiausią dalį sudarė pacientai, turintys žemesnį nei pradinį ar doktorantūros išsilavinimą.

Vertinant pajamas, didžiausia dalis pacientų pateko į kategoriją, kurioje duomenų apie pajamas nebuvo – ši grupė sudarė apie du trečdalius tiek NSLPV, tiek hipertenzija sergančių pacientų. Iš žinomų duomenų matyti, kad vidutines pajamas turėjo apie penktadalis pacientų, o mažas pajamas – mažesnė dalis, kuri buvo didesnė hipertenzijos grupėje.

Pagal gyvenamąją vietą pasiskirstymas tarp miesto ir rajono gyventojų buvo panašus. Mieste gyveno 52% NSLPV pacientų ir pusė hipertenzija sergančių pacientų, o likusi dalis gyveno rajonuose – atitinkamai 48% ir 49%.

2 lentelė. Tiriamųjų pacientų sociodemografiniai duomenys.

	Vėžio pacientai	Hipertenzijos pacientai
Amžius		
18–30	3 (0,2 %)	7 (0,2 %)
31–45	17 (1,1 %)	53 (1,7 %)
46–70	753 (50 %)	1735 (54 %)
>70	743 (49 %)	1406 (44 %)
Lytis		
Vyrai	1128 (74 %)	2368 (74 %)
Moterys	789 (26 %)	835 (26 %)
Šeimininė padėtis		
Išsiskyręs	316 (21 %)	625 (20 %)
Susituokęs	958 (63 %)	1936 (60 %)
Našlys	217 (14 %)	421 (13 %)
Nėra duomenų	26 (1,7 %)	221 (6,9 %)
Išsilavinimas		
Žemesnis nei pradinis ugdymas	4 (0,26 %)	15 (0,47 %)
Pradinis ugdymas (1 lygmuo)	73 (4,8 %)	190 (5,9 %)
Pradinis ugdymas (2 lygmuo)	243 (16 %)	463 (14 %)
Vidurinis ugdymas	500 (33 %)	1029 (32 %)
Profesinis mokymas turint vidurinį išsilavinimą	418 (28 %)	908 (28 %)
Bakalauro ir profesinio bakalauro studijos	54 (3,6 %)	151 (4,7 %)
Magistrantūros studijos	196 (13 %)	377 (12 %)
Doktorantūra	3 (0,2 %)	15 (0,47 %)
Nėra duomenų	26 (1,7 %)	54 (0,7 %)
Pajamos		
Mažos	158 (10 %)	458 (14 %)
Vidutinės	334 (22 %)	686 (21 %)
Didesnės nei vidutinės	17 (1,1 %)	37 (1,2 %)
Nėra duomenų	1072 (66 %)	2022 (63 %)
Gyvenamoji vieta pagal savivaldybę		
Miesto	891 (52 %)	1614 (50 %)
Rajono	722 (48 %)	1575 (49 %)
Nėra duomenų	4 (0,26 %)	14 (1 %)

Tiriamųjų sociodemografinės charakteristikos abiejose grupėse buvo iš esmės panašios – dominavo vyresnio amžiaus, vyriškos lyties, susituokę pacientai bei vidurinį ar profesinį išsilavinimą turintys asmenys. Atlikus Pirsono chi kvadrato testus nustatyta, kad pacientų grupės pagal diagnozę statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal amžių ($p = 0,100$), lytį ($p = 0,768$), šeiminę padėtį ($p = 0,910$), išsilavinimą ($p = 0,148$) ir gyvenamąją vietą ($p = 0,068$). Tačiau nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas pagal pajamų pasiskirstymą ($p = 0,011$). Nepaisant šio skirtumo, kitos sociodemografinės charakteristikos išliko panašios, todėl tiriamosios grupės gali būti laikomos pakankamai palyginamomis tolimesnei analizei.

3.2 Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas

Kumuliatyvinis anticholinerginis poveikis buvo vertinamas pagal ACB skalę keturiais laikotarpiais nuo diagnozės nustatymo momento ($t = 0$): laikotarpiu nuo 730 iki 366 dienų iki diagnozės, atitinkančiu dvejus metus iki diagnozės, laikotarpiu nuo 365 iki 1 dienos iki diagnozės, atitinkančiu vienerius metus iki diagnozės, taip pat laikotarpiais nuo 1 iki 365 dienų ir nuo 366 iki 730 dienų po diagnozės, atitinkančiais atitinkamai pirmuosius ir antruosius metus po diagnozės (lentelė 3).

3 lentelė. Kumuliatyvio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas prieš ir po diagnozės

Laikotarpis	ACB balas	Vėžio pacientai	Hipertenzijos pacientai	p-value
2 metai iki diagnozės	0	1295 (86,1%)	2863 (89,4%)	$\chi^2 = 19,6$ $p < 0,001$
	1	102 (6,8%)	128 (4,0%)	
	2	50 (3,3%)	83 (2,6%)	
	≥ 3	57 (3,8%)	129 (4,0%)	
1 metai iki diagnozės	0	1137 (75,6%)	2715 (84,8%)	$\chi^2 = 64.628$ $p < 0,001$
	1	139 (9,2%)	167 (5,2%)	
	2	119 (7,9%)	137 (4,3%)	
	≥ 3	109 (7,2%)	184 (5,7%)	
1 metai po diagnozės	0	729 (48,5%)	2548 (79,6%)	$\chi^2 = 577.18$ $p < 0,001$
	1	87 (5,8%)	212 (6,6%)	
	2	313 (20,8%)	208 (6,5%)	
	≥ 3	375 (24,9%)	235 (7,3%)	

3 lentelė. Kumuliatyvio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas prieš ir po diagnozės (tęsinys)

Laikotarpis	ACB balas	Vėžio pacientai	Hipertenzijos pacientai	p - value
2 metai po diagnozės	0	1211 (80,5%)	2658 (83,0%)	$\chi^2 = 10.316$ p = 0,016
	1	69 (4,6%)	166 (5,2%)	
	2	90 (6,0%)	170 (5,3%)	
	≥3	134 (8,9%)	209 (6,5%)	

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą laikotarpiu dveji metai iki diagnozės nustatymo, nustatyta, kad abiejose grupėse dominavo pacientai nevartojantys vaistų arba varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0). Daugiau vėžio pacientų nei hipertenzija sergančių pacientų naudojo vaistus turinčius anticholinerginį poveikį (ACB balai nustatyti). Siekiant įvertinti, ar tiriamųjų pacientų grupės skiriasi pagal kumuliatyvinį anticholinerginį poveikį dvejus metus iki diagnozės nustatymo, atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp grupių yra statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$).

