

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



PRESKIPCE LÉČIV POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ-
NEGATIVNÍ DOPADY

**PRESCRIBING OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS
IN THE OLD AGE – NEGATIVE OUTCOMES**

Diplomová práce

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

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

Hradec Králové 2017

Šárka Havlíková

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Preskripce léčiv potenciálně nevhodných ve stáří-negativní dopady“ vypracovala samostatně pod vedením školitelky. Veškerá literatura a zdroje, z nichž jsem při zpracování diplomové práce vycházela, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání stejného či jiného titulu.

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat PharmDr. Daniele Fialové, PhD. za odborné vedení, trpělivost a čas, který mi věnovala při vedení mé práce. Dále děkuji své rodině za podporu během celého studia.

ABSTRAKT

Úvod: Podíl seniorů ve světové populaci neustále narůstá. Senioři představují specifickou skupinu populace, která je náchylnější k různým polékovým reakcím. Ve snaze zvýšit kvalitu a bezpečnost geriatrické preskripce a minimalizovat rizika spojená s užíváním léčiv byla v různých zemích publikována explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv.

Cílem diplomové práce bylo zdokumentovat (pomocí nesystematické literární rešerše) dosud prokázané negativní dopady užívání potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) dle farmakoepidemiologických studií dopadů publikovaných do roku 2016. Výstupy diplomové práce tvoří část výzkumu pracovní podskupiny KSKF programu PRVOUK pod názvem „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ a projektu EU COST Action IS1402 (2015-2018).

Metodika: S pomocí databáze PubMed a Web of Science byla v období od 10/2015-1/2017 zpracována literární rešerše. Bylo identifikováno 421 primárních literárních zdrojů a po podrobném pročtení abstraktů bylo 67 (16%) studií vybráno jako studie sledující negativní dopady předepisování PIMs ke zpracování do souhrnných tabulek (354 studií bylo vyřazeno, neboť v těchto studiích byla pozorována pouze prevalence PIMs nikoliv negativní dopady spojené s užíváním PIMs, léky byly definovány jako nevhodné na základě implicitních kritérií nebo nebyly dostupné plné texty článků). Do literární rešerše byly zahrnuty pouze výsledky studií publikovaných v období od roku 2003 do roku 2016. Do tabulek byly shrnuty údaje o farmakoepidemiologickém designu studií, o limitech studií a negativních dopadech užívání potenciálně nevhodných léčiv.

Výsledky: V diplomové práci bylo analyzováno 35 (52%) prospektivních, 21 (31%) retrospektivních a 11 (17%) průřezových studií. Většina studií zahrnovala populaci ve věku ≥ 65 let. Jednalo se především o seniory žijící v komunitě, v domovech s pečovatelskou službou a hospitalizované seniory. 55 (82%) studií bylo provedeno na reprezentativních souborech populace o velikosti > 300 pacientů. Ve většině studií byla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi, zhoršením funkčního stavu, výskytem ADEs/ADRs, zvýšeným využíváním zdravotní péče, vyššími náklady na zdravotní péči a non-adherencí. Naopak ve většině studií nebyl prokázán negativní vliv na mortalitu, na kvalitu života a na výskyt lékových interakcí.

Závěr: Užívání potenciálně nevhodných léčiv bylo jednoznačně spojeno se zvýšeným rizikem hospitalizace, se zhoršením funkčního stavu, s vyšším výskytem ADEs/ADRs, non-adherencí, vyššími náklady na zdravotní péči a se zvýšeným využíváním zdravotní péče. Naopak ve většině studií nebyl pozorován negativní vliv na mortalitu, kvalitu života a na výskyt lékových interakcí. Pro lepší pochopení výsledků souvisejících s užíváním PIMs u starších pacientů v Evropě je zapotřebí dalších studií využívajících stále kvalitnější metodické postupy (zejména vyšší počet pacientů, delší období sledování, adjustaci výsledků na více proměnných a kvalitní výběr srovnávací skupiny).

Klíčová slova: potenciálně nevhodná léčiva, potenciálně nevhodná preskripce, explicitní kritéria, negativní dopady, hospitalizace, mortalita, non-adherence, náklady, senioři, geriatřiční pacienti

Podpora: Práce byla podpořena iniciativou EU COST Action IS 1402 „Ageism - multinational, interdisciplinary perspective“, pracovní podskupinou WG1b „Healthy clinical strategies for healthy ageing“ a také s podporou programu SVV 260 295 a vědeckého programu PROGRESS Q24 Katedry sociální a klinické farmacie, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové (vědecká podskupina Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří-vedoucí podskupiny PharmDr. D.Fialová, PhD.).

ABSTRACT

Introduction: Older persons represent a quickly growing segment of the population worldwide and more vulnerable population to various adverse drug reactions and adverse outcomes. Many explicit criteria of potentially inappropriate medications (PIMs) have been developed in different countries in order to improve the quality and safety of geriatric prescribing and to reduce the risk of drugs in older adults.

The aim of this diploma thesis was to summarize (using narrative literature review) the negative outcomes of potentially inappropriate medications documented in pharmacoepidemiological studies published by 2016 year. The outputs of diploma thesis create a part of the effort of the research subgroup “Aging and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged” and EU COST Action initiative IS1402 (2015-2018).

Methods: The literature review using PubMed and Web of Science datasets during the period 10/2015 - 1/2017 was conducted. 421 studies were identified during the primary literature search and after thorough consideration of abstracts 67 (16%) of studies were selected for works on summary tables (354 of studies were excluded because in these studies only prevalence of PIMs, no negative outcomes were documented, or PIMs were defined based on implicit criteria or full text of articles were not available). In the literature review only outcomes studies published during the period 2003 - 2016 were included. Content of summary tables are focused on pharmacoepidemiological design of studies, negative outcomes associated with PIM use and study limitations.

Results: 35 (52%) of prospective, 21 (31%) of retrospective and 11 (17%) of cross-sectional studies were identified. The majority of studies included patients aged ≥ 65 years living in the community, nursing homes or hospitalized patients. 55 (82%) of studies analyzed representative samples of population > 300 patients. The most of studies found positive association with hospitalization, impairment in physical functioning, occurrence of ADEs/ADRs, higher health care cost, higher utilization of health care and non-adherence. No negative impact on mortality, HRQOL and occurrence of drug-drug interactions was observed.

Conclusion: Negative outcomes significantly associated with PIM use in published studies were mainly hospitalizations, impairment in physical functioning, occurrence of ADEs/ADRs, non-adherence, higher health care costs and higher health care utilization. No negative impact on mortality, HRQOL and occurrence drug-drug interactions has been confirmed by the majority of studies. Further outcome studies using improved methodology (particularly higher number of older people, longer study period, adjustment of results for more confounders, careful selection of comparative groups, etc.) are needed to better understand relevant outcomes of PIM use in older patients in Europe.

Key words: potentially inappropriate prescribing, inappropriate medication, explicit criteria, negative outcomes, hospitalization, mortality, non-adherence, costs, seniors, geriatric patients

Support: The study was conducted under the EU COST Action IS 1402 initiative “Ageism - a multi-national, interdisciplinary perspective”, working subgroup WG1b “Healthy clinical strategies for healthy ageing” and also with the support of SVV program 260 295 and the scientific program PROGRESS Q24 at the Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové (scientific subgroup Aging and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged, subgroup chair: Fialová D, PharmD, PhD.).

OBSAH

1 ÚVOD	1
2 CÍLE PRÁCE	5
3 METODIKA PRÁCE	6
4 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ BEERSOVA KRITÉRIA	9
5 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ OSTATNÍ EXPLICITNÍ KRITÉRIA	18
6 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ KOMBINACI KRITÉRIÍ	22
7 UŽITÍ PIMs A RIZIKO MORTALITY	28
7.1 Studie neprokazující dopad užití PIMs na mortalitu	28
7.2 Studie prokazující dopad užití PIMs na mortalitu	34
8 UŽITÍ PIMs A RIZIKO AKUTNÍCH HOSPITALIZACÍ	37
8.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na výskyt akutních hospitalizací	37
8.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na výskyt akutních hospitalizací	47
9 UŽITÍ PIMs A SPOTŘEBA ZDRAVOTNÍ PÉČE	51
9.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na vyšší spotřebu zdravotní péče	51
9.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na vyšší spotřebu zdravotní péče.....	58
10 UŽITÍ PIMs A FUNKČNÍ STAV/KOGNITIVNÍ FUNKCE SENIORŮ	62
10.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na funkční stav/kognitivní funkce seniorů	62
10.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na zhošení funkčního stavu seniorů	67
11 UŽITÍ PIMs A RIZIKO NEŽÁDOUCÍCH POLÉKOVÝCH REAKCÍ (ADEs, ADRs) ...	69
11.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na vyšší výskyt nežádoucích polékových reakcí.....	69
11.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na vyšší výskyt nežádoucích polékových reakcí.....	78
12 UŽITÍ PIMs A RIZIKO LÉKOVÝCH INTERAKCÍ.....	83
12.1 Studie potvrzující dopad užití PIMs na výskyt lékových interakcí	83
12.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na výskyt lékových interakcí.....	85
13 UŽITÍ PIMs A NON-ADHERENCE.....	87
14 UŽITÍ PIMs A KVALITA ŽIVOTA SENIORŮ	89
14.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na zhoršenou kvalitu života seniorů.....	89
14.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na kvalitu života seniorů	92
15 UŽITÍ PIMs A FINANČNÍ NÁKLADY	94
16 DISKUZE	97
17 ZÁVĚR.....	104
18 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	105

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3MS	Modifikovaný krátký test kognitivních funkcí (z angl. Modified Mini - Mental State Examination)
ADE	Nežádoucí léková událost (z angl. Adverse drug event)
ADR	Nežádoucí účinek léku (z angl. Adverse drug reaction)
ADL	Aktivity denního života (z angl. Activities of Daily Living)
A&E	Accident & Emergency
APHP	Assistance Publique-Hospitaux de Paris
AHO	Nežádoucí zdravotní výsledky (z angl. Adverse health outcomes)
ARS	Škála anticholinergního rizika (z angl. Anticholinergic Risk Scale)
BADL	Základní aktivity denního života
BMI	Body Mass Index
BZD	Benzodiazepiny
CDS	Chronic Disease Score
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CNS	Centrální nervová soustava
CPS	Škála kognitivních schopností (z angl. Cognitive Performance Scale)
CVLT-II	Kalifornský test slovního učení (z angl. California Verbal Learning Test)
DBI	Drug burden index
DDI	Interakce lék-lék (z angl. Drug-drug interaction)
DRHA	Hospitalizace v důsledku léků (z angl. Drug-related hospital admissions)
DRP	Problémy související s podáváním léků (z angl. Drug-Related Problems)
DUR	Drug Utilization Review
EK	Elixhauser comorbidity
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions

EQ-5D VAS	Standardní vertikální vizuální analogová škála (Standart vertical visual analogue scale)
ESS	Epworthská škála spavosti (z angl. Epworth Sleepiness Scale)
FCI	Functional comorbidity index
FRH	Hospitalizace v důsledku pádu (z angl. Fall-related hospitalization)
GDS	Geriatrická škála deprese (z angl. Geriatric Depression Scale)
GEE	Generalized estimating equation
HIC	Health Informatics Centre
HIMS	Health In Men Study
HRQOL	Kvalita života spojená se zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
CHCI	Charlsonův index komorbidit (z angl. Charlson Comorbidity Index)
IADL	Test instrumentálních všedních činností (z angl. Instrumental Activity Daily Living)
ICD	Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (z angl. International Classification of Diseases and Related Health Problems)
ISAR	Identifikace rizika u seniorů (z angl. Identification of Senior at Risk)
MAI	Index vhodnosti léčiv (z angl. Medication Appropriateness Index)
MMSE	Krátký test kognitivních funkcí (z angl. Mini Mental State Exam)
MNA	Škála pro hodnocení stavu výživy (z angl. Mini Nutritional Assessment)
NHI	National Health Insurance
NSAIDs	Nesteroidní antiflogistika (z angl. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
OTC	Volně prodejné léčivé přípravky (z angl. Over-the-counter)
PCS-12	Physical Component Summary
PIMs	Potenciálně nevhodné léky (z angl. Potentially Inappropriate Medications)
SF-12	The Short-Form Health Survey
SF-36 PCS	The Short Form-36 Physical Component Summary
SIADH	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (z angl. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

SNRIs	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (z angl. Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors)
SPPB	Krátká baterie pro hodnocení fyzické zdatnosti seniorů (z angl. Short Physical Performance Battery)
SSRIs	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (z angl. Selective serotonin reuptake inhibitors)
TCA	Tricyklická antidepresiva
UPC	Usual Provider Continuity
WADLS	Western Australian Data Linkage System

1 ÚVOD

Racionální a individualizovaná léčba ve stáří nabývá na významu s demografickým stárnutím populace. Jedná se o dlouhodobé demografické změny, které začaly v Evropě již před několika desetiletími a nyní je můžeme výrazněji pozorovat v proměnách věkové struktury obyvatelstva. Odráží se především v rostoucím podílu starších osob s klesajícím podílem osob v produktivním věku. Zvyšující se podíl seniorů ve věku 65let a více je pozorován ve všech členských státech EU-28. V posledních deseti letech (2005-2015) činil tento nárůst 2.8%.

Mezi lety 2015-2080 se očekává, že podíl osob v produktivním věku bude klesat až do roku 2050 než dojde ke stabilizaci, zatímco starší osoby budou představovat stále větší podíl v celkové populaci. Podle analýzy by se měl podíl osob ve věku 65 let a více do roku 2080 zvýšit z 18,9% (v roce 2015) na 28,7%. Důležitým aspektem je zvyšující se procentuální zastoupení především velmi staré populace (≥ 80 let), jejíž nárůst je s prodlužující se délkou života významnější než u jiných populací. Očekává se, že podíl osob ve věku 80 a více let se více než zdvojnásobí mezi lety 2015-2080, z 5,3% na 12,3%. (1).

Farmakoterapie geriatrických pacientů má přitom řadu úskalí. Se stárnutím organismu dochází k řadě fyziologických změn (snižuje se podíl celkové tělesné vody, zvyšuje se podíl tukové tkáně, dochází k poklesu renálních funkcí, snižuje se prokrvení gastrointestinálního traktu (GITu) atd.) a mění se i mentální a fyzické schopnosti seniorů (2).

Se vzrůstajícím věkem také stoupá počet chronických nemocí a užívaných léků. Často se tak v geriatrické populaci setkáváme s výskytem několika onemocnění najednou tzv. polymorbiditou. V roce 2013 byla publikována studie sledující prevalenci multimorbidity (≥ 2 nemocí) v populaci 30 923 846 geriatrických seniorů nad 65 let. Bylo zjištěno, že 67% hodnocených seniorů trpí ≥ 2 nemocemi, přičemž se vzrůstajícím věkem počet nemocí stoupá, z 62% mezi seniory ve věku 65-74 let k 81,5% v populaci starších seniorů (≥ 85 let) (3). Epidemiologické studie přitom prokázaly, že multimorbidita definovaná počtem chronických onemocnění je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí, zhoršením funkčního stavu i kvality života stejně jako se zvýšeným výskytem nežádoucích lékových událostí (z angl. adverse drug events, dále jen „ADEs“). (4,5). Situaci navíc komplikuje skutečnost, že v důsledku fyziologických změn provázejících stárnutí má řada nemocí u seniorů odlišný průběh, což může zhoršovat diagnostiku.

Kromě multimorbidity je pro seniory typická také polyfarmakoterapie tj, stav, kdy pacient užívá velké množství léčivých přípravků. Nejčastěji je polyfarmakoterapie definována jako užívání ≥ 5 léků (6). Systematická rešerše zahrnující 14 studií zjistila, že prevalence polyfarmakoterapie se pohybuje v rozmezí 27% - 59% v populaci geriatrických seniorů v primární péči a mezi 46% - 89% u seniorů v nemocniční péči (7). S rostoucím počtem léků přitom narůstá riziko možných lékových interakcí. V roce 2013 byla publikována studie sledující výskyt lékových interakcí v populaci 4 476 seniorů. Výskyt lékových interakcí byl zjištěn u 33% hodnocených seniorů. Vzrůstající věk, počet užívaných léků a nemocí byly přitom jedněmi z nejvýznamnějších prediktorů výskytu lékových interakcí (8, 9).

Častým problémem bývá v geriatrické populaci také nízká léková adherence, definována Světovou zdravotnickou organizací jako shoda chování pacienta s doporučeními zdravotnického pracovníka (10). Přitom dodržování léčebného plánu je primárním faktorem ovlivňujícím úspěšnost terapie. Ve studiích hodnotících adherenci seniorů k léčbě se prevalence non-adherence pohybovala kolem 30% (11, 12).

Vzhledem k těmto faktorům, které komplikují léčbu ve stáří, se u seniorů setkáváme s výskytem celé řady nežádoucích účinků (z angl. adverse drug reactions, dále jen „ADRs“) a to až dvakrát častěji oproti mladším věkovým kategoriím (např. pády, ortostatická hypotenze, gastrointestinální krvácení apod.) (13). Nežádoucí účinky léčiv jsou přitom spojeny se značnými ekonomickými i klinickými dopady. Často vedou k hospitalizacím, prodlužují délku pobytu v nemocnici, vedou k častějším návštěvám pohotovosti a tak zvyšují náklady na zdravotní péči (14). Přitom se předpokládá, že až 50% hospitalizací v důsledku ADRs lze předejít. Problémem však bývá diagnostika ADRs, neboť v důsledku změn provázejících stárnutí se často vyznačují nespecifickými příznaky jako kognitivní dysfunkce, únava, obstrukce atd. (15).

Lékaři předepisující seniorům léky tak musí brát do úvahy celou řadu skutečností. Bohužel v praxi často dochází a to ve všech typech zdravotnických zařízení k chybné preskripci, která je jen zřídka kdy fatální, ale může ovlivnit bezpečnost pacientů, jejich kvalitu života a kvalitu poskytované zdravotní péče (16). Chyby v předepisování přitom představují až 70% lékových chyb, které mohou potenciálně vést k nežádoucím účinkům. Ve studii sledující geriatrické seniory v režimu rezidenční péče byla chybná preskripce zaznamenána u 39,1% seniorů. Nejčastěji se jednalo o předepsání zbytných léčiv (23,5%), podání chybných dávek léčiva (14,4%) a nepředepsání indikovaného léčiva (11,8%) (15). Za chybnou preskripci je také považováno předepsání potenciálně nevhodných léčiv.

