

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



**HODNOCENÍ POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH LÉČIV A
LÉKOVÝCH POSTUPŮ VE STÁŘÍ (III.)**

**EVALUATION OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUGS
AND DRUG PROCEDURES IN OLDER AGE (III.)**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

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

Hradec Králové 2017

Veronika Pohořalá

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

V dne

Podpis autora

Ráda bych poděkovala své školitelce PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za věnovaný čas a cenné rady, bez nichž bych tuto práci nemohla dokončit. Také chci poděkovat své rodině a přátelům, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

Název práce: Hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (III.)

Autor: Veronika Pohořalá

Katedra: Katedra sociální a klinické farmacie

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Katedra sociální a klinické farmacie

Abstrakt:

ÚVOD: V celosvětovém měřítku se neustále zvyšuje procentuální zastoupení seniorů v populaci a Evropa není výjimkou. Geriatřičtí pacienti tvoří velmi specifickou skupinu nemocných, u kterých je z mnoha důvodů zvýšeno riziko různých polékových reakcí. Explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů (PIMs) ve stáří patří mezi nástroje hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří, které jsou v posledních desetiletích vyvíjeny s cílem zkvalitnit geriatrickou farmakoterapii a minimalizovat množství a závažnost polékových reakcí. Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit registrovanost a OTC dostupnost léčiv ze seznamu PIMs vytvořeného pro potřeby iniciativy EU COST Action IS1402 (2015-2018) pro 5 sledovaných zemí (Českou republiku, Estonsko, Chorvatsko, Polsko a Slovensko).

METODIKA: Z podkladů z diplomové práce Mgr. S. Grešákové byl vytvořen seznam celkem 487 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří a následně záznamová tabulka, kde byla jednotlivá PIMs uvedena spolu s dalšími specifickými charakteristikami, které byly posléze doplňovány výzkumnými týmy ze sledovaných zemí v období od prosince 2016 do dubna 2017. V konkrétní zemi byla vždy sledována registrovanost, nejčastěji používané obchodní názvy PIMs, registrované síly léčivých přípravků a jejich lékové formy, dále zda jsou PIMs registrována i ve fixní kombinaci s jinou účinnou látkou a nakonec zda jsou tyto léčivé přípravky vázané na lékařský předpis a/nebo dostupné jako OTC. Z takto vyplněných tabulek byly sestaveny zdrojové tabulky pro analýzy a konečné výsledky zaznamenány do přehledných grafů a tabulek.

VÝSLEDKY: V Polsku bylo registrováno nejvíce PIMs z celkového seznamu – 59 %, na Slovensku 50 %, v České republice 45 %, v Chorvatsku 39 % a nejmenší registrovanost byla zaznamenána v Estonsku – 39 %. Mezi registrovanými PIMs byla ve všech sledovaných zemích nejvíce zastoupena léčiva ovlivňující nervovou

soustavu (ATC skupina N) a registrovanost se pohybovala kolem 20 % (od 22 % v Polsku po 17 % v Chorvatsku). Přesně 29 % PIMs nebylo registrováno v žádné zemi, v 1 zemi účastníci se hodnocení bylo registrováno 15 % PIMs a ve všech 22 %. Jednoznačně nejrozšířenější lékovou formou byla pevná léková forma pro perorální podání a její průměrné zastoupení dosahovalo 89 % (od 93 % v Chorvatsku po 86 % na Slovensku). Celkem ve 3 sledovaných zemích (ČR – 81 %, Estonsko – 83 %, Chorvatsko – 86 %) bylo více než 80 % PIMs vázáno pouze na lékařský předpis, v Polsku a na Slovensku je takto dostupných 60 resp. 64 % PIMs. Pouze jako OTC bylo průměrně dostupných cca 6 % PIMs (od 4 % v ČR a na Slovensku po 8 % v Polsku).

ZÁVĚR: Rozdíly mezi hodnocenými státy střední a východní Evropy byly zjištěny zejména v kvantitě registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs. Signifikantně více PIMs bylo registrováno v České republice, Polsku a na Slovensku. V ostatních sledovaných parametrech nebyly v jednotlivých zemích nalezeny významné odlišnosti, naopak bylo možné pozorovat podobné trendy. Výsledky této diplomové práce jsou pilotními výstupy evropské iniciativy EU COST Action IS1402 a budou využity k zahájení a následnému hodnocení multicentrické studie, která bude sledovat míru a kvalitu preskripce PIMs u geriatrické populace ve vybraných oblastech zdravotní péče.

Klíčová slova: racionální geriatrická farmakoterapie, senioři, prevalence, kvalita lékové preskripce, potenciálně nevhodná léčiva a lékové postupy

Title: Evaluation of potentially inappropriate drugs and drug procedures in older age (III.)

Author: Veronika Pohořalá

Department: Department of Social and Clinical Pharmacy

Supervisor: Daniela Fialová, PharmD., Ph.D., Department of Social and Clinical Pharmacy

Abstract: INTRODUCTION: The percentage of seniors in the population is increasing worldwide and Europe is not an exception in this case. Geriatric patients create a very specific group of patients in which the risk of drug-related problems is increased due to many reasons. Explicit criteria of potentially inappropriate medications/drug procedures (PIMs) in the aged belong to instruments helping with the evaluation of the quality of drug prescribing to older patients and have been developed in the past decades with the aim to increase the quality of geriatric pharmacotherapy and to minimize the quantity and severity of adverse drug reactions. The aim of this thesis is to evaluate the registration rates and OTC availability of pharmaceuticals from the PIMs list created for the purposes of EU COST Action IS1402 initiative (2015-2018) in 5 countries - Czech Republic, Estonia, Croatia, Poland and Slovakia.

METHODOLOGY: Based on the thesis by S. Grešáková, MS, a list of 487 potentially inappropriate medicines/drug procedures in the aged has been created and subsequently also the record table stating the individual PIMs and other requested characteristics that was later filled by research teams of participating countries in the period from December 2016 to April 2017. In each country the following attributes were monitored: registration of the PIMs, the most frequently used brand names, the registered strengths of the drugs and their pharmaceutical forms, the registered fixed combination with another active substance and lastly whether these medicinal products are prescription-only or are available as OTC (or both). From these tables data have been analyzed and final results were expressed in well-arranged graphs and tables in this thesis.

RESULTS: In Poland, the majority of PIMs from the total list have been registered – 59 %, in Slovakia 50 %, Czech Republic 45 %, Croatia 39 % and the lowest registration rates were found in Estonia – 39 %. Among the registered PIMs, the most represented group were drugs influencing the nervous system (ATC Group N) for which registration rates ranged in total around 20 % (from 22 % in Poland

to 17 % in Croatia). 29 % of PIMs were not registered in any country, 15 % of PIMs were registered in 1 participating country and 22 % in all of the countries. The most frequently registered drug forms were peroral drug forms and their proportion among registered PIMs reached 89 % (from 93 % in Croatia to 86 % in Slovakia). In 3 of the evaluated countries (Czech Republic - 81 %, Estonia - 83 %, Croatia - 86 %) more than 80 % of PIMs were available as prescription only, in Poland and Slovakia these were 60 % and 64 % PIMs respectively. Only about 6 % of PIMs on average were available as an OTC drugs (from 4 % in the Czech Republic and Slovakia to 8 % in Poland).

CONCLUSION: The differences among the evaluated countries of Central and Eastern Europe were found mainly in the number of registered PIMs and the quantity of active substances from the PIMs list. Significantly more PIMs were registered in the Czech Republic, Poland and Slovakia. In the other characteristics, significant differences were not found across the countries, oppositely similar trends could be observed. The results of this thesis are pilot outputs gathered for the European initiative EU COST Action IS1402 and will be used in following multicentric studies evaluating the quantity and quality of PIMs prescribed among the geriatric populations of several EU countries in the selected healthcare areas.

Keywords: racional geriatric pharmacotherapy, seniors, prevalence, quality of drug prescribing, potentially inappropriate medications

Obsah

Seznam použitých zkratk	3
1 Úvod	5
2 Cíle práce	10
3 Teoretická část	11
3.1 Specifika geriatrické farmakoterapie	11
3.2 Nástroje pro hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří – implicitní a explicitní kritéria	14
3.2.1 Implicitní kritéria hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří	15
3.2.2 Explicitní kritéria hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří	16
3.3 Prevalence preskripce PIMs	18
3.3.1 Česká republika	19
3.3.2 Estonsko	20
3.3.3 Chorvatsko	20
3.3.4 Polsko	22
3.3.5 Slovensko	22
4 Praktická část	23
4.1 Metodika práce	23
4.2 Výsledky	30

4.2.1	Registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích projektu EU COST Action IS1402 . . .	30
4.2.1.1	Celková registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích	30
4.2.1.2	Registrovanost účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle ATC skupin	31
4.2.1.3	Registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány	33
4.2.1.4	Registrovanost účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle lékových forem	35
4.2.2	Dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis a ve volném prodeji jako OTC	36
4.2.3	Dávkovací schémata	38
5	Diskuze	43
6	Závěr	49
	Seznam použité literatury	50
	Seznam grafů	63
	Seznam tabulek	64
	Dodatečné tabulky	65

Seznam použitých zkratek

ACEi	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ADE	nežádoucí léková událost (z angl. Adverse Drug Event)
AdHOC	Stárnutí v domácí péči (z angl. AgeD in HHome Care), evropský projekt
ADR	nežádoucí účinek léku (z angl. Adverse Drug Reaction)
angl.	angličtina
ATC	Anatomicko-Terapeuticko-Chemická klasifikace léčiv
BPSD	behaviorální a psychologické příznaky demence (z angl. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)
CNS	centrální nervová soustava
ČR	Česká republika
DDI	interakce lék-lék (z angl. Drug-Drug Interactions)
EU	Evropská unie
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (z angl. Food and Drug Administration)
GIT	gastrointestinální trakt
HALMED	chorvatská národní léková agentura (z chor. Hrvatska Agencija za Lijekove i Medicinske proizvode)
HLY	zdravé roky života (z angl. Healthy Life Years)
IP	chybná léková preskripce (z angl. Inappropriate prescribing)
LF	léková forma
LP	léčivý přípravek
MAI	index vhodnosti léčiv (z angl. Medication Appropriateness Index)
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika (z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)
NÚ	nežádoucí účinek
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (z angl. Organisation for Economic Cooperation and Development)
OTC	volně prodejné léčivé přípravky (z angl. Over The Counter)
p.o.	perorální (z lat. per os)
PIM(s)	potenciálně nevhodné léčivo/a (z angl. Potentially Inappropriate Medication/s)
PIP	potenciálně nevhodná preskripce (z angl. Potentially Inappropriate Prescription)
Rx	léčivo vázané na lékařský předpis

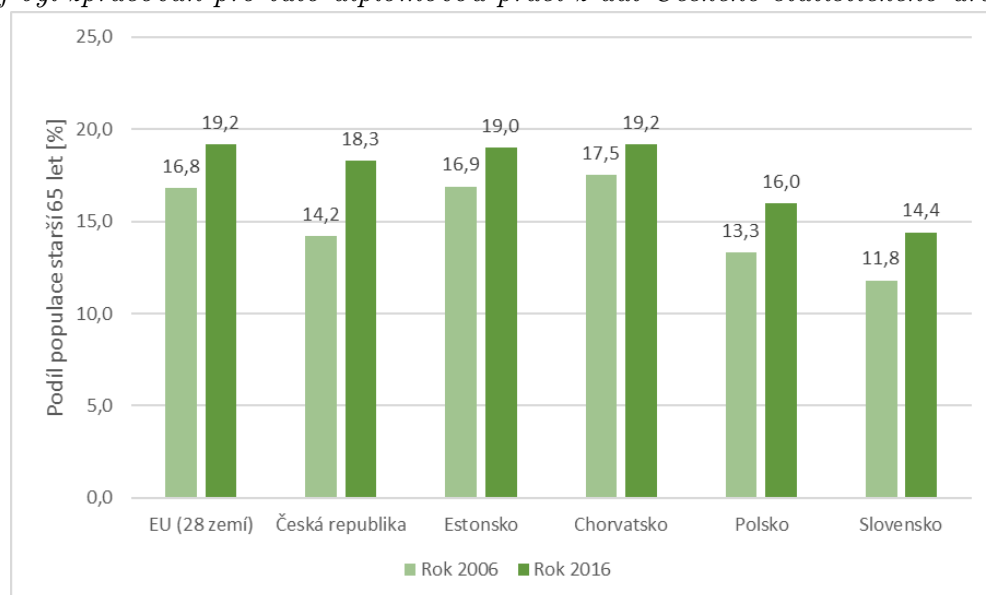
SAM	estonská národní léková agentura (z angl. The State Agency of Medicines)
SPC	souhrn údajů o přípravku (z angl. The Summary of Product Characteristics)
START	z angl. Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP	z angl. Screening Tool for Older Persons potentially inappropriate Prescriptions
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	slovenská národní léková agentura (ze slov. Štátní ústav pre kontrolu liečiv)
URPLWMiPB	polská národní léková agentura (z pol. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)
USA	Spojené státy americké (z angl. United States of America)
WHO	Světová zdravotnická organizace (z angl. World Health Organization)

1. Úvod

Stárnutí je neodvratný a neovlivnitelný proces, kterému je v posledních letech věnována stále větší pozornost. S celosvětovým stárnutím populace potřeba racionální a individualizované geriatrické farmakoterapie rychle nabývá na významu. Podle predikce Světové zdravotnické organizace (WHO) dojde do roku 2050 ke zdvojnásobení počtu lidí starších 60 let – tj. z 12 % celosvětové populace v roce 2015 na 22 % v roce 2050 [94]. Data z Evropského statistického úřadu ukazují, že podíl počtu obyvatel nad 65 let v Evropské unii (28 zemí) se za posledních 10 let zvýšil z 16,8 % v roce 2006 na 19,2 % v roce 2016. Jak ukazuje graf 1.1, podobný trend je patrný i v jednotlivých zemích hodnocených v této diplomové práci. Ze souboru 5 zemí hodnocených v této diplomové práci byl nejvyšší procentuální nárůst obyvatel nad 65 let za poslední desetiletí zaznamenán v České republice, kdy se tato populace zvýšila mezi lety 2006 a 2016 celkem o 4,1 %, tj. z 14,2 % seniorů z celkové populace ČR v roce 2006 na 18,3 % v roce 2016. V ostatních sledovaných zemích nebyl nárůst tak markantní a pohyboval se v rozmezí od 1,7 % v Chorvatsku do 2,7 % v Polsku, přičemž průměrný nárůst v EU celkově (28 zemí) byl 2,4 %. Nejvyšší procentuální zastoupení obyvatelstva v této věkové kategorii, a to 19,2 % byl pozorován v Chorvatsku, které bylo následováno Estonskem s 19,0 % [99].

Graf 1.1: Podíl populace starší 65 let (% z celkové populace) v roce 2006 a 2016 v zemích EU hodnocených v rámci této diplomové práce

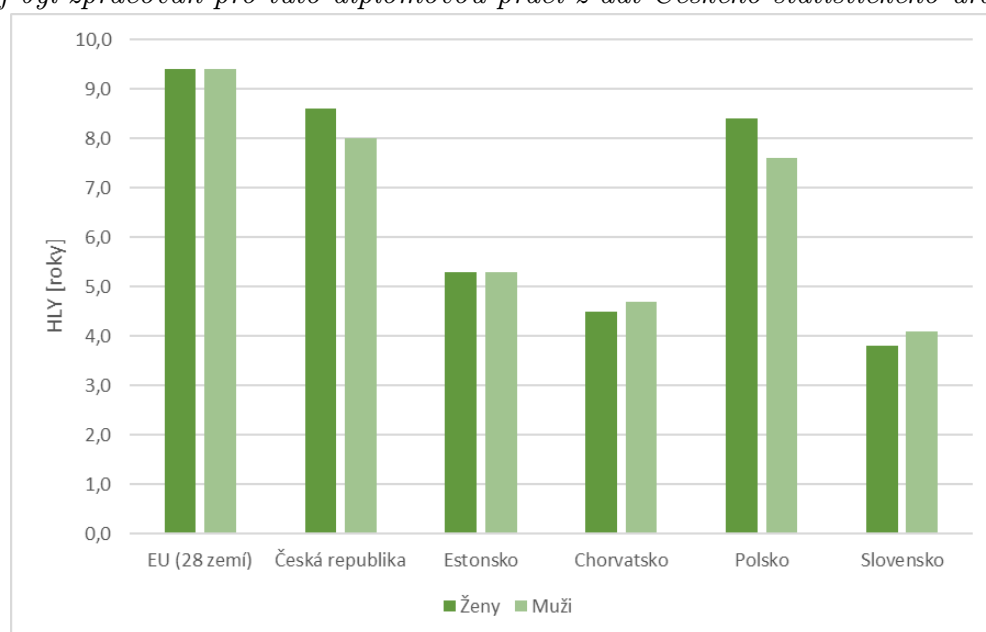
(graf byl zpracován pro tuto diplomovou práci z dat Českého statistického úřadu)



Spolu se zvyšujícím se podílem lidí nad 65 let v populaci roste také průměrná délka dožití. Tento parametr může být hodnocen na základě tzv. naděje dožití, který udává počet let, které má naděje se dožít muž nebo žena ve věku 65 let za předpokladu, že se během jejich dalšího života nezmění celková úmrtnost. Obecně lze říci, že evropské ženy se v průměru dožívají vyššího věku než muži, neboť podle dat z Evropského statistického úřadu vyplývá, že v zemích Evropské unie (28 zemí) byla v roce 2015 průměrná očekávaná délka dožití u lidí starších 65 let 21,2 let pro ženy a 17,9 let pro muže. Země hodnocené v této diplomové práci se v těchto parametrech pod tímto průměrem. Vyšší hodnoty naopak dosahují státy jižní Evropy (například Itálie nebo Španělsko), severní Evropy (zejména skandinávské země – Švédsko, Norsko, Dánsko) a západní Evropy (například Francie, Spojené království nebo Belgie). Konkrétní hodnoty jednotlivých zemí sledovaných v této diplomové práci jsou zaznamenány v grafu 1.2 [98].

Graf 1.2: Zdravé roky života (z angl. healthy life years, HLY) ve věku 65 let v hodnocených zemích, rozdělené podle pohlaví (data za r. 2015)

(graf byl zpracován pro tuto diplomovou práci z dat Českého statistického úřadu)

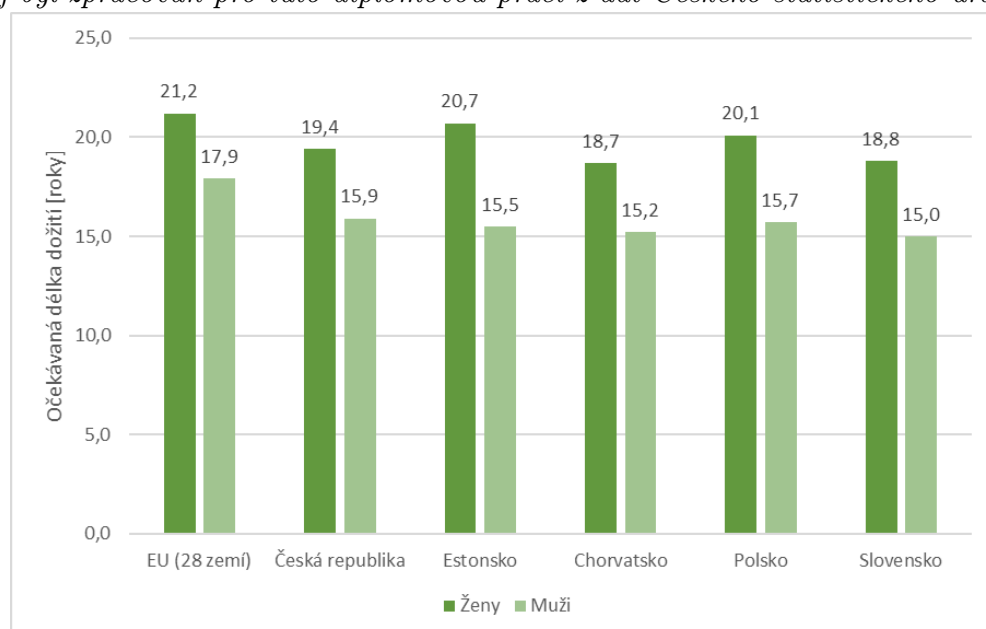


Trend prodlužování délky života je patrný také z dat projektu „Health at a Glance: Europe 2016“, na kterém spolupracuje Evropská komise a Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (z angl. Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD). Data publikovaná v listopadu 2016 uvádí, že ve většině zemí EU přesahuje délka života věk 80 let. Nicméně tato délka nemusí být nutně spojena s tzv. zdravými roky života [15]. Parametrem zdravé roky života (healthy life years, HLY) je vyjádřen počet let, které může člověk ve věku 65 let očekávat, že prožije v dobrém zdraví, které je podle Světové zdravotnické orga-

nizace (z angl. World Health Organization, WHO) definováno jako nepřítomnost omezení funkčních schopností/zdravotního postižení. Ukazatel se podobně jako v případě naděje dožití počítá zvlášť pro muže a ženy. Podle dat z Evropského statistického úřadu došlo mezi lety 2005 a 2015 ke zvýšení tohoto údaje pro EU (28 států) o 0,6 roku pro ženy – tj. z 8,8 v roce 2005 na 9,4 let v roce 2015 a o 0,1 roku je tento nárůst ještě vyšší pro muže – z 8,7 let v roce 2005 na shodných 9,4 let v roce 2015. Jak je patrné z grafu 1.3, země hodnocené v této diplomové práci jsou opět pod celoevropským průměrem [98].

Graf 1.3: Očekávaná délka dožití ve věku 65 let v hodnocených zemích, rozdělené podle pohlaví (data z r. 2015)

(graf byl zpracován pro tuto diplomovou práci z dat Českého statistického úřadu)



Trend prodlužování a zkvalitňování lidského života je výsledkem mnoha faktorů včetně lepších sociálních, životních a pracovních podmínek, především se zde odráží pokrok v medicíně, zejména pak zlepšení prevence, diagnostiky a terapie mnoha chorob [55]. Ve zvýšení kvality života hraje významnou roli i farmakoterapie jako taková. Geriatrická populace je specifická značnou heterogenitou a chronologický věk není plně vypovídající charakteristikou – i v rámci stejných věkových skupin se jednotlivci z různých důvodů (rozdílná genetická výbava, životní styl a celkové zdraví, psycho-sociální aspekty jako stupeň křehkosti, soběstačnosti atd.) značně liší [78]. Stárnutí je spojeno se zvýšenou prevalencí výskytu více chronických onemocnění u jednoho pacienta (polymorbidita) a z toho vyplývajících komplexních farmakoterapeutických režimů (polyfarmakoterapie) [54]. To spolu s farmakokinetickými a farmakodynamickými změnami ve stáří činí ze seniorů (zejména seniorů polymorbidních s vysokou polyfarmakoterapií) skupinu paci-

entů, kterým by měla být věnována zvýšená péče [77, 86]. Bylo prokázáno, že polyfarmakoterapie u starších nemocných snižuje compliance (míra součinnosti pacienta s léčbou) a naopak významně zvyšuje riziko interakcí lék-lék, morbiditu, počet akuzních hospitalizací apod.[32]. Řada studií poukazuje na nevhodné používání léčiv u starších pacientů [5, 11, 22], kteří na účinky léků reagují mnohem citlivěji než pacienti mladší 30 let, proto je v této skupině výskyt polékových nežádoucích účinků 2-3x zvýšen a až v 10 % končí hospitalizací pacienta [30, 34].