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą laikotarpiu vieneri metai iki diagnozės nustatymo, nustatyta, kad abiejose grupėse dominavo pacientai nevartojantys vaistų arba varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0), tačiau vėžio pacientams dažniau nustatyti didesni ACB balai. Siekiant įvertinti, ar tiriamųjų pacientų grupės skiriasi pagal kumuliatyvinį anticholinerginį poveikį vienerius metus iki diagnozės nustatymo, atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp grupių yra statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$).

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą laikotarpiu vieneri metai po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad hipertenzijos pacientų grupėje dominavo pacientai pacientai nevartojantys vaistų arba varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0), tuo tarpu vėžio pacientams dažniau nustatyti didesni ACB balai, ypač aukštesnio anticholinerginio poveikio kategorijose. Siekiant įvertinti, ar tiriamųjų pacientų grupės skiriasi pagal kumuliatyvinį anticholinerginį poveikį vienerius metus po diagnozės nustatymo, atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp grupių yra statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$).

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą laikotarpiu dveji metai po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad abiejose grupėse dominavo pacientai nevartojantys vaistų arba

varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0), tačiau hipertenzijos pacientams ši dalis buvo didesnė, tuo tarpu vėžio pacientams dažniau nustatyti didesni ACB balai. Siekiant įvertinti, ar tiriamųjų pacientų grupės skiriasi pagal kumuliatyvinį anticholinerginį poveikį dvejus metus po diagnozės nustatymo, atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp grupių yra statistiškai reikšmingi ($p = 0,016$).

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą vėlesniais laikotarpiais, būtina atsižvelgti į galimą duomenų iškraipymą dėl pacientų iškritimo iš stebėjimo. Mažesnis nustatytas anticholinerginių vaistų vartojimo pasiskirstymas gali būti susijęs ne tik su gydymo pokyčiais, bet ir su tuo, kad dalis pacientų, ypač vėžio grupėje mirė ar nebeturėjo registruotų vaistų skyrimų, todėl jų duomenys analizuojamu laikotarpiu neatsispindi.

3.3 Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio skirtumai pagal lytį ir amžiaus grupes tarp nesmulkialąstelinio plaučių vėžio sergančių pacientų

Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas buvo vertinamas keturiais laikotarpiais nuo diagnozės nustatymo momento ($t = 0$): laikotarpiu nuo 730 iki 366 dienų iki diagnozės, atitinkančiu dvejus metus iki diagnozės, laikotarpiu nuo 365 iki 1 dienos iki diagnozės, atitinkančiu vienerius metus iki diagnozės, taip pat laikotarpiais nuo 1 iki 365 dienų ir nuo 366 iki 730 dienų po diagnozės, atitinkančiais atitinkamai pirmuosius ir antruosius metus po diagnozės (lentelė 4).

4 lentelė. Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas pagal lytį NSLPV pacientų grupėje

Laikotarpis	ACB balas	Moterys n (%)	Vyrai n (%)	p-value
2 metai iki diagnozės	0	314 (81,3%)	981 (87,7%)	$\chi^2 = 31.462$ $p < 0.001$
	1	21 (5,4%)	81 (7,2%)	
	2	21 (5,4%)	29 (2,6%)	
	≥ 3	30 (7,8%)	27 (2,4%)	
1 metai iki diagnozės	0	278 (72,0%)	859 (76,8%)	$\chi^2 = 5.72$ $p = 0.126$
	1	35 (9,1%)	104 (9,3%)	
	2	38 (9,8%)	81 (7,2%)	
	≥ 3	35 (9,1%)	74 (6,6%)	

4 lentelė. Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas pagal lytį NSLPV pacientų grupėje (tęsinys).

Laikotarpis	ACB balas	Moterys n (%)	Vyrai n (%)	p-value
1 metai po diagnozės	0	170 (44,0%)	559 (50,0%)	$\chi^2 = 5.97$ p = 0.113
	1	28 (7,3%)	59 (5,3%)	
	2	80 (20,7%)	233 (20,8%)	
	≥3	108 (28,0%)	267 (23,9%)	
2 metai po diagnozės	0	290 (75,1%)	921 (82,4%)	$\chi^2 = 9.673$ p = 0.022
	1	23 (6,0%)	46 (4,1%)	
	2	30 (7,8%)	60 (5,4%)	
	≥3	43 (11,1%)	91 (8,1%)	

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp vyrų ir moterų dvejus metus iki diagnozės nustatymo, nustatyta, kad abiejose lyčių grupėse dominavo nevartojantys vaistų arba varojantys vastus neturinčius anticholinerginio poveikio (ACB = 0), tačiau vyrams ši dalis buvo didesnė, tuo tarpu moterims dažniau nustatyti didesni ACB balai. Atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp lyčių yra statistiškai reikšmingi ($p < 0,001$).

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp vyrų ir moterų vienerius metus iki diagnozės nustatymo ir vienerius metus po diagnozės nustatymo, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Tai rodo, kad vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus šiame laikotarpyje yra panašus, o pastebėti skirtumai gali būti atsitiktinio pobūdžio.

Vertinant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp vyrų ir moterų antraisiais metais po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad skirtumai yra statistiškai reikšmingi. Tai rodo, kad vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus šiame laikotarpyje nėra vienodas – moterims dažniau nustatyti didesni ACB balai.

Siekiant įvertinti kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymo skirtumus tarp vyrų ir moterų skirtingose amžiaus grupėse, buvo analizuota jauniausia 18–30 metų ir 31–45 pacientų grupės. Tačiau nustatyta, kad šiose amžiaus kategorijose tiriamųjų skaičius yra labai mažas, todėl

nebuvo galimybių įvertinti vyrų ir moterų pasiskirstymo skirtumų pagal ACB balus. Atsižvelgiant į nepakankamą imties dydį ir statistinių prielaidų neatitikimą, šios amžiaus grupės nebuvo įtrauktos į tolimesnę analizę.