V důsledku změn provázejících stárnutí dochází k tomu, že některá léčiva běžně užívaná mladší populací mají ve stáří více rizik a možných nežádoucích účinků, mění se terapeutická hodnota těchto léčiv. Tato léčiva jsou označována jako potenciálně nevhodná ve stáří (2). Je však důležité uvědomit si, že užívání těchto léčiv není kategoricky zakázáno u geriatrických pacientů, nicméně k preskripci těchto léčiv by mělo docházet pouze v případě, že na trhu není dostupná bezpečnější alternativa nebo je tato alternativa u pacientů neúčinná. Pacient by měl být během léčby potenciálně nevhodnými léčivy dlouhodobě sledován (17).

Ve snaze zvýšit kvalitu a bezpečnost geriatrické farmakoterapie byly publikovány různé nástroje a postupy k zhodnocení racionálního užití léků ve stáří. V praxi se uplatňuje především explicitní přístup. Výhodou tohoto přístupu je snadná aplikace a zapamatování si základních pravidel. Je zde využíván shodný přístup při hodnocení lékové preskripce u všech pacientů a tak jsou explicitní kritéria vhodná pro edukaci i geriatrických odborníků (18).

První explicitní kritéria byla publikována ve Spojených státech amerických již v roce 1991 expertní skupinou pod vedením Dr. Marka Beerse jako reakce na zvýšený výskyt rizikové preskripce u seniorů v ošetrovatelských zařízeních. Tato kritéria cílila pouze na specifickou populaci seniorů v ošetrovatelských zařízeních, proto v roce 1997 vyšla upravená verze s platností pro všechny geriatrické pacienty bez ohledu na typ poskytované zdravotní péče. Další verze byly publikovány v letech 2003, 2012 a v roce 2015 vyšla poslední revidovaná verze těchto kritérií (19). V Beersových kritériích nalezneme 1) seznam potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, která by neměla být předepisována geriatrickým pacientům pro vysoké riziko nežádoucích reakcí či nedostatečnou účinnost, 2) seznam interakcí lék-nemoc a 3) seznam interakcí lék-lék (20).

V roce 2008 poté vyšla irská STOPP/START kritéria (z angl. Screening Tool of Older People's Prescriptions/Sreening Tool to Alert to Right Treatment) (21). STOPP kritéria se zabývají nesprávnou preskripcí tj. předepsáním potenciálně nevhodných léčiv, START kritéria naopak upozorňují na případy, kdy seniorům nejsou předepsány léky, u nichž je jednoznačná indikace k jejich předepsání a ze kterých by senioři mohli profitovat (22). V roce 2015 byla publikována upravená verze těchto kritérií (23).

Byla publikována i celá řada dalších explicitních kritérií např. německá explicitní kritéria tzv. PRISCUS list, francouzská Laroche kritéria atd. (24, 25). Přesto Beersova a STOPP/START kritéria nadále představují nejvýznamnější mezinárodní nástroje v posuzování potenciálně rizikové preskripce u geriatrické populace.

Publikované studie poukazují na skutečnost, že užívání potenciálně nevhodných léčiv je stále rozšířené v geriatrické populaci a liší se v závislosti na typu poskytované péče.

Systematická rešerše zkoumající prevalenci užívání PIMs (z angl. Potentially inappropriate medications) v populaci seniorů žijících v domovech s pečovatelskou službou odhalila, že potenciálně nevhodná léčiva průměrně užívá 43,2% těchto seniorů. Vyšší prevalence byla přitom pozorována v evropských státech (49%) ve srovnání s prevalencí zaznamenanou v Severní Americe (26,8%) či jiných zemích (29,8%). Ve studiích užívali senioři z potenciálně nevhodných léčiv především dlouhodobě působící benzodiazepiny, antidepresiva a léky s anticholinergními účinky (26). V populaci evropských seniorů žijících v komunitě poté prevalence užívání PIMs dosahovala 22,6%. Nejčastěji užívanými PIMs byla ve studiích zejména anxiolytika, antidepresiva a nesteroidní antiflogistika (27).

Se vzrůstajícím využíváním explicitních kritérií rostla potřeba objasnit dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv uvedených v těchto kritériích na zdravotní stav geriatrické populace. Tato práce se zaměřuje na zdokumentování negativních dopadů užívání potenciálně nevhodných léčiv ve stáří identifikovaných na základě explicitních kritérií.

2 CÍLE PRÁCE

Diplomová práce si kladla tyto cíle:

- Cíl I.: Popsat a zhodnotit negativní dopady užívání potenciálně nevhodných léčiv, identifikovaných pomocí explicitních kritérií a to na základě farmakoepidemiologických „outcome“ studií (studií dopadů) publikovaných v letech 2003-2016 v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech
- Cíl II.: Vytvořit přehlednou tabulku negativních dopadů souvisejících s užíváním PIMs dle kritérií užitých k zhodnocení lékové preskripce a zároveň vypracovat pro jednotlivé negativní dopady potenciálně nevhodné preskripce samostatné tabulky, ve kterých budou zahrnuty pouze studie zabývající se danou problematikou

3 METODIKA PRÁCE

V diplomové práci bylo popsáno a vzájemně porovnáno 67 studií zabývajících se negativními dopady užívání potenciálně nevhodných léčiv v geriatrické populaci, které byly publikovány v letech 2003-2016 v Evropě (a to ve studiích z Itálie, Francie, Německa, Rakouska, Nizozemí, Finska, Švédska, Velká Británie, Irsko, Belgie, Skotska, Švýcarska), v Severní Americe (Spojené státy americké, Kanada), Asii (Taiwan, Čína, Japonsko, Korea, Izrael, Indie, Malajsie), Brazílii, Austrálii a na Novém Zélandu.

Pomocí databází PubMed a Web of Science byla v období 10/2015-01/2017 zpracována literární rešerše. Bylo identifikováno celkem 421 primárních literárních zdrojů a po podrobném pročtení abstraktů bylo 67 (16%) studií, publikovaných v období od roku 2003 do roku 2016, vybráno jako studie sledující negativní dopady předepisování PIMs ke zpracování do souhrnných tabulek. Studie byly vyřazeny, pokud byla pozorována pouze prevalence PIMs nikoliv negativní dopady spojené s užíváním PIMs. Byly vyřazeny i studie, kde byly léky definovány jako nevhodné na základě implicitních kritérií nebo nebyly dostupné plné texty článků při využití knihovnických služeb ČR. Ke zpracování literární rešerše byla použita následující klíčová slova v různých kombinacích: potenciálně nevhodná léčiva, potenciálně nevhodná preskripce, explicitní kritéria, negativní dopady, hospitalizace, mortalita, non-adherence, náklady, senioři, geriatrickí pacienti.

Ve studiích nalezených literární rešerši byla k zhodnocení dopadů potenciálně rizikové lékové preskripce využita následující explicitní kritéria:

- Beersova kritéria ve verzích z roku 1991, 1997, 2003 a 2012
- STOPP/START kritéria z roku 2008
- Larochova kritéria z roku 2007
- PRISCUS list z roku 2010
- McLeodova kritéria 1997
- Japonská modifikovaná Beersova kritéria z roku 2008

Po pročtení jednotlivých studií byly sumarizovány do přehledových tabulek základní údaje o nalezených studiích a to údaje týkající se:

1. explicitních kritérií, která byla zvolena k hodnocení potenciálně nevhodné preskripce ve stáří
2. o autorech, časopisu a roku publikace studie
3. o zemi, ze které studie pocházela

4. délce sběru dat
5. o charakteristikách sledované populace (počet sledovaných seniorů, zastoupení mužů a žen, věková charakteristika sledované populace, typ zdravotní péče)
6. o designu studií (prospektivní/retrospektivní, multicentrická/unicentrická, lokální/národní)
7. o výsledcích sledovaných negativních dopadů: mortalita, hospitalizace, využívání zdravotní péče (návštěvy pohotovosti, ambulantní návštěvy, návštěvy praktického lékaře, přesun do domova s pečovatelskou službou), zhoršení funkčního stavu, nežádoucí účinky/polékové reakce, lékové interakce, non-adherence, kvalita života z angl. „HRQOL“, náklady).

Pro přehlednost byly vypracovány 3 souhrnné tabulky dle kritérií použitých k zhodnocení lékové preskripce. V tabulce 1 jsou zahrnuty studie, kde byla k zhodnocení potenciálně rizikové preskripce využita některá z verzí Beersových kritérií. Další tabulka (2) shrnuje studie, kde byla prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv zjištěna pomocí ostatních explicitních kritérií a studie, kde byla využita kombinace kritérií nebo kde byla jednotlivá kritéria porovnávána, jsou poté shrnuty v samostatné tabulce (tabulka 3). Dopady sledované v souvislosti s užíváním PIMs ve studiích jsou v přehledových tabulkách označeny křížkem. Pokud byla nalezena asociace mezi sledovaným negativním dopadem a užitím PIMs je políčko modře zbarveno. V naší práci bylo identifikováno celkem 11 průřezových studií, které jsou v tabulkách označeny tečkou vzhledem k tomu, že narozdíl od zbytku studií neprokazují kauzální vztah mezi sledovaným dopadem a užitím PIMs.

Protože cílem diplomové práce bylo zdokumentovat prokázané negativní dopady užívání potenciálně nevhodných léčiv v dosud publikovaných studiích, byly pro jednotlivé dopady vypracovány samostatné tabulky, do kterých byly zahrnuty pouze studie zabývající se danou problematikou. Celkem bylo vypracováno 9 tabulek zaměřujících se na mortalitu, hospitalizace, využití zdravotní péče, funkční stav seniorů, nežádoucí zdravotní dopady (ADEs/ADRs), kvalitu života seniorů (HRQOL), non-adherenci, náklady či lékové interakce.

Do těchto tabulek byly zahrnuty detailnější údaje o sledované populaci. Ve všech těchto samostatných tabulkách věnovaných jednotlivým negativním dopadům potenciálně nevhodné preskripce definované s pomocí explicitních kritérií nalezneme v první části tabulek informace o počtu sledovaných seniorů, zastoupení mužů či žen, typu péče u geriatrických nemocných a jejich věkovém složení. Další část tabulky se zaměřuje na podrobnější

charakteristiku sledovaných seniorů - jaká byla morbidita ve sledované populaci, prevalence polyfarmakoterapie, kolik léků průměrně pacienti užívali. Zahrnuty jsou i některé další údaje, které jednotlivé studie uváděly př. prevalence seniorů s nižším skóre ADL (z angl. „activities of daily living“ - skóre vyjadřující míru soběstačnosti pacienta), prevalenci demence atd. Mezi nejdůležitější údaje poté patřila prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv ve sledované populaci a míra asociace mezi PIMs a sledovanými negativními dopady. Zahrnuty byly i údaje o nejčastěji užívaných PIMs, pokud byly tyto informace ve studiích k dispozici. Zbývá část tabulek shrnuje údaje o metodice statistických analýz a limitech jednotlivých studií.

4 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ BEERSOVA KRITÉRIA

Tabulka 1 popisuje studie, u kterých k posouzení vhodnosti geriatrické preskripce byla využita Beersova kritéria. Tomuto popisu odpovídá celkem 39 nalezených (57%) studií.

Beersova kritéria, původně vytvořená roku 1991 ve Spojených státech amerických, byla vůbec prvními publikovanými explicitními kritérii (19). K zhodnocení prevalence potenciálně nevhodných léčiv byla tato kritéria využita ve dvou (5%) nalezených studiích (Espino DV a kol. 2006, Pozii C a kol. 2010) (28,29). Tato kritéria však byla vypracována zejména pro hodnocení preskripce seniorů v ošetrovatelských zařízeních.

V roce 1997 proto vyšla upravená verze, která umožnila využití těchto kritérií u všech geriatrických pacientů bez ohledu na typ poskytované péče (19). V 5 (7%) studiích byla tato kritéria hlavním nástrojem pro zhodnocení preskripce (30, 31, 32, 33, 34).

27 (39%) studií poté využilo verzi z roku 2003 publikovanou Donnou Fick a kol. Tato kritéria doplňovala verzi z roku 1997 a brzy se stala jakýmsi „zlatým standardem“ pro posuzování racionality geriatrické preskripce (Fick DM a kol. 2003) (62).

V roce 2012 byla poté Americkou geriatrickou společností uveřejněna nová verze, často označována jako tzv. 2012 AGS Beersova kritéria. Bylo nalezeno 5 (7%) studií využívajících tato kritéria (63, 64, 65, 66, 67).

Naprostá většina studií (85%) sledovala větší vzorek populace (> 300 pacientů). Nejmenší vzorek činil 52 pacientů (Slaney H. a kol. 2015) (66), největší byl naopak zaznamenán ve studii od Franice DM. a kol. z roku 2006 (12 608 143 pacientů) (38). Ve většině studií převažovaly ve sledované populaci ženy. Pouze několik studií bylo zaměřeno na určité pohlaví (Beer C. a kol. 2011, Koyama A. a kol. 2014) (41,43). U třech studií poté údaj o zastoupení žen a mužů nebyl uveden (Chen YC. a kol. 2009, Lai HY. a kol. 2009, Varallo FR a kol. 2011) (57, 57, 53).

Ze studií využívajících Beersova kritéria většina (74%) sledovala populaci ve věku \geq 65 let. Jen malá část studií (13%) sledovala populaci mladší (\geq 60 let) (42, 53, 54, 60, 63). V dalších třech studiích byli poté sledováni starší senioři. Ve dvou studiích (5%) byl vstupním kritériem věk \geq 75 let (Koyama A. a kol. 2014, Schuler J. a kol. 2008) (43, 50), u další až věk 80+ (Landi F. a kol. 2007) (44). Nejnižší průměrný věk zaznamenaný ve studiích činil 68.7 let (Harugeri A. a kol. 2010) (54). Nejstarší senioři byli sledováni ve studii od Landi F. a kol. z roku 2007, kde průměrný věk dosahoval 85.8 let (44).

Velká část studií sledovala seniory hospitalizované (31%) či žijící v komunitě (26%). Dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv byl zkoumán i u seniorů žijících v domovech s pečovatelskou službou (8%). 1 studie (2%) poté zahrnovala jak pacienty žijící v komunitě tak pacienty umístěné v domovech s pečovatelskou službou (Barnett K. a kol. 2011) (48). Dále byli ve studiích zahrnuti senioři v ambulantní péči, přijatí na pohotovost či právě propuštění z nemocnice. V 6 studiích (15%) byl zahrnut reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče (28, 31, 35, 52, 64, 65).

Jednotlivé studie se také lišily délkou sledování populace, přičemž většina studií (62%) sledovala seniory po dobu nejméně 1 roku. Nejdéle byl dopad užívání PIMs na geriatrickou populaci pozorován ve studii od Price SD a kol. z roku 2014, a to 10 let (35). V některých studiích nebyl údaj o délce sledování seniorů k dispozici (53, 54, 55, 67).

Co se týče designu studií, bylo nalezeno 22 (56%) prospektivních, 11 (28%) retrospektivních a 6 (15%) průřezových studií.

V 10 (26%) studiích využívajících Beersova kritéria se hodnotil dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv na mortalitu. Pozitivní asociace, (tj. kdy užívání PIMs zvyšuje riziko úmrtí v geriatrické populaci), byla nalezena ve 2 studiích (Perri M a kol. 2003, do Nascimento MM a kol. 2017) (33, 63).

Spojitosť mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi byla sledována v 17 (44%) studiích. Naprostá většina z nich (59%) našla u pacientů užívajících potenciálně nevhodná léčiva vyšší riziko hospitalizace. 4 studie (24%) byly studiiemi prevalenčními, které nevyjadřovaly příčinnou souvislost (56, 57, 59, 67).

9 (22%) studií poté sledovalo, zda se pacienti užívající PIMs vyznačují vyšším využíváním zdravotní péče (návštěvy pohotovosti, praktického lékaře atd). Pozitivní asociace byla nalezena ve 4 studiích (33, 37, 40, 65), další 3 studie byly studiiemi průřezovými (56, 57, 59).

Dopad užívání PIMs na funkční stav seniorů byl zkoumán ve 3 (8%) studiích (Koyama A a kol. 2014, Landi F a kol. 2007, Corsonello A a kol. 2009) (43, 44, 51). Ve 2 z nich bylo užívání potenciálně nevhodných léčiv spojeno se zhoršením funkčního stavu seniorů (Koyama A a kol. 2014, Landi F a kol. 2007) (43,44).

Ze 12 (31%) studií sledujících nežádoucí zdravotní dopady (výskyt ADEs, ADRs), byla pozitivní asociace zjištěna v 7 studiích (31, 32, 41, 42, 49, 50, 66). Byla identifikována pouze jedna průřezová studie, která pouze popisovala výskyt ADEs/ADRs u pacientů s PIMs nikoliv však kauzální vztah (Sakuma M a kol. 2011) (58).

Výskytem lékových interakcí u seniorů a možnou souvislostí s užíváním PIMs se zabývala jediná studie. V této studii bylo zjištěno, že užívání PIMs představuje rizikový faktor pro výskyt lékových interakcí (Hosia-Randell HM a kol. 2008) (55).

Ve studii od Masur N. a kol. z roku 2009 bylo zjištěno, že riziko non-adherence k alespoň 1 léku stoupá spolu s počtem užívaných PIMs (45).

Kvalita života seniorů byla posuzována v jediné studii využívající Beersova kritéria. V této studii nebylo shledáno, že by užívání těchto léčiv vedlo ke zhoršení kvality života sledované geriatrické populace (Francic DM a kol. 2006) (38).

Negativní dopad PIMs na zvýšení nákladů na zdravotní péči hodnotily 3 studie. Všechny přitom prokázaly, že užití PIMs u seniorů souvisí s vyššími finančními náklady (Fick DM a kol. 2008, Fu AZ a kol. 2007, Mo L a kol. 2007) (39, 62, 67).

Ze souhrnné tabulky je patrné, že většina studií, kde k posouzení geriatrické preskripce byla využita některá z verzí Beersových kritérií, sledovala větší vzorek populace (> 300 pacientů) a to alespoň po dobu 1 roku. Do studií byli zařazeni zejména pacienti ve věku ≥ 65 let, především pacienti hospitalizovaní. Jednalo se převážně o prospektivní místní studie a údaje pacientů byly získávány především z epidemiologických databází. Většina studií našla pozitivní asociaci s hospitalizacemi, výskytem ADEs/ADRs, zhoršením funkčního stavu, využíváním zdravotní péče a finančními náklady.