Chyby v lékové preskripci seniorům se standardně dělí do 3 kategorií – tzv. “overprescribing” (nadužívání léků), “underprescribing” (nedostatečné užívání léků) a “inappropriate prescribing” (nevhodné předepisování léků). Pod pojem “overprescribing” se řadí polypragmazie, podávání léčiva bez adekvátní indikace a také situace, kdy pacient užívá vyšší dávky (ev. správné dávky častěji) než by bylo vhodné. “Underprescribing” (nedostatečné užívání) označuje případy, kdy není seniorovi v konkrétní indikaci předepsáno léčivo s prokazatelným přínosem nebo pokud je takové léčivo předepsáno, ale v nedostatečných dávkách. Pojem “inappropriate prescribing” zahrnuje užívání potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří (PIMs), tj. léčiva, která mají u starších lidí nepříznivý poměr přínos/riziko [19, 29].

Z výše uvedeného vyplývá, že problém preskripce léčiv seniorům je vysoce komplexní a při tvorbě farmakoterapeutického plánu by mělo být pečlivě zváženo mnoho faktorů. Z důvodu snadnější orientace v dané problematice byla publikována řada nástrojů/kritérií, jejichž cílem je zkvalitnění farmakoterapie ve stáří. Vhodnost preskripce geriatrickým pacientům může být hodnocena formou klinického úsudku jednotlivce (implicitní kritéria) nebo pomocí předem definovaných tvrzení (explicitní kritéria), která jsou pro svou vysokou spolehlivost a reprodukovatelnost používána častěji [86]. Vůbec nejčastěji užívaný nástroj k hodnocení racionality geriatrické preskripce jsou expertní explicitní kritéria, vytvořená Dr. M. Beersem v USA. První verze, publikována v roce 1991, se specializovala na pacienty pobývající v ošetrovatelských zařízeních, již další verze z roku 1997 byla rozšířena na použití u všech seniorů. Kritéria byla následně znovu aktualizována v roce 2003, 2012 a nejnověji roku 2015 [82]. Beersova kritéria byla vytvořena specificky pro americký farmaceutický trh a jejich použitelnost v jiných zemích je kvůli této skutečnosti omezená, postupně proto začaly vznikat další národně zaměřené nástroje k hodnocení racionality farmakoterapie v různých oblastech po celém světě [83]. V oblasti Evropy to byla například Laroche kritéria pro Francii, Maiova pro Itálii nebo NORGEF a NORGEF-NH kritéria pro potřeby norského trhu a mnohá další. Také začala být patrná tendence tvorby nástroje, který by

bylo možné použít na celoevropské úrovni, byl proto v roce 2015 publikován EU(7)-PIM list [29, 70].

Tato diplomová práce má dvě hlavní části – teoretickou a praktickou. Teoretická část pojednává o obecných principech a specifikách racionální geriatrické farmakoterapie a nejčastěji užívaných způsobech hodnocení její kvality. Dále je zde shrnuta prevalence preskripce PIMs v pěti zemích účastnících se iniciativy EU COST Action IS1402, které jsou v této práci hodnoceny, a to na základě výsledků již proběhlých studií, jež využívaly zmíněné nástroje pro hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. V praktické části jsou potom zpracována data získaná z první fáze projektu EU COST Action IS1402, která reflektují stav registrovanosti potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů, jejich dostupnost na lékařský předpis a/nebo jako OTC a dostupné lékové formy, a to v pěti sledovaných zemích – v České republice, Estonsku, Chorvatsku, Polsku a na Slovensku. Výstup z této diplomové práce je jedním z dílčích kroků ve sledování stavu registrovanosti a dalších výše zmíněných charakteristik a bude použit pro potřeby prospektivní studie, která si klade za cíl zhodnotit kvalitu a prevalenci užívání potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů mezi populací evropských seniorů v různých oblastech zdravotní péče.

2. Cíle práce

Diplomová práce si kladla tyto cíle:

- Cíl I: Zhodnotit stav registrovanosti dosud známých potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů (PIMs) ve stáří v pěti zemích střední a východní Evropy, účastnících se iniciativy EU COST Action IS1402, a to v České republice, Estonsku, Chorvatsku, Polsku a na Slovensku. Seznam posuzovaných PIMs byl vypracován z vybraných explicitních expertních kritérií, zpracovávaných pro tuto evropskou iniciativu Mgr. S. Grešákovou v její diplomové práci na téma „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I.)“.
- Cíl II: Blíže zhodnotit další parametry, které v neposlední řadě ovlivňují používání potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů, a to registrované síly potenciálně nevhodných léčiv ve sledovaných zemích (viz výše), registrované lékové formy, zda jsou tato léčiva dostupná na lékařský předpis nebo bez lékařského předpisu jako OTC léčiva, vazbu lékové preskripce na specializaci, dostupnost PIMs v kombinovaných léčivých přípravcích a nejčastěji užívané obchodní PIMs (orientační údaj). Tato diplomová práce svým obsahem navazuje na diplomovou práci Mgr. T. Vyšíňové, ve které autorka zpracovávala pro potřeby projektu EU COST Action IS1402 obdobné charakteristiky pro celkem 6 zemí (Maďarsko, Portugalsko, Srbsko, Španělsko, Turecko a ve srovnání také pro Českou republiku).

3. Teoretická část

V této části diplomové práce jsou nastíněny obecné principy a specifika racionální farmakoterapie ve stáří, přičemž důraz je kladen na kvalitu lékové preskripce a zejména pak na její hodnocení pomocí řady explicitních expertních kritérií, která jsou v následujících podkapitolách také stručně zmíněny. Dále jsou zde shrnuty údaje z publikované literatury o prevalenci preskripce léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří v zemích hodnocených v této diplomové práci.

3.1 Specifika geriatrické farmakoterapie

Ve stáří dochází k mnoha fyziologickým změnám, například ke snížení funkce ledvin v důsledku nižšího průtoku krve a poklesu glomerulární filtrace, ke změně v distribučních objemech vlivem změněného poměru vody a tuku v těle, k poklesu objemu svalové hmoty a hypalbuminémii, ke změně permeability bariéry mezi krví a mozkem atd.[60, 97]. Tyto změny mimo jiné ovlivňují také farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv. Dochází k celkovému zpomalení metabolismu léčiv ve stáří, což ve výsledku vede k delšímu setrvání léčiva v organismu seniora a následně k rozdílnému účinku na geriatrického pacienta oproti pacientovi mladšímu.

Léková preskripce seniorům by měla proto zohledňovat specifika farmakoterapie ve stáří.

Klinické studie zkoumající účinnost léčiv často vylučovaly starší pacienty z hodnocení (pro obtížné sledování účinnosti léčiva v terénu polymorbidity a polyfarmakoterapie a zkreslení klinických i statistických výstupů), a tím dochází ke ztížené aplikovatelnosti výsledků těchto studií při užití léčiv v reálné geriatrické praxi u geriatrických nemocných [88, 95].

Geriatrická populace je specifická častější přítomností několika chronických onemocnění současně (polymorbidita) a dlouhodobým užíváním více léků najednou (polyfarmakoterapie) a samotný proces stárnutí je vysoce komplexní a složitý, což činí péči o tuto věkovou skupinu pacientů velmi náročnou [45]. V České republice užívá senior průměrně 4-6 léčiv současně, toto číslo je u seniorů hospitalizovaných v nemocnicích případně umístěných v zařízeních pro dlouhodobě nemocné

ještě zvýšeno – na 5-8 léků [17, 18]. Podle výsledků evropského projektu AdHOC (AgeD in HOMe Care), který probíhal mezi lety 2001-2005, užívalo 39 % seniorů v domácí péči v České republice 9 a více léčiv a 41 % mělo předepsáno alespoň 1 léčivo potenciálně nevhodné ve stáří [12, 16]. Spolu se zvýšeným počtem léčiv dochází také častěji ke snížení compliance pacientů s předepsanou farmakoterapií, což zejména u osob starších 65 let může mít významné klinické důsledky. Pokud navíc není snížená compliance rozpoznána ošetřujícím lékařem, může docházet k navýšení dávek užívaných léčiv nebo případně k nasazení úplně nových léčiv, což vede jak ke zvýšení nákladů na farmakoterapii, tak k vyššímu riziku vzniku nežádoucích účinků (ADR, z angl. Adverse Drug Reactions) [56].

Polyfarmakoterapie (v synonymech polyfarmacie nebo polypragmazie) významně zvyšuje riziko výskytu ADR, interakcí lék-lék a lék-nemoc. Bylo prokázáno, že u pacientů užívajících 2 léky současně se riziko výskytu ADR zvyšuje o 13 %, pokud se jedná o léčiva 4, toto číslo se zvýší na 38 % a při užívání 7 a více léčiv je to dokonce o 82 % [27]. U geriatrických pacientů se ADRs velmi často projevují nespecifickými symptomy jako jsou například pády, únava, zácpa, snížení kognitivních funkcí atd., které mohou být různé etiologie, proto je jejich detekce u této populace ztížena. Například pády se mohou u pacienta objevit jako sekundární důsledek nějaké chronické nemoci – osteoartritidy, myopatie, periferní neuropatie aj., ale stejně tak mohou jejich pravděpodobnost zvyšovat i některá léčiva – sedativní hypnotika, antihypertenziva, antiarytmika a jiná léčiva. Z tohoto důvodu je těžké určit, zda pád u polymorbidního pacienta je nebo není způsoben předepsáním nevhodného léčiva [44].

Další problém polyfarmakoterapie spočívá v nižší přehlednosti farmakoterapie, v důsledku čehož častěji dochází k duplikaci preskripce (lékař/i předepíše/í pacientovi vícekrát tu samou účinnou látku v různých léčivých přípravcích) a vyššímu výskytu nežádoucích účinků léčiv, které nejsou v mnoha případech rozpoznány a následně nevhodně řešeny předepsáním dalších, nových léčiv, což ve výsledku vede k tzv. preskripční kaskádě (např. předepsání levodopy při léčení parkinsonského syndromu vzniklého po použití neuroleptik) [24].

Chybná léková preskripce (inappropriate prescribing, IP), tj. užití takové medicíny, kdy převažuje riziko nad přínosem léčby i přesto, že na trhu existují bezpečnější alternativy, je u geriatrických pacientů velmi časté [44]. Více než jedna polovina seniorů v ambulantní péči užívá jedno a/nebo více léčiv bez odpovídající indikace [47]. Spojitost mezi IP a ADRs je dobře známa, studie uvádí, že až 50 % ADRs vzniká u starších pacientů v důsledku chybné lékové preskripce [46]

a často vedou tyto ADR k vyššímu počtu hospitalizací [88]. V ideálním případě by léková preskripce měla být vždy racionální a u každého konkrétního pacienta zohledňovat jeho individuální funkční, zdravotní a sociálně-ekonomický stav, což platí zejména pro populaci geriatrických nemocných. Bohužel v běžné praxi nejsou specifické změny ve stáří dostatečně respektovány a při preskripci seniorům proto často dochází k předepsání „negeriatrického“ lékového režimu [17].

Snaha snížit tyto preskripční chyby vedla k vytvoření řady nástrojů, které zohledňují principy bezpečné a racionální farmakoterapie ve stáří. Dodržováním těchto doporučených postupů je možné snížit počet polékových komplikací u seniorů a tím přispět ke zvýšení kvality jejich života [18].

3.2 Nástroje pro hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří – implicitní a explicitní kritéria

Počátkem devadesátých let 20. století se začala objevovat snaha předepisovat geriatrickým pacientům léky s maximálním terapeutickým přínosem a minimálními riziky polékových reakcí [67], které často mají zejména v této věkové skupině významné klinické následky. Tato snaha vedla k tvorbě řady nástrojů/kritérií, které zohledňují specifické změny farmakokinetiky, farmakodynamiky a funkčních schopností stárnoucího organismu a jejichž cílem je především ošetřujícím lékařům zjednodušit a přiblížit problematiku preskripce léčiv seniorům (volba vhodných léčiv, úprava dávky a dávkovacích režimů atd.).

Racionalita geriatrické farmakoterapie může být hodnocena různě. K významným způsobům jejího hodnocení patří monitoring preskripce tzv. „potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů“ seniorům. Tímto pojmem jsou vymezena taková léčiva (případně jejich dávkovací schémata), u kterých se vlivem změn doprovázejících stárnutí mění terapeutické hodnoty a jejichž užití u geriatrické populace je spojováno s významně vyšší pravděpodobností vzniku nežádoucích polékových reakcí. K předepsání těchto léčiv/lékových postupů by mělo docházet pouze v případech, kdy na trhu neexistuje bezpečnější alternativa farmakoterapie s adekvátní účinností nebo pokud není u pacienta bezpečnější alternativa dostatečně účinná, případně ji netoleruje vůbec. Pokud není u konkrétního pacienta jiná možnost než PIMs předepsat, je více než vhodné jej následně pečlivě monitorovat po celou dobu léčby [19, 82, 85].

Kromě výše zmíněného užití potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů se v geriatrické praxi chybnou preskripcí rozumí i případy, kdy nedojde k respektování interakcí dvou a více léčiv, při výběru farmakoterapie není zohledněna interakce lék-nemoc, případně je předepsáno léčivo s nedostatečně prokázanou účinností či dojde k poddávkování až úplnému vynechání léčiva, které je v konkrétní diagnóze indikováno a jiná pochybení [20, 41].

Nástroje a metody, které jsou pro posouzení racionality geriatrické preskripce používány a souborně se v odborné literatuře označují jako „kritéria pro hodnocení potenciálně nevhodné lékové preskripce u starších pacientů (z angl. Criteria for determining potentially inappropriate medications in the elderly), se tedy zpravidla věnují následujícím okruhům – užívání PIMs, absenci indikovaného lé-

čiva sledování lékových interakcí a užití léčiv ve zvýšené míře. Dále je možné hodnotit racionální aplikaci léčiv, complianci a adherenci pacientů starších 65 let s léčbou, a to na základě nástrojů vytvořených přímo k těmto účelům. Pro tvorbu a aplikaci různých nástrojů jsou často využívány 2 hlavní přístupy, tzv. implicitní a explicitní metody hodnocení vhodnosti užití farmakoterapie u geriatrických pacientů [21, 83].

3.2.1 Implicitní kritéria hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří

Metody postavené na implicitním přístupu evaluace preskripce léčiv jsou založeny na systematickém a důsledném zhodnocení předepsané farmakoterapie, která je konkrétním pacientem užívána. Navíc je individuálně posuzován i celkový stav konkrétního pacienta a do výsledného hodnocení se promítá mnoho faktorů (např. klinické nebo psycho-sociální aspekty), které by mohly výsledně zapříčinit změnu účinku léků nebo celého lékového režimu [21, 83]. Nicméně kvalita a správnost interpretace výše zmíněných faktorů je vysoce závislá na erudici hodnotitele v oblasti individualizované racionální farmakoterapie v geriatrii a výsledné hodnocení jednoho pacienta různými odborníky se i za použití shodných nástrojů může velmi významně lišit právě v závislosti na míře jejich vědomostí a zkušeností z klinické geriatrické praxe [39].

Příkladem nástrojů využívajících implicitní přístup je tzv. Medication Appropriateness Index (MAI), který byl poprvé publikován v roce 1992. MAI posuzuje přijatelnost preskripce na základě deseti kritérií, tj. indikace, účinnosti, dávky, duplikace léčby (vč. preskripčních kaskád), způsobu aplikace léčiva (vč. lékové formy), interakcí lék-lék a lék-nemoc, edukace pacienta, délky léčby a ceny. Výhoda tohoto způsobu hodnocení spočívá zejména v tom, že zahrnuje takové kroky hodnocení preskripce léčiv, které jsou aplikovatelné na jakoukoliv medikaci a klinický stav, nicméně nezohledňuje tzv. "underprescribing" (nedostatečné předepisování léků) a také je velmi časově náročný, což ve výsledku limituje širší využití MAI v běžné klinické praxi [21, 62].

Obecně lze říct, že implicitní přístupy k hodnocení vhodnosti lékové preskripce seniorům jsou na rozdíl od explicitních citlivější a mohou lépe zohlednit individuální stav pacienta spolu s jeho přístupem k farmakoterapii, což ve výsledku zvyšuje jejich účinnost v eliminaci PIMs ve stáří. Na druhou stranu není možné tyto metody bez úskalí využít pro rozsáhlé epidemiologické studie, navíc jsou pro

výzkum velmi náročné časově i personálně [39, 64].

3.2.2 Explicitní kritéria hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří

Princip explicitního přístupu k hodnocení kvality lékové preskripce seniorům je založen na přesně a zřetelně definovaných postupech a pravidlech, která jsou ve většině případů velmi jednoduchá a umožňují proto univerzální aplikovatelnost, tudíž je možné je použít i v rozsáhlých populačních epidemiologických studiích [83].

K vývoji většiny explicitních kritérií je běžně používána tzv. Delfi metoda, případně její modifikované verze. Princip této vědecké metody je následující – seznam kritérií, která jsou definována pomocí jednoduchých výroků (např. „kyselina acetylsalicylová by u většiny seniorů neměla být užívána v jednotlivé dávce vyšší než 325mg“) na základě výsledků z menších studií na předem vybraných geriatrických pacientech, je posuzován multioborovou expertní komisí ve většinou 3 kolovém procesu. Tyto výroky jsou hodnoceny jednotlivými členy komise zvlášť, a to s využitím tzv. Likertovy škály, která má 5 až 6 stupňů (rozhodně souhlasím-souhlasím-spíše souhlasím-spíše nesouhlasím-nesouhlasím-rozhodně nesouhlasím). Takto získaný soubor odpovědí je poté statisticky posouzen a výroky, u kterých došlo k signifikantní shodě, nejsou hodnocena v dalším kole a rovnou se stanou součástí explicitních kritérií [38].

Vzhledem k jasné a jednoduché definici jednotlivých výroků a následně i jejich snadnější zapamatovatelnosti tvoří explicitní nástroje vhodné instrumenty k edukaci negeriatrických odborníků v základních principech preskripce léčiv seniorům ve stáří [21]. Nicméně platí, že všechna publikovaná explicitní kritéria mají formu doporučení a nikdy nemohou zcela zastoupit celkové zhodnocení farmakoterapie v kontextu konkrétního pacienta, které je pro správnou individuální péči nezbytné. Výše zmíněná doporučení z explicitních kritérií činí velmi důležitou, přesto však pouze orientační pomůcku ke zvýšení kvality preskripce léčiv seniorům - vždy je potřeba brát v úvahu jedinečnost daného pacienta [20].

Od 90. let minulého století byla soustavně vyvíjena a publikována řada kritérií, která využívají explicitní přístup hodnocení. Tato kritéria jsou většinou specifická pro farmaceutický trh oblasti, kde byla vytvořena, a zohledňují zejména následující okruhy geriatrické preskripce, a to použití PIMs ve stáří bez ohledu na

diagnózy nemocného (vč. užívání nedostatečně účinných léčiv) a dále s ohledem na přítomné komorbididy a laboratorní výsledky. [9]

Historicky prvním publikovaným explicitním nástrojem pro hodnocení kvality preskripce seniorům byla Beersova kritéria, která byla poprvé publikována již v roce 1991 v USA a následně revidována v letech 1997, 2003, 2012 a 2015 [2, 3, 6, 7, 23] a která doposud tvoří zlatý standard mezi explicitními kritérii. Původní verze měla podchytit užívání PIMs u seniorů žijících v ošetrovatelských zařízeních a aktualizace z roku 1997 již umožnila jejich použití u všech pacientů nad 65 let nezávisle na typu péče. V dalších revidovaných verzích byla postupně odstraňována obsoletní léčiva/lékové postupy a na základě nejnovějších poznatků z oboru geriatrické byla průběžně doplňována nová doporučení. [9]

Jelikož Beersova kritéria byla vytvořena specificky pro americký farmaceutický trh a jejich aplikovatelnost v jiných zemích je tudíž limitována, začala postupně vznikat nová národně specifická explicitní kritéria. Příkladem kritérií uzpůsobených evropským poměrům je vznik Laroche kritérií ve Francii (2007) [43], dále vznikla v Irsku kritéria STOPP/START (2008) [25] a jejich revidovaná verze (2015) [63], kritéria NORGE (2009) [71] a NORGE-NH (2015) [61] pro potřeby Norska atd. Snaha sumarizovat dílčí národní kritéria z jednotlivých evropských zemí tak, aby bylo možné je využít ve větším počtu zemí nehlédě na specifika konkrétních farmaceutických trhů a zároveň byla jednoduše použitelná v klinické praxi, vedla k vytvoření explicitních kritérií vzniklých ve spolupráci několika evropských zemí. Stalo se tak v roce 2015, kdy byl publikován EU(7)-PIM list, k jehož tvorbě přispělo více než 30 odborníků zabývajících se problematikou preskripce léčiv ve stáří ze 7 států Evropské unie. Země byly vybrány s ohledem na zastoupení co nejvyššího počtu evropských regionů – jižní země byly zastoupeny Španělskem, západní Francií a Holandskem, státy střední Evropy Německem, východní Evropy Estonskem a severní Evropy Finskem a Švédskem. Finální podoba těchto kritérií je v současné době nejrozsáhlejším seznamem PIMs (nezohledňujících diagnózy pacienta) [70].

Tato a mnohá další publikovaná explicitní expertní kritéria jsou velmi detailně popsána v diplomové práci Mgr. S. Grešákové [28], kde je autorka rovněž vzájemně porovnává a hodnotí jejich výhody a nevýhody.

3.3 Prevalence preskripce PIMs

První vydání Beersových kritérií v roce 1991 odstartovalo vznik dalších explicitních expertních kritérií, která byla tvořena primárně s cílem zvýšit kvalitu farmakoterapie u geriatrických pacientů. Tato kritéria byla poté využita jako nástroj k hodnocení prevalence preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů v řadě populačních studií, které se zabývaly prevalencí v různých částech světa, především se jednalo o oblast USA, východní Asie, severní a západní Evropy.

Navzdory rostoucímu počtu publikovaných kritérií a faktu, že od zveřejnění prvních Beersových kritérií uběhlo již více než 25 let, je prevalence užívání nevhodných léčiv/lékových postupů v geriatrické populaci stále vysoká – minimálně 1 potenciálně nevhodné léčivo bylo nalezeno u přibližně 20 % seniorů v domácí péči a 27,5 % u hospitalizovaných nemocných [72, 81].

Během posledních let probíhá v oblasti preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů seniorům rozsáhlý výzkum. Výsledky systematického přehledu studií publikovaného v roce 2016 odhalily průměrnou prevalenci preskripce PIMs evropským seniorům žijícím v komunitní péči ve výši 22,6% [29, 81]. V roce 2016 byla publikována rešerše, která systematicky hodnotila prevalenci užívání PIMs u seniorů starších 60 let žijících v ošetrovatelských zařízeních. V databázích PubMed a EMBASE byly vyhledány studie na toto téma za období 1990-2010. Prevalence užití PIMs rezidenty ošetrovatelských zařízení za sledované období činila 43,2 % [58]. Bylo zjištěno, že prevalence zaznamenaná ve státech Evropy (49,0 %) byla v porovnání se státy severní Ameriky (26,8 %) a ostatními hodnocenými státy (29,8 %) významně vyšší.