Siekiant įvertinti kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymo skirtumus tarp vyrų ir moterų 46–70 metų amžiaus NSLPV pacientų grupėje, buvo analizuoti keturi laikotarpiai. Gauti rezultatai parodė, kad nei viename iš vertintų laikotarpių statistiškai reikšmingų skirtumų tarp lyčių nenustatyta.

Vertinant dviejų metų laikotarpį iki diagnozės nustatymo, nustatyta, kad vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus buvo skirtingas – moterims dažniau nustatyti aukštesni ACB balai. Atlikus Pirsono chi kvadrato nepriklausomumo testą nustatyta, kad skirtumai tarp lyčių yra statistiškai reikšmingi ($p = 0,013$, $p < 0,05$).

Analizuojant vienerių metų laikotarpį iki diagnozės nustatymo, nustatyta, kad statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta ($p = 0,595$, $p > 0,05$), todėl galima teigti, kad lyčių pasiskirstymas pagal ACB balus šiame laikotarpyje yra panašus.

Vertinant vienerių metų laikotarpį po diagnozės nustatymo, nepaisant kiek didesnės moterų dalies visose ACB kategorijose, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, ($p = 0,162$, $p > 0,05$), todėl galima teigti, kad lyčių pasiskirstymas pagal ACB balus šiame laikotarpyje yra panašus.

Analizuojant dviejų metų laikotarpį po diagnozės nustatymo, situacija iš esmės nesikeitė, vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus išliko panašus, o skirtumai tarp lyčių nepasiekė statistinio reikšmingumo ($p = 0,088$, $p > 0,05$).

Apibendrinant galima teigti, kad 46–70 metų amžiaus NSLPV pacientų grupėje lytis neturi reikšmingos įtakos kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymui nei prieš diagnozės nustatymą, nei po, o stebimi nedideli skirtumai tikėtina yra atsitiktinio pobūdžio.

Siekiant įvertinti kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymo skirtumus tarp vyrų ir moterų vyresnių nei 70 metų amžiaus NSLPV pacientų grupėje, buvo analizuoti keturi laikotarpiai.

Nustatyta, kad dviejų metų laikotarpį iki diagnozės nustatymo vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus reikšmingai skyrėsi ($p < 0,001$). Šiuo laikotarpiu aukštesnio anticholinerginio poveikio kategorijose moterų dalis buvo santykinai didesnė.

Analizuojant vienerių metų laikotarpį iki diagnozės nustatymo, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, ($p = 0,115$, $p > 0,05$), o vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal ACB balus išliko panašus.

Vertinant vienerių metų laikotarpį po diagnozės nustatymo, taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp lyčių, ($p = 0,334$, $p > 0,05$).

Analizuojant dviejų metų laikotarpį po diagnozės nustatymo, skirtumai tarp vyrų ir moterų taip pat nebuvo statistiškai reikšmingi, ($p = 0,227$, $p > 0,05$), o pasiskirstymas tarp lyčių išliko tolygus.

Apibendrinant galima teigti, kad vyresnių nei 70 metų NSLPV pacientų grupėje reikšmingi lyčių skirtumai nustatyti tik ankstyviausiu vertintu laikotarpiu prieš diagnozę, tuo tarpu vėlesniais laikotarpiais anticholinerginio poveikio pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų nesiskiria.

3.4 Anticholinerginio poveikio skirtumai tarp skirtingų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio stadijų

Siekiant įvertinti kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio skirtumus tarp skirtingų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio stadijų, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal ligos išplitimo laipsnį - stadiją. Tyrimo duomenyse vėžio stadijos buvo registruotos vieną kartą – vėžio diagnozės patvirtinimo metu. Ankstyvosioms stadijoms priskirtos I–II stadijos (1, 1A, 1A1, 1A2, 1A3, 2, 2A, 2B), o pažengusioms – III–IV stadijos (3, 3A, 3B, 3C, 4, 4A, 4B).

5 lentelė. Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas pagal NSLPV stadijų grupes 1 metai iki diagnozės nustatymo

ACB balas	Ankstyva n (%)	Pažengusi n (%)	p-value
0	213 (80,4%)	764 (75,9%)	$\chi^2 = 5,02$; $df = 3$; $p = 0,170$
1	21 (7,9%)	89 (8,8%)	
2	12 (4,5%)	85 (8,4%)	
≥3	19 (7,2%)	68 (6,8%)	

Analizuojant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp ankstyvos ir pažengusios NSLPV stadijos grupių vienerius metus iki diagnozės nustatymo, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (lentelė 5). Pacientai, kurių ligos stadija nebuvo nurodyta ($n = 233$), į analizę nebuvo įtraukti dėl nepakankamos informacijos jų priskyrimui stadijų grupėms.

6 lentelė. Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas pagal NSLPV stadijų grupes metai po diagnozės nustatymo.

ACB balas	Ankstyva n (%)	Pažengusi n (%)	p-value
0	136 (51,3%)	470 (46,7%)	$\chi^2 = 13,08$, df = 3, p = 0,004
1	20 (7,5%)	51 (5,1%)	
2	62 (23,4%)	202 (20,1%)	
≥3	47 (17,7%)	283 (28,1%)	

Analizuojant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp ankstyvos ir pažengusios NSLPV stadijų grupių praėjus vieneriems metams po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad skirtumai tarp grupių yra statistiškai reikšmingi. Vertinant pasiskirstymą matyti, kad didesnis anticholinerginis krūvis dažniau nustatytas pažengusių stadijų pacientams, tuo tarpu ACB = 0 dažniau nustatytas ankstyvos stadijos pacientams. Gauti rezultatai rodo, kad pažengusi ligos stadija yra susijusi su didesniu kumuliatyviu anticholinerginiu poveikiu praėjus vieneriems metams po diagnozės nustatymo (lentelė 6).

7 lentelė. Kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas pagal NSLPV stadijų grupes dveji metai po diagnozės nustatymo

ACB balas	Ankstyva n (%)	Pažengusi n (%)	p-value
0	174 (65,7%)	847 (84,2%)	$\chi^2 = 53.822$, df = 3, p < 0,001
1	28 (10,6%)	28 (2,8%)	
2	24 (9,1%)	53 (5,3%)	
≥3	39 (14,7%)	78 (7,8%)	

Analizuojant kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymą tarp ankstyvų ir pažengusių NSLPV stadijų praėjus dvejiems metams po diagnozės nustatymo, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai. Vertinant pasiskirstymą pagal ACB balų kategorijas, matyti, kad pažengusių stadijų pacientams dažniau nustatytas mažesnis anticholinerginis poveikis, palyginti su ankstyvų stadijų pacientais. Tuo tarpu didesnio anticholinerginio poveikio kategorijose didesnė dalis nustatyta ankstyvų stadijų pacientams, lyginant su pažengusių stadijų pacientais (lentelė 7).