Tabulka 1A: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beers kritérií z roku 1991, 1997

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen. národní / lokální	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
Beers et al 1991	Espino DV et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Feb	1993-2000	USA	3 050 N(M) = 129 (42,4%) N(Ž) = 1758 (57,6%)	≥ 65 let PIM: 72.9 8 ±6.46 bez PIM: 73.03 ± 7.17	populační vzorek	8 let	Prospektivní	multicentrická národní (Texas, Nové Mexiko, Colorado, Arizona, Kalifornie)	X								
	Pozii C et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Sep	1995-2002	Itálie	1 022 N(M) = 438 (42,8%) N(Ž) = 584 (57,1%)	≥ 65 let 73 ± 6.8	senioři v komunitě	8 let	Prospektivní	data z databáze lokální (venkovské město, poblíž Florence)	X	X							
Beers et al 1997	Laroche ML et al, Br J Clin Pharmacol. 2007	1994-1999	Francie	2 018 N(M) = 618 (30,6%) N(Ž) = 1400 (69,4%)	≥ 70 let 85.2 ± 6.6	Hosp. pacienti	49 měsíců	Prospektivní	unicentrická lokální (univerzitní nemocnice Limoges)					X				
	Chrischilles EA et al, J Am Geriatr Soc. 2009	1998-2001	USA	626 N(M) = 235 (37,5%) N(Ž) = 391 (62,5%)	> 65 let 68-74: 25,9% 75-84: 40,1% ≥ 85: 34%	populační vzorek	2 roky	Prospektivní	multicentrická lokální (Iowa)					X				
	Chang CM et al, Pharmacotherapy. 2005	March-July 2005	Taiwan	550 N(M) = 277 (50,4%) N(Ž) = 273 (49,6%)	≥ 65 let 73.2 ± 6.6	Ambul. péče	5 měsíců	Prospektivní	unicentrická lokální					X				
	Perri M et al, Ann Pharmacother. 2005	Feb-Jun 2002	USA	1 117 N(M) = 206 (18,4%) N(Ž) = 911 (81,6%)	> 65 let 84.6 ± 8.08	Domov s peč. službou	3 měsíce	Retrospektivní	multicentrická lokální (15 domovů s pečovatelskou službou, Georgia)	X	X	X						
	Somers A et al, J Nutr Health Aging. 2010	2002-2003	Belgie	110 N(M) = 41 (37,3%) N(Ž) = 69 (62,7%)	> 65 let 82.7 ± 7.5	Hosp. pacienti	3 měsíce	Prospektivní	unicentrická lokální (univerzitní nemocnice Gent)		X							

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 1B: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beers kritérií z roku 2003

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
									národní / lokální									
Beers et al 2003	Price SD et al, Ann Pharmacother. 2014	1993-2005	Austrálie	251 305 N(M) = 114 344 (45,5%) N(Ž) = 136 961 (54,5%)	≥ 65 let 78.4	populační vzorek	11 let	Retrospektivní	data z databáze		X							
	Onder G et al, Eur J Clin Pharmacol. 2005	1997-1998	Itálie	5 152 N(M) = 2463 (47,8%) N(Ž) = 2 689 (52,2%)	≥ 65 let 78.8 ± 8.4	Hosp. pacienti	1 rok	Retrospektivní	multicentrická	X	X			X				
	Fick DM et al, Res Nurs Health. 2008	Jan-Jun 2000	USA	16 877 N(M) = 6559 (38,9%) N(Ž) = 10318 (61,1%)	≥ 65 let 73.33 ± 6.47	senioři v komunitě	6 měsíců	Retrospektivní	data z databáze		X	X						X
	Franic DM et al, Pharmacotherapy. 2006	2000-2001	USA	12 608 143 N(M) = 4 811 427 (38,2%) N(Ž) = 7 796 716 (61,8%)	≥ 65 let PIM: 75.11 ± 0.83 bez PIM: 74.76 ± 0.34	senioři v komunitě	2 roky	Retrospektivní	data z panelového šetření								X	
	Fu AZ et al, Med Care. 2007 May	2000-2001	USA	720 N(M) = 268 (37,2%) N(Ž) = 452 (62,8%)	≥ 65 let PIM: 75.6 bez PIM: 75.2	senioři v komunitě	2 roky	Retrospektivní	data z panelového šetření									X
	Zuckerman IH et al, Med Care. 2006	2000-2002	USA	487 383 N(M) = 261 964 (44,5%) N(Ž) = 270 419 (55,5%)	≥ 65 let 73.8	senioři v komunitě	2 roky	Retrospektivní	data z databáze				X					
	Beer C et al, BJCP. 2011	2001-2004	Austrálie	4 260 pacientů = mužů	≥ 65 let 77 ± 3.6	senioři v komunitě	4,5 roku	Prospektivní	data z HIMS	X	X				X			
								lokální (Perth)										

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 1B: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beers kritérií z roku 2003 (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
									národní / lokální									
Beers et al 2003	Passarelli MC et al, Drugs Aging. 2005	2002-2004	Brazílie	186 N(M) = 82 (44%) N(Ž) = 104 (56%)	≥ 60 let 73.6 ± 9.1	Hosp. pacienti	2 roky	Prospektivní	unicentrická lokální (městská nemocnice Santo André, Sao Paulo)						X			
	Koyama A et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014	2002-2008	USA	1 429 pacientů = žen	≥ 75 let 83.2 ± 3.3	senioři v komunitě	5 let	Prospektivní	multicentrická národní (Minnesota, Oregon, Maryland, Pensylvánie)					X				
	Landi F et al, Eur J Clin Pharmacol. 2007	2003-2004	Itálie	364 N(M) = 117 (33%) N(Ž) = 237 (67%)	≥ 80 let 85.8 ± 4.8	Com. dwelling	1 rok	Prospektivní	multicentrická lokální (Sirente region)					X				
	Mansur N et al, Ann Pharmacother. 2009 Feb	2004-2005	Izrael	212 N(M) = 81 (38,2%) N(Ž) = 131 (61,8%)	≥ 65 let 81.1 ± 7.25	Propuštění z nemocnice	3 měsíce	Prospektivní	unicentrická lokální (nemocnice Beilinson)	X	X					X		
	Ruggiero C et al, Drugs Aging. 2010	2004-2005	Itálie	1 716 N(M) = 486 (28,3%) N(Ž) = 1230 (71,7%)	≥ 65 let 83.6 ± 8.1	Domov s peč. službou	1 rok	Prospektivní	multicentrická národní (31 domovů s pečovatelskou službou)		X							
	Lin HY et al, Drugs Aging. 2008	March-Sep 2005	Taiwan	5 741 N(M) = 2556 (44,5%) N(Ž) = 3185 (45,5%)	≥ 65 let 74.7 ± 6.8	Ambul. péče	6 měsíců	Prospektivní	unicentrická lokální (všeobecná nemocnice Cathay, severní Taiwan)	X	X	X						

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 1B: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beers kritérií z roku 2003 (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
									národní / lokální									
Beers et al 2003	Barnett K et al, BMJ Qual Saf 2011	2005-2006	Skotsko	70 299 N(M) = 29 506 (42%) N(Ž) = 40 793 (58%)	66-99 Pacienti z domovů: 75.2 ± 6.8 Pacienti z komunity: 84.5 ± 7.5	Domov s peč. službou, senioři v komunitě	2 roky	Prospektivní	data z HIC lokální (Tayside)	X								
	Fiss T et al, Age&Ageing. 2011	2006-2008	Německo	744 N(M) = 200 (26,9%) N(Ž) = 544 (73,1%)	> 65 let 80.5	Com. dwelling	22 měsíců	Prospektivní	multicentrická lokální					X				
	Schuler J et al, Wien Klin Wochenschr. 2008	Feb-May 2007	Rakousko	543 N(M) = 216 (39,8%) N(Ž) = 327 (60,2%)	≥ 75 let 82.6 ± 5.0	Hosp. pacienti	3 měsíce	Prospektivní	unicentrická lokální (lékařská univerzita Paracelsus, Salzburg)					X				
	Corsonello A et al, J Am Geriatr Soc. 2009	Apr-Jun 2007	Itálie	506 N(M) = 231 (45,7%) N(Ž) = 275 (54,3%)	≥ 65 let 80.1 ± 6.0	Hosp. pacienti	1 rok	Prospektivní	multicentrická národní (11 oddělení akutní péče, 3 oddělení dlouhodobé péče a rehabilitační oddělení)				X					
	Chen CC et al, Health Serv Res. 2016	2007-2010	Taiwan	76 270 N(M) = 35 271 (46,2%) N(Ž) = 40 999 (53,8%)	≥ 65 let 73.99 ± 6.31	populační vzorek	4 roky	Prospektivní	data z NHI programu národní		X							
	Varallo FR et al, J Pharm Pharmaceut Sci. 2011	Aug-Dec 2008	Brazílie	129 pacientů	≥ 60 let 60-64:23,3% 65-74:42,6% 75-84:30,2% ≥ 85: 3,9%	Hosp. pacienti		Průřezová	unicentrická lokální (fakultní nemocnice, São Paulo)					X				

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 1B: : Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beers kritérií z roku 2003 (pokračování 3)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen. národní / lokální	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
Beers et al 2003	Harugeri A et al, J Postgrad Med. 2010	2008-2009	Indie	814 N(M) = 493 (60,6%) N(Ž) = 321 (39,4%)	≥ 60 let medián 66 (60-95)	Hosp. pacienti		Prospektivní	multicentrická lokální (2 fakultní nemocnice, Karnataka)						X			
	Hosia-Randell HM et al, Drugs & Aging 2008	Feb 2003	Finsko	1 987 N(M) = 383 (19,3%) N(Ž) = 1604 (80,7%)	≥ 65 let 83.7 ± 7.7	Domov s peč. Službou		Průřezová	multicentrická národní						X			
	Chen YC et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009	2001-2004	Taiwan	286 943 pacientů	≥ 65 let	Pohotovost	4 roky	Průřezová	data z databáze národní		●	●						
	Lai HY et al, Clin Ther. 2009	2001-2004	Taiwan	2 029 175 pacientů	≥ 65 let	Ambul. péče	4 roky	Průřezová	data z databáze národní		●	●						
	Sakuma Met al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011	Jan-Jun 2004	Japonsko	2 155 N(M) = 1145 (53,1%) N(Ž) = 1010 (46,9%)	≥ 65 let 76.9 ± 7.6	Hosp. pacienti	6 měsíců	Prospektivní	multicentrická národní (3 fakultní nemocnice)						●			
	Budnitz DS et al, Ann Intern Med. 2007	2004-2005	USA	4 492 N(M) = 1717 (38,2%) N(Ž) = 2774 (61,8%)	≥ 65 let ADE z PIM: 79 let ADE z jiných léků: 77 let	Pohotovost	1 rok	Průřezová	data ze systému národní (58 nemocnic)			●						
	Farfel JM et al, Einstein. 2010	2006-2007	Brazílie	214 N(M) = 115 (53,7%) N(Ž) = 99 (46,3%)	≥ 60 let 70.8	Pohotovost	6 měsíců	Retrospektivní	unicentrická lokální (nemocnice Israelita Albert Einstein, São Paulo)			●						
	Gallagher P et al, Eur J Clin Pharmacol. 2011	2007	Velké Británie	597 N(M) = 260 (44%) N(Ž) = 337 (56%)	≥ 65 let 77.7	Hosp. pacienti	3 měsíce	Prospektivní	unicentrická lokální (univerzitní nemocnice Cork)		●							

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 1C: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle Beersových kritérií z roku 2012

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ populace	Délka sledování populace	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes									
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady	
									národní / lokální										
Beers et al 2012	do Nascimento MM et al, Eur J Clin Pharmacol. 2017	1997-2011	Brazílie	1 371 N(M) = 528 (38,5%) N(Ž) = 843 (61,5%)	≥ 60 let 68.7 ± 6.9	senioři v komunitě	14 let	Prospektivní	data ze studie	X									
								lokální (Minas Gerais)											
	Lu WH et al, CMAJ. 2015	2000-2011	Taiwan	59 042 N(M) = 30 204 (51,2%) N(Ž) = 28 838 (48,8%)	≥ 65 let 65-74: 66,7% 75-84: 28,6% ≥ 85: 4,7%	populační vzorek	10 let	Retrospektivní	data z databáze	X	X								
									národní										
	Narayan SW et al, Drugs Real World Outcomes. 2015	2007-2012	Nový Zéland	537 387 N(M) = 242 308 (45,1%) N(Ž) = 295 079 (54,9%)	≥ 65 let 74.72 ± 7.60	populační vzorek	6 let	Retrospektivní	data z databáze		X	X							
									národní										
	Slaney H et al, Can J Hosp Pharm. 2015	Sep 2012	Kanada	52 N(M) = 30 (58%) N(Ž) = 22 (42%)	≥ 65 let 82.69 ± 8.03	Hosp. pacienti	4 měsíce	Retrospektivní	unicentrická					X					
									lokální										
	Mo L et al, J Am Geriatr Soc. 2014	2012-2013	Čína	1 796 N(M) = 1345 (74,9%) N(Ž) = 451 (25,1%)	≥ 75 let 81.3 ± 6.9	Hosp. pacienti		Průřezová	unicentrická		●							●	
									lokální (West China hospital)										

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

5 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ OSTATNÍ EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Tabulka 2 hodnotí 13 studií, kde k posouzení geriatrické preskripce byla využita explicitní kritéria s výjimkou Beersových kritérií, která jsou shrnuta v samostatné tabulce (tabulka 1).

Irská STOPP/START kritéria publikovaná v roce 2008 jako reakce na možné limity Beersových kritérií při stanovení potenciálně nevhodné preskripce byla k hodnocení využita v 7 studiích (54%) (68, 69, 70, 71, 72, 73, 74).

V dalších 4 (31%) studiích byla využita německá explicitní kritéria tzv. PRISCUS list, publikovaný roku 2010 (75, 76, 77, 78).

Vůbec první validovaná evropská kritéria tzv. Larochova kritéria byla využita v jediné studii (8%) (Montastruc F a kol. 2014) (79).

V poslední ze 13 studií byla použita modifikovaná Beersova kritéria upravená pro japonskou populaci (Akazawa M a kol. 2010) (80).

Naprostá většina studií (69%) sledovala větší počet seniorů (>300). Nejmenší vzorek zahrnoval pouze 42 pacientů (Wong J. a kol. z roku 2014) (72). Naproti tomu ve studii od Endres HG a kol. z roku 2016 bylo sledováno celkem 392 337 seniorů (76). Ve většině studií převažovaly ve sledované populaci ženy.

V 9 studiích (60%) byli sledováni senioři ve věku ≥ 65 let. Pro zařazení do dalších 2 studií (15%) byl požadován věk ≥ 70 let (Cahir C a kol. 2014, Fromm MF a kol. 2013) (70, 75), u jedné studie poté věk 75+ (Montastruc F a kol. 2014) (79). Mladší populace (≥ 60 let) byla sledována v jediné studii (Dormann H a kol. 2013) (77). Průměrný věk se pohyboval v rozmezí od 73.8 let (od Endres HG. a kol. 2016) (76) do 86.6 let (Lao CK a kol. 2013) (73).

4 studie (31%) zahrnovaly reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče (68, 78, 79, 80). Stejný počet studií (31%) sledoval pacienty v ambulantní péči, propuštěné z nemocnice či seniory z pohotovosti. Na populaci seniorů z domovů s pečovatelskou službou se zaměřovaly 2 studie (Al Aqqad SM a kol. 2014, Lao CK a kol. 2013) (71, 73) a stejný počet sledoval populaci seniorů žijících v komunitě (Cahir C a kol. 2014, Verdoorn S a kol. 2015) (70, 74).

Naprostá většina studií (77%) sledovala populaci po dobu kratší 1 roku. Nejdéle byl negativní dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv na geriatrickou populaci pozorován ve

studii od Fromma MF a kol. z roku 2013, kde byli senioři sledováni po dobu 1 roku (75). Nejkratší perioda studie činila 3 týdny (Dormann H a kol. 2013) (77).

Bylo identifikováno 5 (38%) retrospektivních, 5 (38%) prospektivních a 3 (23%) průřezové studie. Pouze 4 studie (31%) byly multicentrické (70, 71, 74, 75).

Dopad užívání PIMs na riziko hospitalizace byl sledován ve 3 studiích. Ve všech těchto studiích bylo zjištěno, že senioři užívající potenciálně nevhodná léčiva mají vyšší riziko hospitalizace oproti pacientům bez PIMs (Endres HG a kol. 2016, Henschel F a kol. 2015, Akazawa M a kol. 2010) (76, 78, 80).

Další 3 studie se zaměřovaly na skutečnost, zda užívání PIMs je spojeno se zvýšeným využíváním zdravotní péče (návštěvy pohotovosti, ambulantní návštěvy), což také všechny prokázaly (Cahir C a kol. 2014, Wong J a kol. 2014, Akazawa M a kol. 2010) (70, 72, 80).

Možnou spojitostí mezi preskripcí PIMs a zhoršením funkčního stavu se zabývala jediná studie od Wonga J. a kol. z roku 2014, která nenalezla pozitivní asociaci (72).

6 (46%) studií sledovalo, zda pacienti s PIMs mají vyšší výskyt nežádoucích zdravotních dopadů (ADEs, ADRs, DRPs) (68, 69, 70, 74, 77, 79), přičemž 4 z nich potvrdily zvýšené riziko (68, 69, 70, 77).

Byla nalezena také spojitost mezi užíváním PIMs a výskytem lékových interakcí (Lao CK. a kol. 2013) (73).

Dalším ze sledovaných dopadů byla kvalita života. Dopad užívání PIMs na kvalitu života seniorů sledovaly dvě studie. Zatímco ve studii od Cahira C a kol. z roku 2014 (70) bylo zjištěno, že preskripce PIMs negativně ovlivňuje kvalitu života seniorů, v další studii tato asociace prokázána nebyla (Al Aqqad SM a kol. 2014) (71).

Nárůst nákladů s užíváním PIMs sledovala jediná studie a potvrdila, že užívání PIMs je spojeno s významným zvýšením finančních nákladů (Akazawa M a kol. 2010) (80).