Prevalence preskripce PIMs seniorům bývá také často hodnocena na základě národních explicitních kritérií, pokud byly v dané zemi vytvořeny, neboť by měly nejlépe reflektovat specifika konkrétního farmaceutického trhu. Příkladem takového studie je prospektivní kohortová studie publikovaná v únoru 2017, ve které byla zkoumána prevalence užití PIMs mezi 904 irskými pacienty (≥ 70 let) v domácí péči. Prevalence byla hodnocena na základě Beersových kritérií (2012) a STOPP kritérií (verze 1) vytvořených s ohledem na zvláštnosti irského farmaceutického trhu. Bylo zjištěno, že s využitím STOPP kritérií se potenciálně nevhodná preskripce objevuje ve 40 % případů, z toho 24 % seniorů mělo předepsáno 1 PIM a 16 % jich obdrželo 2 a více [90].

Národně specifická kritéria byla publikována pouze ve dvou z celkových pěti zemí hodnocených v této diplomové práci, a to v České republice (2012) [21] a v Chorvatsku (2012) [50]. Estonsko je jednou ze 7 zemí, které se účastnily tvorby EU(7)-PIM listu (2015) [70] a specifika estonského farmaceutického trhu jsou tedy zahrnuta v tomto nástroji.

Všechny publikované studie sledující PIMs se liší v mnoha parametrech, což významně omezuje jejich vzájemnou porovnatelnost. Jednotlivé studie se odlišovaly například výběrem typu a počtu explicitních kritérií, metodou sběru dat nebo počtem subjektů (desítky vs. tisíce) atd. [31, 81].

Dosud nebyla publikována žádná studie, která by souhrnně porovnávala prevalenci užívání PIMs v zemích sledovaných v této diplomové práci. Tento cíl je cílem activity EU COST Action IS1402 a projektu EUROAGEISM, které mají popsat prevalence a kvalitu užití PIMs v zemích střední a východní Evropy.

V následujících podkapitolách teoretické části diplomové práce jsou proto popsány studie, které se zabývaly hodnocením prevalence preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u geriatrických pacientů v zemích sledovaných v této diplomové práci.

3.3.1 Česká republika

Prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů seniorům v České republice hodnotilo několik studií.

V roce 2005 byly publikovány výsledky rozsáhlé studie, která hodnotila míru použití PIMs u seniorů v domácí péči celkem v 8 zemích Evropy, tj. v České republice, Dánsku, Islandu, Itálii, Finsku, Nizozemí, Norsku a ve Spojeném království. Data byla sbírána v období od září 2001 do ledna 2002 následně hodnocena s použitím kombinace 3 sad kritérií – Beersova (verze z roku 1997 a 2003) a McLeodova kritéria (1997). Bylo zjištěno, že průměrně 19,8 % pacientů z celkového počtu 2707 užívalo v době konání studie minimálně 1 léčivo potenciálně nevhodné ve stáří. Česká republika měla z hodnocených zemí vůbec nejvyšší prevalenci užívání PIMs a to 41,1 %. Naopak nejnižší prevalence (5,8 %) byla zjištěna v Dánsku [16].

V reakci na výsledky výše zmíněné studie byla v roce 2006 provedena observační retrospektivní analýza, která si kladla za cíl ověřit vysokou míru prevalence preskripce PIMs v České republice. Data z let 1997-2001 získaná z lékové data-

báze Zaměstnanecké pojišťovny Škoda byla analyzována s použitím Beersových kritérií (2003). Závěrem bylo zjištění, že ačkoliv prevalence ve sledovaném období meziročně klesala, v roce 2001, tedy na konci hodnocené periody, činila 30 %, což je stále velmi vysoké procento [85].

Další studií, která se zabývala hodnocením prevalence preskripce léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří na území České republiky, byla studie z roku 2011. Autoři zde srovnávali prevalenci předepisování PIMs seniorům celkem v 6 centrech podle Beersových a STOPP/START kritérií. Do hodnocení byla zahrnuta data 900 pacientů starších 65 let (tzn. 150 pacientů/centrum), kteří byli přijati do fakultních nemocnic účastnících se studie v následujících městech – Ženeva (Švýcarsko), Madrid (Španělsko), Oostende (Belgie), Perugia (Itálie), Praha (Česká republika) a Cork (Irsko). Celková prevalence užití PIMs s pomocí Beersových kritérií činila 30,4 %, přičemž v Praze byla zjištěna vůbec nejnižší prevalence z hodnocených center, a to 22,7 %. S využitím STOPP kritérií byla prevalence pro Prahu 34,7 %, což je opět nejnižší hodnota [26].

3.3.2 Estonsko

Literární rešerší nebyly nalezeny žádné zdroje dat hodnotící prevalenci předepisování potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů na území Estonska.

3.3.3 Chorvatsko

Prevalencí preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů seniorům na území Chorvatska se zabývá řada studií.

První studií hodnotící prevalenci předepisování PIMs v Chorvatsku je studie publikovaná v roce 2004, která sledovala prevalenci preskripce PIMs u seniorů starších 70 let s použitím Beersových kritérií (1997). Data pochází z roku 2002 a byla získána rozborem elektronické databáze léčiv vydaných na lékařský předpis v 5 hlavních lékárnách ve městě Rijeka. Z celkového počtu léčiv vydaných na recepty v těchto lékárnách bylo 25,5 % předepsáno pacientům starším 70 let a tím pádem analyzováno v této studii. Výsledky ukázaly, že prevalence nevhodného výběru léčiva pro seniory byla 2,2 % a nejčastěji předepisovaným PIMs byl dlouhodobě působící benzodiazepin - diazepam. Četnost výskytu potenciálně nevhodné kombinace léčiv byla 1,9 %, přičemž nejčastější kombinací bylo předepsání nestero-

idního antiflogistika (z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) spolu s diuretiky, případně preskripce 2 benzodiazepinů jednomu pacientovi [87].

V roce 2014 byly publikovány 2 studie, které analyzovaly míru preskripce PIMs u chorvatských pacientů. První, publikovaná v lednu, zkoumala aplikovatelnost nově vytvořeného protokolu k detekci PIMs a DDI (lékových interakcí, z angl. Drug-Drug Interactions) v porovnání s Beersovými kritérii z roku 2012 u vzorku celkem 454 pacientů starších 65 let. Při hodnocení prevalence podle Beersových kritérií bylo ze získaných dat zjištěn užití potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří u 57,9 % osob. S použitím nového protokolu bylo vyhodnoceno, že chybná preskripce se nachází u 44,1 % pacientů, z toho 31,1 % pacientů mělo předepsáno celkem 1 léčivo potenciálně nevhodné ve stáří, 2 takováto léčiva se nacházela u 9,7 % a celkem u 3,3 % pacientů byly nalezeny 3 PIMs. Mezi nejčastěji detekovaná PIMs patřily NSAIDs, dlouhodobě působící benzodiazepiny a amiodaron. Rozdíl mezi mírou prevalence užití PIMs v závislosti na použitých kritériích je podle autorů způsobena tím, že v Beersových kritériích jsou uvedeny jako potenciálně nevhodné celé lékové skupiny (např. jsou zde v jedné kategorii uvedeny krátkodobě i dlouhodobě působící benzodiazepiny) [51]. V březnu téhož roku byly zveřejněny výsledky studie, která analyzovala data pacientů starších 65 let, kteří užívali v roce 2010 najednou 5 a více léčiv. Z výsledků vyplynulo, že alespoň 1 léčivo s nepříznivým poměrem riziko/benefit pro staršího pacienta užívalo celkem 62,4 % pacientů a také že prevalence preskripce PIMs závisí na pohlaví – významně vyšší procento PIMs bylo zjištěno u žen (69,3 % vs. 50,5 %). V závislosti na pohlaví se lišila i předepsaná potenciálně nevhodná léčiva. Zatímco u žen se jednalo nejčastěji o léčiva ze skupiny antidepresiv, benzodiazepinů a NSAIDs, u mužů byl vyšší výskyt možných interakcí s warfarinem, teofylínem a léčivy působícími na kardiovaskulární systém (například ACEi nebo amiodaron) [66].

Zatím nejnovější studie, publikovaná v dubnu 2017, si kladla za cíl zhodnotit prevalenci preskripce PIMs v Chorvatsku s využitím EU(7)-PIM listu, STOPP kritérií (verze 2) a nového komplexního protokolu. Do hodnocení bylo zahrnuto celkem 276 pacientů propuštěných z univerzitní fakultní nemocnice ve věku 65-92 let (medián 74 let) a téměř u 92 % z nich byla přítomna polyfarmakoterapie (tzn. tito užívali více než 4 léčiva současně). Bylo zjištěno, že prevalence předepisování PIMs podle STOPP kritérií byla 68,8 % a jen o málo nižší, tedy 66,7 %, s využitím EU(7)-PIM listu. Při hodnocení preskripce PIMs podle komplexního protokolu dosáhla prevalence 37 %. Výsledky dále ukázaly, že STOPP kritéria identifikovala také významně více PIMs na jednoho pacienta než zbylé 2 protokoly [59].

3.3.4 Polsko

V roce 2008 byla zveřejněna studie zkoumající v Polsku prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů s využitím Beersových kritérií (1997). Studie probíhala ve 2 polských městech a celkem se jí účastnilo 1000 subjektů starších 65 let, z toho 680 osob (438 žen a 242 mužů) v Poznani a 320 osob (216 žen a 104 mužů) v Hlohově. Výsledkem této studie bylo zjištění, že průměrný počet léčiv užívaných v této věkové skupině je velmi vysoký – přes 50 % sledovaných pacientů užívalo 5 a více léčiv současně, navíc téměř u jedné třetiny (přesně 28,2 %) z celkového počtu osob sledovaných v této studii bylo popsáno užití minimálně jednoho potenciálně nevhodného léčiva ve stáří. Chlodianepoxid a diazepam byly přítomny u 10 % pacientů a jednalo se o nejčastěji používané PIMs v souboru hodnoceném v této studii [69].

3.3.5 Slovensko

V roce 2008 byly publikovány výsledky studie, která hodnotila prevalenci a faktory ovlivňující užití PIMs u pacientů starších 65 let na území Slovenské republiky. Pomocí Beersových kritérií (2003) byla hodnocena data celkem 600 pacientů starších 65 let, kteří byli hospitalizováni mezi prosincem 2003 a březnem 2005. Studie vedla ke zjištění, že ve sledovaném vzorku pacientů se polyfarmakoterapie (zde definovaná jako užívání více než 6 léčiv) při přijetí vyskytovala u 60,3 % osob, toto číslo bylo během hospitalizace ještě zvýšeno a při propouštění činil výskyt polyfarmakoterapie 62,3 %. Zároveň bylo odhaleno, že 21 % pacientů užívá minimálně jedno léčivo/lékový postup potenciálně nevhodné ve stáří bez ohledu na hospitalizaci. Nejčastěji předepisovaným PIMs byl digoxin v dávce vyšší než 0,125mg/den (s výjimkou terapie síňových dysrytmií) [91, 92].

4. Praktická část

4.1 Metodika práce

Pro potřeby této práce byla použita data získaná z projektu EU COST Action "Ageism – a multinational, interdisciplinary perspective" (IS1402), který byl Evropskou komisí zahájen v dubnu 2015 a který se komplexně (z pohledu mnoha oborů) věnuje různým aspektům fenoménu tzv. "ageismu", tj. diskriminace seniorů [94]. Zmíněná iniciativa se v rámci ageismu zabývá především stereotypy v přístupech k seniorům, jejich znevýhodňování a diskriminací v oblasti sociálních služeb a poskytování adekvátní zdravotní péče u geriatrické populace. Trvání iniciativy EU COST Action (IS1402) je plánováno do konce roku 2018, přičemž se na ní podílí přes 120 odborníků z více než 40 zemí světa [13]. Na tuto iniciativu naváže nově schválení evropský projekt EUROAGEISM (program Horizont 2020).

Součástí zmíněné iniciativy je mimo jiné i pracovní skupina s názvem "Healthy clinical strategies for healthy ageing" (WG1b) vedená PharmDr. Fialovou D., PhD. (Česká republika) se zaměřením na hodnocení registrovanosti léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, tzv. PIMs, dostupnosti a klinického využití těchto léčiv/lékových postupů u seniorů v evropských zemích účastnících se projektu EU COST Action IS1402. Data pro toto hodnocení jsou sbírána ve dvou fázích – nejprve byla zmapována registrovanost potenciálně nevhodných léčiv v jednotlivých participujících zemích, přičemž země střední a východní Evropy (Česká republika, Estonsko, Chorvatko, Polsko a Slovensko) jsou analyzovány v této diplomové práci. V druhé fázi sledování bude hodnocena kvalita užití jednotlivých PIMs v hodnocených zemích (tj. za jakých podmínek jsou tato léčiva u seniorů předepisována).

Za účelem zpracování této diplomové práce byla využita data získaná v I. fázi studie v období od prosince 2016 do dubna 2017. Při komunikaci s výzkumníky z jednotlivých zemí byla data vyčištěna, upravena do shodných finálních hodnotících tabulek a poté analyzována obdobným způsobem jako v případě diplomové práce Mgr. T. Vyšínové na téma "Hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (II.)" [89] vypracované pod vedením PharmDr. Fialové, D., Ph.D. a obhájené v červnu 2017 na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Na tuto práci předkládaná práce

navazuje. Pro hodnocení potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) v souboru zemí střední a východní Evropy byl využit shodný seznam explicitních kritérií PIMs, který byl primárně vytvořen v diplomové práci Mgr. Grešákové, S. na téma „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I.)“ (školitel PharmDr. Fialová, D. PhD., diplomová práce byla obhájena v červnu 2016 na shodné Katedře) [28]. Důvodem k vytvoření tohoto seznamu byla potřeba sumarizovat explicitní kritéria pro užití v mezinárodních studiích, neboť dosud publikovaná explicitní kritéria zohledňovala zejména PIMs v konkrétní zemi, pro kterou byla vytvořena, tj. např. Beersova kritéria pro USA (tato kritéria jsou obecně považována za standard pro posuzování vhodnosti lékové preskripce a existují v několika aktualizovaných vydáních [2, 3, 6, 7, 23]), nebo např. Larochova kritéria [43] vytvořená pro Francii, Winit-Watjana kritéria [93] sumarizovaná pro Thajsko a mnohá další kritéria.

Seznamy těchto kritérií uvádí podrobně diplomová práce Mgr. Grešákové, S. [28]. V této obsáhlé rešeršní práci autorka velmi podrobně porovnávala jednotlivá expertní kritéria potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří, která byla publikována do konce roku 2015, přičemž velkou část diplomové práce věnovala především kritériím explicitním, jež byla posléze využita v této diplomové práci. Explicitní kritéria nejsou závislá na diagnóze a komorbiditách pacienta, čímž je umožněna vyšší univerzálnost a následně i snadnější využitelnost při sledování užití potenciálně nevhodných léčiv ve stáří v rozsáhlejších epidemiologických studiích. Součástí práce bylo i srovnání implicitních a explicitně-implicitních kritérií, kde je nevhodnost preskripce seniorům posuzována v závislosti na klinických podmínkách užití rizikových léčiv u konkrétního pacienta. Tato kritéria nebyla pro naši analýzu využita, jelikož pro registrovanost potenciálně nevhodných léčiv jsou více relevantní kritéria explicitní.

Výsledný seznam PIMs, který byl v práci použit, využívá následující explicitní kritéria:

- Beersova kritéria z roku 1991 a jejich aktualizace z let 1997, 2003, 2012 a 2015 [2, 3, 6, 7, 23].
- Mc Leodova kritéria z roku 1997 [53]
- Zhanova kritéria z roku 2001 [96]
- Larochova kritéria z roku 2007 [43]
- Winit-Watjana kritéria z roku 2007 [93]

- Japonská kritéria z roku 2008 [49]
- NORGEK kritéria z roku 2009 [71]
- Maiova kritéria z roku 2009 [48]
- Korejská kritéria z roku 2010 [14]
- PRISCUS list z roku 2010 [35]
- Taiwanská kritéria z roku 2012 [10]
- Česká kritéria z roku 2013 [21]
- FORTA kritéria z roku 2014 [42]
- Korejská kritéria z roku 2015 [75]
- NORGEK NH kritéria z roku 2015 [61]
- EU (7) kritéria z roku 2015 [70]

Hodnocený seznam obsahoval celkem 487 PIMs, přičemž u 331 potenciálně nevhodných léčiv (účinných látek) nebyla jejich nevhodnost vázána na dávkování, délku užívání, indikaci, případně jinou podmínku nevhodnosti užití léčiva. Ostatní kritéria obsahovala některou z těchto jednoduchých podmínek, která však nebránila explicitnímu využití - viz tabulka 4.1.

Tabulka 4.1: Příklady PIMs s podmínkou nevhodnosti a bez ní

PIMs s podmínkou nevhodnosti	PIMs bez podmínky nevhodnosti
Alprazolam (>2mg/den)	Amiodaron
Bromazepam (>1,5 mg/den)	Amitriptylin
Oxazepam (>60mg/den)	Fluoxetin
Oxazepam (k terapii insomnie a poruch spánku)	Metoklopramid
Risperidon (>6 týdnů)	Nifedipin
Zopiklon (>3,75 mg; >7,5 mg/den)	Thioridazin

Výzkumné týmy obdržely záznamovou tabulku vytvořenou v programu Microsoft Excel, která byla následně využita pro sběr dat. V následujícím textu jsou uvedeny pouze kategorie, které byly výsledně použity pro hodnocení parametrů sledovaných v této diplomové práci. Záznamová tabulka uváděla v každém řádku

v prvních dvou sloupcích vždy jedno ze 487 hodnocených PIMs (1. sloupec) s odpovídajícím ATC kódem (2.sloupec), v dalších sloupcích byly pro všechna uvedená PIMs hodnoceny následující položky, a to:

A. Registrovanost PIMs

Zde byla hodnocena registrovanost daného PIMs pomocí "0 – neregistrováno" nebo "1 – registrováno" ke klinickému používání v dané zemi, pro kterou byla tabulka vyplňována, a to v období od prosince 2016 do června 2017 - tedy v době, kdy byla data sbírána.

B. Nejčastější obchodní názvy

Zde byly orientačně uvedeny nejčastější obchodní názvy (tzv. brand names), ve kterých je léčivo předepisováno na farmaceutickém trhu dané země. Tento výstup byl pro vysokou variabilitu a subjektivitu záznamu použit pouze jako orientační.

C. Registrované dávky léčiva v lékových formách

Zde byla hodnocena dostupnost různých sil léčivých látek v různých lékových formách se systémovým působením. Z hodnocení byly vynechány sirupy, p.o. roztoky a jiné lékové formy, kde není možné jednoduše kvantifikovat dávku léčiva vztaženou na jednu lékovou formu. Tyto údaje byly tedy uvedeny pro pevné perorální lékové formy, sáčky a injekce.

D. Registrované kombinované léčivé přípravky

V této kategorii bylo zaznamenáno, zda se potenciálně nevhodné léčivo vyskytuje v některých registrovaných přípravcích v kombinaci s jinou účinnou látkou. Pokud bylo PIMs registrováno v dané zemi ve fixní kombinaci s jinou účinnou látkou, bylo zde uvedeno se kterou účinnou látkou a v jakých silách.

E.- L. Dostupné lékové formy

V těchto sloupcích bylo pomocí 1 - ano a 0 - ne hodnoceno, zda je dané léčivo na konkrétním farmaceutickém trhu dostupné v následujících šesti lékových formách: pevné a tekuté p.o. lékové formě (LF) pro systémové užití, prášky pro přípravu p.o. roztoků ev. suspenzí, parenterální lékové formy (čípky, injekce/infúze a náplasti).

M. Dostupnost na lékařský předpis

Prostřednictvím hodnot "1 - ano" a "0 - ne" bylo v tomto sloupci zaznamenáno, zda je léčivo dostupné na lékařský předpis.

N. Dostupnost jako OTC

V této položce bylo zaznamenáno, zda je PIMs dostupné v systémově účinných lékových formách jako OTC léčivo, opět s pomocí hodnot "0 - ne" a "1 - ano".

Podoba záznamové tabulky a metodika sběru dat byla opakovaně diskutována se zástupci účastníků se zemí, a to na jednání EU COST Action IS1402 v Berlíně v Německu v září roku 2015, kdy proběhlo první kolo připomínek a následná úprava původní verze tabulky. Tabulka byla upravena tak, aby maximálně vyhovovala potřebám jednoduchého záznamu pro účely plánovaných analýz a umožnila sledování potřebných charakteristik ve všech hodnocených zemích. Připomínky a následné změny v tabulce se týkaly zejména doplnění informace, zda je dané PIMs na regionálním trhu registrováno v některých dalších lékových formách – nově byla hodnocena registrovanost v tekuté lékové formě pro systémové užití a a ve fixní kombinaci s další účinnou látkou, dále v jakých silách je PIMs registrováno apod. Metodika sběru dat byla poté znovu diskutována v dubnu 2016 na setkání EU COST Action IS1402 v Praze v České republice a dále na jednání EU COST Action IS1402 v Eindhovenu v Nizozemí na podzim roku 2016. Následně byla záznamová tabulka rozeslána účastníkům se týmům ze všech zemí k prvotnímu vyplnění. Takto získaná data byla zaslána do České republiky ze zemí střední a východní Evropy mezi prosincem 2016 a dubnem 2017, poté korepondencí s jednotlivými týmy proběhlo čištění dat a jejich úprava do jednotného formátu. Data byla analyzována mezi dubnem a červnem 2017.

Data do sloupců tabulky pro jednotlivé země (hodnotící registrovanost, obchodní názvy, síly a lékové formy atd.) byla v jednotlivých zemích národními výzkumnými týmy získávána na základě informací nalezených v databázích registrovaných léčiv na webových stránkách jednotlivých národních lékových agentur. Jednalo se o následující země, instituce a jejich webové stránky:

Česká republika: SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

web: <http://www.sukl.cz> [79]

Estonsko: SAM – The State Agency of Medicines

web: <http://www.sam.ee> [80]

Chorvatsko: HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia

web: <http://www.halmed.hr> [4]

Polsko: URPLW MiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
web: <http://www.urpl.gov.pl> [84]
Slovensko: ŠÚKL – Štátni ústav pre kontrolu liečiv
web: <http://www.sukl.sk> [101]

V případě hodnocení PIMs s podmínkou nevhodnosti (např. v podobě délky podávání nebo celkové denní dávky) byla data čerpána z dokumentu "Souhrn údajů o přípravku" (angl. "The Summary of Product Characteristics" – SPC) pro konkrétní léčivo, který lze také nalézt na webových stránkách jednotlivých lékových agentur. Homeopatika nebyla v rámci studie EU COST Action hodnocena.

Pro lepší představu o vzhledu záznamových tabulek pro jednotlivé země je přiložen náhled části vyplněné záznamové tabulky pro Chorvatsko (viz Tabulka 4.3).

Ze získaných dat byly zpracovány výstupy této diplomové práce v podobě souhrnných grafů a tabulek (viz kapitola Výsledky diplomové práce).