Apibendrinant galima teigti, kad praėjus dvejiems metams po diagnozės nustatymo kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymas tarp ankstyvų ir pažengusių stadijų pacientų reikšmingai skiriasi, o pažengusių stadijų pacientams būdingas mažesnis anticholinerginis krūvis, kuris galimai susijęs su didesniu šios grupės pacientų mirtingumu ir iškritimu iš stebėjimo.

3.5 Anticholinerginių vaistų vartojimas ir kiti faktoriai iki vėžio diagnozės

Siekiant įvertinti anticholinerginių vaistų vartojimo sąsajas iki NSLPV diagnozės nustatymo, buvo apskaičiuoti nepakoreguoti šansų santykiai (OR) tarp vėžio ir hipertenzijos diagnozių (lentelė 8). Palyginamąja grupe buvo pasirinkti pacientai, kurių vartojami vaistai turėjo 0 ACB krūvį vaistų nevartojantys pacientai į analizę neįtraukti.

8 lentelė. Šansai susirgti vėžiu lyginant su hipertenzijas tarp asmenų vartojančių vaistus turinčius skirtingą anticholinerginį krūvį

Laikotarpis	ACB krūvis	Vėžys	Hipertenzija	OR
2 metai iki diagnozės	0	93	234	Ref
	1	102	128	0,50 (0.35-0.71)
	2	50	83	0,66 (0.44-0.98)
	≥3	57	129	0,90 (0.61-1.33)
1 metai iki diagnozės	0	147	267	Ref
	1	139	167	1,00 (0.74-1.35)
	2	119	137	0,96 (0.69-1.32)
	≥3	109	184	1,41 (1.02-1.94)

Du metai iki diagnozės vaistų, kurių bendras suminis balas buvo 1 arba 2, vartojimas siejamas su mažesniais šansais susirgti NNSLPV vėžiu, o vaistų, kurių bendras balas 3 ir daugiau vartojimas nebuvo reikšmingas. Vertinant laikotarpį vieneri metai iki diagnozės nustatymo nustatyta, kad pacientai, kurių vartojamų vaistų ACB balas buvo ≥3, turėjo 40% daugiau šansų susirgti plaučių vėžiu, nei hipertenzija. Šie rezultatai gali iš dalies rodyti, kad vaistų, turinčių didesnę anticholinerginę suminę poveikį vartojimas galėtų būti prognostiniu veiksniu ir informuoti apie diagnostikos ir prevencijos poreikį (lentelė 8).

9 lentelė. Anticholinerginio krūvio pasiskirstymas 46–70 metų NSLPV pacientų grupėje iki diagnozės nustatymo

46-70 amžiaus grupė				
Laikotarpis	ACB krūvis	Vėžys	Hipertenzija	OR
2 metai iki diagnozės	0	37	110	Ref
	1	56	59	0,35 (0,21-0,60)
	2	19	33	0,58 (0,30-1,15)
	≥3	30	68	0,76 (0,43-1,35)
1 metai iki diagnozės	0	66	131	Ref
	1	70	85	0,61 (0,40-0,94)
	2	56	54	0,49 (0,30-0,78)
	≥3	65	90	0,70 (0,45-1,08)

Analizuojant 46–70 metų amžiaus pacientų grupę nustatyta, kad dveji metai iki diagnozės statistiškai reikšmingai mažesni šansai nustatyti tik ACB 1 grupėje, tuo tarpu ACB 2 ir ACB ≥3 grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Vertinant vienerių metų laikotarpį iki diagnozės nustatyta, kad ACB 1 ir 2 grupėse šansai buvo statistiškai reikšmingai mažesni, o ACB ≥3 grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (lentelė 9).

10 lentelė. Anticholinerginio krūvio pasiskirstymas vyresnių nei 70 metų pacientų grupėje iki diagnozės nustatymo

>70 amžiaus grupė				
Laikotarpis	ACB krūvis	Vėžys	Hipertenzija	OR
2 metai iki diagnozės	0	56	122	Ref
	1	45	67	0,68 (0,42 – 1,12)

10 lentelė. Anticholinerginio krūvio pasiskirstymas vyresnių nei 70 metų pacientų grupėje iki diagnozės nustatymo (tęsinys).

>70 amžiaus grupė				
Laikotarpis	ACB krūvis	Vėžys	Hipertenzija	OR
2 metai iki diagnozės	2	31	50	0,74 (0,43-1,28)
	≥3	27	59	1,00 (0,58-1,75)
1 metai iki diagnozės	0	76	131	Ref
	1	68	77	0,66 (0,43-1,01)
	2	63	82	0,76 (0,49-1,16)
	≥3	44	93	1,23 (0,78-1,94)

Vertinant vyresnių nei 70 metų pacientų grupę skirtumų tarp suminio vartojamų anticholinerginių vaistų balų ir diagnozės nenustatyta, vyresnio amžiaus pacientams anticholinerginių vaistų vartojimas diagnozės šansų nekeitė (lentelė 10).

3.6 Anticholinerginių vaistų vartojimas ir kiti faktoriai po vėžio diagnozės

Vertinant pacientų išgyvenamumą po NSLPV diagnozės nustatymo nustatyta, kad trumpiausias išgyvenamumas buvo susijęs su aukštesne ligos stadija diagnozės metu. Didžiausia dalis pacientų, mirusių pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo, buvo IV stadijos pacientai (76 %), o tarp ilgiau nei dvejus metus išgyvenusių pacientų dominavo I stadijos pacientai (86 %) (lentelė 11).

11 lentelė. Pacientų išgyvenamumo sąsajos su ligos stadija, anticholinerginiu krūviu ir amžiumi po NSLPV diagnozės nustatymo.