Z tabulky je patrné, že po Beersových kritériích (viz. tabulka 1) byla STOPP/START kritéria druhým nejčastěji využívaným nástrojem pro posouzení geriatrické preskripce v nalezených studiích, což odráží skutečnost, že tato dvě kritéria představují nejvýznamnější mezinárodní nástroje v oblasti explicitních kritérií (Levy HB a kol. 2010) (81). Na rozdíl od studií využívajících Beersova kritéria, studie zařazené v této tabulce se vyznačovaly kratší dobou sledování (> 1 rok) i odlišným typem sledované populace. Většina studií zahrnovala větší počet pacientů (>300) ve věku ≥ 65 let. Stejnou měrou byly zastoupeny jak prospektivní tak retrospektivní studie.

Tabulka 2A: Negativní dopady potenciálně nevhodné preskripce identifikované dle STOPP/START kritérií

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů	Věková skupina Průměrný věk	Typ zdr. péče	Délka studie	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								Prospektivní / Retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. Péče	Zhoršení funk. Stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR, DRP)	DDI	non- adherence	HRQOL	náklady
									národní/lokální									
STOPP/ START	Hedna K et al, Eur J Clin Pharmacol. 2015	2008	Švédsko	813 N(M) = 355 (43,7%) N(Ž) = 458 (56,3%)	≥ 65 let 75 (65-98)	populační vzorek	3 měsíce	Retrospektivní	data z registru lokální (Östergötland)						X			
	O'Connor MN et al, Age Ageing. 2012	Jul-Oct 2010	Irsko	513 N(M) = 226 (44%) N(Ž) = 287 (56%)	≥ 65 let 77(72-82)	Hosp. pacienti	4 měsíce	Prospektivní	unicentrická národní (fakultní nemocnice)						X			
	Cahir C et al, Br J Clin Pharmacol. 2014	2010	Irsko	931 N(M) = 427 (46%) N(Ž) = 504 (54%)	≥ 70 let 78 ± 5.4	senioři v komunitě	6 měsíců	Retrospektivní	multicentrická národní (15 praktických lékařů)			X			X			
	Al Aqqad SM et al, Clin Interv Aging. 2014	2011	Malajsie	211 N(M) = 83 (39,3%) N(Ž) = 128 (60,7%)	≥ 65 let 77.7 ± 7.0	Domov s peč. Službou	3 měsíce	Prospektivní	multicentrická lokální (4 domovy s pečovatelskou službou, Penang)								X	
	Wong J et al, Can Pharm J (Ott). 2014	2010-2011	Kanada	46 N(M) = 23 (50%) N(Ž) = 23 (50%)	≥ 65 let 76.3 ± 6.6	Pohotovost	2 měsíce	Průřezová	unicentrická lokální (klinika primární péče, Ontario)			●						
	Lao CK et al, Int J Clin Pharm.. 2013	Aug 2011	Macao	114 N(M) = 38 (33,3%) N(Ž) = 76 (66,7%)	≥ 65 let 86.6 ± 8.4	Domov s peč. Službou		Průřezová	data z lékařských záznamů národní						X			
	Verdoorn S et al, Eur J Clin Pharmacol.. 2015	2011	Nizozemí	457 N(M) = 183 (40%) N(Ž) = 274 (60%)	≥ 65 let 77 (73-81)	senioři v komunitě		Retrospektivní	multicentrická lokální (13, lékáren, Severozápadní Holandsko)						X			

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 2B: Negativní dopady PIMs identifikovaných dle ostatních explicitních kritérií (kromě Beers a STOPP/START kritérií)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů	Věková skupina Průměrný věk	Typ zdr. péče	Délka studie	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes									
								Prospektivní / Retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. Péče	Zhoršení funk. Stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR, DRP)	DDI	non- adherence	HRQOL	náklady	
									národní/lokální										
PRISCUS	Fromm MF et al, Eur J Clin Pharmacol. 2013	2009-2010	Německo	45 809 N(M) = 14 104 (30,8%) N(Ž) = 31 705 (69,2%)	≥ 70 let 82 (78-86)	Propuštění z nemocnice	1 rok	Retrospektivní	multicentrická lokální (44 geriatrických jednotek, Bavorsko)					X					
	Endres HG et al, PLoS One. 2016	2009-2010	Německo	392 337 N(M) = 154 380 (39,3%) N(Ž) = 237 957 (60,7%)	≥ 65 let 73.8	Ambul. Péče	6 měsíců	Prospektivní	data z lékařských záznamů lokální (Bádensko-Württembersko)		X								
	Dormann H et al, Dtsch Arztebl Int. 2013	Sep 2010	Německo	351 N(M) = 154 (43,9%) N(Ž) = 197 (56,1%)	> 60 let 78 ± 7	Pohotovost	3 týdny	Prospektivní	unicentrická lokální					X					
	Henschel F et al, Drugs Real World Outcomes. 2015	2010	Německo	35 696 N(M) = 13 881 (38,9%) N(Ž) = 21 815 (61,1%)	≥ 65 let 65-69: 22,1% 70-74: 28,4% 75-79: 20,9% 80-84: 16% 85-89: 8,1% 90-94: 3,1% ≥ 95: 1,3%	populační vzorek	6 měsíců	Prospektivní	data z farmaceutických záznamů lokální (Rheinland-Hamburg)		X								
Laroché	Montastruc F et al, Eur J Clin Pharmacol. 2014	Jan-Jun 2012	Francie	272 N(M) = 112 (41,2%) N(Ž) = 160 (58,8%)	≥ 75 let 83.5 ± 5.5	populační vzorek	6 měsíců	Průřezová	data z databáze lokální (Jihozápadní Francie)						●				
Japanese Beers kritéria	Akazawa M et al, Am J Geriatr Pharmacother. 2010	2006-2007	Japonsko	6 628 N(M) = 1 907 (28,8%) N(Ž) = 4 721 (71,2%)	≥ 65 let 65-69: 35,3% 70-74: 27,5% 75-79: 13,9% 80-84: 12% 85-89: 7,3% ≥ 90: 3,8%	populační vzorek	6 měsíců	Retrospektivní	data z databáze národní		X	X							X

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

6 PŘEHLED STUDIÍ VYUŽÍVAJÍCÍ KOMBINACI KRITÉRIÍ

Tabulka 3 shrnuje studie, u kterých byla k posouzení vhodnosti geriatrické preskripce využita kombinace explicitních kritérií nebo zde byla explicitní kritéria popřípadě s dalšími nástroji využívanými k detekci potenciálně rizikové preskripce porovnána.

V 5 studiích byla předepsaná léčiva posouzena pomocí kombinace kritérií:

Beersova kritéria 1991+1997 (Lau DT a kol. 2005)

Beersova kritéria 1997+McLeod kritéria 1997(Klarin I a kol. 2005)

Beersova kritéria 2003+2012 (Pasina L a kol. 2014)

Beersova kritéria 1997, 2003+Laroche kritéria (Berdot S a kol. 2009)

Beersova kritéria 2012+PRISCUS list (Reich O a kol. 2014)

V dalších 10 studiích byla mezi sebou porovnána explicitní kritéria PIMs s jinými nástroji, a to:

Beersova kritéria 1997+Drug Utilization Review (Fillenbaum GG a kol. 2004)

Beersova kritéria 2003+NCQA (National Committee for Quality Assurance) kritéria (Albert SM a kol. 2010)

Beersova kritéria 2003+Drug Burden Index (Gnjidic D a kol. 2009)

Beersova kritéria+MAI (z angl. modified Medication Appropriateness Index) (BC Lund a kol. 2010)

Beersova kritéria 2012+STOPP/START kritéria (Hamilton H a kol. 2011, van der Stelt CA a kol. 2016, Tosato M a kol. 2014, Wallace E a kol. 2016, Cahir C a kol. 2014)

Beersova kritéria 2003, 2012+STOPP/START (Brown J a kol. 2014)

Ve 13 studiích bylo sledováno > 300 seniorů. Největší vzorek činil 174 275 pacientů (Brown J a kol. 2014), nejmenší naopak 115 (Gnjidic D a kol. 2009) (89). Ve 12 studiích převažovaly ve sledované populaci ženy.

Ve většině studií (73%) byli sledováni senioři ve věku ≥ 65 let. V ostatních studiích byl vstupním kritériem věk ≥ 70 (Gnjidic D a kol. 2009, Wallace E a kol. 2016, Cahir C a kol. 2014) (89, 94, 95) či ≥ 75 let (Klarin I a kol. 2005) (84).

Většina seniorů sledovaných ve studiích byla starší 70 let. Nejvyšší průměrný věk (82.3 let) byl zaznamenán ve studii od Gnjudic D a kol. 2009 (89), nejmenší naopak činil 73.7 let (Berdot S a kol. 2009) (85).

Sledování byli především hospitalizovaní senioři (27%), senioři žijící v komunitě (27%) či domovech s pečovatelskou službou (13%).

V 8 studiích (53%) byla populace sledována po dobu nejméně 1 roku. Jednalo se převážně o prospektivní studie (53%).

Mezi sledované dopady ve studiích patřila mortalita, hospitalizace, zhoršení funkčního stavu, využívání služeb zdravotní péče, nežádoucí zdravotní dopady (ADEs/ADRs) a kvalita života (HRQOL).

Dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv na riziko mortality zde sledovaly 3 studie (Lau DT a kol. 2005 a následující) (82), přičemž dvě z nich nenašly pozitivní asociaci (Pasina L a kol. 2014; Klarin I a kol. 2005) (83, 84).

Riziko hospitalizace bylo posuzováno v 8 studiích. 5 z nich prokázalo, že užívání PIMs zvyšuje riziko hospitalizace (82, 84, 86, 88, 96). Ve 2 studiích byla porovnávána kritéria pro zhodnocení geriatrické preskripce. Studie od Albert SM a kol. z roku 2010 zjistila, že pacienti užívající léčiva zahrnutá v Beersových či NCQA kritériích mají 1.8-1.9krát vyšší riziko hospitalizace (88). V další studii byla posuzována Beersova kritéria 1997 a Drug Utilization Review. Zde byla pozitivní asociace nalezena pouze u pacientů užívajících PIMs z Beersových kritérií (Fillenbaum GG a kol. 2004) (87). V následující studii bylo zvýšené riziko hospitalizace prokázáno pouze při užití PIMs ze STOPP kritérií, asociace při užití Beersových kritérií 2003 nebyla nalezena (van der Stelt CA a kol. 2016) (92). Naopak studie od Browna J a kol. z roku 2014 prokázala, že preskripce PIMs identifikovaných dle Beersových kritérií 2003, 2012 nebo STOPP/START kritérií je jednoznačně spjata se zvýšeným rizikem hospitalizace (96).

Dále byla sledována asociace mezi užíváním PIMs a zvýšeným využíváním zdravotní péče. Ve studii, kde byla porovnávána Beersova kritéria 1997 a Drug Utilization Review, bylo zjištěno, že pouze užívání potenciálně nevhodných léčiv z DUR kritérií je spojeno se zvýšeným počtem ambulantních návštěv (Fillenbaum GG a kol. 2004) (87). V dalších dvou studiích byla pozitivní asociace nalezena pouze ve spojitosti s preskripcí PIMs uvedených ve STOPP kritériích ne však s Beersovými kritérii 2012 (Wallace E a kol. 2016, Cahir C a kol. 2014) (94, 95). Ve studii od Brown J a kol. 2014, kde byla porovnávána Beersova kritéria 2003, 2012 a STOPP/START kritéria, všechna tato explicitní kritéria souvisela s mírně zvýšeným rizikem návštěv pohotovosti (96).

Zhoršení funkčního stavu u pacientů s PIMs bylo pozorováno ve 3 studiích. Při srovnání Beersových kritérií 2003 a Drug burden indexu, byla pozitivní asociace nalezena pouze v souvislosti s léčivý z DBI (od Gnjudic D a kol. 2009) (89). V ostatních 2 studiích byla jak preskripce STOPP PIMs tak i PIMs z Beersových kritérií 2012 spojena se zhoršením funkčního stavu (Tosato M a kol. 2014, Cahir C a kol. 2014) (93, 95).

V 7 studiích byla sledována asociace mezi užíváním PIMs a nežádoucími zdravotními dopady (ADEs/ADRs). Vyšší výskyt ADEs/ADRs byl zaznamenán ve 3 studiích (Berdot S a kol. 2009; Tosato M a kol. 2014; Brown J a kol. 2014) (85, 93, 96). Ve studii od Tosato M a kol. z roku 2014 měli pacienti užívající PIMs vyšší riziko výskytu ADEs/ADRs oproti pacientům bez PIMs, preskripce PIMs ze STOPP kritérií však byla významnějším prediktorem (93). Ve studii srovnávající explicitní kritéria (Beersova kritéria 2003) s implicitními (MAI) byla pozitivní asociace zaznamenána pouze v souvislosti s léčivý uvedenými v modifikovaném MAI (BC Lund a kol. 2010) (90). Další dvě studie porovnávaly STOPP/START kritéria a Beersova kritéria 2003, přičemž zvýšené riziko ADEs/ADRs bylo spojeno pouze s preskripcí PIMs uvedených ve STOPP kritériích (Hamilton H a kol. 2011, Wallace E a kol. 2016) (91, 94).

Zhoršená kvalita života byla pozorována pouze ve spojitosti s preskripcí PIMs uvedených ve STOPP kritériích, a to pouze v jediné studii sledující tento negativní dopad (Wallace E a kol. 2016) (94).

Tabulka 3: Negativní dopady PIMs sledované s využitím kombinace různých kritérií

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ zdr. péče	Délka studie	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
									národní / lokální									
Beers et al. 1991, 1997	Lau DT et al, Arch Intern Med. 2005	1996	USA	3 372 N(M) = 883 (26,2%) N(Ž) = 2489 (73,8%)	≥ 65 let 65-74: 14,6% 75-84: 35,8% ≥ 85: 49,6%	domov s peč. Službou	1 rok	Retrospektivní	data z panelového šetření	X	X							
									národní									
Beers et al. 2003, 2012	Pasina Let al, J Clin Pharm Ther. 2014	Jan-Dec 2008 Jan-Dec 2010	Itálie	844 N(M) = 412 (48,8%) N(Ž) = 432 (51,2%)	≥ 65 let 78.8 ± 7.4	hosp. pacienti	3 měsíce	Průřezová	multicentrická	X	X				X			
									národní (66 interních a geriatrických oddělení)									
Beers et al. 1997 Canadian kritéria 1997	Klarin I et al, Drugs Aging. 2005	1995-1998	Švédsko	785 N(M) = 330 (42%) N(Ž) = 455 (58%)	≥ 75 let 82.2	domov s peč. službou senioři v komunitě	3 roky	Prospektivní	multicentrická	X	X							
									lokální (Gävleborg)									
Beers et al. 1997, 2003 Laroche	Berdot S et al, BMC Geriatrics. 2009 Jul	1999-2004	Francie	6 343 N(M) = 2 601 (41%) N(Ž) = 3 742 (59%)	≥ 65 let 73.7 ± 5.3	senioři v kmunitě	4 roky	Prospektivní	multicentrická						X			
									národní (Dijon, Bordeaux, Montpellier)									
Beers et al. 2012 PRISCUS	Reich O et al, PLoS One. 2014	2008-2012	Švýcarsko	49 668 N(M) = 27 421 (55,2%) N(Ž) = 22 247 (44,8%)	≥ 65 let 74.6 ± 6.5	řízená péče	5 let	Retrospektivní	data z lékařských záznamů		X							
									národní									

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 3: Negativní dopady PIMs sledované s využitím kombinací různých kritérií (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ zdr. péče	Délka studie	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes								
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady
									národní / lokální									
Beers et al. 1997 DUR kritéria	Fillenbaum GG et al, Am J Geriatr Pharmacother. 2004	1989-1997	USA	3 165 N(M) = 1036 (35,3%) N(Ž) = 2129 (64,7%)	≥ 65 let < 75: 1520 75-84: 1288 ≥ 85: 357	senioři v komunitě	3 roky	Prospektivní	multicentrická		Beers	Beers						
									lokální (Severní Karolína)		DUR	DUR						
Beers et al. 2003 NCQA kritéria	Albert SM et al, Drugs Aging. 2010	2003-2005	USA	7 459 N(M) = 6 179 (82,8%) N(Ž) = 1280 (17,2%)	≥ 65 let < 65: 3,6% 65-69: 20% 70-74: 25,1% 75-79: 25,4% 80-84 16,7% 85+: 9,2%	populační vzorek	3 roky	Prospektivní	data ze záznamů		Beers							
									národní		NCQA							
Beers et al. 2003 Drug Burden Index	Gnjidic Det al, Br J Clin Pharmacol. 2009 Jul	2008-2009	Austrálie	115 N(M) = 31 (27%) N(Ž) = 84 (73%)	≥ 70 let 82. 3 ± 6.0	seniorské vesničky	Průřezová	multicentrická				Beers						
								lokální (12 důchodových vesniček, Sydney)			DBI							
Beers 2003 MAI, standart score MAI, modified score	BC Lund et al. Ann Pharmacother. 2010		USA	236 N(M) = 232 (98,3%) N(Ž) = 4 (1,7%)	≥ 65 let 74.6 ± 5.4	primární péče	3 měsíce	Prospektivní	unicentrická					Beers				
									lokální (Iowa)			modif. MAI skóre	standard MAI skóre					

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

Tabulka 3: Negativní dopady PIMs sledované s využitím kombinací různých kritérií (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená publikace	Sběr dat	Země	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Věková skupina Průměrný věk	Typ zdr. péče	Délka studie	Design studie		Výsledky sledovaných outcomes										
								prospektivní / retrospektivní analýza	unicen./multicen.	Mort.	Hosp.	Využití zdr. péče	Zhoršení funk. stavu	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	DDI	non-adherence	HRQOL	Náklady		
									národní / lokální											
Beers et al. 2003, STOPP/ START	Hamilton H et al, Arch Intern Med. 2011		Irsko	600 N(M) = 241 (40,2%) N(Ž) = 359 (59,8%)	≥ 65 let median 77	hosp. pacienti	4 měsíce	Prospektivní	unicentrická					Beers						
									lokální					STOPP						
	van der Stelt CA et al, Drug Saf. 2016	2005-2006	Nizozemí	338 N(M) = 160 (47,3%) N(Ž) = 178 (52,7%)	≥ 65 let "control" 78.5 "case" 79.4	hosp. pacienti	2 měsíce	Retrospektivní	multicentrická		Beers									
									národní (21 nemocnic)		STOPP									
										multicentrická				Beers	Beers					
									národní (7 nemocnic)				STOPP	STOPP						
Beers et al. 2003, STOPP/ START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	2010-2012	Irsko	904 N(M) = 415 (46%) N(Ž) = 489 (54%)	≥ 70 let 77	senioři v komunitě	2 roky	Prospektivní	multicentrická			Beers		Beers				Beers		
									národní (15 praktických lékařů)			STOPP		STOPP				STOPP		
Beers et al. 2003, STOPP/ START	Cahir C et al, Ann Pharmacother. 2014	2010	Irsko	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	≥ 70 let 78 ± 5.4	senioři v komunitě	6 měsíců	Retrospektivní	multicentrická			Beers	Beers							
									národní (15 praktických lékařů)			STOPP	STOPP							
Beers 2003, Beers 2012 AGS STOPP/ START	Brown J et al, Value Health. 2014	2006-2009	USA	174 275 N(M) = 79 987 (45,7%) N(Ž) = 94 588 (54,3%)	≥ 65 let 65-74: 73,6% 75-84: 19,9% ≥ 85: 6,5%	populační vzorek	3 roky	Retrospektivní	data z databáze		Beers 2003	Beers 2003		Beers 2003						
									národní		Beers 2012	Beers 2012		Beers 2012						
											STOPP	STOPP		STOPP						

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léku, DDI: lékové interakce, HRQOL: kvalita života

7 UŽITÍ PIMs A RIZIKO MORTALITY

Celkem bylo nalezeno 12 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv souvisí s vyšší mortalitou v populaci geriatrických seniorů. Většina studií (75%) prokázala, že užívání PIMs není spojeno se zvýšeným rizikem mortality v porovnání s pacienty neužívajícími PIMs.