Tabulka 4.3: Náhled části vyplněné záznamové tabulky z Chorvatska

Potentially inappropriate medication	Approved for clinical use 1=yes, 0=no	Most frequently used brand names (examples of max. 5 p.o. drugs including drug form + the strength (of e.g. 1 tbl in mg))	Doses in mg available on the market per one unit (e.g. tbl)	Combined drugs	Solid p.o. drug forms 1=yes, 0=no	Oral Liquids (syst. treatment) 1=yes, 0=no	Injections 1=yes, 0=no	Suppositories 1=yes, 0=no	Patches (syst. treatment) 1= yes, 0= no	Dispersible powder (syst. treatment) 1= yes, 0=no	Available on prescription 1= yes, 0= no	Available as OTC meds 1= yes, 0= no
Tiemonium	0											
Tiotixene	0											
Tizanidine	1	Tizanidin Altamedics 2; 4 mg tbl.	2 mg; 4 mg	NO	1	0	0	0	0	0	1	0
Tolmetin (oral)	0											
Tolperisone	0											
Tolterodine	0											
Tolterodine (non-sustained release)	0											
Tolterodine (sustained release)	0											
Topiramate	1	Topamax 25; 50; 100; 200 mg tbl., Epiramat 25; 50; 100; 200 mg tbl., Tiramet 25; 50; 100 mg tbl.	25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg	NO	1	0	0	0	0	0	1	0
Tramadol	1	Lumidol 50; 100; 200 mg caps., Lumidol 100 mg/ml solution, Lumidol 100ml/2 ml solution for injection, Tramal 50; 100; 150; 200 mg tbl., Tramal 100mg/ml solution, Tramal 100/2 ml solution for injection, Tramadol Krka 100 mg supp., Doreta 37.5/325; 75/650 mg tbl., Skudexa 75 mg/25 mg tbl.	50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg; 75/25 mg; 50 mg/ml; 100 mg/ml;	Paracetamol (37.5+325; 70+650 mg/tbl) Dexketoprofen (75+25 mg/tbl)	1	1	1	1	0	0	1	0

4.2 Výsledky

4.2.1 Registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích projektu EU COST Action IS1402

V následujících podkapitolách jsou shrnuty výsledky registrovanosti jednotlivých PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs v hodnocených zemích včetně dalších sledovaných charakteristik (např. OTC dostupnosti, registrovanosti různých lékových forem a kombinovaných léčivých přípravků s obsahem PIMs)

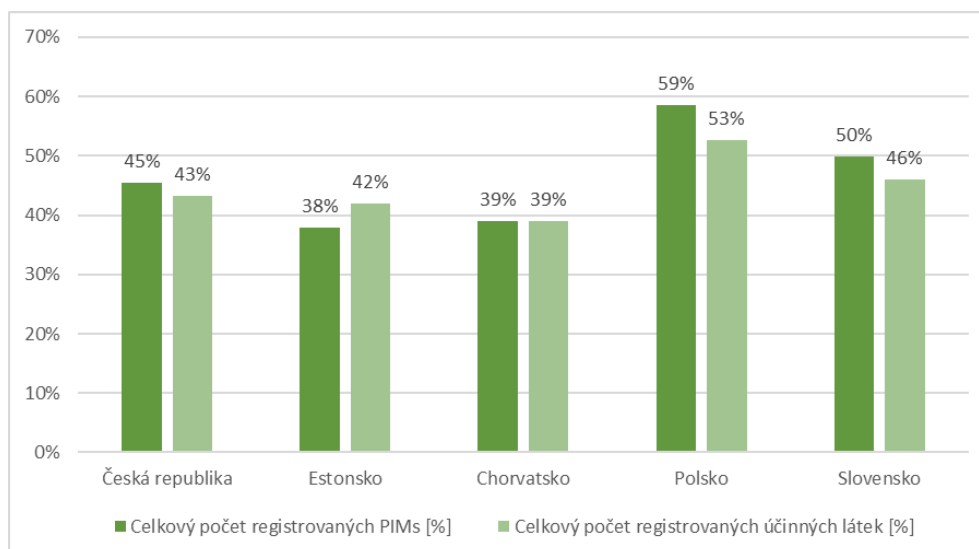
4.2.1.1 Celková registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích

Rozborem dat získaných ze souboru 5 zemí hodnocených v této diplomové práci – Česká republika, Estonsko, Chorvatsko, Polsko a Slovensko bylo zjištěno, že nejvíce PIMs z celkového seznamu (487) je registrováno v Polsku, a to 285 PIMs, což tvoří 59 %. Druhý nejvyšší počet registrovaných PIMs, tj. 234 (50 %) byl zaznamenán na Slovensku, v pořadí další zemí byla Česká republika s 221 (45 %). Následovalo Chorvatsko se 190 PIMs (39 %), které se v počtu registrovaných potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří velmi blížilo Estonsku, kde je registrováno nejméně PIMs, a to přesně 184 (38 %). Pokud byla hodnocena registrovanost samostatných účinných látek ze skupiny PIMs (tj. 331 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří bez podmínky nevhodnosti), nejvíce účinných látek bylo opět registrováno v Polsku, a to 174, což tvořilo 53 %. Ostatní země následovaly v tomto pořadí: Slovensko se 152 (46 %) registrovanými účinnými látkami, Česká republika se 143 (43 %) a Estonsko s 139 (42 %). Nejméně registrovaných účinných látek, a to 129 (39 %), bylo nalezeno v Chorvatsku. Tato data jsou blíže specifikována v tabulce 4.4 a grafech 4.1, 4.2.

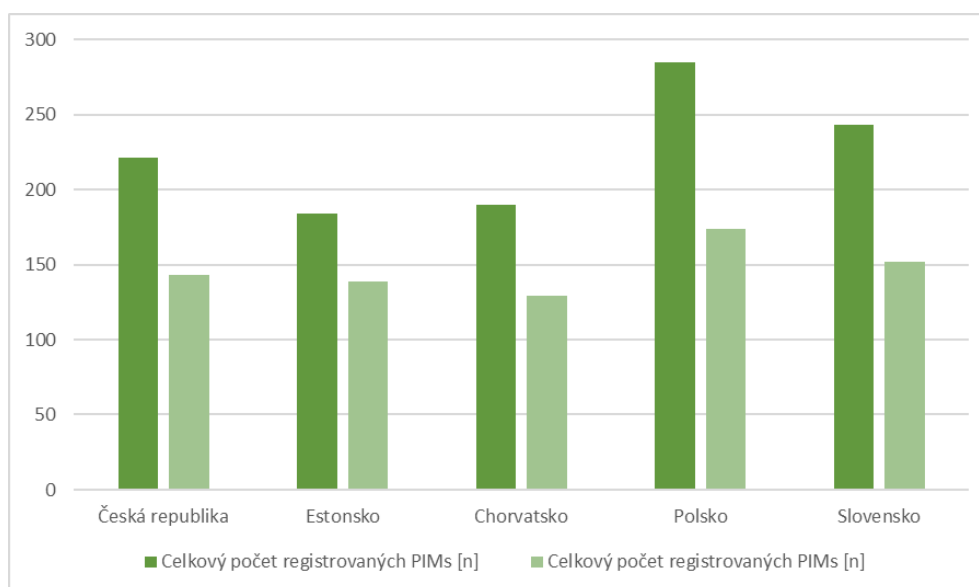
Tabulka 4.4: Celková registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích

	Česká republika	Estonsko	Chorvatsko	Polsko	Slovensko
Celkový počet registrovaných PIMs [n, %]	221 (45%)	184 (38%)	190 (39%)	285 (59%)	243 (50%)
Celkový počet registrovaných účinných látek [n, %]	143 (43%)	139 (42%)	129 (39%)	174 (53%)	152 (46%)

Graf 4.1: Procentuální registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs



Graf 4.2: Absolutní registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs



4.2.1.2 Registrovanost účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle ATC skupin

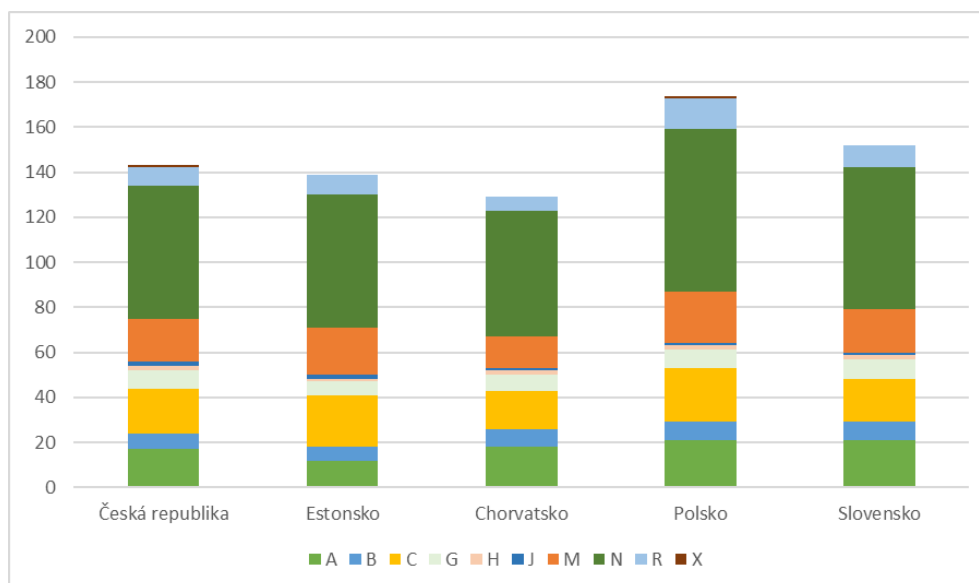
Po rozdělení hodnocených účinných látek ze skupiny PIMs podle ATC kódu do jednotlivých ATC skupin bylo zjištěno, že ve všech hodnocených zemích tvoří nejvyšší počet léčivé látky ze skupiny N, tzn. léčiva působící na nervový systém. Registrovanost se pohybovala kolem 20 % - nejvíce účinných látek z této ATC skupiny bylo registrováno v Polsku, a to 72 (22 %), následovalo Slovensko s 63 (19 %), dále Česká republika a Estonsko se shodnými 59 (18 %) a nejmenší počet účinných látek z ATC skupiny N byl registrován v Chorvatsku, a to 56 (17 %).

Další velmi zastoupenou ATC skupinou byla léčiva používaná v terapii kardio-vaskulárních onemocnění (ATC skupina C). Registrovanost účinných látek z této skupiny je v jednotlivých sledovaných zemích podobná a pohybuje se od 24 registrovaných účinných látek, tj. 7 % v Polsku po 17 (5%) v Chorvatsku. Obdobně zastoupeny jsou i účinné látky z ATC skupiny A (trávicí trakt a metabolismus) a M (muskuloskeletární systém). Nejvyšší počet registrovaných účinných látek ovlivňujících muskuloskeletární systém byl zaznamenán v Polsku, tj. 23 (7 %), naopak nejmenší počet, tj. 14 (4 %) v Chorvatsku. U látek ovlivňujících trávicí trakt a metabolismus se registrovanost pohybuje v rozmezí od 21, což odpovídá 6 %, účinných látek shodně registrovaných v Polsku a na Slovensku, po 12 (4 %) v Estonsku. Stav registrovanosti účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích dle ATC skupin je podobný a detailněji zobrazen v tabulce 4.5 a grafech 4.3 a 4.4

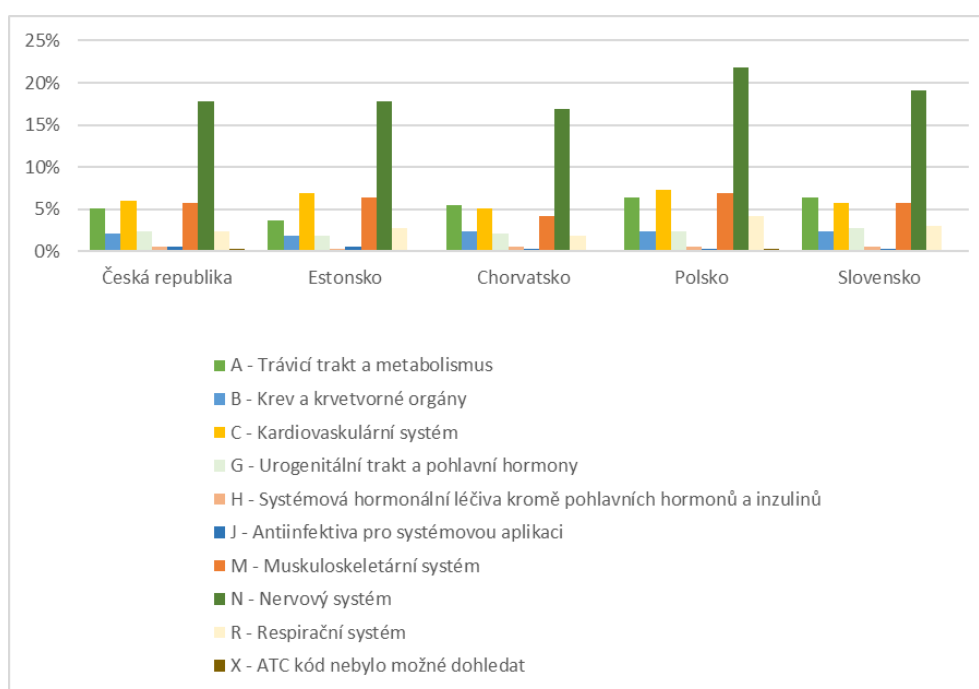
Tabulka 4.5: Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin

	Česká republika	Estonsko	Chorvatsko	Polsko	Slovensko
A - Trávicí trakt a metabolismus [n, %]	17 (5%)	12 (4%)	18 (5%)	21 (6%)	21 (6%)
B - Krev a krvetvorné orgány [n, %]	7 (2%)	6 (2%)	8 (2%)	8 (2%)	8 (2%)
C - Kardiovaskulární systém [n, %]	20 (6%)	23 (7%)	17 (5%)	24 (7%)	19 (6%)
G - Urogenitální trakt a pohl. hormony [n, %]	8 (2%)	6 (2%)	7 (2%)	8 (2%)	9 (3%)
H - Systémová hormonální léčiva [n, %]	2 (1%)	1 (0%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
J - Antiinfektiva pro syst. aplikaci [n, %]	2 (1%)	2 (1%)	1 (0%)	1 (0%)	1 (0%)
M - Muskuloskeletární systém [n, %]	19 (6%)	21 (6%)	14 (4%)	23 (7%)	19 (6%)
N - Nervový systém [n, %]	59 (18%)	59 (18%)	56 (17%)	72 (22%)	63 (19%)
R - Respirační systém [n, %]	8 (2%)	9 (3%)	6 (2%)	14 (4%)	10 (3%)
X - ATC kód nebylo možné dohledat [n, %]	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)

Graf 4.3: Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin



Graf 4.4: Procentuální zastoupení registrovaných účinných látek dle ATC skupin



4.2.1.3 Registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány

Bylo zjištěno, že z celkového souboru hodnocených potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří není registrováno v žádné sledované zemi 143 PIMs,

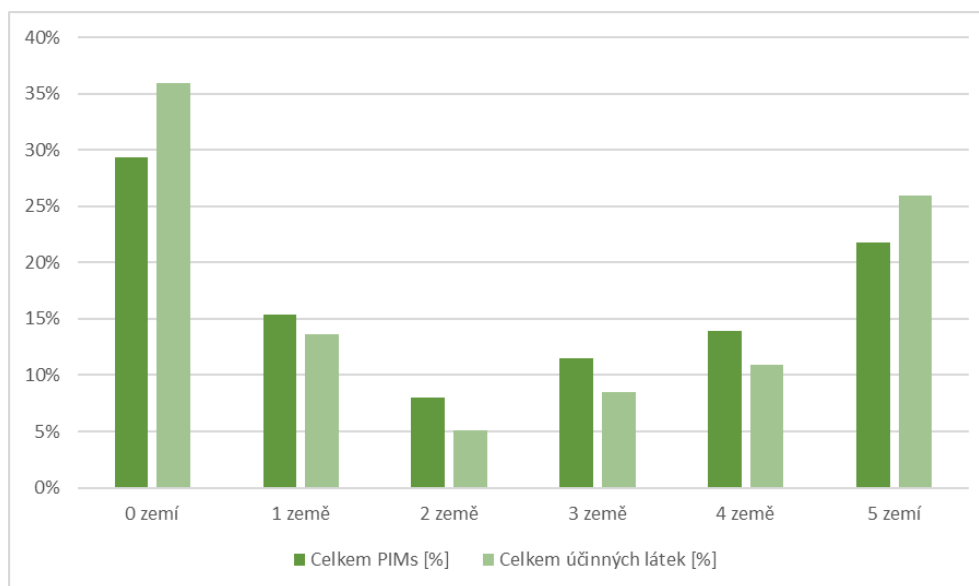
což odpovídá 29 %. 75 (15 %) PIMs bylo registrováno pouze v jedné zemi, 39 (8 %) ve dvou zemích, 56 (11 %) ve třech a 68 (14 %) PIMs ve 4 z 5 sledovaných zemí. Celkem 106 PIMs, tj. 22 % bylo registrováno ve všech zemích účastnících se hodnocení. Pokud byly do hodnocení zahrnuty pouze účinné látky ze skupiny PIMs (tj. 331 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří bez podmínky nevhodnosti), z výsledků vyplynulo, že 119 účinných látek, což odpovídá 36 %, není registrováno ani v jedné zemi a jejich seznam seřazený podle ATC skupin a hlavní indikace je možné nalézt v dodatečné tabulce 6.1. Celkem 45 (14 %) účinných látek bylo registrováno pouze v jedné z hodnocených zemí a jejich seznam, a to včetně země, kde je daná účinná látka registrována, je vypsán v dodatečné tabulce 6.2. Dodatečná tabulka 6.3 uvádí seznam jednotlivých účinných látek, které jsou registrovány ve všech zemích hodnocených v této práci a pro srovnání a znázornění variability jednotlivých národních farmaceutických trhů jsou zde vypsány i nejčastěji užívané obchodní názvy (orientační údaje). Ve všech zemích je celkem registrováno 86 (26 %) účinných látek. Tabulky s vypsáními jednotlivými účinnými látkami ze skupiny PIMs rozdělené podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány, jsou uvedeny v příloze pro lepší přehlednost textu.

Absolutní počty a procentuální zastoupení PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány, souhrnně zpracovává tabulka 4.6 a graf 4.5

Tabulka 4.6: Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány

	Celkem PIMs [n, %]	Celkem účinných látek [n, %]
0 zemí	143 (29%)	119 (36%)
1 země	75 (15%)	45 (14%)
2 země	39 (8%)	17 (5%)
3 země	56 (11%)	28 (8%)
4 země	68 (14%)	36 (11%)
5 zemí	106 (22%)	86 (26%)

Graf 4.5: Procentuální registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány



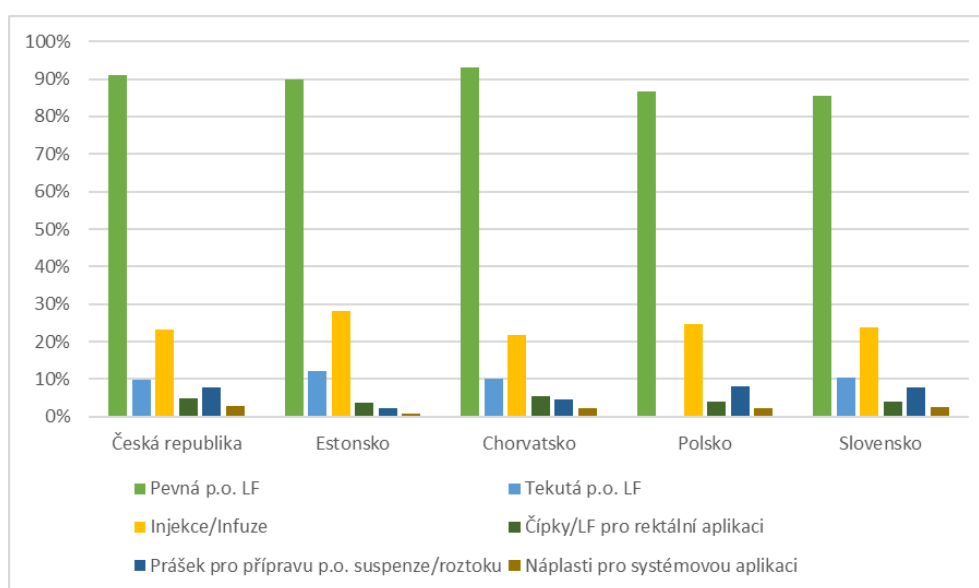
4.2.1.4 Registrovanost účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích podle lékových forem

Výsledky této kategorie jsou v jednotlivých hodnocených zemích dost podobné, jak je patrné z grafu 4.6. . Dále z tohoto grafu a souhrnné tabulky 4.7 vyplývá, že ve všech hodnocených zemích byla pevná LF pro perorální podání jednoznačně nejrozšířenější lékovou formou a její průměrné zastoupení bylo 89 % (pohybovalo se od 93 % v Chorvatsku po 86 % na Slovensku). Druhou nejrozšířenější lékovou formou byly přípravky v lékové formě injekcí nebo infuzí, které jsou mezi přípravky s obsahem registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs průměrně zastoupeny 24 %. V pořadí další lékovou formou byly tekuté přípravky pro systémové perorální podání, jejichž zastoupení se pohybovalo od 12 % v Estonsku po shodných 10 % v České republice a na Slovensku. Tato léková forma byla průměrně zastoupena 11 %. Zbylé tři lékové formy, tj. prášky pro přípravu suspenze/roztoku, čípky, a náplasti pro systémovou aplikaci, byly ve výsledném hodnocení zastoupeny minimálně. Prášky pro přípravu suspenzí/roztoků byly ve výsledném hodnocení průměrně zastoupeny 6 %, čípky a jiné LF pro rektální aplikaci 4 % a 2% zastoupení mají náplasti pro systémovou aplikaci, které byly ze všech lékových forem nejméně rozšířené. Z výsledného hodnocení bylo vynecháno Polsko, neboť výzkumníci nevyplnili data v potřebné kvalitě.