		Mirė 1 metais			Mirė 2 metais			Išgyveno ilgiau nei 2 metus		
		N	%	Vidutinis dienų skaičius*	N	%	Vidutinis dienų skaičius*	N	%	Vidutinis dienų skaičius*
Stadija N=1504										
	1	12	6%	110	10	8%	550	147	86%	1405
	2	27	24%	161	11	13%	555	58	63%	1260
	3	162	50%	127	58	17%	554	124	34%	1271

11 lentelė. Pacientų išgyvenamumo sąsajos su ligos stadija, anticholinerginiu krūviu ir amžiumi po NSLPV diagnozės nustatymo (tęsinys).

		Mirė 1 metais			Mirė 2 metais			Išgyveno ilgiau nei 2 metus		
		N	%	Vidutinis dienų skaičius*	N	%	Vidutinis dienų skaičius*	N	%	Vidutinis dienų skaičius*
Stadija N=1504	4	504	76%	90	70	9%	504	88	14%	1192
	Nd	142	61%	106	35	15%	544	56	24%	1277
Anticholinerginių vaistų vartojimas (1 metai) N=1504	0	124	42%	108	52	17%	553	127	41%	1271
	1	52	62%	107	7	7%	509	28	31%	1345
	2	166	53%	116	37	12%	542	110	35%	1259
	3=<	237	65%	155	58	14%	499	80	21%	1273
	Nd	268	63%	43	30	7%	539	128	30%	1362
Anticholinerginių vaistų vartojimas (2 metai) N=657	0	-			39	20%	550	146	80%	1312
	1	-			27	46%	492	41	54%	1336
	2	-			36	33%	521	53	67%	1182
	3=<	-			57	45%	565	77	55%	1217
	nd	-			25	15%	470	156	85%	1352
Amžiaus grupės	18-30	0	0%	-	0	0%	-	4	100%	1408
	31-45	6	30%	30	2	10%	539	12	60%	1421
	46-70	424	52%	110	111	14%	528	281	34%	1295
	>70	417	63%	94	71	11%	532	176	27%	1189

Nd – nėra duomenų

* - vidutinis išgyventų dienų skaičius nuo diagnozės datos iki mirties (mirties duomenys pateikti metų ir mėnesių tikslumu, todėl dienų skaičius skaičiuojamas iki mėnesio pirmos dienos; jei pacientas mirė tą patį mėnesį kai buvo diagnozuotas, jo išgyventų dienų skaičius suskaičiuojamas kaip 0)

Siekiant įvertinti ryšį tarp ligos stadijos ir pacientų išgyvenamumo, buvo atlikta Spearman koreliacijos analizė. Nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio stiprumo neigiamas ryšys tarp NSLPV stadijos ir išgyventų dienų skaičiaus ($\rho = -0,538$; $p < 0,001$), rodantis, kad aukštesnė ligos stadija buvo susijusi su trumpesniu pacientų išgyvenamumu.

Taip pat nustatyta, kad didesnis anticholinerginis krūvis buvo susijęs su trumpesniu pacientų išgyvenamumu. Pacientų, kurių ACB balas buvo ≥ 3 , grupėje didesnė dalis pacientų mirė pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo, o ilgiau nei dvejus metus išgyvenusių pacientų dalis buvo mažesnė, lyginant su pacientais, kurių ACB balas buvo 0.

Siekiant įvertinti ryšį tarp kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio, vertinto pirmaisiais ir antraisiais metais po diagnozės nustatymo, ir pacientų išgyvenamumo, buvo atlikta Spearman koreliacijos analizė. Nustatytas statistiškai reikšmingas silpnas neigiamas ryšys tarp anticholinerginio krūvio ir išgyvenamumo ($\rho = -0,217$; $p < 0,001$), rodantis, kad didesnis anticholinerginis poveikis buvo susijęs su trumpesniu pacientų išgyvenamumu.

Analizuojant amžiaus grupes nustatyta, kad vyresni nei 70 metų pacientai dažniau mirė pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo, tuo tarpu jaunesni pacientai dažniau išgyveno ilgiau nei dvejus metus.

Vertinant dažniausiai vartotų anticholinerginį poveikį turinčių vaistų pasiskirstymą nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu sergančių pacientų grupėje pirmaisiais ir antraisiais metais po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad dažniausiai buvo vartojami šeši pagrindiniai vaistai: tramadolio hidrochloridas (N02AX02), kvetiapienas (N05AH04), mirtazapinas (N06AX11), amatriptilinas (N06AA09), tiotropis (R03BB04) ir klemastinas (R06AA04). Iš jų dažniausiai nustatytas tramadolio hidrochlorido vartojimas. Šie rezultatai rodo, kad didžiausią anticholinerginio krūvio dalį sudarė analgetikai, psichotropiniai bei kvėpavimo ir alerginių ligų gydymui skirti vaistai. (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69)

Vertinant dažniausiai vartotų anticholinerginį poveikį turinčių vaistų pasiskirstymą hipertenzija sergančių pacientų grupėje pirmaisiais ir antraisiais metais po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad dažniausiai buvo vartojami šie šeši vaistai: kvetiapienas (N05AH04), etorikoksibas (M01AH05), mirtazapinas (N06AX11), tramadolio hidrochloridas (N02AX02), Escitalopramas (N06AB10) ir sertralinas (N06AB06). Iš jų dažniausiai nustatytas kvetiapino vartojimas. Šie rezultatai rodo, kad

hipertenzijos pacientų grupėje anticholinerginių krūvių daugiausia lėmė psichotropiniai, nesteroidiniai priešuždegiminiai bei centrinę nervų sistemą veikiantys vaistai. (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69)

Diskusija

Šiame tyrime buvo analizuojami vėžiu sergančių pacientų prieš ir po diagnozės vartojamų vaistų suminiai anticholinerginiai krūviai bei jų sąsajos su lytimi, amžiumi, ligos stadija ir pacientų išgyvenamumu.

Gauti rezultatai parodė, kad nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergantiems pacientams dažniau buvo nustatomi didesni kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio balai, palyginti su hipertenzija sergančių pacientų grupe, o statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių nustatyti visais vertintais laikotarpiais. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad jau vieneri metai iki diagnozės nustatymo NSLPV pacientų grupėje buvo dažniau nustatomas didesnis anticholinerginis krūvis, todėl galima daryti prielaidą, kad didelio ACB balo vaistų vartojimas gali būti susijęs su nesmulkiaštelinio plaučių vėžio diagnoze. Laikotarpiu po diagnozės nustatymo, didesni ACB balai taip pat dominavo vėžio pacientų grupėje, ypač pirmaisiais metais po diagnozės, kas galėtų būti susiję su intensyvesniu simptominiu gydymu, didesniu gretutinių ligų skaičiumi ar sudėtingesne klinikine būkle.