7.1 Studie neprokazující dopad užití PIMs na mortalitu

V tabulce 4A jsou uvedeny studie, kde nebyla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním PIMs a rizikem mortality.

Ve všech 9 studiích byla využita k zhodnocení geriatrické preskripce Beersova kritéria. 2 studie použily vůbec první verzi Beersových kritérií z roku 1991 (Espino DV a kol. 2006; Pozii C a kol. 2010) (28, 29). Ve studii od Klarin I a kol. z roku 2005 byla využita kombinace explicitních kritérií (Beersova kritéria 1997 a McLeod kritéria 1997) (84). Prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv byla ve 4 (44%) studiích zjištěna s využitím Beersových kritérií z roku 2003 (36, 41, 47, 48) a jejich upravená verze z roku 2012 byla poté využita v jediné studii, jejímž autorem byl Lu WH a kol. 2015 (64). V jedné studii byla použita kombinace Beersových kritérií a to verzí z roku 2003 a 2012 (Pasina L a kol. 2014) (83).

7 studií (78%) sledovalo $\geq 1\ 000$ seniorů. Počet pacientů se pohyboval v rozmezí 785 (Klarin I a kol. 2005) (84) až 70 299 seniorů (Barnett K a kol. 2011) (48). Pouze v jediné studii nebyli ve sledované populaci zahrnuti muži i ženy (41).

Nejnižší průměrný věk seniorů zařazených do studie činil 72.9 let (Espino DV a kol. 2006) (28), nejvyšší naopak 84.5 let (Barnett K a kol. 2011) (48). Sledování byli především senioři žijící v komunitě (Pozii C a kol. 2010; Beer C a kol. 2011) (29, 41), hospitalizovaní nemocní (Onder G a kol. 2005; Pasina L a kol. 2014) (36, 83) nebo senioři v ambulantní péči (Lin HY a kol. 2008) (47). Dvě studie sledovaly jak pacienty žijící v komunitě tak v domovech s pečovatelskou službou (Klarin I a kol. 2005; Barnett K a kol. 2011) (48, 84). Zbývající dvě studie sledovaly reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče (Espino DV a kol. 2006; Lu WH a kol. 2015) (28, 64).

Co se týče porovnávaných skupin seniorů, studie byly velmi heterogenní. Kromě 2 studií (Espino DV a kol. 2006; Barnett K a kol. 2011) (28, 84) byly k dispozici údaje o nemocnosti pacientů (nejčastěji vyjádřené pomocí Charlsonova indexu komorbidit či prostým vyjádřením počtu onemocnění). Ve 3 studiích byl porovnán počet komorbidit mezi pacienty s PIMs a bez PIMs, přičemž všechny tyto studie ukázaly zvýšený počet komorbidit u pacientů užívajících potenciálně nevhodná léčiva (Onder G a kol. 2005; Beer C a kol. 2011, Klarin I a kol. 2005,) (36, 41, 84).

Sledovanou populaci ve studiích je obtížné definovat z hlediska počtu užívaných léků. Zatímco některé studie uvádějí průměrný počet léků souhrnně pro celou sledovanou populaci (29, 41, 64, 83), u ostatních studií je vyjádřeno procentuální zastoupení seniorů užívajících určitý počet léků, ať již pro populaci jako celek nebo nabízí srovnání mezi pacienty užívajícími PIMs a bez PIMs (36, 47, 48, 84). Pacienti s PIMs se obecně vyznačovali vyšším počtem užívaných léků. Nejvyšší počet byl zaznamenán ve studii od Onder G a kol. z roku 2005, kde více než polovina (53,2%) seniorů s PIMs užívala ≥ 9 léků ve srovnání s 28,8% pacienty bez PIMs (36). Prevalence polyfarmakoterapie, ve většině studií definována jako užívání ≥ 5 léků, se při vztahování na celou populaci pohybovala v rozmezí 12,3% (Pozii C a kol. 2010) (29) až 35,8% (Beer C a kol. 2011) (41).

Mezi další charakteristiky nejčastěji sledované ve studiích patřily informace o funkčním stavu populace, vyjádřené především škálou aktivit denního života (z ang. „ADL“). Údaje o počtu úmrtí nebyly dostupné pouze v jediné studii (Beer C a kol. 2011) (41). U 3 studií se poté údaj vztahoval na celou populaci (Espino DV a kol. 2006; Barnett K a kol. 2011, Klarin I a kol. 2005) (28, 48, 84). Nejnižší úmrtnost (10,1%) byla zaznamenána ve studii od Barnett K a kol. 2011 (48). Největší rozdíl v počtu úmrtí mezi pacienty bez PIMs a s PIMs byl zaznamenán ve studii od Lu WH a kol. z roku 2015 (56,2% vs. 25%) (64). U zbylých studií nečinil rozdíl více než 10%.

Jednotlivé studie se lišily prevalencí užívání potenciálně nevhodných léčiv. V 8 studiích užívalo PIMs více než 10% sledované populace. Nižší hodnota (9%) byla zaznamenána pouze v jediné studii (Pozii C a kol. 2010) (29). Ve 2 studiích poté užívalo PIMs více než 40% sledované populace (Lu WH a kol. 2015; Beer C a kol. 2011) (64, 41). U 5 studií byly k dispozici informace o nejčastěji užívaných PIMs, mezi které patřily především benzodiazepiny, tiklopidin, doxazosin, amiodaron či digoxin (36, 41, 47, 48, 83).

Coxův model proporcionálních rizik (44%) a mnohonásobná logistická regrese (44%) byly nejčastěji využity k objasnění asociace mezi preskripcí potenciálně nevhodných léčiv a mortalitou. Nejsilnější asociace, i když statisticky nevýznamná, byla zaznamenána ve studii

Lin HY a kol. z roku 2008 (OR = 1.71, 95% CI (0.27, 10.73) p = 0.567) (47). V naprosté většině studií byla využita multivariační analýza a mezi proměnné užívané k adjustaci výsledků nejčastěji patřily věk, pohlaví, komorbidity a funkční stav. Neupravený (neadjustovaný) výsledek byl uveden v jediné studii (Espino DV et al. 2006) (28).

Tabulka 4A: Studie, kde nebyla nalezena asociace mezi užitím PIMs a vyšší mortalitou

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidity	Poly - farmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Mortalita	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
Beers et al. 1991	Espino DV et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Feb	3050 N(M)=1292 (42,4%) N(Ž)=1758 (57,6%)	populační vzorek	Uživatelé PIM: 72.98±6.46		≥ 4 léků: 384 (12,6%)	s PIM ADL omez.: 14.49% IADL omez.: 41.49%	13,57% (celk. soubor)	HR 1.05, 95% CI 0.87-1.28* p > 0.05	Coxův model proporcionálních rizik	povaha interview, neznalost lékové compliance
						Pacienti bez PIM: 73.03±7.17	bez PIM ADL omez.: 12.63% IADL omez.: 54.54%				
Beers et al. 1991	Pozii C et al, Pharmacoe pidemiol Drug Saf. 2010 Sep	1022 N(M)= 438 (42,8%) N(Ž)=584 (57,1%)	senioři v komunitě	73±6.8	2.3±1.6	≥ 5 léků: 12,3%	BADL postižení: 77 pacientů IADL postižení: 327 pacientů PIM úmrtí: 18 (19,6%) bez PIM úmrtí: 253 (27,2%)	9% (celk. soubor)	HR 1.0, 95% CI 0,96-1,06 p < 0.742	Coxův model proporcionálních rizik, multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, funkční stav (BADL, IADL))	malý vzorek populace, Beersova kritéria
Beers et al. 1997 Canadian kritéria 1997	Klarin I et al, Drugs Aging. 2005	785 N(M) = 330 (42%) N(Ž) = 455 (58%)	domov s peč. službou, senioři v komunitě	82.2 75-79:33,5% 80-84:39,1% ≥ 85: 27,4%	CHCI u p. bez PIM: 0 = 30,8% 1 = 28,6% 2 = 22,2% ≥ 3=18,3%	bez PIM: ≥ 5 léků: 31,3%	bez PIM: ADL nezávislost: 543 (85%) ADL závislost: 96 (15%) demence: 106 (16,7%) kuřáci: 38 (5,9%)	18,6% (celk. soubor)	RR 0.93, 95%CI, 0.67- 1.29 p > 0.05	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza (věk, pohlaví, bydlení, vzdělání, komorbidity, ADL závislost, kouření, body-mass index)	neznalost doby užívání PIM
					CHCI u p. s PIM: 0 = 20,5% 1 = 20,5% 2 = 25,3% ≥ 3=33,7%	PIM: ≥ 5 léků: 78,8%	PIM: ADL nezávislost: 95 (65%) ADL závislost: 51 (35%) demence: 28 (19,2%) kuřáci: 7 (4,8%)				
Beers et al. 2003	Lin HY et al, Drugs Aging. 2008	5741 N(M)= 2556 (44,5%) N(Ž)= 3185 (45,5%)	Ambul. Péče	74.7 ± 6.8 65-69: 27,5% 70-74:25,8% 75-79:22,4% 80-84: 14,9% 85-89: 6,9% ≥ 90: 2,5%	1 = 27,8% 2 = 46% 3 = 21,2% ≥ 4 = 5%	≥ 4 léků: 3 611 (62,9%)	PIM: 6 úmrtí (0,4%) bez PIM: 12 úmrtí (0,3%)	23,7% (celk. soubor)	OR 1.71, 95% CI 0.27, 10.73 p = 0.567	Logistická regrese multivariační analýza (pohlaví, věk, počet chronických chorob, počet užívaných léků)	Beersova kritéria

ADL: aktivity denního života, BADL: základní aktivity denního života, CHCI: Charlsonův index komorbidit, IADL: instrumentální aktivity denního života, PIM: Potenciálně nevhodný lék, Top PIM: nejužívanější PIMs

*neadjustovaný výsledek

Tabulka 4A: Studie, kde nebyla nalezena asociace mezi užitím PIMs a vyšší mortalitou (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Poly - farmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Mortalita	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
Beers et al. 2003	Onder Get al, Eur J Clin Pharmacol. 2005	5 152 N(M) = 2 463 (47,8%) N(Ž) = 2 689 (52,2%)	Hosp. pacienti	78.8±8.4 65-74: 34% 75-84: 43% ≥ 85: 23%	bez PIM CHCI ≥ 2: 39,8%	bez PIM < 5: 31,6% 5-8: 39,6% ≥ 9: 28,8%	bez PIM: ADL omezení: 1 464 (39,8%) kognitivní porucha: 1 329 (36,1%) kuřáci: 323 (8,9%) 149 úmrtí (4,1%)	28,6% (celk. soubor)	OR 1.05, 95% CI (0.75-1.48) p = 0.781	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, kognitivní porucha, ADL invalidita, CHCI, počet léků, rok zjišťování dat, jednotlivé choroby)	Beersova kritéria, nezahrnutý důležité proměnné - komorbidity, počet léků. krátká doba sledování
					PIM CHCI ≥ 2: 777, 52,7%	PIM < 5: 11,1% 5-8: 35,8% ≥ 9: 53,2%	PIM: ADL omezení: 519, 35,2% kognitivní porucha: 456 (30,9%) kuřáci: 129 (8,8%) 57 úmrtí (3,9%)				
Beers et al. 2003	Barnett K et al, BMJ Qual Saf 2011	70 299 pacientů M= 29 506 (42) Ž= 40 793 (58)	domov s peč. službou, senioři v komunitě	domov s peč. službou 84.5±7.5	0 PIM: 68,7% 1 PIM = 23,4% 2 PIM = 6,1% 3 PIM = 1,4%	7 111 úmrtí (10,1%)	31% (celk. soubor)	OR 0.98, 95% CI (0.92-1.05) p > 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, místo pobytu, PFT)	krátká doba sledování, chybi info o morbiditě, počtu užívaných léků	
				senioři v komunitě 75.2±6.8							
Beers et al. 2003	Beer C et al, BJCP. 2011	4260 pacientů = mužů	senioři v komunitě	77± 3.6	bez PIM CHCI 0: 75,5% CHCI 1-2: 20,9% CHCI 3-4: 2,5% CHCI 5+: 1,1%	≥ 5 léků: 35,8%	bez PIM: SF-36 PCS: 46,5	48,7% (celk. soubor)	HR 1.01, 95% CI 0.84, 1.21 p = 0.932	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza (věk, Charlsonův index komorbidit, SF-36 skóre, BMI, kouření, úroveň vzdělání, hypertenze)	chybi info o možnýc změnách v užívání léků
					PIM CHCI 0: 49% CHCI 1-2: 31,9% CHCI 3-4: 12,7% CHCI 5+: 6,4%	bez PIM: 2	PIM: SF-36 PCS: 39,1				

ADL: aktivity denního života, BMI: Body Mass index, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék, SF-36 PCS: The Short Form-36 Physical Component Summary

Tabulka 4A: Studie, kde nebyla nalezena asociace mezi užitím PIMs a vyšší mortalitou (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Poly - farmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Mortalita	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 2012	Lu WH et al, CMAJ. 2015	59 042 pacientů M= 30 204 (51,2) Ž= 28 838 (48,8)	populační vzorek	65-74= 66,7% 75-84 = 28,6% ≥ 85: 4,7%	CHCI: 1.15± 1.31	≥ 5 léků: 28,2% ≥ 10 léků: 3,6%	3.12± 3.01	ARS skóre: 0.27 ± 0.81 bez PIM: 17 987 úmrtí (56,2%) PIM: 6 753 úmrtí (25%)	45,8% (celk. soubor)	OR 0.39, 95% CI (0.38-0.40) p < 0.001	GEE model multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity)	neznalost lékové compliance, nezahrnutý volně prodejné léky, možné podcenění prevalence komorbidit
Beers et al. 2003 Beers et al. 2012	Pasina Let al, J Clin Pharm Ther. 2014	844 pacientů M= 412 (48,8) Ž= 432 (51,2)	Hosp. pacienti	78.8±7.4	CHCI: 3.0±0.8	6.3±2.8	bez PIM: 48 úmrtí (7,8%) PIM (Beers 2003): 11 úmrtí (6,5%) PIM (Beers 2012): 15 úmrtí (7,6%)	Beers 2003: 20,1% Beers 2012: 23,5%	Beers 2003: OR 0.60, 95% CI 0.29-1.16 P = 0.13	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, CIRS komorbidit index)	malý vzorek populace, krátká doba sledování, neznalost lékové compliance	
								"Top" 3 PIM Beers 2003: tiklopidin = 6,5% amiodaron = 5,1% doxazosin = 3,4%				Beers 2012: OR 0.84, 95% CI 0.44-1.55 P = 0.58

ARS: Škála anticholinergního rizika, CIRS: Cumulative Illness Rating Scale, CHCI: Charlsonův index komorbidit, GEE: Generalized estimating equation, PIM: Potenciálně nevhodný lék

7.2 Studie prokazující dopad užití PIMs na mortalitu

V tabulce 4B jsou poté uvedeny 3 studie, kde užívání potenciálně nevhodných léčiv bylo spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí. K zhodnocení geriatrické preskripce byla ve všech 3 studiích využita Beersova kritéria a to konkrétně jejich verze z roku 1997 (Perri M a kol. 2005) (33) a 2012 (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). Ve studii Lau DT a kol. z roku 2005 byla poté použita vůbec první publikovaná Beersova kritéria z roku 1991 a jejich modifikovaná verze z roku 1997 (82).

Všechny studie sledovaly větší vzorek populace (>1000 pacientů). Nejvyšší počet seniorů zaznamenaný ve studiích činil 3 372 (Lau DT a kol. 2005) (82) oproti 1 117 pacientům sledovaným ve studii Perri M a kol. z roku 2005 (33). Ve všech studiích převažovaly ve sledované populaci ženy. Nejvíce patrné to bylo ve studii od Perri M a kol. 2005 (81,6%) (33).

Studie sledovaly především starší seniory. Nejvyšší průměrný věk činil 84.6 let (Perri M a kol. 2005) (33) a ve studii od Lau DT a kol. z roku 2005 byla skoro většina populace (49,6%) starší ≥ 85 let (82). Pouze jediná studie se vyznačovala průměrným věkem pod 70 let, konkrétně 68.7 let (do Nascimento MM a kol. 2017) (63).

Sledování byli především senioři žijící v domovech s pečovatelskou službou (Perri M a kol. 2005; Lau DT a kol. 2005) (33, 82) a v komunitě (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). Údaje o nemocnosti a počtu užívaných léků byly dostupné pouze v jediné studii, kde se pacienti vyznačovali vysokým počtem nemocí (9.5 ± 3.48) i užívaných léků (≥ 6 léků: 76,5%) (Perri M a kol. 2005) (33). V další studii byl zaznamenan malý počet pacientů užívajících ≥ 5 léků a to 25,7% (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). U seniorů žijících v domovech s pečovatelskou službou byla zaznamenána vysoká prevalence výskytu demence: 70,5% (Perri M a kol. 2005) a 47,7% (Lau DT a kol. 2005) (33, 82).