Tabulka 4.7: Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle lékových forem

	Pevná p.o. LF	Tekutá p.o. LF	Injekce/Infuze	Čípky/LF pro rektální aplikaci	Prášek pro přípravu p.o. suspenze/roztoku	Náplasti pro systémovou aplikaci
Česká republika [n, %]	130 (91%)	14 (10%)	33 (23%)	7 (5%)	11 (8%)	4 (3%)
Estonsko [n, %]	125 (90%)	17 (12%)	39 (28%)	5 (4%)	3 (2%)	1 (1%)
Chorvatsko [n, %]	120 (93%)	13 (10%)	28 (22%)	7 (5%)	6 (5%)	3 (2%)
Polsko [n, %]	151 (87%)	NA	43 (25%)	7 (4%)	14 (8%)	4 (2%)
Slovensko [n, %]	130 (86%)	16 (11%)	36 (24%)	6 (4%)	12 (8%)	4 (3%)
Průměr [%]	89%	11%	24%	4%	6%	2%

Graf 4.6: Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích



4.2.2 Dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis a ve volném prodeji jako OTC

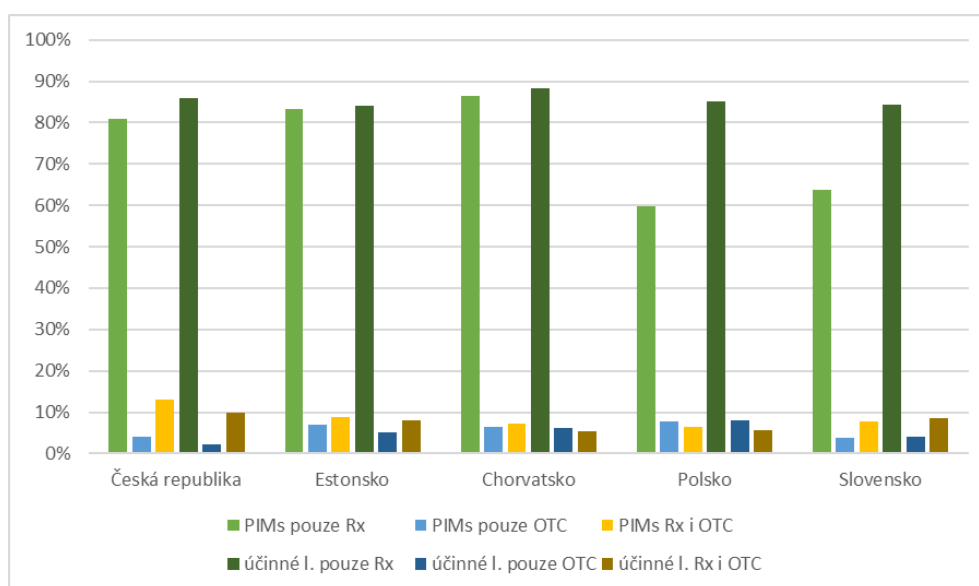
Rozborem dat z tabulky 4.8 bylo zjištěno, že naprostá většina PIMs i samotných účinných látek ze skupiny PIMs je ve všech hodnocených zemích dostupná pouze na lékařský předpis (Rx). Procentuální zastoupení účinných látek vázaných pouze na lékařský předpis bylo velmi vysoké a pohybovalo se od 88 % v Chorvatsku po shodných 84 % v Estonsku a na Slovensku, naopak zastoupení účinných látek dostupných pouze ve volném prodeji (OTC) bylo velmi nízké – od 8 % v Polsku po pouhé 2 % v České republice. Kombinací obou variant, tj. dostupné na lékařský předpis i jako OTC, bylo nejvíce PIMs registrováno v České republice, a to celkem 10 %, a naopak nejméně, tedy 5 %, v Chorvatsku. Co se týče dostupnosti PIMs, v Chorvatsku, Estonsku a České republice bylo na lékařský předpis vázáno

přes 80 % potenciálně nevhodných léků/lékových postupů ve stáří, ve zbylých 2 zemích, tj. na Slovensku a v Polsku bylo toto číslo o něco nižší a pohybovalo se kolem 62 % (resp. 64 % na Slovensku a 60 % v Polsku). Výsledky dostupnosti zbylých kategorií, tj. PIMs pouze jako OTC a PIMs dostupné oběma způsoby, odpovídaly výsledkům pro samotné účinné látky. Nejvíce PIMs dostupných pouze jako OTC bylo opět registrováno v Polsku (8 %) a nejméně v České republice a na Slovensku (4 %). Celkem 13 % PIMs bylo v České republice dostupných jak na lékařský předpis, tak jako OTC, toto číslo bylo nejnižší v Polsku, kde je takto registrováno 6 % PIMs. Výstupy tohoto hodnocení jsou graficky znázorněny v grafu 4.7.

Tabulka 4.8: Absolutní počet a procentuální dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis (Rx), ve volném prodeji (OTC) nebo oběma způsoby

	PIMs			Účinné látky		
	Pouze Rx	Pouze OTC	Rx i OTC	Pouze Rx	Pouze OTC	Rx i OTC
Česká republika [n, %]	179 (81%)	9 (4%)	29 (13%)	123 (86%)	3 (2%)	14 (10%)
Estonsko [n, %]	153 (83%)	13 (7%)	16 (9%)	117 (84%)	7 (5%)	11 (8%)
Chorvatsko [n, %]	164 (86%)	12 (6%)	14 (7%)	114 (88%)	8 (6%)	7 (5%)
Polsko [n, %]	170 (60%)	22 (8%)	18 (6%)	148 (85%)	14 (8%)	10 (6%)
Slovensko [n, %]	155 (64%)	9 (4%)	19 (8%)	128 (84%)	6 (4%)	13 (9%)

Graf 4.7: Procentuální dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis, ve volném prodeji nebo oběma způsoby



4.2.3 Dávkovací schémata

V tabulce 4.9 jsou zobrazena ne/vhodná dávkovací schémata registrovaných PIMs v hodnocených zemích. Pokud je v dané zemi registrováno PIMs v lékové formě s vyšším než doporučeným obsahem účinné látky pro geriatrické pacienty v jednotlivé dávce, je zvýšena pravděpodobnost, že bude docházet k častějšímu užívání těchto léčiv i pacienty staršími 65 let.

Tabulka 4.9: Vhodná a nevhodná (vyšší) dávkovací schémata PIMs registrovaná ve sledovaných zemích

PIM s podmínkou nevhodnosti pro geriatrické pacienty	Země	Registrované vhodné síly (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)	Registrovaná vyšší schémata (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)
Acetylsalicylová kyselina (>325 mg)	ČR	100mg	400mg, 500mg
	Estonsko	75mg, 100mg, 324mg	500mg
	Chorvatsko	75mg, 100mg, 300mg	500mg
	Polsko	75mg, 50mg, 100mg, 325mg, 100mg/ml	330mg, 500mg, 1000mg
	Slovensko	30mg, 75mg, 100mg, 160mg	400mg, 500mg
Alprazolam (>2mg)	ČR	0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg	0
	Estonsko	0,25mg, 0,5mg, 1mg	0
	Polsko	0,25mg, 0,5mg, 1mg	0
Alprazolam (>2mg/den)	ČR	0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg	0
	Estonsko	0,25mg, 0,5mg, 1mg	0
	Chorvatsko	0,25mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0
	Polsko	0,25mg, 0,5mg, 1mg	0
Bromazepam (>1,5 mg/den)	ČR	1,5mg	3mg
	Estonsko	1,5mg	3mg, 6mg
	Chorvatsko	1,5mg	3mg, 6mg
	Polsko	0	3mg, 6mg
	Slovensko	1,5mg	3mg
Digoxin (> 0,125 mg/den)	ČR	0,125mg	0,25mg
	Chorvatsko	0	0,25mg
	Polsko	0,125mg	0,2mg, 0,25mg
	Slovensko	0,125mg	0,25mg, 0,25mg/ml
Digoxin (>0,125 mg/den nebo sérová koncentrace >1,2 ng.ml-1)	ČR	0,125mg	0,250mg
	Chorvatsko	0	0,250mg
	Polsko	0,1mg	0,2mg, 0,25mg
	Slovensko	0,125mg	0,25mg, 0,25mg/ml
Digoxin (>0,125mg) s výjimkou terapie atriálních arytmií	ČR	0,125mg	0,25mg
	Chorvatsko	0	0,25mg
	Polsko	0,1mg	0,2mg, 0,25mg
	Slovensko	0,125mg	0,25mg, 0,25mg/ml
Domperidon (>30 mg/den)	ČR	10mg	0
	Estonsko	10mg	0
	Polsko	10mg	0
	Slovensko	10mg	0
Doxepin (> 6mg/den)	Polsko	0	10mg, 25mg
Fumarát železnatý (>600 mg/den)	Estonsko	152,1mg	0
	Chorvatsko	350mg	0
Glukonát železnatý (>1800 mg/den)	Estonsko	5mg/ml	0

Pokračování z předchozí strany.

PIM s podmínkou nevhodnosti pro geriatrické pacienty	Země	Registrované vhodné síly (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)	Registrovaná vyšší schémata (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)
Haloperidol (>2 mg a zároveň >5 mg/den)	ČR	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
	Estonsko	1,5mg, 2mg	5mg/ml, 50mg/ml
	Chorvatsko	2mg, 2mg/ml	10mg, 5mg/ml, 50mg/ml
	Polsko	1mg, 2mg/ml	5mg
	Slovensko	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
Haloperidol (>2 mg)	ČR	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
	Estonsko	1,5mg, 2mg	5mg/ml, 50mg/ml
	Chorvatsko	2mg, 2mg/ml	10mg, 5mg/ml, 50mg/ml
	Polsko	1mg, 2mg/ml	5mg
	Slovensko	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
Haloperidol (>2mg/den, dlouhodobě)	ČR	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
	Estonsko	1,5mg, 2mg	5mg/ml, 50mg/ml
	Chorvatsko	2mg, 2mg/ml	10mg, 5mg/ml, 50mg/ml
	Polsko	1mg, 2mg/ml	5mg
	Slovensko	1,5mg, 2mg/ml	5mg/ml, 50mg/ml
Ibuprofen (>3×400mg/den nebo déle než 1 týden)	ČR	5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml, 60mg, 125mg, 200mg, 400mg	600mg, 800mg
	Estonsko	5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml, 60mg, 125mg, 200mg, 400mg	600mg, 800mg
	Chorvatsko	5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml, 60mg, 125mg, 200mg, 400mg	600mg, 800mg
	Polsko	200mg, 400mg	0
	Slovensko	5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml, 60mg, 125mg, 200mg, 400mg	600mg, 800mg
Klometiazol (5-15 mg/den k terapii BPSD)	Polsko	0	300mg
Klozapin (10-50 mg/den k terapii BPSD)	Estonsko	25mg	100mg
	Polsko	25mg	100mg
	Slovensko	25mg	100mg
Lorazepam (>1mg/den)	Estonsko	1mg	2mg, 2,5mg
	Chorvatsko	1mg	2,5mg
	Polsko	1mg	2,5mg
Lorazepam (>2mg/den)	Estonsko	1mg	2mg, 2,5mg
	Chorvatsko	1mg	2,5mg
	Polsko	1mg	2,5mg
Lorazepam(>3mg/den)	Chorvatsko	1mg, 2,5mg	0
	Polsko	1mg, 2,5mg	0
Lormetazepam (>0,5 mg/den)	Polsko	0,5mg	1mg
Naproxen (>2 x 250 mg/den déle než 1 týden)	ČR	250mg	275mg, 550mg
	Chorvatsko	220mg	275mg, 550mg
	Polsko	250mg	275mg, 500mg
	Slovensko	220mg, 250mg	275mg, 550mg
Olanzapin (>10 mg)	ČR	2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg, 210mg, 300mg, 405mg

Pokračování z předchozí strany.

PIM s podmínkou nevhodnosti pro geriatrické pacienty	Země	Registrované vhodné síly (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)	Registrovaná vyšší schémata (dle jedn. dávky a kritérií PIMs)
	Estonsko	5mg, 10mg	15mg, 210mg, 300mg, 405mg
	Chorvatsko	2,5mg, 5mg, 10mg	15mg, 20mg, 150mg, 210mg, 300mg, 405mg
	Polsko	5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg
	Slovensko	2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg, 210mg, 300mg, 405mg
Olanzapin (>10 mg/den)	ČR	2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg, 210mg, 300mg, 405mg
	Chorvatsko	2,5mg, 5mg, 10mg	15mg, 20mg, 150mg, 210mg, 300mg, 405mg
	Polsko	5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg
	Slovensko	2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg	15mg, 20mg, 210mg, 300mg, 405mg
Oxazepam (>30 mg/den)	ČR	10mg	0
	Chorvatsko	10mg	15mg, 30mg
	Polsko	10mg	0
	Slovensko	10mg	0
Oxazepam (>60mg/den)	ČR	10mg	0
	Chorvatsko	10mg	15mg, 30mg
	Polsko	10mg	0
	Slovensko	10mg	0
Reserpin (>0,1mg/den)	Polsko	0,1mg	0
Reserpin (>0,25mg)	Polsko	0,1mg	0
Spironolakton (> 25mg/den)	ČR	25mg	50mg, 100mg
	Estonsko	25mg	50mg, 100mg
	Chorvatsko	25mg	50mg, 100mg
	Polsko	25mg	50mg, 100mg, 250mg
	Slovensko	25mg	50mg, 100mg
Sulfát železnatý (>325 mg/den)	ČR	247,5 mg (80mg Fe)	0
	Estonsko	100mg	0
	Polsko	247,5 mg (80mg Fe), 105mg	0
	Slovensko	247,5 mg (80mg Fe)	0
Sulfát železnatý (>600 mg/den)	Estonsko	100mg	0
	Polsko	247,5 mg (80mg Fe), 105mg	0
Zaleplon (>5 mg/den)	Polsko	5mg	10mg
Zolpidem (>5 mg/den)	ČR	5mg	10mg
	Chorvatsko	5mg	10mg
	Polsko	5mg	10mg
	Slovensko	5mg	10mg
Zolpidem (>5mg)	ČR	5mg	10mg
	Chorvatsko	5mg	10mg
	Polsko	5mg	10mg
	Slovensko	5mg	10mg

Pokračování z předchozí strany.

PIM s podmínkou nevhodnosti pro geriatrické pacienty	Země		Registrované vhodné síly (dle jedn. dávky a kritérii PIMs)	Registrovaná vyšší schémata (dle jedn. dávky a kritérii PIMs)
Zopiklon (>3,75 mg/den)	ČR	0		7,5mg
	Estonsko	0		7,5mg
	Polsko	0		7,5mg
	Slovensko	0		7,5mg
Zopiklon (>3,75mg a zároveň >7,5 mg/den)	ČR	0		7,5mg
	Polsko	0		7,5mg
	Slovensko	0		7,5mg
Zopiklon (>5 mg/den)	ČR	0		7,5mg
	Polsko	0		7,5mg
	Slovensko	0		7,5mg
Zopiklon (>7,5 mg/den)	ČR	7,5mg		0
	Polsko	7,5mg		0
	Slovensko	7,5mg		0

5. Diskuze

V této diplomové práci byla sledována a následně hodnocena registrovanost potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří publikovaných v explicitních expertních kritériích v období 1991-2015, a to celkem v 5 zemích participujících na evropském projektu EU COST Action (2015-2018). Rozsah registrace byl posuzován spolu s registrovanými lékovými formami, silami a tím, zda jsou registrovaná PIMs vázána na lékařský předpis nebo dostupná jako OTC (včetně kombinovaných přípravků PIMs), a to v 5 sledovaných zemích - v České republice, Estonsku, Chorvatsku, Polsku a na Slovensku.

Populace stárne, tento trend je v různé míře patrný ve všech státech světa a odhaduje se, že podíl osob starších 65 let v populaci se do 50. let 21. století zdvojnásobí [55]. Ve všech státech EU (28 zemí) byla roku 2016 geriatrická populace zastoupena průměrně 19,2 %, senioři v každé hodnocené zemi tvořili více než 17 % celkové populace, přičemž v Chorvatsku bylo procentuální zastoupení osob starších 65 let v populaci v porovnání s celoevropským průměrem stejné, v ostatních zemích o něco nižší [99].

V Estonsku, kde patří zastoupení geriatrické populace z hodnocených zemí k těm vyšším, byla zjištěna nejvyšší očekávaná délka života (tab.1.3). Z nižší hodnoty parametru zdravé roky života (HLY, tab. 1.2) nicméně vyplývá, že získané roky života nejsou estonskými seniory prožity v dobrém zdraví a dá se z něj také usuzovat zvýšená polymorbidita. Ačkoliv populace seniorů v Polsku je zastoupena nižší prevalencí než v jiných sledovaných zemích, podle zbylých dvou ukazatelů se dá očekávat, že se senioři v této zemi dožívají více let a v lepším zdravotním stavu. Nejvíce “zdravých let života“ v Evropě se v průměru dožívají senioři ze států severní Evropy (Island, Norsko aj.), jižní Evropy (Malta, Španělsko atd.) a západní Evropy (Belgie, Irsko aj.). Ze sledovaných zemí střední a východní Evropy má šanci dožít se nejvíce “zdravých let života“ český senior (přes 8 let), slovenský naopak nejméně (kolem 4 let)[98, 99].

V posledních letech byla s cílem zkvalitnění farmakoterapie ve stáří a snížení polékových reakcí vedoucí v této populaci k častějším klinicky významným komplikacím publikována řada prací zabývajících se léčivy a lékovými postupy, které potenciálně nejsou vhodné k použití u starších pacientů. Vzniklo mnoho seznamů kritérií k posouzení kvality lékové preskripce u geriatrických pacientů, která jsou založena na explicitním nebo implicitním přístupu hodnocení farmakoterapie, pří-

padně na jejich kombinaci [21, 83]. Pro jednodušší použití v rozsáhlých epidemiologických studiích jsou mnohonásobně častěji využívány seznamy explicitních kritérií, vůbec nejčastěji jsou užívána kritéria Beersova [7] a jejich aktualizovaná vydání [2, 3, 6, 23]. Tato americká kritéria se také v řadě případů stala podkladem pro tvorbu seznamů národních kritérií zohledňující specifika farmaceutického trhu konkrétní země. Alespoň 1 takováto kritéria byla v minulosti vydána pouze ve dvou z celkem pěti sledovaných zemích, a to v České republice roku 2012 [21] a v Chorvatsku téhož roku [50].

Prevalence preskripce PIMs u pacientů starších 65 let byla v posledních desetiletích hodnocena v mnoha státech EU (28 států) a bylo potvrzeno, že její variabilita napříč různými státy EU je značná [92]. Například podle výsledků diplomové práce Mgr. T. Vyšínové se prevalence preskripce PIMs ve vybraných jihoevropských státech pohybovala od 25 % do 50 % (25 % - 48 % ve Španělsku, 27 % - 38 % v Portugalsku) a v Turecku mezi 15 % a 89 % v závislosti na zvolené metodice, počtu subjektů studie a dalších parametrech [89]. Oproti tomu prevalence preskripce v severských zemích je spíše nižší [40, 65, 92] – např. studie publikovaná roku 2015 udává prevalenci preskripce PIMs švédským seniorům mezi 16 % a 24 % v závislosti na použitých kritériích [57].

Ve všech zemích hodnocených v této diplomové práci s výjimkou Estonska byly provedeny a v zahraničních odborných zdrojích publikovány studie zabývající se prevalencí preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů seniorům, z čehož lze usuzovat aktivní řešení daného problému. Nepřítomnost podobné studie pro Estonsko může být mimo jiné způsobena nižší publikační činností zemí střední a východní Evropy v mezinárodních impaktovaných časopisech. Ani v jedné zemi však zatím nebyla přijata specifická opatření, která by zajišťovaly vyšší regulaci a následnou kontrolu preskripce a vlastního užití PIMs a dalších rizikových schémat v geriatrické populaci podle doporučených postupů [1, 51, 76].

Z porovnání výsledků literární rešerše provedené pro potřeby této diplomové práce vyplývá, že prevalence preskripce PIMs ve stáří se v jednotlivých zemích střední a východní Evropy signifikantně liší. Nicméně tato významná variabilita je pravděpodobně způsobena použitím odlišných seznamů kritérií a metodik pro zpracování konkrétních studií, a to i v rámci jedné země. Prevalence preskripce PIMs seniorům ze sledovaných zemí nejvíce kolísá v Chorvatsku, a to od 2,2 % po téměř 70 % [51, 59, 66, 87]. V České republice se pohybovala v rozmezí od 22,7 % do 41,1 % [16, 26, 85], v Polsku 28,2 % [69], na Slovensku 21 % [92]. V posledních 2 jmenovaných státech byla nalezena pouze jedna studie zpracovávající toto téma.

V této diplomové práci byl hodnocen mimořádně široký seznam kritérií potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří vytvořený na základě explicitních kritériích, které byly vyvinuty expertními týmy z mnoha zemí v období 1991-2015. Na základě tohoto seznamu byly posuzovány jednotlivé léčivé látky, jejichž potenciální nevhodnost nezávisí na dávce a/nebo indikaci, a také látky, u nichž je nevhodnost vázána na konkrétní podmínku (indikace, dávkovací schéma, max. denní/jednotlivá dávka atd.) [28, 33].

Z celkového souboru 5 sledovaných zemí bylo nejvíce PIMs registrováno v Polsku (59 %), nicméně se zdá, že tato vysoká registrovanost nemusí automaticky znamenat vyšší míru výskytu potenciálně nevhodné preskripce a následných komplikací navozených léky u geriatrických pacientů. Stejně tak není možné odvodit souvislost mezi tímto faktem a morbiditou nebo mortalitou polských pacientů starších 65 let. Parametr hodnotící zdravé roky života je v této zemi dokonce jeden z nejvyšších a dá se očekávat také vyšší délka dožití. Naopak nejnižší registrovanost PIMs byla zaznamenána v Chorvatsku (39 %) a Estonsku (38 %). V obou těchto zemích je zastoupení seniorů v populaci podobné (kolem 19 %) a výrazně se neliší ani parametr HLY, který je však spíše nižší. Odlišnost byla zaznamenána v očekávané délce dožití, která je cca o 2 roky vyšší u estonských žen starších 65 let, ačkoliv stejný ukazatel pro seniory mužského pohlaví se liší jen velmi málo (o 0,3 %). Z výše uvedeného vyplývá, že samotná vyšší registrovanost nemusí automaticky znamenat sníženou kvalitu preskripce léčiv seniorům ani jejich vyšší morbiditu vzniklou následkem častějších polékových komplikací. Naopak záleží na četnosti preskripce PIMs v dané zemi a také na tom, jaká míra rizika hrozí u konkrétního pacienta. Podobný trend byl zaznamenán při hodnocení registrovanosti samotných účinných látek ze skupiny PIMs, tj. bez konkrétní podmínky užití. Bylo zjištěno, že pouze v jedné zemi (v Polsku) přesahuje registrovanost účinných látek 50 %, v ostatních zemích se pohybovala od 39 % (v Chorvatsku) po 46 % (na Slovensku) [98, 99].

Tyto výsledky bohužel není možné srovnat s jinými studemi, jelikož se jedná o první hodnocení daného typu. Evropská studie sledující prevalence užití PIMs u více jak 2700 seniorů v domácí péči [19] sice poukázala na skutečnost, že se ve sledovaných zemích registrovanost PIMs výrazně lišila (od přibližně 30 % v Norsku po více jak 70 % v Itálii), ale jednalo se o okrajové výstupy této studie, které čekaly na podrobnější zpracování. Výsledky tohoto typu jsou ojedinělé a byly zatím zpracovány pouze v této a předchozí diplomové práci na téma “Hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (II.)“ [89] obhájené Mgr. T. Vyšínovou v červnu 2017. Analýzy v této diplomové práci jsou současně

podstatné tím, že přinášejí v této oblasti údaje pro země střední a východní Evropy, kde problematika dostupnosti a užití PIMs zatím není dostatečně podchycena a sledována.

Celkem 36 % účinných látek ze skupiny PIMs nebylo registrováno ani v jedné z hodnocených zemích. Analyzovaný seznam jednak obsahoval některé na našich farmaceutických trzích již nedostupné (obsoletní) účinné látky, jednak řadu účinných látek, které byly specifické spíše pro západoevropské země, asijské země nebo Kanadu a USA. V této oblasti se tedy projevilo, že značná část seznamů PIMs dosud publikovaných expertních kritérii nemůže být využita, jelikož jsou specifické spíše pro jiné farmaceutické trhy. Příkladem široce zastoupených skupin léčiv neregistrovaných v žádné ze sledovaných zemí střední a východní Evropy byly například antipsychotika (cyamemazin, prothipendyl, trifluoperazin, trifluopromazin atd.), anxiolytika (halazepam, meprobamát, prazepam aj.) nebo barbituráty (amobarbital, butabarbital, butalbital, pentobarbital, sekobarbital) kromě fenobarbitalu, který je naopak registrován ve všech zemích a s jehož pomocí se běžně kontrolují epileptické záchvaty nejčastěji v pediatrii. Další velkou skupinu neregistrovaných PIMs tvořila antihistaminika pro systémovou aplikaci (alimemazin, bromfeniramin, dexbromfeniramin, dexchlorfeniramin, meklozin, terfenadin, trimetobenzamid a mnohá další). Kromě obsoletních látek nejsou v žádné zemi střední a východní Evropy registrována také naopak některá nová léčiva zařazená mezi PIMs – například nová antiarytmika ibutilid a dofetilid nebo iloperidon, účinná látka ze skupiny antipsychotik se sníženým rizikem výskytu extrapyramidových NÚ. Všechna tato léčiva jsou schválena FDA pro použití v USA, ale v hodnocených zemích dosud nebyla registrována [52, 68, 73, 100].