Vertinant anticholinerginio poveikio skirtumus pagal lytį ir amžiaus grupes nustatyta, kad moterims dažniau buvo nustatomi didesni ACB balai, tačiau daugumoje vertintų laikotarpių statistiškai reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta. Analizuojant skirtingas amžiaus grupes reikšmingų skirtumų daugumoje laikotarpių taip pat nenustatyta, todėl galima teigti, kad amžius ir lytis neturėjo reikšmingos įtakos kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pasiskirstymui. Šio tyrimo rezultatai iš dalies sutampa su Kathryn Richardson ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, kuriame nustatyta, kad anticholinerginių vaistų vartojimo ir demencijos rizikos ryšys skyrėsi tarp lyčių – vyrams nustatyta didesnė demencijos rizika nei moterims, didėjant anticholinerginių vaistų ekspozicijai. Tyrimo autoriai taip pat pabrėžė, kad ryšys buvo priklausomas nuo kumuliatyvinės vaistų dozės. Skirtingai nei Richardson ir bendraautorių tyrime, mūsų tyrime nebuvo vertinama demencijos rizika ar klinikinės baigtys, todėl tiesiogiai palyginti rizikos dydžių negalima. Vis dėlto abiejų tyrimų rezultatai rodo, kad anticholinerginio poveikio pasiskirstymas ir galimas jo poveikis gali skirtis tarp vyrų ir moterų. Įdomu tai, kad nors mūsų tyrime moterys dažniau pasižymėjo didesniu anticholinerginiu krūviu, Richardson ir bendraautorių tyrime didesnė su anticholinerginių vaistų vartojimu susijusi demencijos rizika nustatyta vyrams. Tai gali rodyti, kad vien anticholinerginis krūvis

nebūtinai tiesiogiai atspindi klinikinių pasekmių riziką, o lyčių skirtumams įtakos gali turėti biologiniai, farmakokinetiniai ar gretutinių ligų veiksniai. (70)

Šiame tyrime rezultatai parodė, kad pažengusių stadijų pacientams dažniau buvo nustatomi didesni anticholinerginiai krūviai, tuo tarpu ankstyvų dažniau pastebėta priešinga tendencija – anticholinerginio poveikio nebuvimas. Tyrimo rezultatai gali būti susiję su sudėtingesne pažengusių stadijų pacientų klinicine būkle, intensyvesniu simptominiu gydymu bei dažnesniu papildomų vaistų vartojimu. Vis dėlto vėlesniu laikotarpiu ši tendencija kito, galimai dėl didesnio pažengusių stadijų pacientų mirtingumo ir iškritimo iš stebėjimo.

Tyrimo rezultatai taip pat atskleidė, kad trumpesnis NSLPV pacientų išgyvenamumas buvo susijęs ne tik su didesniu anticholinerginiu krūviu, bet ir su aukštesne ligos stadija diagnozės metu. Tai leidžia manyti, kad ligos išplitimas turėjo didelę įtaką pacientų prognozei nei vien anticholinerginis poveikis. Vis dėlto pacientams, kurių ACB balas buvo ≥ 3 , dažniau nustatyta mirtis pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo, o ilgiau nei dvejus metus išgyvenusių pacientų dalis buvo mažesnė. Šie rezultatai gali būti susiję su didesniu gretutinių ligų skaičiumi, sudėtingesne klinicine būkle bei intensyvesniu simptominiu gydymu pacientams, vartojantiems daugiau anticholinerginį poveikį turinčių vaistų. Taip pat nustatyta, kad vyresnis amžius buvo susijęs su trumpesniu išgyvenamumu, nes vyresni nei 70 metų pacientai dažniau mirė pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo.

Privalumai ir trūkumai

Šio tyrimo privalumas – didelė tiriamųjų imtis ir nacionalinių Valstybės duomenų agentūros duomenų naudojimas, leidęs įvertinti anticholinerginio poveikio pasiskirstymą realioje klinikinėje praktikoje. Tyrime anticholinerginis krūvis buvo analizuojamas keliais laikotarpiais prieš ir po diagnozės nustatymo, todėl buvo galima įvertinti jo pokyčius laike bei sąsajas su pacientų amžiumi, lytimi, ligos stadija ir išgyvenamumu. Taip pat tyrime naudota tarptautiniu mastu pripažinta ACB skalė, plačiai taikoma kumuliatyviniam anticholinerginiam poveikiui vertinti.

Tyrimas turi ir tam tikrų ribotumų. Dėl retrospektyvinio tyrimo dizaino negalima nustatyti priežastinių ryšių tarp anticholinerginio poveikio ir ligos baigčių. Taip pat šiame tyrime nevertina pagrindinės ligos - vėžio – gydymo taktika ir vėžio gydymui vartojami vaistai. Daliai pacientų trūko sociodemografinių duomenų, o jaunesnėse amžiaus grupėse tiriamųjų skaičius buvo nedidelis, todėl kai kurios analizės buvo ribotos. Be to, vertinti registruoti vaistų paskyrimai, tačiau nebuvo galimybės

įvertinti faktinio vaistų vartojimo, nereceptinių vaistų vartojimo ar pacientų laikymosi gydymo rekomendacijų.