Údaj o počtu úmrtí nebyl k dispozici pouze v jediné studii, kde byla sledována spojitost s nežádoucími zdravotními dopady obecně (mortalita, hospitalizace, návštěvy pohotovosti) (Perri M a kol. 2005) (33). U dalších dvou studií bylo zaznamenáno úmrtí u 18,8% seniorů a 42,2% seniorů ze sledované populace (Lau DT a kol. 2005; do Nascimento MM a kol. 2017) (82, 63).

Všechny studie se vyznačovaly vysokou prevalencí užívání potenciálně nevhodných léčiv: 46,5% (Perri M a kol. 2005) (33), 50,3% (Lau DT a kol. 2005) (82), 56% (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). Z potenciálně nevhodných léčiv byly nejčastěji

předepisovány propoxyfen, prothazin a hydroxyzin (Perri M a kol. 2005) (33). V další studii nebyly zaznamenány jednotlivé léčivé látky, ale lékové skupiny. Nejčastěji byla předepisována NSAID, antihistaminika a benzodiazepiny (do Nascimento MM a kol. 2017) (63).

K vysvětlení dopadu preskripce PIMs na riziko mortality byla ve dvou studiích využita mnohonásobná logistická regrese (Perri M a kol. 2005; Lau DT a kol. 2005) (33, 82) a v jediné studii poté Coxův model proporcionálních rizik (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). Ve všech případech se jednalo o multivariační analýzy a k adjustaci výsledků byly nejčastěji využity proměnné jako věk, pohlaví, nemoci. Nejsilnější asociace (OR = 2.342, 95% CI (1.610-3.405), $p < 0.01$) byla zaznamenána ve studii od Perri M a kol. 2005, kde však byla zkoumána asociace s nežádoucími zdravotními dopady obecně (hospitalizace, mortalita, návštěvy pohotovosti) (33). V další studii se pacienti užívající PIMs vyznačovali až o 44% vyšším rizikem úmrtí oproti pacientům bez PIMs (do Nascimento MM a kol. 2017) (63). V poslední studii poté měli pacienti s preskripcí potenciálně nevhodných léčiv o 28% vyšší pravděpodobnost úmrtí (do Nascimento MM a kol. 2017) (63).

Tabulka 4B: Studie, v nichž byla potvrzena souvislost mezi užitím PIMs a vyšší mortalitou

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Poly-farmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Mortalita		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997	Perri Met al, Ann Pharmacot her. 2005	1117 N(M) = 206 (18,4%) N(Ž) = 911 (81,6%)	Domov s peč. Službou	84.6 ± 8.08 65-75: 13,2% 76-85: 35,1% 86-95: 42,7% > 95: 9%	9.5±3.48	0-5 léků: 23,5% 6-8 léků: 28,2% 9-11 léků: 26,2% 12-25 léků: 22,1%	demence: 70,5%	46,5% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: propoxyfen 14,4% promethazin 10% hydroxyzin 7,1%	OR= 2.342 95% CI 1.610-3.405 p < 0.01	PIM zvyšuje riziko ≥ 1 AHO více než 2x	Logistická regrese, multivariační analýza (počet léků, postoj k resuscitaci, choroby)	nebyly zahrnuty vedlejší faktory jako rasa, závažnost chorob atd.
Beers et al. 1991 Beers et al. 1997	Lau DT et al, Arch Intern Med. 2005	3372 N(M) = 883 (26,2%) N(Ž) = 2489 (73,8%)	Domov s peč. Službou	65-74 = 14,6% 75-84 = 35,8% ≥ 85: 49,6%			18,80 % pacientů zemřelo omezení v 0-3 ADL: 23,5% omezení v 4-5 ADL: 30,3% omezení v 6 ADL: 42,2% komunikační problémy: 29,7% Alzheimerova choroba či jiná demence: 47,7% jiná duševní porucha: 15,1%	50,3% (celk. soubor)	OR 1.28, 95% CI 1.05-1.55, P = 0.01		Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, rasa, hospitalizace před rokem 1996, funkční stav (ADL), komunikační problémy, program Medicaid)	časová prodleva: expozice PIM x smrt, nezahrnuty určité proměnné
Beers et al. 2012	do Nascimento MM et al, Eur J Clin Pharmacol. 2017	1371 pacientů N(M) = 528 (38,5%) N(Ž) = 843 (61,5%)	senioři v komunitě	68.7 ± 6.9		≥ 5 léků: 25,7%	42,2% pacientů zemřelo hospitalizace v předešlých 12 měsících: 20,6% kognitivní dysfunkce: 18,1% depresivní symptomy: 37,6%	56% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: NSAID: 19,7% antihistaminika: 18,1% benzodiazepiny: 14,9%	HR 1.44, 95% CI 1.21, 1.71 p < 0.001		Coxův model proporcionálních rizik, multivariační analýza (věk, pohlaví, vzdělání, barva kůže, hypertenze, diabetes, mrtvice, kog. dysfunkce, hospitalizace, depresivní symptomy, polyfarmakoterapie, samostatná domácnost, invalidita, počet návštěv lékaře, zdr. stav, Chagasova choroba)	užití Beersových kritérií, nezahrnutí určitých proměnných

ADL: aktivity denního života, AHO: nežádoucí zdravotní dopady, NSAID: Nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék

8 UŽITÍ PIMs A RIZIKO AKUTNÍCH HOSPITALIZACÍ

Celkem bylo nalezeno 30 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv zvyšuje riziko hospitalizace u geriatrických seniorů. Většina studií (80%) prokázala, že užívání PIMs je spojeno se zvýšeným rizikem hospitalizace v porovnání s pacienty neužívajícími PIMs.

8.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na výskyt akutních hospitalizací

V tabulce 5A je uvedeno 24 studií, kde byla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a hospitalizací. K posouzení geriatrické preskripce byla ve studiích nejčastěji využita některá z verzí Beersových kritérií (67%).

Beersova kritéria z roku 1991 byla užitá v jediné studii (Pozii C a kol. 2010) (29). Jejich upravená verze z roku 1997 poté ve 3 studiích (Perri M a kol. 2005 a následující) (33), přičemž ve dvou z nich byla využita v kombinaci s dalšími kritérii (Klarin I a kol. 2005; Fillenbaum GG a kol. 2004) (84, 87).

V 9 studiích byla základním nástrojem pro zhodnocení geriatrické preskripce zřejmě nejznámější verze Beersových kritérií publikovaná D. Fick a kol. roku 2003, považována více jak 9 let za standard explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů v geriatrickém výzkumu i klinické praxi (35, 41, 46, 47, 52, 56, 57, 62, 88). Ve 3 studiích byla využita Beersova kritéria z roku 2012 (Lu WH a kol. 2015; Narayan SW a kol. 2015; Mo L a kol. 2014) (64, 65, 67) a v jediné studii bylo zhodnoceno užívání potenciálně nevhodných léčiv s pomocí kombinace Beersových kritérií z roku 1991 a 1997 (Lau DT a kol. 2005) (82).

Modifikací Beersových kritérií z roku 2003 pro japonskou populaci byla vytvořena Japonská Beersova kritéria užitá v jediné logitudinální studii (Akazawa M a kol. 2010) (80). Německá explicitní kritéria tzv. PRISCUS list byl k zhodnocení preskripce využit ve 2 studiích (Endres HG a kol. 2016, Henschel F a kol. 2015) (76, 78). Ve studii, jejímž autorem byl Reich O a kol. z roku 2014, byla využita kombinace explicitních kritérií (Beersova kritéria 2012 a PRISCUS list) (86). V dalších 3 studiích bylo mezi sebou srovnáváno více explicitních kritérií, Beersova kritéria 2012 a STOPP/START kritéria (van der Stelt CA a kol. 2016; Cahir C a kol. 2014) (92, 95), Beersova kritéria 2003, 2012 a STOPP/START kritéria (Brown J a kol. 2014) (96).

V žádné z nalezených studií nebylo sledováno méně než 300 seniorů. Nejmenší sledovaný vzorek činil 338 pacientů (van der Stelt CA a kol. 2016) (92). Ve studii od Lai HY a kol. z roku 2009 byly poté pomocí databáze získány charakteristiky 2 029 175 seniorů, což představuje vůbec největší studii (57). Většina studií (84%) však zahrnovala > 1000 seniorů. V 17 studiích (71%) převažovaly ve sledované populaci ženy. V jediné studii byli sledováni pouze muži (Beer C a kol. 2011) (41) a v dalších 2 studiích údaj o zastoupení mužů a žen v hodnocené populaci nebyl k dispozici (Chen YC a kol. 2009, Lai HY a kol. 2009) (56, 57).

Ve většině studií (28%) byl zahrnut reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče. Sledováni byli senioři žijící v komunitě (21%), domovech s pečovatelskou službou (12%) či pacienti v ambulantní péči nebo hospitalizovaní. V 1 studii byli zahrnuti senioři v režimu řízené péče (Reich O a kol. 2014) (86) a v další jak senioři žijící v komunitě tak domovech s pečovatelskou službou (Klarin I a kol. 2005) (84).

Průměrný věk sledované populace byl ve všech studiích nad 70 let. Nejstarší populace byla zahrnuta ve studii, jejímž autorem je Lau DT a kol. z roku 2005, kde téměř polovina seniorů (49,6%) byla ve věku ≥ 85 let (82)

Pacienti byli z hlediska morbidit značně heterogenní. Polymorbidní pacienti (více jak 4 nemoci) byli sledováni ve 3 studiích (Perri M a kol. 2005; Narayan SW a kol. 2015; Mo L a kol. 2014) (33, 65, 67). Průměrně ≥ 5 léků užívali senioři v 9 studiích (33,46, 65, 67, 80, 86, 92, 95, 96).

Prevalence hospitalizací se ve studiích značně lišila. Více než 30% sledované populace bylo hospitalizováno v 8 studiích (29, 35, 76, 78, 82, 84, 87, 92). V ostatních studiích se prevalence pohybovala kolem 10%.

Potenciálně nevhodná léčiva užívalo ve většině studií (64%) více než 40% sledované populace. Ve zbylých studiích se prevalence pohybovala nejčastěji kolem 20-30%. Méně než 20% seniorů užívalo PIMs pouze ve 3 studiích (Pozii C a kol. 2010; Chen YC a kol. 2009, Klarin I a kol. 2005) (29, 56, 84). Nejnižší zaznamenaná prevalence činila 9% (Pozii C a kol. 2010) (29). Z potenciálně nevhodných léčiv byly v různých studiích nejčastěji zmiňovány digoxin, propoxyfen, benzodiazepiny, prothazin.

3 studie byly studiiemi prevalenčními a nezabývaly se kauzálním vztahem mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi (Chen YC a kol. 2009; Lai HY a kol. 2009; Mo L a kol. 2014) (56, 57, 67). Výsledkem 2 z těchto studií bylo, že pacienti užívající PIMs se vyznačovali vyšším průměrným počtem hospitalizací oproti pacientům bez PIMs (Chen YC a kol. 2009; Lai HY a kol. 2009) (56, 57). Třetí studie zjistila, že pacienti, kteří užívají

potenciálně nevhodná léčiva, stráví v průměru delší dobu v nemocnici než pacienti bez PIMs (Mo L a kol. 2014) (67).

Ve většině studií (88%) byla k vysvětlení dopadu užívání PIMs na riziko hospitalizace nejčastěji využita metoda mnohonásobné logistické regrese či Coxův model proporcionálních rizik při adjustaci na jiné zavádějící faktory. Jednalo se o multivariační analýzy a mezi proměnné užívané k adjustaci výsledků nejčastěji patřily věk, pohlaví, komorbidity či počet léků. Nejsilnější asociace mezi užíváním PIMs (konkrétně dle STOPP kritérií) a hospitalizacemi (HR = 2.38, 95% CI (2.32-2.45)) byla zaznamenána ve studii od Brown J a kol. z roku 2014 (96). Nejslabší asociace naopak byla zaznamenána (HR = 1.03, 95% CI (1.0-1.06)) ve studii od Pozii C a kol. 2010 (29).

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limits studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Beers et al. 1991	Pozii C et al, Pharmacoe pidemiol Drug Saf. 2010 Sep	1022 N(M)= 438 (42,8%) N(Ž) =584 (57,1%)	senioři v komunitě	73±6.8	2.3±1.6	≥ 5 léků: 12,3% 2.2±2.0	BADL postižení: 77 pacientů IADL postižení: 327 pacientů PIM úmrtí: 18 (19,6%) bez PIM úmrtí: 253 (27,2%)	9% (celk. soubor)	HR: 1.03, 95% CI (1.0-1.06) p = 0.048	Coxův model proporcionálních rizik, multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, funkční stav (BADL, IADL))	malý vzorek populace, Beersova kritéria
Beers et al. 1997	Perri M et al, Ann Pharmacother. 2005	1117 N(M) = 206 (18,4%) N(Ž) = 911 (81,6%)	domov s peč. Službou	84.6 ± 8.08 65-75: 13,2% 76-85: 35,1% 86-95: 42,7% > 95: 9%	9.5±3.48	0-5 léků: 23,5% 6-8 léků: 28,2% 9-11 léků: 26,2% 12-25 léků: 22,1%	demence: 70,5%	46,5% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: propoxyfen 14,4% promethazin 10% hydroxyzin 7,1%	OR 2.342, 95% CI (1.610, 3.405) p < 0.01	Logistická regrese	nebyly zahrnuty vedlejší faktory jako rasa, závažnost chorob atd.
Beers et al. 1997 Canadian kritéria 1997	Klarin I et al, Drugs Aging. 2005	785 N(M) = 330 (42%) N(Ž) = 455 (58%)	domov s peč. Službou, senioři v komunitě	82.2 75-79:33,5% 80-84:39,1% ≥ 85: 27,4%	CHCI u p. bez PIM: 0 = 30,8% 1 = 28,6% 2 = 22,2% ≥ 3=18,3% CHCI u p. s PIM: 0 = 20,5% 1 = 20,5% 2 = 25,3% ≥ 3=33,7%	bez PIM: ≥ 5 léků: 31,3% PIM: ≥ 5 léků: 78,8% bez PIM: 0-1 = 24% 2-4 = 44,8% ≥ 5: 31,2%	bez PIM: ADL nezávislost: 543 (85%) ADL závislost: 96 (15%) demence: 106 (16,7%) kuřáci: 38 (5,9%) PIM: ADL nezávislost: 95 (65%) ADL závislost: 51 (35%) demence: 28 (19,2%) kuřáci: 7 (4,8%)	18,6% (celk. soubor) 1 036 akutních hospitalizací	OR 2.00, 95% CI (1.33, 3.00) p= 0.001	Logistický regresní model, multivariační analýza (věk, pohlaví, bydlení, vzdělání, komorbidity, ADL závislost, kouření, body- mass index)	neznalost doby užívání PIM
Beers et al. 1997 DUR kritéria	Fillenbaum GG et al, Am J Geriatr Pharmacother. 2004	3 165 N(M) = 1036 (35,3%) N(Ž) = 2129 (64,7%)	senioři v komunitě	≥ 65 let < 75: 1520 75-84: 1288 ≥ 85: 357			39,6% hospitalizováno ≥ 1 Katz ADL: 17,9% ≥ 1 IADL: 34,6% index zdraví=dobré: 23% index zdraví=uspokojivé: 37,7% index zdraví=špatné: 39,3%	Beers: 27,9% DUR: 23,2%	Beers OR 1.20, 95% CI (1.90, 1.39) p < 0.05 DUR: OR 1.06, 95% CI (0.90, 1.25) p < 0.001	Coxův model proporcionálních rizik, multivariační analýza (pohlaví, rasa, věk, místo pobytu, vzdělání, rodinný stav, zdravotní stav, přístup ke zdravotní péči)	není známa doba užívání léků

AHO: nežádoucí zdravotní výsledky, BADL: základní aktivity denního života, CHCI: Charlsonův index komorbidit, IADL: instrumentální aktivity denního života, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limits studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Beers et al. 2003	Price SD et al, Ann Pharmacother. 2014	251 305 N(M) = 114 344 (45,5%) N(Ž) = 136 961 (54,5%)	populační vzorek	78.4			48% hospitalizováno u 39% hospitalizací senioři užívali PIMs 15,3% hospitalizací spojeno s PIMs	74,7% (celk. soubor)	OR 1.18, 95% CI (1.15-1.21) p < 0.001	Regresní analýza, multivariační analýza (Změny v užívání léků, ve zdravotním profilu)	vyřazeny léky předepsané ve veřejných nemocnicích, volně prodejné léky.
Beers et al. 2003	Lin HY et al, Drugs Aging. 2008	5 741 N(M)= 2556 (44,5%) N(Ž) = 3185 (45,5%)	Ambul. péče	74.7± 6.8 65-69= 27,5% 70-74= 25,8% 75-79= 22,4% 80-84 = 14,9% 85-89 =6,9% ≥ 90 = 2,5%	1 = 1595, 27,8% 2 = 2638, 46% 3 = 1222, 21,2% ≥ 4 = 286, 5%	1 = 987, 13,1% 2 = 1387, 18,4% 3 = 1553, 20,6% 4 = 1410, 18,7% 5 = 1021, 13,5% ≥ 6: 1180, 15,7%	bez PIM: 328 (7,5%) hospitalizací PIM: 138 (10,1%) hospitalizací	23,7% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: dipyridamol 25mg, 75 mg: 36,1% doxazosin XL: 15,7% amiodaron: 10,9%	OR 1.62, 95% CI (1.04, 2. 53) p=0.031	Logistická regrese, multivariační analýza (Pohlaví, věk, počet chronických chorob, počet užívaných léků)	Beersova kritéria
Beers et al. 2003	Fick DM et al, Res Nurs Health. 2008	16877 N(M)= 6559 (38,9%) Ž= 10318 (61%)	senioři v komunitě	73.33± 6.47	bez PIM: CHCI 0.60±1.08 PIM: CHCI 0.84±1.38		bez PIM: průměrně 0.08±0.37 hospitalizací PIM: průměr: 0.18±0.61 hospitalizací	40,7% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: estrogeny propoxyfen benzodiazepiny	OR 1.99,95% CI 1.76-2.26 p < 0.01	Logistický regresní model, multivariační analýza (Věk, pohlaví, Charlsonův index komorbidit)	využití administrativních dat
Beers et al. 2003	Ruggiero C et al, Drugs Aging. 2010	1716 N(M) = 486 (28,3%) N(Ž) = 1230 (71,7%)	domov s peč. Službou	83.6± 8.1 65-74: 15,7% 75-84:40,4% ≥ 85: 43,9%	4.0± 2.28 CIRS: 10.1± 6.2	5.11± 2.86	ADL skóre 0: 18% ADL skóre 1-2:13,4% ADL skóre ≥3: 68,5% demenace: 45,2% CPS skóre 0-1:29,3% CPS skóre 2-4:28,8% CPS skóre: ≥ 5: 41,9%	46% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: tiklopidin 8,1% dlouhodobě působící BZD: 3,7% klonidin 3%	≥ 1 PIM: HR 0.70, 95% CI (0.45, 1.07) p = 0.1026 ≥ 2 PIM: HR 1.73, 95% CI (1.14,2.60) p = 0.0092	Coxův model proporcionálních rizik, multivariační analýza (Věk, pohlaví, celkový počet léků, CIRS, CPS, ADL skóre)	časově omezená analýza