Naopak ve všech sledovaných zemích střední a východní Evropy bylo úz hodnoceného seznamu PIMs registrováno pouze 26 % hodnocených PIMs. Jednalo se zejména o léčiva ovlivňující centrální nervový systém, muskuloskeletární a kardiovaskulární systém. Příkladem léčiv působících na centrální nervový systém byly benzodiazepiny (alprazolam, bromazepam, diazepam, oxazepam), které mají zvýšené riziko vzniku závislosti a delší eliminační poločas s možností kumulace v organismu u geriatrických nemocných [73], dále antipsychotika (aripiprazol, haloperidol, flufenazin, paliperidon aj.), která ve stáří mají významné sedativní a anticholinergní účinky a některá z nich významně negativně ovlivňují také parametry metabolického syndromu [73, 74]. Z léčiv ovlivňující muskuloskeletární systém se jednalo zejména o NSAIDs (celecoxib, dexketoprofen, diklofenak, indometacin, naproxen, piroxikam atd.), jejichž dlouhodobé užívání u seniorů je spojeno s častějším poškozením žaludeční sliznice, se zvýšenou krvácivostí (zejména

do GITu) nebo kardiální dekompenzací a renálním poškozením. Léčiva působící na kardiovaskulární systém byla zastoupena například antiarytmiky (např. amiodaron, propafenon) [8, 36].

Jednou z charakteristik sledovaných v této diplomové práci byla i registrovanost různých lékových forem pro systémové podání v konkrétní zemi. Z výsledků vyplynulo, že jednoznačně nejrozšířenější lékovou formou je pevná LF pro perorální aplikaci, která byla zastoupena ve všech hodnocených zemích více než 85 %. Další relativně rozšířenou LF byly infuze/injekce, avšak procento registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v této lékové formě dosahovalo průměrně pouze 24 %. Zastoupení tekuté LF ve všech zemích kromě Polska, kde výzkumníci nevyplnili data v požadované kvalitě, se pohybovalo kolem 10 % a minoritně (průměrně do 6 %) byla zastoupena léčiva ve formě čípků, transdermálních náplastí a prášků pro přípravu p.o. suspenze/roztoku. V této kategorii nebyly nalezeny významnější rozdíly v zastoupení lékových forem mezi jednotlivými hodnocenými zeměmi. Variabilitou ve výběru lékových forem je možné dosáhnout více individualizované farmakoterapie, nicméně s použitím některých LF je spojeno také zvýšené riziko chyby v dávkování způsobené pacientem (např. kapky, perorální roztoky a suspenze, atd.) [37]. Pravděpodobně také z tohoto důvodu jsou PIMs více dostupná v lékových formách, které lze přesněji dávkovat.

Byla sledována také registrovanost ne/vhodných dávkovacích schémat, tzn. u vybraných PIMs, kde byla jejich potenciální nevhodnost v hodnocených seznamech vázána na konkrétní dávku, bylo hodnoceno, zda je na farmaceutickém trhu registrovaná síla léčiva s překročeným doporučeným maximálním dávkováním pro seniory v jedné lékové formě (např. 1 tableť). Bylo zjištěno, že PIMs s touto podmínkou jsou často v hodnocených zemích dostupná i ve vhodných (nižších) silách a v případě nutnosti předepsání PIMs u seniora by tyto nízkodávkové lékové formy měly být upřednostňovány, aby se přecházelo riziku vzniku polékových reakcí.

Následující PIMs byla v hodnocených zemích registrována ve mj. i ve vyšších (rizikových) dávkovacích schématech: kyselina acetylsalicylová (>325 mg), bromazepam (>1,5 mg/den), digoxin (>0,125 mg/den; >0,125 mg/den nebo sérová koncentrace >1,2 ng.ml⁻¹; >0,125 mg s výjimkou terapie atriálních arytmií), doxepin (>6 mg/den), haloperidol (>2 mg a zároveň >5 mg/den), ibuprofen (>3×400mg/den nebo déle než 1 týden); klometiazol (5-15 mg/den k terapii BPSD), klopazepam (10-50 mg/den k terapii BPSD), lorazepam (>1mg/den; >2mg/den), lormetazepam (>0,5 mg/den), naproxen (>2 x 250 mg/den déle než

1 týden), olanzapin (>10 mg; 10 mg/den), spironolakton (>25 mg/den), zaleplon (>5 mg/den), zolpidem (>5 mg/den; >5 mg), zopiklon (>3,75 mg/den; >3,75mg a zároveň >7,5 mg/den; >5 mg/den). Dále bylo zjištěno, že následující PIMs jsou alespoň v 1 z hodnocených zemí registrována pouze v silách, které není vhodné používat u geriatrických pacientů a ošetřující lékaři by se při předepisování těchto léčiv měli z důvodu zvýšeného rizika polékových komplikací vyhýbat klasickým dávkovacím schématům založeným na užití celé lékové formy (bohužel i pūlení tablet s ohledem na chyby v užití léčiv a nižší compliance není řešením). Jednalo se o následující PIMs, a to bromazepam (>1,5 mg) v Polsku, digoxin (>0,125 mg) v Chorvatsku, doxepin (>6 mg) v Polsku, klozapin (>10-50 mg) v Polsku a zopiklon (všechny podmínky) v ČR, Estonsku, Polsku a na Slovensku.

Jedním z cílů této diplomové práce bylo porovnání regionálních rozdílů v registrovanosti a ostatních charakteristikách týkajících se registrovaných PIMs mezi státy střední a východní Evropy. V České republice, Polsku a na Slovensku bylo v průměru registrováno více PIMs (51,3 %) a účinných látek ze skupiny PIMs (47,3 %) než v Estonsku a Chorvatsku (38,5 % resp. 40,5 %). Nejvíce PIMs i účinných látek ze skupiny PIMs registrováno v Polsku, kde bylo zaznamenáno také nejvyšší procento účinných látek (přes 55 %), které jsou registrovány pouze v jedné z celkem pěti sledovaných zemích a lehce zvýšený počet registrovaných léčiv ovlivňujících centrální nervový systém. Obojí může být způsobeno samotnou vyšší registrovaností potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů v této zemi.

Při hodnocení ostatních sledovaných parametrů byl ve všech zemích pozorován podobný trend a jednotlivé země se mezi sebou významně nelišily registrovanými lékovými formami, podílem registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs podle ATC skupin ani tím, zda jsou registrovaná PIMs vázaná na lékařský předpis nebo dostupná jako OTC.

6. Závěr

V této diplomové práci byla hodnocena a následně porovnána aktuální registrovanost a další parametry týkající se potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří celkem v 5 zemích střední a východní Evropy (Česká republika, Estonsko, Chorvatsko, Polsko a Slovensko), přičemž pro potřeby hodnocení byl použit zatím nejrozsáhlejší soubor explicitních kritérií. Porovnáním výsledků z jednotlivých sledovaných zemí bylo zjištěno, že vyšší počet registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs byl zaznamenán v České republice, Polsku a na Slovensku oproti situaci v Estonsku a Chorvatsku. Naopak v ostatních sledovaných parametrech byly v jednotlivých státech zaznamenány podobné trendy - hodnocené země se mezi registrovanými PIMs a účinnými látkami ze skupiny PIMs významně neodlišovaly, a to jak nejčastěji registrovanými ATC skupinami PIMs, lékovými formami nebo tím, zda jsou léčiva vázaná na lékařský předpis nebo dostupná jako OTC, popř. v obojím režimu.

Výsledná data získaná z tohoto hodnocení budou následně použita jako jeden z podkladů pro další prospektivní epidemiologické studie iniciativy EU COST Action IS1402, která v účastnících se zemích Evropy bude mapovat kvalitu preskripce a používání potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů v geriatrické populaci.

Seznam použité literatury

- [1] EU COST Action IS1402 scientific meeting „ European Perspectives on Ageism: Science and Policy“. Jagellonian University and Collegium Maius, Cracow, Poland, Feb 15-17th, 2017.
- [2] American geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* (2012), **60**(4), 616–631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>.
- [3] American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* (2015), **63**(11), 2227–2246. doi: 10.1111/jgs.13702. URL <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>.
- [4] AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES OF CROATIA. [online] 2007 [cit. 2017-07-10]. Medicinal Products Database. Dostupné z. <http://www.halmed.hr/en/Lijekovi/Baza-lijekova>.
- [5] BARRY, P. J., O'KEEFE, N., O'CONNOR, K. A. a O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2006), **31**(6), 617–626. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00783.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00783.x>.
- [6] BEERS, M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update. *Archives of Internal Medicine* (1997), **157**(14), 1531–1536. doi: 10.1001/archinte.1997.00440350031003. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440350031003>.
- [7] BEERS, M.H., OUSLANDER, J.G., ROLLINGER, I., REUBEN, D.B., BROOKS, J. A BECK, J.C. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine* (1991), **151**(9), 1825–1832. doi: 10.1001/archinte.1991.00400090107019. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>.
- [8] BUFFUM, M. a BUFFUM, J. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Pain Management Nursing* (2000), **1**(2), 40–50. doi: 10.1053/jpmn.2000.7779. URL <https://doi.org/10.1053/jpmn.2000.7779>.

- [9] CHANG, C.-B. a CHAN, D.-C. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs & Aging* (2010), **27**(12), 947–957. doi: 10.2165/11584850-000000000-00000. URL <https://doi.org/10.2165/11584850-000000000-00000>.
- [10] CHANG, C.-B., YANG, S.-Y., LAI, H.-Y., WU, R.-S., LIU, H.-C., HSU, H.-Y., HWANG, S.-J. a CHAN, D.-C. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (2012), **21**(12), 1269–1279. doi: 10.1002/pds.3274. URL <https://doi.org/10.1002/pds.3274>.
- [11] CHUTKA, D. S., TAKAHASHI, P. Y. a HOEL, R. W. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clinic Proceedings* (2004), **79**(1), 122–139. doi: 10.4065/79.1.122. URL <https://doi.org/10.4065/79.1.122>.
- [12] COOPER, C., CARPENTER, I., KATONA, C., SCHROLL, M., WAGNER, C., FIALOVA, D. a LIVINGSTON, G. The AdHOC Study of Older Adults' Adherence to Medication in 11 Countries. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* (2005), **13**(12), 1067–1076. doi: 10.1097/00019442-200512000-00006. URL <https://doi.org/10.1097/00019442-200512000-00006>.
- [13] COST EUROPEAN COOPERATION IN SCIENCE & TECHNOLOGY. [online] 2014 [cit. 2017-07-10]. ISCH COST Action IS1402. Dostupné z. http://www.cost.eu/COST_Actions/isch/IS1402.
- [14] DONG SOOK KIM, SOON IM HEO A SUK HYANG LEE. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the korean elderly using the delphi method. *Healthcare Informatics Research* (2010), **16**(4), 231. doi: 10.4258/hir.2010.16.4.231. URL <https://doi.org/10.4258/hir.2010.16.4.231>.
- [15] EUROPEAN COMMISSION. [online] 2016 [cit. 2017-07-13]. European Commission. Dostupné z. <http://ec.europa.eu/avservices/video/player.cfm?ref=I129434>.
- [16] FIALOVÁ, D. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* (2005), **293**(11), 1348. doi: 10.1001/jama.293.11.1348. URL <https://doi.org/10.1001/jama.293.11.1348>.
- [17] FIALOVÁ, D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I – Změna terapeutické hodnoty léku ve stáří. *Praha: Karolinum* (2008). s. 92. ISBN 978-80-246-1353-6.

- [18] FIALOVÁ, D. a TOPINKOVÁ, E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* (2002), **12**(6), 434–440.
- [19] FIALOVÁ, D. a TOPINKOVÁ, E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. (Concept of medications potentially inappropriate in the aged- pharmacological and pharmacoepidemiological aspects). *Remedia* (2005), **15**(4–5), 410–417.
- [20] FIALOVÁ, D., PŘÍHODOVÁ, V. a TOPINKOVÁ, E. Explicitní kritéria hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. *Geriatrics* (2010), **16**(3), 104–117.
- [21] FIALOVÁ, D., TOPINKOVÁ, E., BALLÓKOVÁ, A., MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Oddíl I. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémát u geriatrických pacientů, Oddíl II. Interakce lék-nemoc ve stáří. *Klin Farmakol Farm* (2013), **27**(1), 18–28.
- [22] FICK, D. M., MION, L. C., BEERS, M. H. a WALLER, J. L. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Research in Nursing & Health* (2008), **31**(1), 42–51. doi: 10.1002/nur.20232. URL <https://doi.org/10.1002/nur.20232>.
- [23] FICK, D., COOPER, J., WADE, W., WALLER, J., MACLEAN, R. A BEERS, M.H. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Archives of Internal Medicine* (2003), **163** (22), 2716. doi: 10.1001/archinte.163.22.2716. URL <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>.
- [24] GALLAGHER, P., BARRY, P. a O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2007), **32** (2), 113–121. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00793.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00793.x>.
- [25] GALLAGHER, P., RYAN, C., BYRNE, S., KENNEDY, J. a O'MAHONY, D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* (2008), **46**(2), 72–83.
- [26] GALLAGHER, P., LANG, P. O., CHERUBINI, A., TOPINKOVÁ, E., CRUZ-JENTOFT, A., ERRASQUÍN, B. M., MÁDLOVÁ, P., GASPERINI, B., BAEYENS, H., BAEYENS, J.-P., MICHEL, J.-P. a O'MAHONY,

- D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2011), **67**(11), 1175–1188. doi: 10.1007/s00228-011-1061-0. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1061-0>.
- [27] GOLDBERG, R. M., MABEE, J., CHAN, L. a WONG, S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *The American Journal of Emergency Medicine* (1996), **14**(5), 447–450. doi: 10.1016/s0735-6757(96)90147-3. URL [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(96\)90147-3](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(96)90147-3).
- [28] GREŠÁKOVÁ, S. (2016). Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I.). Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- [29] GRINA, D. a BRIEDIS, V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2017), **42**(2), 195–200. doi: 10.1111/jcpt.12494. URL <https://doi.org/10.1111/jcpt.12494>.
- [30] GRUNDMANN, M. Problémy s podáváním léků ve stáří - I. farmakokinetika ve stáří. *Interní Med* (2001), **3**(1), 30–32.
- [31] GUARALDO, L., CANO, F. G., DAMASCENO, G. S. a ROZENFELD, S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatrics* (2011), **11**(1). doi: 10.1186/1471-2318-11-79. URL <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-79>.
- [32] HAJJAR, E. R., CAFIERO, A. C. a HANLON, J. T. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* (2007), **5**(4), 345–351. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002. URL <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.002>.
- [33] HAMILTON, H., GALLAGHER, P., RYAN, C., BYRNE, S. a O'MAHONY, D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine* (2011), **171**(11). doi: 10.1001/archinternmed.2011.215. URL <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215>.

- [34] HANLON, J. T. a SCHMADER, K. E. What types of inappropriate prescribing predict adverse drug reactions in older adults? *Annals of Pharmacotherapy* (2010), **44**(6), 1110–1111. doi: 10.1345/aph.1p182. URL <https://doi.org/10.1345/aph.1p182>.
- [35] HOLT, S., SCHMIEDL, S. a THURMANN, P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* (2010), **107**(31-32), 543–551.
- [36] HON-CHI, L., HUANG, K. A WIN-KUANG, S. Use of antiarrhythmic drugs in elderly patients. *Journal of Geriatric Cardiology* (2011), **8**(3), 184–194. doi: 10.3724/sp.j.1263.2011.00184. URL <https://doi.org/10.3724/sp.j.1263.2011.00184>.
- [37] JIN, J., SKLAR, G. E., MIN SEN OH, V. a CHUEN LI, S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient’s perspective. *Ther Clin Risk Manag* (2008), **4**(1), 269–286.
- [38] JONES, J. a HUNTER, D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* (1995), **311**(7001), 376–380.
- [39] KAUFMANN, C. P., TREMP, R., HERSBERGER, K. E. a LAMPERT, M. L. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2013), **70**(1), 1–11. doi: 10.1007/s00228-013-1575-8. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1575-8>.
- [40] KLARIN, I., WIMO, A. a FASTBOM, J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* (2005), **22**(1), 69–82.
- [41] KOSTKOVÁ, L., MAČUGOVÁ, A., DROBNÁ, V., DUKÁT, A. a WAWRUCH, M. Potenciálne nevhodná preskripcia u starších pacientov: porovnanie vybraných indikátorov kvality. *Klin Farmakol Farm* (2011), **25**(4), 167–171.
- [42] KUHN-THIEL, A. M., , WEISS, C. a WEHLING, M. Consensus validation of the FORTA (fit FOR the aged) list: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs and Aging* (2013), **31**(2), 131–140. doi: 10.1007/s40266-013-0146-0. URL <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0146-0>.
- [43] LAROCHE, M.-L., CHARMES, J.-P. a MERLE, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel

- list. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2007), **63**(8), 725–731. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>.
- [44] LAVAN, A. H. a GALLAGHER, P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety* (2015), **7**(1), 11–22. doi: 10.1177/2042098615615472. URL <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>.
- [45] LEE, P. G., CIGOLLE, C. a BLAUM, C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: The health and retirement study. *Journal of the American Geriatrics Society* (2009), **57**(3), 511–516. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x>.
- [46] LINDLEY, C. M., TULLY, M. P., PARAMSOTHY, V. a TALLIS, R. C. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* (1992), **21**(4), 294–300.
- [47] MAHER, R. L., HANLON, J. a HAJJAR, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety* (2013), **13**(1), 57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660. URL <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>.
- [48] MAIO, V., DEL, S., CANALE A ABOUZAID, S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2009), **35**(2), 219–229. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01094.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01094.x>.
- [49] MANABU AKAZAWA, HIROHISA IMAI, ATARU IGARASHI A KIICHIRO TSUTANI. Potentially inappropriate medication use in elderly japanese patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* (2010), **8**(2), 146–160. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.03.005. URL <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.03.005>.
- [50] MATANOVIĆ, S. M. a VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2012), **68**(8), 1123–1138. doi: 10.1007/s00228-012-1238-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1238-1>.

- [51] MATANOVIĆ, S. M. a VLAHOVIĆ-PALČEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2014), **70**(4), 483–490. doi: 10.1007/s00228-014-1648-3. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1648-3>.
- [52] MCCUE, J. D. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients. *Arch Fam Med* (1996), **5**(8), 464–468.
- [53] MCLEOD, P. J., HUANG, A. R., TAMBLYN, R. M. a GAYTON, D. C. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* (1997), **156**(3), 385–391.
- [54] MILOS, V., REKMAN, E., BONDESSON, Å., ERIKSSON, T., JAKOBSSON, U., WESTERLUND, T. a MIDLÖV, P. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: A randomised controlled study. *Drugs & Aging* (2013), **30**(4), 235–246. doi: 10.1007/s40266-013-0057-0. URL <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0057-0>.
- [55] MINISTERSTVO PRÁCE A SOCIÁLNÍCH VĚCÍ. [online] 2015 [cit. 2017-07-13]. Příprava na stárnutí v České republice. Dostupné z. <http://www.mpsv.cz/cs/2856>.
- [56] MONANE, M., MONANE, S. a SEMLA, T. Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West. J. Med.* (1997), **167**(4), 233–237.
- [57] MORIN, L., FASTBOM, J., LAROCHE, M.-L. a JOHNNELL, K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *British Journal of Clinical Pharmacology* (2015), **80**(2), 315–324. doi: 10.1111/bcp.12615. URL <https://doi.org/10.1111/bcp.12615>.
- [58] MORIN, L., LAROCHE, M.-L., TEXIER, G. a JOHNNELL, K. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults living in nursing homes: A systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association* (2016), **17**(9), 862.e1–862.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.011. URL <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.011>.
- [59] MUCALO, I., HADŽIABDIĆ, M. O., BRAJKOVIĆ, A., LUKIĆ, S., MARIĆ, P., MARINOVIĆ, I. a BAČIĆ-VRCA, V. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP

version 2 criteria and comprehensive protocol. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2017), **73**(8), 991–999. doi: 10.1007/s00228-017-2246-y. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2246-y>.

- [60] NYBORG, G., STRAAND, J. a BREKKE, M. Inappropriate prescribing for the elderly—a modern epidemic? *European Journal of Clinical Pharmacology* (2012), **68**(7), 1085–1094. doi: 10.1007/s00228-012-1223-8. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1223-8>.
- [61] NYBORG, G., STRAAND, J., KLOVNING, A. a BREKKE, M. The Norwegian General Practice – Nursing Home criteria (NORGE-PH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* (2015), **33**(2), 134–141. doi: 10.3109/02813432.2015.1041833. URL <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1041833>.
- [62] O’CONNOR, M. N., GALLAGHER, P. a O’MAHONY, D. Inappropriate prescribing. *Drugs & Aging* (2012), **29**(6), 437–452. doi: 10.2165/11632610-000000000-00000. URL <https://doi.org/10.2165/11632610-000000000-00000>.
- [63] O’MAHONY, D., O’SULLIVAN, D., BYRNE, S., O’CONNOR, M. N., RYAN, C. a GALLAGHER, P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* (2014), **44**(2), 213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145. URL <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- [64] PAGE, R. L., LINNEBUR, S. A., BRYANT, L. L. a RUSCIN, J. M. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging* (2010), **5**, 75–87.
- [65] PITKALA, K. H., STRANDBERG, T. E. a TILVIS, R. S. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling, elderly patients. *Archives of Internal Medicine* (2002), **162**(15), 1707. doi: 10.1001/archinte.162.15.1707. URL <https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1707>.
- [66] POPOVIĆ, B., QUADRANTI, N. R., MATANOVIĆ, S. M., LISICA, I. D., LJUBOTINA, A., DULIBA, D. P. a VLAHOVIĆ-PALČEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2014), **70**(6), 737–744. doi: 10.1007/s00228-014-1667-0. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1667-0>.