IŠVADOS

1. Įvertinus kumuliatyvinio anticholinerginio poveikio pokytį prieš ir po diagnozės nustatymo, nustatyta, kad diagnozės nustatymas buvo susijęs su didesniu anticholinerginių vaistų vartojimu ir didesnių ACB balų dažnesniu pasireiškimu. Ryškiausias anticholinerginio krūvio padidėjimas nustatytas pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo.
2. Vertinant anticholinerginio poveikio skirtumus pagal lytį ir amžiaus grupes NSLPV pacientų grupėje, nustatyta, kad moterims buvo dažniau nustatomi didesni ACB balai, tačiau daugumoje vertintų laikotarpių statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Daugumoje vertintų laikotarpių reikšmingų anticholinerginio poveikio skirtumų pagal amžiaus grupes nenustatyta.
3. Rezultatai parodė, kad anticholinerginio poveikio pasiskirstymas buvo susijęs su NSLPV stadija – pažengusių stadijų pacientams dažniau buvo nustatytas didesnis anticholinerginis krūvis, tuo tarpu ankstyvų stadijų pacientams dažniau nustatytas vaistų be anticholinerginio poveikio vartojimas (ACB = 0). Vėlesniu laikotarpiu ši tendencija kito, galimai dėl didesnio pažengusių stadijų pacientų mirtingumo ir iškritimo iš stebėjimo.
4. Nustatyta, kad didesnis anticholinerginis krūvis buvo susijęs su trumpesniu NSLPV pacientų išgyvenamumu ir didesniu mirtingumu, o pacientai, kurių ACB balas buvo ≥ 3 , dažniau mirė pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Miller CA. Anticholinergics: the good and the bad. *Geriatr Nurs*. 2002 Sep-Oct;23(5):286-7. doi: 10.1067/mgn.2002.128791. PMID: 12386610.
2. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32310353.
3. Vanegas-Aroyave N, Caroff SN, Citrome L, Crasta J, McIntyre RS, Meyer JM, Patel A, Smith JM, Farahmand K, Manahan R, Lundt L, Cicero SA. An Evidence-Based Update on Anticholinergic Use for Drug-Induced Movement Disorders. *CNS Drugs*. 2024 Apr;38(4):239-254. doi: 10.1007/s40263-024-01078-z. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502289; PMCID: PMC10980662.
4. Lavrador M, Castel-Branco MM, Cabral AC, Veríssimo MT, Figueiredo IV, Fernandez-Llimos F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacol Res*. 2021 Jan;163:105306. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105306. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248197.
5. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 10;168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106. PMID: 18332297.
6. Samantha L Montandon, Pritti Aggarwal, Harnish P Patel, Frailty, multimorbidity and polypharmacy, *Medicine*, Volume 53, Issue 3, 2025, Pages 154-160, ISSN 1357-3039, <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2024.12.004>.
7. Svensson, M., Elmståhl, S., Sanmartin Berglund, J. et al. Association of systemic anticholinergic medication use and accelerated decrease in lung function in older adults. *Sci Rep* 14, 4362 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54879-z>
8. Feinberg, M. The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients. *Drugs & Aging* 3, 335–348 (1993). <https://doi.org/10.2165/00002512-199303040-00004>
9. Al-Azayzih A, Jarab AS, Bani-Ahmad E, Smadi S, Kharaba Z, Al-Kubaisi KA. Anticholinergic burden risk and prevalence of medications carrying anticholinergic properties in elderly cancer patients in Jordan. *Saudi Pharm J*. 2023 Sep;31(9):101710. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101710. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37559866; PMCID: PMC10406854.
10. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1097-102. doi: 10.1002/cncr.25553. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960499.

11. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res.* 2023 Nov 1;21(11):1142-1147. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0411. PMID: 37409952; PMCID: PMC10618731.
12. International Agency For Research On Cancer. CANCER TODAY. Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022 [Internetas]. Prieiga per internetą: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=0&populations=440
13. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):605-44. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001. PMID: 22054876; PMCID: PMC3864624.
14. World Health Organization. Lung cancer [Internetas]. Geneva: WHO; 26 June 2023 [Cituoata spalio 14, 2025]. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
15. Proctor RN. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin Lung Cancer.* 2004 May;5(6):371-6. doi: 10.3816/CLC.2004.n.016. PMID: 15217537.
16. Rina A, Maffeo D, Minnai F, Esposito M, Palmieri M, Serio VB, Rosati D, Mari F, Frullanti E, Colombo F. The Genetic Analysis and Clinical Therapy in Lung Cancer: Current Advances and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2024 Aug 19;16(16):2882. doi: 10.3390/cancers16162882. PMID: 39199653; PMCID: PMC11352260.
17. Xue Y, Wang L, Zhang Y, Zhao Y, Liu Y. Air pollution: A culprit of lung cancer. *J Hazard Mater.* 2022 Jul 15;434:128937. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.128937. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35452993.
18. Edvardas Danila, Saulius Cicėnas, Arvydas Laurinavičius. PLAUCIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS (metodinės rekomendacijos). *Vaistų žinios*; 2023. (Trečiasis papildytas leidimas).
19. Tesfaw LM, Dessie ZG, Mekonnen Fenta H. Lung cancer mortality and associated predictors: systematic review using 32 scientific research findings. *Front Oncol.* 2023 Dec 14;13:1308897. doi: 10.3389/fonc.2023.1308897. PMID: 38156114; PMCID: PMC10754488.
20. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jan 14;7(1):3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0. PMID: 33446664; PMCID: PMC8177722.

21. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07. PMID: 27413711; PMCID: PMC4931124.
22. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.
23. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):1-24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001. PMID: 32008623.
24. Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiol.* 2024 Dec;93:102693. doi: 10.1016/j.canep.2024.102693. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39536404.
25. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014 Mar;46(3 Suppl 1):S7-15. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.029. PMID: 24512933; PMCID: PMC4544764.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
27. World Health Organization. Ageing and health [Internetas]. Geneva: WHO; 1 Oct 2025 [cituota Lapkričio 12, 2025]. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
28. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1. PMID: 26667336.
29. Blechter, B., Wong, J.Y.Y., Chien, L.H. et al. Age at lung cancer diagnosis in females versus males who never smoke by race and ethnicity. *Br J Cancer* **130**, 1286–1294 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02592-z>
30. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, Detterbeck FC, Kim AW. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol.* 2016 Jul;11(7):1121-31. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.023. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27103511.

31. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52. doi: 10.5114/wo.2021.103829. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33911981; PMCID: PMC8063897.
32. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949.
33. May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 8;15(12):3111. doi: 10.3390/cancers15123111. PMID: 37370722; PMCID: PMC10296433.
34. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2017 Feb;13(2):535-542. doi: 10.3892/ol.2016.5518. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28356926; PMCID: PMC5351216.
35. Bhattarai A, Shah S, Abu Serhan H, Sah R, Sah S. Genomic profiling for non-small cell lung cancer: Clinical relevance in staging and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 24;102(47):e36003. doi: 10.1097/MD.00000000000036003. PMID: 38013359; PMCID: PMC10681555.
36. Fujii K, Ueki M, Morishita M, Ikushima H, Isago H, Watanabe K, Oda K, Kage H. Clinical utility of comprehensive genomic profiling in non-small cell lung cancer: An analysis of a nation-wide database. *Lung Cancer*. 2025 Feb;200:108099. doi: 10.1016/j.lungcan.2025.108099. Epub 2025 Jan 18. PMID: 39842065
37. DOLL R, HILL AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739-48. doi: 10.1136/bmj.2.4682.739. PMID: 14772469; PMCID: PMC2038856.
38. WYNDER EL, GRAHAM EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 1950 May 27;143(4):329-36. doi: 10.1001/jama.1950.02910390001001. PMID: 15415260.
39. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res*. 2010 Sep;12(9):876-87. doi: 10.1093/ntr/ntq125. Epub 2010 Aug 11. PMID: 20702814.
40. World Health Organization. Tobacco [Internetas]. Geneva: WHO; 25 June 2025 [cituota Lapkričio 12, 2025]. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

41. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742. PMID: 18834313; PMCID: PMC2946180.
42. Malya V, Paudel KR, De Rubis G, Hansbro NG, Hansbro PM, Dua K. Cigarette smoking induces lung cancer tumorigenesis via upregulation of the WNT/ β -catenin signaling pathway. *Life Sci*. 2023 Aug 1;326:121787. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121787. Epub 2023 May 19. PMID: 37209867.
43. Berg CD, Schiller JH, Boffetta P, Cai J, Connolly C, Kerpel-Fronius A, Kitts AB, Lam DCL, Mohan A, Myers R, Suri T, Tammemagi MC, Yang D, Lam S; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Early Detection and Screening Committee. Air Pollution and Lung Cancer: A Review by International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee. *J Thorac Oncol*. 2023 Oct;18(10):1277-1289. doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.024. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37277094.
44. Hajdu SI. Much overlooked causes of lung cancer. *Ann Clin Lab Sci*. 2011 Fall;41(1):97-101. PMID: 21325264.
45. Ruegg TA. Historical Perspectives of the Causation of Lung Cancer: Nursing as a Bystander. *Glob Qual Nurs Res*. 2015 May 14;2:2333393615585972. doi: 10.1177/2333393615585972. PMID: 28462309; PMCID: PMC5342645.
46. Wang M, Kim RY, Kohonen-Corish MRJ, Chen H, Donovan C, Oliver BG. Particulate matter air pollution as a cause of lung cancer: epidemiological and experimental evidence. *Br J Cancer*. 2025 Jun;132(11):986-996. doi: 10.1038/s41416-025-02999-2. Epub 2025 Apr 4. PMID: 40185876; PMCID: PMC12119916.
47. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 26;26(5):2049. doi: 10.3390/ijms26052049. PMID: 40076671; PMCID: PMC11900952.
48. Guo Q, Liu L, Chen Z, Fan Y, Zhou Y, Yuan Z, Zhang W. Current treatments for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Aug 11;12:945102. doi: 10.3389/fonc.2022.945102. PMID: 36033435; PMCID: PMC9403713.
49. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, López-Castro R, Cuadrado Albite E, Guirado M, Gómez González L, Massutí B, Ortega Granados AL, Blasco A, Cobo M, Garcia-Campelo R, Bosch J, Trigo J, Juan Ó, Aguado de la

- Rosa C, Dómine M, Sala M, Oramas J, Casal-Rubio J, Cerezo S. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001021. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001021. PMID: 33214227; PMCID: PMC7678343
50. National Cancer Institute. *Side Effects of Cancer Treatment* [Internetas]. Bethesda (MD): NCI; [cituota Lapkričio 12, 2025]. Prieiga per internetą: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>
 51. Hochman MJ, Kamal AH, Wolf SP, Samsa GP, Currow DC, Abernethy AP, LeBlanc TW. Anticholinergic Drug Burden in Noncancer Versus Cancer Patients Near the End of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Nov;52(5):737-743.e3. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.03.020. Epub 2016 Sep 20. Erratum in: *J Pain Symptom Manage*. 2019 May;57(5):e9-e10. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.02.021. PMID: 27663186; PMCID: PMC5472041.
 52. Durán CE, Azerman M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1485-96. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23529548.
 53. Glaser DA. Oral medications. *Dermatol Clin*. 2014 Oct;32(4):527-32. doi: 10.1016/j.det.2014.06.002. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25152346.
 54. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019 Dec 6;13:1309. doi: 10.3389/fnins.2019.01309. PMID: 31866817; PMCID: PMC6908498.
 55. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;59(2):143-51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x. PMID: 15676035; PMCID: PMC1884748.
 56. Collamati, A., Martone, A.M., Poscia, A. et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res* 28, 25–35 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0359-7>
 57. Varghese D, Ishida C, Patel P, et al. Polypharmacy. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>
 58. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, Ng DB. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database

- analyses. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Mar-Apr;87:103885. doi: 10.1016/j.archger.2019.05.010. Epub 2019 May 13. PMID: 31155228.
59. Valstybės duomenų agentūra. Gyventojų skaičius ir sudėtis [Internetas]. Vilnius: Valstybės duomenų agentūra; 2022 [cituota lapkričio 12, 2025]. Prieiga per internetą:
<https://osp.stat.gov.lt/lietuvos-gyventojai-2022/salies-gyventojai/gyventoju-skaicius-ir-sudetis>
60. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, Ng DB. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Mar-Apr;87:103885. doi: 10.1016/j.archger.2019.05.010. Epub 2019 May 13. PMID: 31155228.
61. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/163?lang=en>
62. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/22766>
63. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/18343>
64. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/34890>
65. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/29260?lang=en>
66. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/32956>
67. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/26100?lang=en>

68. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/28110?lang=en>
69. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vaisto informacija [internetas]. Vilnius: VVKT; [žiūrėta 2026 m. balandžio 27 d.].
<https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/28271?lang=en>
70. Richardson K, Loke Y, Steel N, Edwards D, Panicker JN, Irving S, Mattishent K, Fox C, Robinson L, Petersen I. Gender differences in anticholinergic overactive bladder medication use and the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2025 Jan 9;20(Suppl 8):e094590. doi: 10.1002/alz.094590. PMID: PMC11712707.