ADL: aktivity denního života, CIRS: Cumulative Illness Rating Scale, CPS: Škála kognitivních schopností, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Beers et al. 2003	Chen CC et al, Health Serv Res. 2016	76 270 N(M)= 35 271 (46,2%) N(Ž) = 40 999 (53,8%)	populační vzorek	74 < 70: 32,84% 70-80: 48,68% 80+: 18, 48%	CHCI, skóre 0: 47,54% CHCI, skóre 1: 29,34% CHCI, skóre ≥ 2: 23,12%	3.31±1.25	13 835 (18,14%) hospitalizací	66,64% (celk. soubor)	PIM (GEE model) OR 1.399, 95% CI 1.363-1.435 p < 0.01 PIM (2SRI) OR 1.990, 95% CI 1.647-2.403 p < 0.01	GEE model 2SRI model multivariační analýza (věk, pohlaví, Charlsonův index komorbidit, hospitalizace v předešlém roce, počet užívaných léků, UPC index, roční efekt, oblast zdr. zařízení, úroveň zdr. zařízení)	chybí info: závažnost onemocnění, socioekonom. Stav
Beers et al. 2003 NCQA kritéria	Albert SM et al, Drugs Aging. 2010	7459 N(M)= 6 179 (82,8%) N(Ž) = 1280 (17,2%)	populační vzorek	< 65: 3,6% 65-69: 20% 70-74: 25,1% 75-79: 25,4% 80-84 16,7% 85+: 9,2%			bez PIM: 10,7% hospitalizováno PIM dle Beers: 19% hospitalizováno	Beers: 53,5% NCQA: 38,8% "Top" 3 PIM: Beers 2003 diazepam amitriptylin acetaminofen "Top" 3 PIM: NCQA kritéria diazepam acetaminofen cyklobenzaprin	Beers OR 1.78, 95% CI 1.5-2.1 p < 0.01 NCQA: OR 1.94, 95% CI 1.7-2.2 p < 0.01	Logistická regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, stádium onemocnění, celkový počet preskripcí)	nezkoumány interakce lék-lék, lék-nemoc
Beers et al. 2003	Chen YC et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009	286 943 pacientů	Pohotovost					15% (2004) "Top" 3 PIM: krátkodobě působící nifedipin 6,99% myorelaxancia 3,93% ketorolac 2,59%	bez PIM: průměrně 1.87 hospitalizací PIM: průměrně 2.09 hospitalizací	p < 0.001	nezahrnutý PIM nízké závažnosti, léky s nadměrnými dávkami a léky s potenciálem k lékovým interakcím
Beers et al. 2003	Lai HY et al, Clin Ther. 2009	2 029 175 pacientů	Ambul. péče					62,5% (2004) "Top" 3 PIM: antihistaminika a anticholinergním efektem 48,3% myorelaxancia a spasmolytika 40,3% dlouhodobě působící BZD: 21,3%	bez PIM: průměrně 0.27 hospitalizací na pacienta PIM: průměrně 0.46 hospitalizací na pacienta	p < 0.001	vyloučeny krátkodobě působící BZD užívané ve vysokých dávkách, nebyl brán v potaz potenciál pro lékové interakce

BZD: Benzodiazepiny, CHCI: Charlsonův index komorbidit, GEE: Generalized estimating equation, NCQA: National Committee for Quality Assurance, PIM: Potenciálně nevhodný lék, UPC: Usual Provider Continuity

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 3)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Beers et al. 2003	Beer C et al, BJCP. 2011	4260 pacientů = mužů	senioři v komunitě	77± 3.6	bez PIM CHCI 0: 75,5% CHCI 1-2: 20,9% CHCI 3-4: 2,5% CHCI 5+: 1,1% PIM CHCI 0: 49% CHCI 1-2: 31,9% CHCI 3-4: 12,7% CHCI 5+: 6,4%	≥ 5 léků: 35,8% bez PIM: 2 PIM: 5		48,7% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: NSAID 26% allopurinol 10% metformin 5,7%	HR 1.16, 95% CI 1.08-1.24 p < 0.001	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza (věk, Charlsonův index komorbidit, SF-36 skóre, BMI, kouření, úroveň vzdělání, hypertenze)	nezkoumány změny v užívání léků
Beers et al. 2012	Narayan SW et al, Drugs Real World Outcomes. 2015	537 387 N(M) = 242 308, (45,1%) N(Ž) = 295 079 (54,9%)	populační vzorek	74.72± 7.60 65-74: 55,10% 75-84: 32,10% ≥ 85: 12,80%	CDS: 6.04± 4.97	> 5 léků: 33,20% 5.64± 3.91	bez PIM: 7 279 (2,27%) bylo hospitalizováno v důsledku pádu PIM: 7525 (3,5%) bylo hospitalizováno v důsledku pádů	40,39% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: diklofenak 6,0% amitriptylin 4,9% ibuprofen 4,6%	IRR 1.45, 95% CI 1.37-1.54 p < 0.001	Binominální regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, CDS skóre)	Beersova kritéria, informace o prvních dvaceti diagnózách.
Beers et al. 2012	Lu WH et al, CMAJ. 2015	59 042 N(M) = 30 204 (51,2%) N(Ž) = 28 838 (48,8%)	populační vzorek	65-74: 66,7% 75-84: 28,6% ≥ 85: 4,7%	CHCI: 1.15± 1.31	≥ 5 léků: 16 653 (28,2%) ≥ 10 léků: 3,6% 3.12± 3.01	ARS skóre: 0.27 ± 0.81 bez PIM: 71 945 hospitalizací PIM: 90 318 hospitalizací	45,8% (celk. soubor)	OR 1.27, 95% CI (1.25-1.28) p < 0.001	GEE model multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity)	neznalost lékové compliance, nezahmuty do analýzy volně prodejné léky,
Beers et al. 2012	Mo L et al, J Am Geriatr Soc. 2014	1796 N(M) = 1345 (74,9%) N(Ž) = 451 (25,1%)	hosp. pacienti	81.3± 6.9	bez PIM 5.4± 1.9 PIM 6.8± 1.9	bez PIM: 12.2± 7.8 PIM: 20.2± 10.9	bez PIM počet úmrtí: 26 (3,1%) délka hospitalizace: 16 dní (11-28) PIM počet úmrtí: 78 (8,2%) délka hospitalizace: 26 dní (15-38)	53,2% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: benzodiazepiny 42,3% léky s anticholinergním účinkem 10,9% megestrol 9,7%	délka pobytu PIM: median 26 dní IQR (15-38) bez PIM: 16 dní IQR(11-28)	Pacienti s PIM = delší pobyt v nemocnici p < 0.001	

ARS: Škála anticholinergního rizika, BMI: Body Mass index, CHCI: Charlsonův index komorbidit, GEE: Generalized estimating equation, IQR: Interquartile range, NSAID: Nesterodní antiflogistika, SF-36: The 36-Item Short Form Health Survey, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 4)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Japanese Beers kritéria	Akazawa M et al, Am J Geriatr Pharmacother. 2010	6 628 N(M) = 1 907 (28,8%) N(Ž) = 4 721 (71,2%)	populační vzorek	65-69: 35,3% 70-74: 27,5% 75-79: 13,9% 80-84 12% 85-89: 7,3% ≥ 90: 3,8%	bez PIM : EK 0: 33,4% EK 1: 29,6% EK 2: 20,8% EK 3: 9% EK ≥ 4: 7,3% PIM: EK 0: 14,1% EK 1: 23,6% EK 2: 23,7% EK 3: 18,4% EK ≥ 4: 20,2%	bez PIM: 4.75 PIM: 9.78	bez PIM: průměrně 0.03±0.17 hospitalizací PIM: průměrně 0.08±0.28 hospitalizací	43,6% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: H2-antihistaminika: 20,5% benzodiazepiny: 11,4% anticholinergika a antihistaminika: 7,9%	OR 1.68, 95% CI p < 0.001	Generalizovaný lineární model multivariační analýza (věk, ženské pohlaví, hospitalizace, ≥ 5 léků, index měsíc, počet Elixhauser komorbidit)	neznáme délku užívání PIM ani lékovou adherenci pacientů
Beers et al. 1991 Beers et al. 1997	Lau DT et al, Arch Intern Med. 2005	3372 N(M) = 883 (26,2%) N(Ž) = 2489 (73,8%)	domov s peč. Službou	65-74 = 14,6% 75-84 = 35,8% ≥ 85 = 49,6%			omezení v 0-3 ADL: 23,5% omezení v 4-5 ADL: 30,3% omezení v 6 ADL: 42,2% komunikační problémy: 29,7% Alzheimerova choroba či jiná demence: 47,7% jiná duševní porucha: 15,1% 31,6% pacientů hospitalizováno	50,3% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: propoxyfen difenhydramin hydroxyzin	OR 1.27, 95% CI 1.09-1.47 P = 0.002	Regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, rasa, hospitalizace před rokem 1996, mentální stav, počet pacientů připadajících na jednu sestru, region sčítání)	
PRISCUS	Henschel F et al, Drugs Real World Outcomes. 2015	35 696 N(M) = 13 881 (38,9%) N(Ž) = 21 815, (61,1%)	populační vzorek	65-69: 22,1% 70-74: 28,4% 75-79: 20,9% 80-84: 16% 85-89: 8,1% 90-94: 3,1% ≥ 95: 1,3%	bez PIM CHCI 0: 9 675 CHCI 1: 3 580 CHCI 2: 2 051 CHCI 3: 1 113 CHCI 4: 990 CHCI 5+: 439 PIM CHCI 0: 9 428 CHCI 1: 3 533 CHCI 2: 2 090 CHCI 3: 1 160 CHCI 4: 1 092 CHCI 5+: 545		bez PIM: 127 pacientů hospitalizováno (39,44%) PIM: 195 pacientů hospitalizováno (60,56%)	50% (celk. soubor)	OR 1.46, 95% CI 1.16-1.84 p < 0.001	Logistická regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, počet léků, komorbidity, lékové skupiny, hospitalizace během 30 dnů před studijní periodou)	nezahrnutý volně prodejná léčiva do analýzy

ADL: aktivity denního života, EK: Elixhauser komorbidity, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5A: Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 5)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM		Hospitalizace	Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM				
PRISCUS	Endres HG et al, PLoS One. 2016	392 337 N(M) = 154 380 (39,3%) N(Ž) = 237 957 (60,7%)	Ambul. Péče	PIM: 73.6 alternativy PIM: 73.8	alternativy PIM: prům. počet ICD10 kódů: 13.9 PIM: prům. počet ICD10 kódů: 16.4	PIM: ≥ 6 léků: 32,5% alternativy PIM: ≥ 6 léků: 24,3% PIM: 4.8 alternativy PIM: 4.2	32,3% hospitalizováno alternativa PIM: 35 669 hospitalizací PIM: 11 801 hospitalizací	20,1% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: benzodiazepiny analgetika antidepresiva	OR 1.37, 95% CI 1.13-1.40 p < 0.0001	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza (průměrný počet léků, průměrný počet ICD10 kódů, jednotlivé choroby, věk, pohlaví, národnost, nutnost dlouhodobé péče)	neznalost lékové adherence, nezahrnutý volně prodejná léčiva	
Beers et al. 2012 PRISCUS	Reich O et al, PLoS One. 2014	49 668 N(M) = 27 421 (55,2%) N(Ž) = 22 247 (44,8%)	řízená péče	74.6±6.5	bez PIM: 2.9±2.2 PIM: 3.5±1.8	bez PIM: 9.2±7.8 PIM: 11.8±7.1	bez PIM: 18,7% pacientů hospitalizováno do 1 roku PIM: 25,5 % pacientů hospitalizováno do 1 roku	33,2% (celk. soubor)	1 PIM: HR 1.13, 95% CI (1.07-1.19) 2 PIM: HR 1.27, 95% CI (1.19-1.35) 3 PIM: HR 1.35, 95% CI (1.22-1.50) > 3 PIM: HR 1.63, 95% CI (1.40-1.90) p = 0.000	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza	zvolený vzorek populace, nedostatek klinických informací o pacientech	
Beers 2012 et al. STOPP/START	van der Stelt CA et al, Drug Saf. 2016	338 N(M) = 160 (47,3%) N(Ž) = 178 (52,7%)	hosp. pacienti	"control" 78.5 "case" 79.4	"control" 0-1: 36,7% 2: 29,6% ≥ 3: 33,7% "case" 0-1: 14,8% 2: 24,3% ≥ 3: 60,9%	"control" 0-3: 38,5% 4-6: 32,5% ≥ 7: 29% "case" 0-3: 13,6% 4-6: 23,1% ≥ 7: 63,3%	"control" (50%) kognitivní porucha: 3% nezávislost (žití): 69,8% "case" (50%) kognitivní porucha: 19,5% nezávislost (žití): 51,5%	STOPP: 34,1 %	STOPP: OR 2.30, 95% CI 1.30, 4.07	STOPP PIM nalezena asociace s hospitalizací v důsledku užívání léků, s Beers léky nenalezena	Logistická regrese, multivariační analýza (počet léků, komorbidity)	design studie, zdroj dat

ICD10: Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5A: : Studie, ve kterých byla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 6)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace	Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM			
Beers et al. 2012 STOPP/START	Cahir C et al, Ann Pharmacother. 2014	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI 0: 537 CHCI ≥ 1: 365	8 (5,10)	27% pacientů hospitalizováno 11%: 2 hospitalizace 6% 3 hospitalizace 10% ≥ 4 hospitalizace	STOPP: 42%	hospitalizace STOPP 1 PIM: IRR 1.18,95% CI (0.84, 1.67) p < 0.001	Uživatelé STOPP PIM větší riziko hospitalizace, tato asociace s Beers PIM nenalezena	Poissonův regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, soukromé zdravotní pojištění, počet různých lékových tříd, sociální podpora, sociální síť, léková adherence, deprivace, GP pohlaví, zranitelnost)
								"Top" 3 STOPP PIM: inhibitory protonových pump > 8 týdnů= 146 benzodiazepiny = 66 blokátory kalciových kanálů u pacientů s chronickou zácpou = 63			
Beers et al. 2003, Beers et al. 2012 STOPP/START	Brown J et al, Value Health. 2014	174 275 N(M) = 79 987 (45,7%) N(Ž) = 94 588 (54,3%)	populační vzorek	65-74: 73,6% 75-84: 19,9% ≥ 85: 6,5%	CHCI: 1.3 ± 1.7	počet preskripcí: 12.1±36.5 počet	Dlouhodobá péče: 3 682 (2,1%) 9% pacientů hospitalizováno	Beers 2003: 32,2% Beers 2012: 34,1% STOPP: 27,6%	Beers 2003 HR 2.15, 95% CI 2.09, 2.21 C-index: 0.650	Coxův model relativního rizika multivariační analýza (věk, pohlaví, pojištění, kraj, komorbidity, dlouhodobá péče)	volně prodejné léky nezahrnuté do analýzy
					CHCI 0-1: 67,5% CHCI 2-3: 22,8% CHCI ≥ 4: 9,7%			"Top" PIM: Beers 2003 anticholinergika+1.generace antihistaminik: 19,4% benzodiazepiny: 11,2% SSRIs: 10,5%			
					"Top" PIM: Beers 2012 SSRIs + SNRIs + antipsychotika + ostatní léky související s SIADH: 16,2% benzodiazepiny: 11,3%			Beers 2012 HR 2.27, 95% CI 2.21,2.34 C-index: 0.652			
					"Top" 3 PIM: STOPP: NSAID: 16,2% opiody: 4,8% beta-blokátory: 4,7%			STOPP HR 2.38, 95% CI 2.32, 2.45 C-index: 0.687			

CHCI: Charlsonův index komorbidit, GP: praktický lékař, PIM: Potenciálně nevhodný lék, SIADH: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, SNRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

8.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na výskyt akutních hospitalizací

V tabulce 5B jsou shrnuty studie, u nichž nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi. Tomuto popisu odpovídá celkem 6 studií.

K zhodnocení geriatrické preskripce byla ve všech studiích využita Beersova kritéria. Beersova kritéria z roku 1997 byla použita v jediné studii (Somers A a kol. 2010) (34) a jejich upravená verze z roku 2003 ve 2 studiích (Onder G a kol. 2005; Gallagher PF a kol. 2008) (36, 61). Ve zbývajících 3 studiích byla mezi sebou porovnávána explicitní kritéria: STOPP/START a Beersova kritéria 2012 (van der Stelt CA a kol. 2016, Cahir C a kol. 2014) (92, 95), Beersova kritéria 2003 a jejich modifikovaná verze vydaná roku 2012 (Pasina L a kol. 2014) (83).

Pouze v jediné studii bylo sledováno více než 1000 seniorů (Onder G a kol. 2005) (36). Nejmenší vzorek populace činil 110 pacientů (Somers A a kol. 2010) (34), největší naopak 5 152 (Onder G a kol. 2005) (36). Ve většině studií převažovaly v hodnocené populaci ženy.

Sledovanou populaci ve většině studií (67%) tvořili hospitalizovaní senioři (34, 36, 83, 92) či senioři žijící v komunitě (Gallagher PF a kol. 2008; Cahir C a kol. 2014) (61,95).

Průměrný věk se nejčastěji pohyboval mezi 77-78 roky. Nejstarší populace byla sledována ve studii od Somers A a kol. z roku 2010, kde průměrný věk činil 82.7 let (34).