- [67] PROKEŠ, M. A SUCHOPÁR, J. Medical Tribune [online] 2012 [cit. 2017-07-10]. Obecné problémy farmakoterapie ve stáří. Dostupné z. <https://www.tribune.cz/clanek/26043-obecne-problemy-farmakoterapie-ve-stari>.
- [68] RACKOVÁ, S. a JANŮ, L. Iloperidon. *Prakt. Lékáren* (2011), **7**(3), 103–105.
- [69] RAJSKA-NEUMANN, A. a WIECZOROWSKA-TOBIS, K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* (2007), **44**, 303–309. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.040. URL <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.01.040>.
- [70] RENOM-GUITERAS, A., MEYER, G. a THÜRMANN, P. A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven european countries. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2015), **71**(7), 861–875. doi: 10.1007/s00228-015-1860-9. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>.
- [71] ROGNSTAD, S., BREKKE, M., FETVEIT, A., SPIGSET, O., WYLLER, T.B. A STRAAND, J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* (2009), **27**(3), 153–159. doi: 10.1080/02813430902992215. URL <https://doi.org/10.1080/02813430902992215>.
- [72] RUSCIN, J. A SUNNY, A. . Merck Manual [online] 2014 [cit. 2017-07-10]. Drug-Related Problems in the Elderly. Dostupné z. <http://www.msdmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-the-elderly/drug-related-problems-in-the-elderly>.
- [73] SANNIDHYA, V., HIMANSCHU, S. A TRIVEDI. J.K. The Geriatric Population and Psychiatric Medication. *Mens Sana Monogr* (2010), **8**(1), 30–51.
- [74] SCHWARTZ, A.V., VITTINGHOFF, E., SELLMEYER, D.E., ET AL. Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* (2008), **31**, 391–396.
- [75] SEONG-OK KIM, SUNMEE JANG, CHUL-MIN KIM, YU-RI KIM A HYUN SOON SOHN. Consensus validated list of potentially inappropriate medi-

- cation for the elderly and their prevalence in South Korea. *International Journal of Gerontology* (2015), **9**(3), 136–141. doi: 10.1016/j.ijge.2015.05.013. URL <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2015.05.013>.
- [76] SHAH, R., DESAI, S. a GAJJAR, B. Evaluation of the appropriateness of prescribing in geriatric patients using beers criteria and phadke/s criteria and comparison thereof. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* (2011), **2**(4), 248. doi: 10.4103/0976-500x.85948. URL <https://doi.org/10.4103/0976-500x.85948>.
- [77] SHI, S., MÖRIKE, K. a KLOTZ, U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2008), **64**(2), 183–199. doi: 10.1007/s00228-007-0422-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0422-1>.
- [78] SINGH, S. a BAJOREK, B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)* (2014), **12**(4), 489.
- [79] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. [online] 2010 [cit. 2017-07-10]. Databáze léčiv. Dostupné z. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- [80] THE STATE AGENCY OF MEDICINES. [online] 2017 [cit. 2017-07-10]. Register of medicinal products. Dostupné z. <http://ravimiregister.ravimiamet.ee/en/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>.
- [81] TOMMELEIN, E., MEHUY, E., PETROVIC, M., SOMERS, A., COLIN, P. a BOUSSERY, K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across europe: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2015), **71**(12), 1415–1427. doi: 10.1007/s00228-015-1954-4. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1954-4>.
- [82] TOPINKOVÁ, E. a FIALOVÁ, D. Geriatrická farmakoterapie – léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* (2006). 8 (mimořádná příloha): 28 - 35.
- [83] TOPINKOVÁ, E., FIALOVÁ, D., MATĚJOVSKÁ KUBEŠOVÁ, H. Potenciálně nevhodná (riziková) léčiva u seniorů: Expertní konsensus pro Českou republiku 2012. *Praktický lékař* (2012), **92**(1), 11–22.
- [84] URZAD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZYNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH. [online] 2017 [cit. 2017-

- 07-10]. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostupné z. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>.
- [85] VINŠOVÁ, J., FIALOVÁ, D. a TOPINKOVÁ, E. Prevalence a vývojové trendy v preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u ambulantních seniorů v České Republice. *Praktický lékař* (2006), **85**(12), 21–24.
- [86] VISHWAS, H. N., HARUGERI, A., PARTHASARATHI, G. a RAMESH, M. Potentially inappropriate medication use in indian elderly: Comparison of beers' criteria and screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions. *Geriatrics & Gerontology International* (2012), **12**(3), 506–514. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00806.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00806.x>.
- [87] VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. a BERGMAN, U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia? computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2004), **60**(3), 217–220. doi: 10.1007/s00228-004-0747-y. URL <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0747-y>.
- [88] VOIGT, K., GOTTSCHALL, M., KÖBERLEIN-NEU, J., SCHÜBEL, J., QUINT, N. a BERGMANN, A. Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Family Practice* (2016), **17**(1). doi: 10.1186/s12875-016-0482-3. URL <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0482-3>.
- [89] VYŠÍNOVÁ, T. (2017). Hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (II.). Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- [90] WALLACE, E., McDOWELL, R., BENNETT, K., FAHEY, T. a SMITH, S. M. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: A prospective cohort study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* (2016), **72**(2), 271–277. doi: 10.1093/gerona/glw140. URL <https://doi.org/10.1093/gerona/glw140>.
- [91] WAWRUCH, M., ZIKAVSKA, M., WSOLOVA, L., JEZOVA, D., FIALOVA, D., KUNZO, M., KUZELOVA, M., LASSANOVA, M., KRUTY, P. a KRISKA, M. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiology and Drug*

- Safety* (2006), **15**(11), 829–834. doi: 10.1002/pds.1290. URL <https://doi.org/10.1002/pds.1290>.
- [92] WAWRUCH, M., FIALOVA, D., ZIKAVSKA, M., WSOLOVA, L., JEZOVA, D., KUZELOVA, M., LISKOVA, S. a KRAJCIK, S. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2008), **33**(4), 381–392. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00929.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00929.x>.
- [93] WINIT WINIT-WATJANA, PARINYA SAKULRAT A JIRAPORN KESPICHA-YAWATTANA. Criteria for high-risk medication use in thai older patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* (2008), **47**(1), 35–51. doi: 10.1016/j.archger.2007.06.006. URL <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.06.006>.
- [94] WORLD HEALTH ORGANISATION. [online] 2017 [cit. 2017-07-10]. 10 facts on ageing and the life course. Dostupné z. http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/en/index5.html.
- [95] WYNNE, H. A. Sensible prescribing for older people. *Clinical Medicine* (2003), **3**(5), 409–412. doi: 10.7861/clinmedicine.3-5-409. URL <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.3-5-409>.
- [96] ZHAN, C., SANG, J., BIERMAN, A. S., MILLER, M. R., FRIEDMAN, B., WICKIZER, S. W. a MEYER, G. S. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* (2001), **286**(22), 2823–2829.
- [97] ČERVENÝ, R. A TOPINKOVÁ, E. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP [online] 2016 [cit. 2017-07-10]. Geriatrie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Dostupné z. <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>.
- [98] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. [online] 2017 [cit. 2017-07-13]. Zdravá délka života a naděje dožití ve věku 65 let, v členění podle pohlaví (roky). Dostupné z. <http://apl.czso.cz/pl1/eutab/html.h?ptabkod=tsdph220>.
- [99] ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. [online] 2017 [cit. 2017-07-13]. Podíl populace ve věku 65 a více let (% z celkové populace). Dostupné z. <http://apl.czso.cz/pl1/eutab/html.h?ptabkod=tps00028>.
- [100] ŠIMON, J. Novější antiarytmika III. Třídy. *Remedia* (2003), **13**, 131–134.

- [101] ŠTÁTNÝ ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV. [online] 2016 [cit. 2017-07-10]. Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok. Dostupné z. http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page_id=242.

Seznam grafů

1.1	Podíl populace starší 65 let (% z celkové populace) v roce 2006 a 2016 v zemích EU hodnocených v rámci této diplomové práce . .	5
1.2	Zdravé roky života (z angl. healthy life years, HLY) ve věku 65 let v hodnocených zemích, rozdělené podle pohlaví (data za r. 2015) .	6
1.3	Očekávaná délka dožití ve věku 65 let v hodnocených zemích, rozdělené podle pohlaví (data z r. 2015)	7
4.1	Procentuální registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs	31
4.2	Absolutní registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs .	31
4.3	Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin	33
4.4	Procentuální zastoupení registrovaných účinných látek dle ATC skupin	33
4.5	Procentuální registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány	35
4.6	Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích	36
4.7	Procentuální dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis, ve volném prodeji nebo oběma způsoby	37

Seznam tabulek

4.1	Příklady PIMs s podmínkou nevhodnosti a bez ní	25
4.3	Náhled části vyplněné záznamové tabulky z Chorvatska	29
4.4	Celková registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích	30
4.5	Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin	32
4.6	Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle počtu zemí, ve kterých jsou registrovány	34
4.7	Absolutní počet a procentuální zastoupení registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs podle lékových forem	36
4.8	Absolutní počet a procentuální dostupnost registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na lékařský předpis (Rx), ve volném prodeji (OTC) nebo oběma způsoby	37
4.9	Vhodná a nevhodná (vyšší) dávkovací schémata PIMs registrovaná ve sledovaných zemích	39
6.1	Účinné látky ze skupiny PIMs, které nejsou registrované v žádné zemi	65
6.2	Účinné látky ze skupiny PIMs registrované v jedné zemi (včetně názvu země, ve které je látka registrovaná)	71
6.3	Účinné látky ze skupiny PIMs registrované ve všech zemích účastnících se hodnocení a nejčastěji užívané obchodní názvy v jednotlivých hodnocených zemích	74

Dodatečné tabulky

Následující 3 tabulky byly pro vložení přímo do textu příliš objemné. Z důvodu přehlednosti byly tedy přiloženy na konec práce samostatně. Tabulky byly exportovány z programu Microsoft Excel, proto vždy začínají na nové stránce.

Tabulka 6.1: Účinné látky ze skupiny PIMs, které nejsou registrované v žádné zemi

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs
Dermatologika	Antimykotika pro použití v dermatologii	Antimykotika pro lokální aplikaci	Chlorfenesin karbamát
Kardiovaskulární systém	Antihypertenziva	Antiadrenergní látky, periferně působící	Guanetidin
		Látky působící na hladké svalstvo arteriol	Hydralazin
	Beta-blokátory	Beta-blokátory	Nadolol
			Oxprenolol
	Blokátory kalciových kanálů	Selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem	Nikardipin
	Diuretika	Diuretika s vysokým účinkem	Etakrynová kyselina
	Kardiaka	Antiarytmika, třída I a III	Disopyramid
			Dofetilid
			Ibutilid
			Prokainamid
	Periferní vazodilatancia	Srdeční glykosidy	Acetyldigoxin
			Digitoxin
		Periferní vazodilatancia	Buflomedil
			Cyklandelát (cyklospasmol)
			Isoxsuprin
			Moxisylyt
			Raubasin-dihydroergokristin
			Vinburnin
			Vinkamin
	Vazoprotektiva, venofarmaka	Látky stabilizující kapiláry	Hidrosmín
Muskoskeletární systém	Myorelaxancia	-	Metaxalon
		Centrálně působící myorelaxancia	Karisoprodol
			Cyklobenzaprin
			Chlormezanon
			Chloroxazon

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs
Muskoskeletární systém (pokr.)	Myorelaxancia (pokr.)	Centrálně působící myorelaxancia (pokr.)	Fenprobamát
			Tetrazepam
	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Etodolak
			Fenoprofen
			Meklofenamát
			Oxaprozin
			Sulindak
			Tolmetin
Nervový systém	Analgetika	Opioidní analgetika	Dextropropoxyfen
			Propoxyfen
	Antiparkinsonika	Anticholinergika	Benztropin
			Bornaprin
			Tropatepin
		Dopaminergní léčiva	Dihydroergokryptin
	Jiná léčiva CNS	Parasympatomimetika	Pergolid
			Bethanechol
	Psychoanaleptika	Antidepresiva	Amoxapin
			Desipramin
			Melitracen
			Trimipramin
		Psycholeptika a psychoanaleptika v kombinaci	Chlordiazepoxid-amitriptylin
	Psycholeptika	-	Perfenazin-amitriptylin
			Butabarbital

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs
Nervový systém (pokr.)	Psycholeptika (pokr.)	-	Butalbital
			Chlorazepát-acepromazin
			Oxazolam
		Antipsychotika, neuroleptika	Cyamemazin
			Iloperidon
			Mesoridazin
			Molindon
			Pipotiazin
			Prothipendyl
			Thioridazin
			Tiotixen
			Trifluoperazin
			Triflupromazin
		Anxiolytika	Fludiazepam
			Halazepam
			Loflazepát
			Meprobamát
			Nordazepam
			Prazepam
		Hypnotika a sedativa	Amobarbital
			Brotizolam
			Eszopiklon
			Flunitrazepam
			Chloralhydrát
			Pentobarbital
			Propiomazin
			Quazepam
			Sekobarbital
Respirační systém	Léčiva proti nachlazení a kašli	Antitusika, kromě kombinací s	Etylmorfin
	Nosní léčiva	Léčiva k dekongesci nosní sliznice pro systémovou aplikaci	Norefedrin (fenylpropanolamin)

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs
Respirační systém (pokr.)	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Alimemazin (trimeprazin)
			Azatadin
			Bromfeniramin
			Buklizin
			Karbinoxamin
			Cyklizin
			Dexbromfeniramin
			Dexchlorfeniramin
			Dexchlorfeniramine-betametason
			Difenylpyralin
			Chlorcyklizin
			Chlorfenoxamin
			Mebhydrolin
			Meklozin (meklizin)
			Mechitazin
			Oxatomid
			Oxomemazine
			Fenindamin
			Pimethixene
Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů	Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy	Tyreoidální léčiva	Přípravky ze štítné žlázy
Trávicí trakt a metabolismus	Antiemetika	Antiemetika	Metopimazine
	Léčiva k terapii diabetu	Antidiabetika, kromě inzulínů	Karbutamid
			Chlorpropamid
			Rosiglitazon

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs
Trávicí trakt a metabolismus (pokr.)	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	Léčiva k terapii funkčních poruch GITu	Dicyklomin (dicykloverin)
			Dihexyverin
			Propantelin
			Tiemonium-jodid
		Prokinetika	Alizaprid
	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu	Cimetidin
	Léčiva proti zácpě	Léčiva proti zácpě	Kůra řešetláku Purshova
Urogenitální trakt a pohlavní hormony	Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému	Androgeny	Metyltestosteron
	Urologika	Urologika	Flavoxát
x (bez ATC kódu)			Aceprometazin
			Guanabenz
			Guanadrel
			Homochlorcyklizin HCl (homoginin)

"-" byla dohledána pouze část ATC kódu

Tabulka 6.2: Účinné látky ze skupiny PIMs registrované v jedné zemi (včetně názvu země, ve které je látka registrovaná)

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Země	
Kardiovaskulární systém	Antihypertenziva	Antiadrenergní látky, centrálně působící	Guanfacin	Chorvatsko	
		Antiadrenergní látky, periferně působící	Prazosin	Estonsko	
	Beta-blokátory	Beta-blokátory	Labetalol	Estonsko	
			Pindolol	Polsko	
	Periferní vazodilatancia	Periferní vazodilatancia	Dihydroergokristin	Polsko	
			Dihydroergotoxin	Česká republika	
			Nicergolin	Polsko	
Krev a krvetvorné orgány	Antikoagulancia, antitrombotika	Antikoagulancia, antitrombotika	Acenokumarol	Polsko	
Muskoskeletární systém	Jiná léčiva pro poruchy muskoskeletárního systému	Jiná léčiva pro poruchy muskoskeletárního systému	Chinin a deriváty	Estonsko	
	Myorelaxancia	Centrálně působící myorelaxancia	Metokarbamol	Polsko	
			Orfenadrin	Slovensko	
			Pridinol	Polsko	
	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Přímo působící myorelaxancia	Dantrolen	Česká republika	
			Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Ketorolak	Estonsko
				Mefenamová kyselina	Polsko
				Fenylbutazon	Polsko
				Nervový systém	Analgetika
Opioidní analgetika	Pentazocin	Polsko			
Antiepileptika	Antiepileptika	Mefobarbital (metylfenobarbital)	Chorvatsko		
Antiparkinsonika	Anticholinergika	Trihexyfenidyl	Estonsko		
	Dopaminergní léčiva	Piribedil	Polsko		
Jiná léčiva nervového systému	Antiverginóza	Flunarizin	Polsko		
Psychoanaleptika	Antidepresiva	Doxepin	Polsko		
		Nortriptylin	Česká republika		
		Tranlycypromin	Estonsko		
Psycholeptika	Antipsychotika, neuroleptika	Perfenazin	Estonsko		
		Pimozid	Estonsko		
		Prochlorperazin	Polsko		
		Propericiazin (periciazin)	Estonsko		
	Anxiolytika	Klorazepát	Polsko		

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Země
Nervový systém (pokr.)	Psycholeptika (pokr.)	Hypnotika a sedativa	Estazolam	Polsko
			Flurazepam	Chorvatsko
			Temazepam	Polsko
			Triazolam	Estonsko
			Zaleplon	Polsko
Respirační systém	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	Doxylamin	Polsko
			Ebastin	Estonsko
			Chlorfeniramin	Polsko
			Mepyramin	Polsko
Trávicí trakt a metabolismus	Antidiarika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	Antipropulziva	Difenoxylát	Slovensko
	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	Alkaloidy rulíku a deriváty	Hyoscyamin	Chorvatsko
		Léčiva k terapii funkčních poruch GITu	Trimebutin	Polsko
		Spazmolytika v kombinaci s psycholeptiky	Clidinium-chlordiazepoxide	Polsko
	Léčiva proti zácpě	Léčiva proti zácpě	Sodná sůl dokusátu	Polsko
			Tekutý parafin	Polsko

Tabulka 6.3: Účinné látky ze skupiny PIMs registrované ve všech zemích účastnících se hodnocení a nejčastěji užívané obchodní názvy v jednotlivých hodnocených zemích

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Kardiovaskulární systém	Antihypertenziva	Antiadrenergní látky, centrálně působící	Moxonidin	Cynt, Moxogamma, Moxonidin Actavis	Česká republika
				Physiotens, Moxonidin Hexal, Moxogamma, Moxonidin Actavis	Estonsko
				Physiotens, Moksonidin, Moxaviv, Moksonidin Mylan	Chorvatsko
				Physiotens	Polsko
		Cynt	Slovensko		
		Antiadrenergní látky, periferně působící	Doxazosin	Cardura, Doxazosin Mylan, Kamiren, Zoxon	Česká republika
				Zoxon, Cardura, Kamiren, Doxalfa, Doxazosin Teva, Doxonex	Estonsko
				Doxa, Doxazosin, Kamiren, Tonocardin	Chorvatsko
	Apo-Doxan, Zoxon, Cardura, Kamiren, Doxagen, Doxanorm, Doxar			Polsko	
	Kamiren	Slovensko			
	Beta-blokátory	Beta-blokátory	Propranolol	Hemanigol	Česká republika
				Propra-Ratiopharm, Obsidan, Propranolol Accord, Anaprilin	Estonsko
				Propranolol Sandoz, Hemangiol	Chorvatsko
				Propranolol WZF, Propranolol Accord, Hemangiol	Polsko
			Hemanigol	Slovensko	
			Sotalol	Sotahexal	Česká republika
				Sotahexal	Estonsko
				Darob mite	Chorvatsko
Bisotal, Sotahexal		Polsko			
Sotalex		Slovensko			
Kardiovaskulární systém (pokr.)	Blokátory kalciových kanálů	Selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem	Diltiazem	Diacordin	Česká republika
				Diltiazem Lannacher	Estonsko
				Aldizem	Chorvatsko
				Diltiazem hydrochloride ADOH, Dilzem, Oxycardil	Polsko
				Diacordin	Slovensko
			Verapamil	Isoptin, Lekoptin, Verapamil AL, Verogalid	Česká republika
				Isoptin, Verapamil-Ratiopharm, Verapamyl, Verapamil, Verapamil-Eskom	Estonsko
				Isoptin, Tarka	Chorvatsko
				Isoptin, Staveran	Polsko
				Isoptin, Verogalid, Tarka	Slovensko
	Kardiaka	Antiarytmika, třída I a III	Amiodaron	Amiodaron Mylan, Amiohexal, Cordarone, Rivodaron	Česká republika
				Cordarone, Amikordin	Estonsko
				Amiodaron Belupo, Amiokordin, Cordarone	Chorvatsko
				Cordarone	Polsko
				Amiokordin, Cordarone, Rivodaron	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Kardiovaskulární systém (pokr.)	Kardiaka (pokr.)	Antiarytmika, třída I a III (pokr.)	Dronedaron	Multaq	Česká republika
				Multaq	Estonsko
				Multaq	Chorvatsko
				Multaq	Polsko
				Multaq	Slovensko
		Antiarytmika, třída I a III (pokr.)	Propafenon	Propafenon AL, Propanorm, Rytmonorm	Česká republika
				Propanorm, Rytmonorm	Estonsko
				Rytmonorm, Propafenon Alkaloid	Chorvatsko
				Polfenon, Propafenone Orion, Rytmonorm	Polsko
				Propanorm, Rytmonorm, Prolekofen	Slovensko
		Jiná kardiaka	Ivabradin	Procoralan	Česká republika
				Procoralan	Estonsko
				Bixebra, Corlentor, Ivabradine Anpharm, Procoralan, Implicor	Chorvatsko
				Corlentor, Ivabradine Anpharm, Procoralan	Polsko
				Procoralan	Slovensko
			Trimetazidin	Apo-Trimetazidin, Portora, Preductal MR, Trimetazidin Actavis	Česká republika
				Predictal MR, Trimetazidine Teva, Trimetazidine Actavis, Zidmetin	Estonsko
				Predictal MR, Trimetazidin Pharmas	Chorvatsko
		Srdeční glykosidy	Digoxin	Cyto-Protectin, Dimesar, Metazydyna, Predictal MR, Trimetaratio	Polsko
				Angitrim, Predictal MR, Protevasc, Trimetazidin - DemlGroup PR, Trimetazidin Mylan	Slovensko
				Digoxin Léčiva	Česká republika
				Digoxin-Grindeks, Digoxin Nycomed, Digoxine, Digoxin	Estonsko
				Lanicor	Chorvatsko
				Bemecor, Digoxin Teva, Digoxin WZF	Polsko
				Digoxin Léčiva, Digoxin WZF	Slovensko
	Periferní vazodilatancia	Periferní vazodilatancia	Pentoxifylin	Pentomer, Trental	Česká republika
				Trental, Pentilin, Vasonit	Estonsko
				Pentilin, Trental	Chorvatsko
				Agapurin, Pentohehexal, Polfilin prolongatum	Polsko
				Agapurin, Pentoxifyllinum Biotika, Trental	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Krev a krevtočné orgány	Antikoagulancia, antitrombotika	Antikoagulancia, antitrombotika	Apixaban	Eliquis	Česká republika
				Eliquis	Estonsko
				Eliquis	Chorvatsko
				Eliquis	Polsko
				Eliquis	Slovensko
			Dabigatran	Pradaxa	Česká republika
				Pradaxa	Estonsko
				Pradaxa	Chorvatsko
				Pradaxa	Polsko
				Pradaxa	Slovensko
			Rivaroxaban	Xarelto	Česká republika
				Xarelto	Estonsko
				Xarelto	Chorvatsko
				Xarelto	Polsko
				Xarelto	Slovensko
			Warfarin	Warfarin Orion, Warfarin PMCS	Česká republika
				Marevan	Estonsko
				Martefarin	Chorvatsko
				Warfin	Polsko
				Warfarin Orion, Warfarin PMCS	Slovensko
Muskoskeletární systém	Léčiva k terapii nemocí kostí	Léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí	Stroncium ranelát	Protelos	Česká republika
				Protelos	Estonsko
				Osseor, Protelos	Chorvatsko
				Osseor, Protelos	Polsko
				Protelos	Slovensko
	Myorelaxancia	Centrálně působící myorelaxancia	Baklofen	Baclofen Polpharma	Česká republika
				Baclofen Polpharma, Baclosal, Lioresal	Estonsko
				Lioresal	Chorvatsko
				Baclofen Polpharma	Polsko
				Baclofen Polpharma	Slovensko
			Tizanidin	Sirdalud	Česká republika
				Sirdalud	Estonsko
				Tizanidin Altamedics	Chorvatsko
			Tizanidine Actavis, TizaniTeva, Tizanor, Sirdalud	Tizanidine Actavis, TizaniTeva, Tizanor, Sirdalud	Polsko
				Sirdalud	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Muskoskeletární systém (pokr.)	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva	Celecoxib	Aclexa, Celebrex, Celecoxib Stada	Česká republika
				Celebrex, Aclexa	Estonsko
				Aclexa, Celixib	Chorvatsko
				Aclexa, Celebrex, Zelsiglat	Polsko
				Aclexa, Celebrex, Lectazib	Slovensko
			Dexketoprofen	Dexoket, Kettese	Česká republika
				Dolmen	Estonsko
				Dexomen, Skudexa	Chorvatsko
				Dexak	Polsko
				Dexadol, Kettese	Slovensko
			Diklofenak	Apo Diclo, Dicloream, Olfen, Flector, Dolmina, Veral	Česká republika
				Cataflam, Olfen, Dicloberl, Diclofenac-Ratiopharm, Voltaren, Diclomelan, Dicuno	Estonsko
				DiclacDuo, Diclac, Diclo Duo, Voltaren, Naklofen, Naklofen duo, Itami	Chorvatsko
				Majamil PPH, Olfen, Diclac Duo, Voltaren, Dicloberl, DicloDuo	Polsko
				Almiral, Arthrotec, Diclac, Diclobene, Veral, Voltaren	Slovensko
			Etorikoxib	Arcoxia, Etoricoxib Sandoz	Česká republika
				Arcoxia	Estonsko
				Arcoxia, Coxeta, Etoxib, Etorikoksib Sandoz	Chorvatsko
				Arcoxia, Etoricoxib Zydus	Polsko
				Arcoxia	Slovensko
			Ibuprofen	Brufen, Ibalgin, Dolgit, Nurofen	Česká republika
				Pedea, Ibuprofen-Grindeks, Ibumetin, Ibuflux, Ibumax, Nurofen, Ibuprofen, Ibudolor, Ibustar, Brufen	Estonsko
				Ibuprofen, Dalsy, Neofen, Fidiprofen, Pedea	Chorvatsko
				Nurofen, Ibuprom, Ibum	Polsko
				Brufen, Ibalgin, Ibutabs, Nurofen	Slovensko
			Indometacin	Indometacin Berlin Chemie	Česká republika
				Indomet-Ratiopharm	Estonsko
				Indometacin Belupo	Chorvatsko
				Metindol	Polsko
				Indometacin Galvex, Indometacin Berlin-Chemie	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Muskuloskeletární systém (pokr.)	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva (pokr.)	Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva (pokr.)	Ketoprofen	Ketonal	Česká republika
				Keto, Ketonal	Estonsko
				Knavon, Ketonal, Kedolon	Chorvatsko
				Ketonal, Bi-Profenid, Febrofen	Polsko
				Ketonal	Slovensko
			Meloxicam	Apo Meloxicam, Artrilom, Melocox, Meloxicam Teva	Česká republika
				Movalis, Melox, Mexolan, Recoxa, Lormed, Meloxistad, Meloxicam Sandoz, Meloxicam-Ratiopharm	Estonsko
				Meliam, Movalis	Chorvatsko
				Movalis, Aglan, Aspicam	Polsko
				Meloxan, Meloxicam Mylan, Meloxicam Saneca, Meloxistad, Movalis, Oramellox	Slovensko
			Naproxen	Nalgesin, Etrixenal	Česká republika
				Nalgesin, Naprosyn	Estonsko
				Nalgesin	Chorvatsko
				Aleve, Anapan, Anapran EC, Apo-napro, Nalgesin	Polsko
				Nalgesin	Slovensko
			Piroxikam	Flamexin, Hotemin	Česká republika
				Brexin	Estonsko
				Lubor	Chorvatsko
				Flamexin, Piroxicam Jelfa	Polsko
				Flamexin, Hotemin	Slovensko
Nervový systém	Analgetika	Jiná analgetika a antipyretika	Acetylsalicylová kyselina	Anopyrin, Aspirin, Godasal, Stacyl, Vasopirin	Česká republika
				Thrombo Ass, Herzass-Ratiopharm, Aspirin, Alka-Seltzer, Upstinon	Estonsko
				Andol PRO, Aspirin, Aggrenox, DuoPlavin, Concorasa	Chorvatsko
				Suispirin, Acard, Acesan, Alcaprim, Polocard, Encopirin	Polsko
				Anopyrin, Aspirin, Acifen, Alnagon Neo, Betapres	Slovensko
		Opioidní analgetika	Buprenorfin	Buprenorphin Actavis, Transtec	Česká republika
				Subuxone	Estonsko
				Buprenorfin Sandoz, Subutex, Transtec, Bupain, Suboxone	Chorvatsko
				Bunondol, Bunorfin, Buprenorphine Alkaloid	Polsko
				Transtec, Noprex, Suboxone	Slovensko
			Kodein-paracetamol	Korylan, Talvosilen, Ultracod	Česká republika
				Paracetamol/Codeine Vitabalans, Algocalm, Co-Codamol, Solpadeine	Estonsko
				Kodein/paracetamol Actavis, Caffetin, Plivadon	Chorvatsko
				Antodol, Dafalgan codeine, Efferalgan codeine, Pramax-Cod, Talvosilen	Polsko
				Codamol, Korylan, Paramax-Cod, Panadol Ultra Rapide	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Analgetika (pokr.)	Opioidní analgetika (pokr.)	Morfin	Morphin Biotika, Sevredol, Vendal	Česká republika
				Doltard, Vendal, MST Continus, Sevredol, Morfin DAK, Morphine, Morfin Hydrochlorid	Estonsko
				Morfinklorid Alkaloid, MST Continus, Sevredol	Chorvatsko
				MST Continus, Servedol, Vendal, Doltard	Polsko
				Morphin Biotika, MST Continus, Sevredol	Slovensko
			Tramadol	Tralgit, Tramadol Mylan, Tramal	Česká republika
				Tramadol Krka, Tramadol Lannacher, Tramadol Vitabalans, Mabron, Zaldiar	Estonsko
				Lumidol, Tramal, Tramadol Krka, Doreta, Skudexa	Chorvatsko
				Adamon, Noax Uno, Oratram, Poltram, Tramal	Polsko
				Adamon, Mabron, Noax, Tralgit, Tramabene	Slovensko
	Antiepileptika	Antiepileptika	Karbamazepin	Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil	Česká republika
				Carbamazepine Nycomed, Finlepsin, Carbalex, Timonil, Tegretol	Estonsko
				Tegretol	Chorvatsko
				Amizepin, Finlepsin, Neurotop, Tegretol	Polsko
				Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil	Slovensko
			Klonazepam	Rivotril	Česká republika
				Rivotril	Estonsko
				Rivotril	Chorvatsko
				Clonazepamum TZF	Polsko
				Rivotril	Slovensko
			Fenobarbital	Luminal, Phenameal, Phenamaletten	Česká republika
				Phenameal, Phenobarbital Sodium	Estonsko
				Phenobarbiton Pliva	Chorvatsko
				Luminalum, Luminialium Unia	Polsko
				Luminal, Phenaemal, Phenaemaletten	Slovensko
			Fenytoin	Epanutin Parenteral, Epilan D Gerot	Česká republika
				Phenydan	Estonsko
				Difetoin	Chorvatsko
				Phenytoinum WZF	Polsko
				Epilan D - Gerot	Slovensko
			Topiramát	Topamax, Topiramat Mylan	Česká republika
				Topamax, Topiramate Orion, Topiramate Portfarma	Estonsko
				Topamax, Epiramat, Tiramat	Chorvatsko
				Epiramat, Epitoram, Etopro, Oritop, Topamax	Polsko
				Erravia, Talopam, Topamax, Topilex, Topimark	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Antiparkinsonika	Dopaminergní léčiva	Amantadin	PK - Merz, Viregyt-K	Česká republika
				PK-Merz, Amantadin-Ratiopharm	Estonsko
				PK-Merz	Chorvatsko
				Viregyt K, Amantix	Polsko
				PK-Merz, Viregyt-K	Slovensko
			Pramipexol	Medopexol, Mirapexin, Oprymeia	Česká republika
				Mirapexin, Ezaprev, Pramipexole Portfarma, Pramipexole Orion, Oprymeia	Estonsko
				Pramipeksol PharmaS, Pramipeksol Pliva, Mirapexin, Oprymeia, Pramipexole Teva	Chorvatsko
				Mirapexin, Oprymeia, Pramipexole Teva	Polsko
				Glepark, Mirapexin, Oprymeia, Pramipexol STADA, Pramipexol Teva	Slovensko
			Ropinirol	Ropinirol Pharmax, Ropinirol Mylan	Česká republika
				Requip-Modutab, Rolpryna	Estonsko
				Requip Modutab, Lirona, Eminens, Rolpryna, Ropinirol PharmaS	Chorvatsko
				ApoRopin, Ceurolex, Nironovo, Polpix, Raponer	Polsko
			Selegilin	Adartrel, Raponer, Rolpryna, Ropinirol Farmax, Requip-Modutab	Slovensko
				Jumex, Selegilin Ratiofarm	Česká republika
				Selegilin Hexal	Estonsko
				Jumex	Chorvatsko
				Segan, Selgres	Polsko
				Selegil, Jumex	Slovensko
	Jiná léčiva nervového systému	Antiverginóza	Cinnarizin	Cinarizin LEK, Stugeron	Česká republika
				Stugeron, Cinnaron	Estonsko
				Sturgeron	Chorvatsko
				Cinnarizinum Aflofarm, Cinnarizinum Hasco, Cinnarizinum WZF	Polsko
				Cinarizin Sandoz, Stugeron, Arlevert	Slovensko
	Psychoanaleptika	Léčiva k terapii závislosti	Metadon	Methadon-Zentiva, Misyo	Česká republika
				Matadon Dak	Estonsko
				Heptanon, Metadon Alkaloid, Metadon Molteni	Chorvatsko
				Methadone Hydrochloride Molteni, Misyo	Polsko
				Misyo	Slovensko
	Antidepresiva		Amitriptylin	Amitriptylin Slovakofarma, Amitriptylin léčiva	Česká republika
				Saroten	Estonsko
				Amyzol	Chorvatsko
				Amitriptylinum VP	Polsko
				Amitriptylin Slovakofarma	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Psychoanaleptika (pokr.)	Antidepresiva (pokr.)	Bupropion	Elontril, Wellbutrin	Česká republika
				Elontril	Estonsko
				Wellbutrin, Mysimba	Chorvatsko
				Oribion, Wellbutrin, Zyban	Polsko
				Elontril, Wellbutrin, Mysimba	Slovensko
			Fluoxetin	Apo Fluoxetin, Deprex, Fluoxetin	Česká republika
				Nycolox, Flux, Fluoxetine Vitabalans, Prozac	Estonsko
				Portal	Chorvatsko
				Fluoxetin Polpharma, Fluoxetin Vitabalans, Andepin, Bioxetin, Seronil	Polsko
				Fluoxetine Vitabalans, Magrilan	Slovensko
			Fluvoxamin	Fevarin	Česká republika
				Fevarin	Estonsko
				Fevarin, Luvox	Chorvatsko
				Fevarin	Polsko
				Fevarin	Slovensko
			Paroxetin	Apo Parox, Arketis, Parolex, Remood	Česká republika
				Seroxat, Rexetin, Paroxetin Hexal, Paroxetin Actavis, Arketis, Paroxetine Orion	Estonsko
				Deprozel, Seroxat, Paroksetin PharmaS	Chorvatsko
				Arketic, Dropax, ParoGen, Seroxat, Paretin	Polsko
				Arketic, Seroxat, Paretin	Slovensko
			Venlafaxin	Efectin, Elify, Olwexya, Velaxin	Česká republika
				Efexor, Alventa, Venlafaxin Medochemie, Venlafaxin-Ratiopharm, Venlagamma, Argofan, Venlafaxine Orion, Venlafaxine Portfarma	Estonsko
				Velafax, Alventa, Zanafexa, Faxiven	Chorvatsko
				Alventa, Efectin, Velaxin	Polsko
				Alventa, Argofan, Velaxin	Slovensko
	Psychostimulancia	látky užívané k léčbě ADHD a nootropika	Piracetam	Geratam, Pirabene, Piracetam AL	Česká republika
				Nootropil	Estonsko
				Oikamid	Chorvatsko
				Lucetam, Biotropil, Nootropil, Memotropil	Polsko
				Lucetam, Nootropil, Pirabene, Piracetam AL	Slovensko
	Psycholeptika	Antipsychotika, neuroleptika	Aripiprazol	Abilify	Česká republika
				Abilify, Aripiprazole Teva, Arisppa, Aripiprazole Zentiva	Estonsko
				Azolar, Aripiprazol Pliva, Arisppa, Zykalor, Abilify Maintena	Chorvatsko
				Apra, Aprizexen, Aribit, Aripilek, Abilify	Polsko
				Abilify, Arimed, Aricogan, Aripiprazol Glenmark	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Psycholeptika (pokr.)	Antipsychotika, neuroleptika (pokr.)	Klozapin	Clozapin Desitin, Leronex, Rivotril	Česká republika
				Leronex	Estonsko
				Leronex, Clozapine Remedica	Chorvatsko
				Klozapin, Leronex	Polsko
				Leronex	Slovensko
			Haloperidol	Haloperidol Richter	Česká republika
				Haloperidol Richter	Estonsko
				Haldol	Chorvatsko
				Haloperidol UNIA, Haloperidol WZF	Polsko
				Haloperidol Richter	Slovensko
			Levomepromazin	Tisercin	Česká republika
				Tisercin, Levopromazine Orion	Estonsko
				Nozinan	Chorvatsko
				Tisercin	Polsko
				Tisercin	Slovensko
			Lithium	Lithium Carbonicum Slovakofarma	Česká republika
				Lito	Estonsko
				Litijev karbonat Jadran	Chorvatsko
				Lithium Carbonicum GSK	Polsko
				Lithium carbonicum - Slovakofarma	Slovensko
			Olanzapin	Atyzyo, Egolanza, Olanzapin Actavis, Aedon	Česká republika
				Olanzapin Actavis, Olanzapin-Ratiopharm, Zalasta, Olanzapine Teva, Olanzapine Accord, Olanzapine Orion, Zyprexa, Zypadhera	Estonsko
				Olandix, Olanzapin Krka, Olanzalux, Vaira, Zyprexa, Velotab, Zypadhera	Chorvatsko
				Olanzin, Anzarin, Egolanza, Zolafren, Olanzapina Mylan	Polsko
				Nykob, Zalasta, Bloonis, Olanzapin Actavis, Olanzapin Teva, Olanzapin Mylan, Olpinat, Zypadhera	Slovensko
			Paliperidon	Invega, Xeplion	Česká republika
				Xeplion	Estonsko
				Invega, Xeplion, Trevicta	Chorvatsko
				Invega, Xeplion, Trevicta	Polsko
				Invega, Xeplion	Slovensko
			Kvetiapin	Apo-Quetiapin, Derin, Quetapo	Česká republika
				Seroquel, Ketipinor, Kventiax, Quetiapine Teva, Quetiapine Accord	Estonsko
				Seroquel, Q-pin, Loquen, Kventiax, Kvetiapin Pharms	Chorvatsko
				Apo-Tiapina, Bonogren, Etiagen, Ketrel	Polsko
				Derin, Equeta, Hedonin, Ketilept, Kventiax	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Psycholeptika (pokr.)	Antipsychotika, neuroleptika (pokr.)	Risperidon	Medorisper, Rispfen, Risperidal	Česká republika
				Rispolept, Risperidon Actavis, Risperidone Accord	Estonsko
				Prospera, Rispolept, Risset, Torendo, Risperidon Genera	Chorvatsko
				Orizon, Ranperidon, Rispolept	Polsko
				Medrospirer, Risepro, Rispfen, Risperdal, Risperidon Orion	Slovensko
			Sertindol	Serdolect	Česká republika
				Serdolect	Estonsko
				Serdolect	Chorvatsko
				Serdolect	Polsko
				Serdolect	Slovensko
			Ziprasidon	Zeldox, Ziprasidon Mylan, Zypsila	Česká republika
				Zeldox, Zypsila	Estonsko
				Zeldox	Chorvatsko
				Zypsila	Polsko
				Zeldox, Ziprasidon Mylan, Zipwell, Zypsilan	Slovensko
			Zuklopentixol	Cisordinol	Česká republika
				Cisordinol	Estonsko
				Clopixol	Chorvatsko
				Clopixol	Polsko
				Cisordinol	Slovensko
		Anxiolytika	Alprazolam	Alprazolam Orion, Frontin, Xanax, Neurol	Česká republika
				Alprazolam-Grindeksi, Alprazolam Orion, Xanax	Estonsko
				Helex, Misar, Xanax	Chorvatsko
				Afobam, Alpragen, Alprox, Neurol, Xanax, Zomiren	Polsko
				Frontin, Helex, Neurol, Xanax	Slovensko
			Bromazepam	Lexaurin	Česká republika
				Lexotanil	Estonsko
				Lexaurin, Lexilium, Lekotam	Chorvatsko
				Sedam, Lexotan	Polsko
				Bromazepam Medopharm, Lexopam, Lexaurin	Slovensko
			Diazepam	Diazepam Slovakofarma, Diazepam Desitin, Apaurin	Česká republika
				Diazepeks, Seduxen, Valocordin Diazepam, Diazepam Desitin	Estonsko
				Apaurin, Diazepam JGL, Normabel, Diazepam Desitin	Chorvatsko
				Neorelium, Relanium	Polsko
				Diazepam Slovakofarma, Diazepam Desitin, Apaurin	Slovensko
			Oxazepam	Oxazepam Léčiva	Česká republika
				Oxazepam Actavis, Tazepam	Estonsko
				Oksazepam Belupo, Praxiten	Chorvatsko
				Oxazepam TZF, Oxazepam Espefa, Oxazepam GSK	Polsko
				Oxazepam Léčiva	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Nervový systém (pokr.)	Psycholeptika (pokr.)	Hypnotika a sedativa	Midazolam	Dormicum, Midazolam Accord	Česká republika
				Dormicum, Midazolam Accord, Midazolam B. Braun	Estonsko
				Dormicum, Midazolam B. Braun, Buccolam	Chorvatsko
				Dormicum, Buccolam	Polsko
				Midazolam, Midazolam Chiesi	Slovensko
			Zolpidem	Adorma, Stilnox, Sanval, Apo-Zolpidem	Česká republika
				Hypnogen, Stilnox, Zolpidem Sandoz, Zolsana, Zolpidem Vitabalans	Estonsko
				Sanval, Lunata, Zolsana	Chorvatsko
				Stilnox, Edluar, Hypnogen, Nasen, Polsen, Sonirem	Polsko
				Adorma, Hypnogen, Sanval, Stilnox, Zolpidem Mylan	Slovensko
Respirační systém	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	Teofylin	Afonilum, Euphyllin	Česká republika
				Teotard, Retafyllin	Estonsko
				Teolin retard, Teotard	Chorvatsko
				Euphyllin, Theospirex retard, Theovent	Polsko
				Afonilum, Euphyllin, Theoplus, Oxantil	Slovensko
Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů	Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy	Tyreoidální léčiva	Levotyroxin	Euthyrox, Letrox	Česká republika
				L-Thyroxin Berlin-Chemie, L-Thyroxin Henning, Euthyrox	Estonsko
				Euthyrox, Letrox, Tyraq	Chorvatsko
				Euthyrox, Letrox	Polsko
				Euthytox, L-Thyroxin Berlin-Chemie	Slovensko
Trávicí trakt a metabolismus	Antidiaroika, střevní protizánětlivá a protinfekční léčiva	Jiná antidiaroika	Racekadotril	Hidraserc	Česká republika
				Hidraserc	Estonsko
				Hidraserc	Chorvatsko
				Tiorfan, Hidraserc	Polsko
				Hidraserc	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Trávicí trakt a metabolismus (pokr.)	Léčiva k terapii diabetu	Antidiabetika, kromě inzulinů	Akarbóza	Akarboza Mylan, Glukobay	Česká republika
				Acarbose Genevida, Acarbose Mylan, Glucobay	Estonsko
				Glucobay	Chorvatsko
				Adeksa, Symrose, Akarboza Gevevida Glucarb, Glucobay	Polsko
				Acarbose Genevida, Acarbose Mylan, Glucobay	Slovensko
			Glimepirid	Amaryl, Glimepirid Mylan, Glimepirid Sandoz	Česká republika
				Amaryl, Oltar, Meglimid, Glimepiride Accord	Estonsko
				Amaryl, Diaprid, Dibiglim, Glirid, Meglimid	Chorvatsko
				Symglic, Amaryl, Diaril, Glibetic	Polsko
				Glimepirid Sandoz, Amaryl, Glemid	Slovensko
			Pioglitazon	Actos, Pioglitazon Actavis	Česká republika
				Actos, Zipion, Pioglitazone Accord, Pioglitazone Teva	Estonsko
				Pioglitazon Pliva, Actos, Competact, Incresync, Tandemact	Chorvatsko
				Pioglitazone Bioton, Actos	Polsko
				Actos, Pioglitazone Accord, Pioglitazone Actavis, Competact, Incresync	Slovensko
	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	Léčiva k terapii funkčních poruch GITu	Mebeverin	Duspatalin	Česká republika
				Duspatalin	Estonsko
				Rudakol, Colospa	Chorvatsko
				Duspatalin	Polsko
				Duspatalin	Slovensko
		Prokinetika	Metoklopramid	Degan, Cerucal, MCP Hexal	Česká republika
				Cerucal, Metoclopramide, Metoclopramida HCl, MCP-Ratiopharm, Oroperidys	Estonsko
				Metopran, Reglan	Chorvatsko
				Metoclopramidum Polfarma	Polsko
				Degan	Slovensko

Systém (dle ATC kódu)	Hlavní terapeutická skupina	Terapeuticko-farmakologická podskupina	Účinná látka ze skupiny PIMs	Příklad často užívaných obchodních názvů	Země
Trávicí trakt a metabolismus (pokr.)	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu	Ranitidin	Ranisan, Ranital	Česká republika
				Raniberl, Ranisan, Ranitidine Accord, Zantac, Arnetin	Estonsko
				Peptoran, Ranita, Ranix, Ulcodyn, Gastrobrel	Chorvatsko
				Ranigast, Raniberl, Ranisan, Zantac	Polsko
				Arnetin, Ranisan, Ranital	Slovensko
	Léčiva proti zácpě	Léčiva proti zácpě	Bisakodyl	Dulcolax, Fenolax, Stadalax	Česká republika
				Bisakodyl Grindeks, Bisakodyl GSK, Bisakodyl Nižfarm	Estonsko
				Dulcolax, Laxadin	Chorvatsko
				Bisacodyl VP	Polsko
				Fenolax, Dulcolax, Bisakodyl-K	Slovensko
				Guttalax, Regulax pikosulfát	Česká republika
		Pikosulfát		Guttalax, Regulax pikosulfát	Estonsko
				Dulcodrops	Chorvatsko
				Picopil	Polsko
				Guttalax, Laxygal, Regulax pikosulfát, Picoprepp	Slovensko
Urogenitální trakt a pohlavní hormony	Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému	Androgeny	Testosteron	Agovirin Depot, Androgel, Nebido	Česká republika
				Testogel, Andriol Testocaps, Sustanon, Nebido, Testosteron-Depot Galen, Testoviron Depot	Estonsko
				Androgel, Nebido	Chorvatsko
				Undestor Testocaps	Polsko
				Agovirin Depot, Nebido, Testim, Undestor Testocaps, Folivirin	Slovensko
	Urologika	Urologika	Oxybutynin	Ditropal, Uroxal, Kenetra	Česká republika
				Driptane	Estonsko
				Driptane, Kentera	Chorvatsko
				Oxybutynin hydrochloride Accord, Ditropan, Driptane	Polsko
				Uroxal, Ditropan, Kentera	Slovensko
			Solifenacin	Asolfena, Sentacurin	Česká republika
				Vesicare	Estonsko
				Soline, Solipha, Vesicare, Urotrim, Vesomni	Chorvatsko
				Belsanor, Solifenactin Sandoz, Vesicare, Vesicate	Polsko
				Asolfena, Karesol, Sentacurin, Solifenacin Actavis, Solifenacin Mylan	Slovensko
			Trosipium	Spasmed, Uraplex	Česká republika
				Spasmed	Estonsko
				Inkontan, Spasmex	Chorvatsko
				Spasmo-Lyt	Polsko
				Spasmed	Slovensko