Údaje o nemocnosti nebyly dostupné ve dvou studiích (Somers A a kol. 2010; Gallagher PF a kol. 2008) (34, 61). V ostatních studiích se pacienti nejčastěji vyznačovali ≥ 2 komorbiditami. Pouze v 1 studii převažovali pacienti se skorém 0 Charlsonova indexu komorbidit (Cahir C a kol. 2014) (95).

Ve všech studiích užívali pacienti průměrně ≥ 4 léků. Ve studii od Onder G a kol. z roku 2005 dokonce více jak 50% seniorů s PIMs a téměř 30% seniorů bez PIMs užívalo ≥ 9 léků (36).

Prevalence hospitalizací se ve studiích poměrně lišila. Nad 40% byla zaznamenána ve 2 studiích (Gallagher PF a kol. 2008; van der Stelt CA a kol. 2016) (61, 92). V dalších studiích se poté pohybovala kolem 20%.

Ve většině studií užívalo potenciálně nevhodná léčiva 20-30% sledované populace. Nejvyšší prevalence PIMs dosahovala 44,4% (van der Stelt CA a kol. 2016) (92). Pouze ve 2

studiích byl zaznamenán údaj o nejčastěji užívaných PIMs, mezi které patřily zejména tiklopidin či amiodaron (Onder G a kol. 2005; Pasina L a kol. 2014) (36, 83).

2 studie byly studiiemi prevalenčními, které pouze zachycovaly počet hospitalizací u pacientů bez PIMs a s PIMs. Jejich cílem tedy nebylo objasnit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv zvyšuje riziko hospitalizací (Somers A a kol. 2010; Gallagher PF a kol. 2008) (34, 61). Ve studii od Onder G a kol. z roku 2005 byla zkoumána asociace mezi užíváním PIMs a pobytem v nemocnici v délce 13 a více dní, pozitivní asociace však nalezena nebyla (36).

Ve dvou studiích, kde byla porovnáována STOPP/START kritéria s verzí Beersových kritérií z roku 2012, bylo zjištěno, že pouze preskripce PIMs dle Beersových kritérií není spojena se zvýšeným rizikem hospitalizace (70, 92).

Ostatní studie využily k popisu dopadu užívání PIMs na riziko hospitalizace metodu mnohonásobné logistické regrese. Jednalo se o multivariační analýzy. Mezi proměnné nejčastěji užívané k adjustaci výsledků patřily zejména věk, pohlaví, komorbidity a počet léků.

Tabulka 5B: Studie, ve kterých nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace N (%)	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace		Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997	Somers A et al, J Nutr Health Aging. 2010	110 N(M) = 41 (37,3%) N(Ž) = 69 (62,7%)	Hosp. pacienti	82.7± 7.5		při přijetí: 5.9±3.1 při propuštění: 7.1±3	bez PIM 17 DRHA 71 non-DRHA PIM 6 DRHA 16 non-DRHA	22% (celk. soubor)	p > 0.05		Mann-Whitney U-test	malý vzorek populace a užitá metodika
Beers et al. 2003	Onder G et al, Eur J Clin Pharmacol. 2005	5 152 N(M) = 2 463 (47,8%) N(Ž) = 2 689 (52,2%)	Hosp. pacienti	78.8± 8.4 65-74: 34% 75-84: 43% ≥ 85: 23%	bez PIM CHCI ≥ 2: 39,8%	bez PIM < 5: 1 162 (31,6%) 5-8: 1 456 (39,6%) ≥ 9: 1 059 (28,8%)	bez PIM: ADL omezení: 39,8% kognitivní porucha: 36,1% kuřáci: 8,9% (35,2%) pacientů pobyt delší ≥ 13 dní	28,6% (celk. soubor)	"Top" 3 PIM: tiklopidin = 323, 6,3% amiodaron = 244, 4,7% ketorolac 166, 3,2%	Užívání PIM nespojeno s pobytem v nemocnici 13 dnů či déle	Logistický regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, kognitivní porucha, ADL invalidita, Charlsonův index komorbidit, počet léků během pobytu v nemocnici, rok zjišťování dat, jednotlivé choroby)	Beersova kritéria, nezahrnuté jako komorbidity, počet léků, krátká doba sledování
					PIM CHCI ≥ 2: 52,7%	PIM < 5: 163 (11,1%) 5-8: 528 (35,8%) ≥ 9: 784 (53,2%)	PIM: ADL omezení: 35,2% kognitivní porucha: 30,9% kuřáci: 8,8% 45,8% pacientů pobyt delší ≥ 13 dní					
Beers et al. 2003	Gallagher PF et al, Age Ageing. 2008	597 N(M) = 260 (44%) N(Ž) = 337 (56%)	senioři v komunitě	77.7		≥ 10 léků: 9% 5.3	deprese: 13% opakované pády: 19% počet pacientů užívajících pravidelně léky: 95% počet pacientů neužívajících pravidelně léky: 5%	32% (celk. soubor)	49% pacientů s PIM hospitalizováno za podmínek, které byly pravděpodobně vedlejším efektem PIM (16% z celkového počtu hospitalizací bylo spojeno s užíváním PIM)		chi-kvadrát test	využití Beersových kritérií

ADL: aktivity denního života, DRHA: Hospitalizace v důsledku léků, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 5B: Studie, ve kterých nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a akutními hospitalizacemi (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace N (%)	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hospitalizace		Statistická metoda	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 2003 Beers et al. 2012	Pasina Letal, J Clin Pharm Ther. 2014	844 N(M)= 412 (48,8%) N(Ž) = 432 (51,2%)	Hosp. pacienti	78.8±7.4	CHCI 3.0±0.8	6.3±2.8	bez PIM: 23,5% re-hospitalizací Beers 2003: 14,7% re-hospitalizací Beers 2012: 15,2% re-hospitalizací	Beers 2003: 20,1% Beers 2012: 23,5%	Beers 2003 OR 0.72, 95% CI (0.43-1.15), P = 0.17		Logistický regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, CIRS komorbidit index)	malý vzorek populace, krátká doba sledování, neznalost lékové compliance
								"Top" 3 PIM: Beers 2003 tiklopidin = 6,5% amiodaron = 5,1% doxazosin = 3,4%	Beers 2012 OR 0.77, 95% CI (0.48-1.19), P = 0.24			
Beers et al. 2012 STOPP/START	van der Stelt CA et al, Drug Saf. 2016	338 N(M) = 160 (47,3%) N(Ž) = 178 (52,7%)	Hosp. pacienti	"control" 78.5	"control" 0-1: 36,7% 2: 29,6% ≥ 3: 33,7%	"control" 0-3: 38,5% 4-6: 32,5% ≥ 7: 29%	"control" (50%) kognitivní porucha: 3% nezávislost (žití): 69,8%	Beers 2012:44,4%	Beers: OR 1.49, 95% CI 0.90, 2.47 p > 0.05	Beers PIM asociace s hospitalizací v důsledku užívání léků nenalezena	Logistická regrese, multivariační analýza (počet léků, komorbidit)	design studie, zdroj dat
				"case" 79.4	"case" 0-1: 14,8% 2: 24,3% ≥ 3: 60,9%	"case" 0-3: 13,6% 4-6: 23,1% ≥ 7: 63,3%	"case" (50%) kognitivní porucha: 19,5% nezávislost (žití): 51,5%					
Beers et al. 2012 STOPP/START	Cahir C et al, Ann Pharmacother. 2014	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI 0: 537 CHCI ≥ 1: 365	8 (5,10)	27% pacientů hospitalizováno 11%: 2 hospitalizace 6% 3 hospitalizace 10% ≥ 4 hospitalizace	Beers 2012: 28%	Beers 2012 1 PIM: IRR 1.09, 95% CI (0.89,1.34) p > 0.05	Uživatelé Beers PIM větší riziko hospitalizace nenalezeno	Poissonův regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidit, soukromé zdravotní pojištění, počet různých lékových tříd, sociální podpora, sociální sítě, léková adherence, deprivace, GP pohlaví, zranitelnost)	

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale , CHCI:Charlsonův index komorbidit, GP: praktický lékař, PIM: Potenciálně nevhodný lék

9 UŽITÍ PIMs A SPOTŘEBA ZDRAVOTNÍ PÉČE

Celkem bylo nalezeno 18 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv je spojeno se zvýšeným využíváním zdravotní péče u geriatrických seniorů. Většina studií (67%) prokázala, že senioři užívající PIMs se vyznačují vyšším využíváním zdravotní péče. Využíváním zdravotní péče v této práci rozumíme návštěvy pohotovosti, ambulantní návštěvy, návštěvy praktického lékaře či přijetí do domova s pečovatelskou službou.

9.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na vyšší spotřebu zdravotní péče

V tabulce 6A je uvedeno celkem 12 studií, u kterých byla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a využíváním zdravotní péče.

K zhodnocení geriatrické preskripce byla využita především Beersova kritéria. Pouze v jediné studii byla využita jejich verze z roku 1997 (Perri M a kol. 2005) (33). Beersova kritéria 2003 byla základním nástrojem pro posouzení geriatrické preskripce ve 4 studiích (40, 56, 57, 62), verze z roku 2012 poté pouze v 1 studii (Narayan SW a kol. 2015) (65).

Z explicitních nástrojů se dále uplatnila STOPP/START kritéria (Cahir C a kol. 2014, (Wong J a kol. 2014) (70, 72). Japonská Beersova kritéria vytvořená modifikací Beersových kritérií z roku 2003 byla využita v jediné studii (Akazawa M a kol. 2010) (80).

V dalších 3 studiích byla mezi sebou jednotlivá kritéria porovnávána a to STOPP/START kritéria s Beersovými kritérii z roku 2012 (Wallace E a kol. 2016; Cahir C a kol. 2014) (94, 95), STOPP/START a Beersova kritéria z roku 2003, 2012 (Brown J a kol. 2014) (96).

Většina studií (62%) sledovala více než 1 000 seniorů. Nejmenší vzorek sledované populace činil 46 pacientů (Wong J a kol. 2014) (72), největší naopak 2 029 175 (Lai HY a kol. 2009) (57). Ve většině studií (73%) převažovaly ve sledované populaci ženy. U dvou studií poté tento údaj nebyl k dispozici (Chen YC a kol. 2009; Lai HY a kol. 2009) (56, 57).

Ve studiích byli sledováni především senioři žijící v komunitě (39%), senioři v primární péči (pohotovost, ambulantní péče) nebo z domova s pečovatelskou službou. 3 studie zahrnovaly reprezentativní vzorek populace bez bližší charakterizace poskytované

zdravotní péče (Narayan SW a kol. 2015; Akazawa M a kol. 2010; Brown J a kol. 2014) (65, 80, 96).

Ve všech studiích se průměrný věk pohyboval nad 70 let. Ve dvou studiích nebyla věková struktura sledované populace uvedena (Chen YC a kol. 2009; Lai HY a kol. 2009) (56, 57). Nejvyšší zaznamenaný průměrný věk činil 84.6 let (Perri M a kol. 2005) (33).

Většina pacientů zahrnutých ve studiích se nevyznačovala vysokou nemocností (CHCI ≤ 2). Vyšší skóre nebo vyšší počet nemocí byl zaznamenan ve 3 studiích (Perri M a kol. 2005; Narayan SW a kol. 2015; Wong J a kol. 2014) (33, 65, 72). Údaj o nemocnosti nebyl k dispozici u 3 studií (Fick DM a kol. 2008; Chen YC a kol. 2009; Lai HY a kol. 2009) (37, 56, 57).

Ve studiích byl sledován dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv na využívání zdravotní péče. Nejčastěji byly zaznamenány návštěvy pohotovosti a ambulantní návštěvy. Prevalence se nejčastěji pohybovala kolem 10-30%. Nejvyšší prevalence (64%) byla zaznamenána ve studii od Narayana SW a kol. z roku 2015 (33).

Ve většině studií (69%) užívalo potenciálně nevhodná léčiva více než 40% sledované populace. Nižší prevalence byla zaznamenána ve 4 studiích (56, 60, 94, 96), přičemž nejmenší činila 19,25% (Chen YC a kol. 2009) (56) a nejvyšší 65% (Wong J a kol. 2014) (72). Mezi nejčastěji užívané PIMs zaznamenané ve studiích patřily zejména benzodiazepiny, propoxyfen a digoxin.

2 studie byly studiiemi prevalenčními, které pouze zaznamenaly počet ambulantních návštěv a návštěv pohotovosti u pacientů s PIMs a bez PIMs bez objasnění kauzality (56, 57). K vysvětlení asociace mezi preskripcí potenciálně nevhodných léčiv a využíváním zdravotní péče byla nejčastěji použita logistická regrese (58%). Jednalo se o multivariační analýzy, které byly adjustovány především pro věk, pohlaví, komorbidity a počet léků.

Ve studiích, kde byla mezi sebou porovnávána kritéria a to především STOPP/START kritéria a Beersova kritéria z roku 2012, bylo zjištěno, že preskripce PIMs uvedených ve STOPP kritériích byla spojena s vyšším využíváním zdravotní péče nikoliv však léčiva z Beersových kritérií (Wallace E a kol. 2016; Cahir C a kol. 2014) (94,95). Pouze studie od Browna J a kol. z roku 2014, kde byla porovnávána Beersova kritéria z let 2003, 2012 a STOPP/START kritéria odhalila, že preskripce všech 3 kritérií je spojena s vyšším využíváním zdravotní péče. V této studii byla také zaznamenána nejsilnější asociace a to v souvislosti s užíváním potenciálně nevhodných léčiv uvedených ve STOPP kritériích (HR = 2.18, 95% CI 2.13, 2.23) (96).

Tabulka 6A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limits studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997	Perri M et al, Ann Pharmac other. 2005	1117 N(M) = 206 (18,4%) N(Ž) = 911 (81,6%)	domov s peč. Službou	84.6±8.08 65-75: 13,2% 76-85: 35,1% 86-95: 42,7% > 95: 9%	9.5±3.48	0-5 léků: 23,5% 6-8 léků: 28,2% 9-11 léků: 26,2% 12-25 léků: 22,1%	12,8% ≥ 1 AHO (úmrtí, hospitalizace, návštěva pohotovosti)	46,5% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: propoxyfen 14,4% promethazin 10% hydroxyzin 7,1%	OR= 2.342 95% CI 1.610-3.405 p < 0.01	PIM zvyšuje riziko ≥ 1 AHO více než 2x	Logistická regrese	nebyly zahrnuty vedlejší faktory jako rasa atd.
Beers et al. 2003	Fick DM et al, Res Nurs Health. 2008	16877 N(M) = 6559 (38,9%) N(Ž) = 10318 (61%)	senioři v komunitě	73.33± 6.47	bez PIM: CHCI 0.60±1.08		bez PIM prům. 0.53±0.99 ambul. návštěv prům. 0.08±0.31 návštěv pohotovosti prům. 4.45±4.77 návštěv ordinací	40,7% (celk. soubor)	ambulantní návštěvy OR 1.99, 95% CI 0.76-2.26 p < 0.01		Logistický regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, Charlsonův index komorbidit)	využití administrativních dat
							PIM: prům. 0.88 ±1.31 ambul. návštěv prům. 0.17±0.49 návštěv pohotovosti prům. 6.55±6.55 návštěv ordinací		"Top" 5 PIM: estrogeny propoxyfen benzodiazepiny	návštěvy pohotovosti OR 1.98, 95% CI 1.77-2.20 p < 0.01		
	návštěvy ordinací OR 1.89, 95% CI 1.55-2.30 p < 0.01											
Beers et al. 2003	Zuckerman IH et al, Med Care. 2006	487 383 N(M) = 261 964 (44,5%) N(Ž) = 270 419 (55,5%)	senioři v komunitě	73.8 65-69: 32,5% 70-74: 26,2% 75-79: 20,8% 80-84: 12,6% 85+: 7,9%		1-12 preskripcí: 21,6% 13-24 preskripcí: 21% 25 preskripcí: 44%	4,5% pacientů bylo přijato do domova s peč. službou 3% pacientů: demence 2,1% pacientů: deprese 11,3% hospitalizováno jedenkrát	41,9% (celk. soubor)	přijetí do domova s peč. službou RR 1.31, 95% CI (1,26-1,36) p < 0.01		Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, diagnóza demence, diagnóza deprese, region studie, preskripce jiných léků, zaměstnanost, penzijní plán)	nedostupné informace o kognitivním a funkčním stavu pacientů (ADL, MMSE)

ADL: aktivity denního života, AHO: nežádoucí zdravotní výsledky, CHCI: Charlsonův index komorbidit, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 6A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limits studie
						Počet léků						
Beers et al. 2003	Chen YC et al, Pharmacoeconomics Drug Saf. 2009	286 943 pacientů	Pohotovost					19,25% (celk. soubor)	prům. počet ambulantních návštěv (2004) bez PIM: 33.47 PIM: 45.79	p < 0.001		měření nezahrnovalo PIM nízké závažnosti z Beersova listu, léky s nadměrnými dávkami a léky s potenciálem k lékovým interakcím
								"Top" 3 PIM: krátkodobě působící nifedipin 6,99% myorelaxancia 3,93% ketorolac 2,59%				
Beers et al. 2003	Lai HY et al, Clin Ther. 2009	2 029 175 pacientů	Ambul. Péče					2004: 62,5%	prům. počet ambulantních návštěv (2004) bez PIM: 16.57 PIM: 30.78	p < 0.001		z analýzy vyřazeny krátkodobě působící BZD užívané ve vysokých dávkách, nebyl brán u léků v potaz potenciál pro lékové interakce a interakce lék-nemoc
								"Top" 3 PIM: antihistaminika a anticholinergním efektem 48,3% myorelaxancia a spasmolytika 40,3% dlouhodobě působící BZD:				
Beers 2012	Narayan SW et al, Drugs Real World Outcome s. 2015	537 387 N(M) = 242 308 (45,1%) N(Ž) = 295 079 (54,9%)	populační vzorek	74.72± 7.60 65-74: 55,10% 75-84: 32,10% ≥ 85: 12,80%		CDS: 6.04± 4.97	64,5% pacientů bez PIM navštívilo praktického lékaře 1-2krát během roku 2012 64,8% pacientů s PIM navštívilo praktického lékaře 1-2krát během roku 2012	> 5 léků: 33,20%	40,39% (celk. soubor)	prům. počet návštěv praktického lékaře IRR 1.15, 95% CI 1.15-1.16 p < 0.001	Regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, CDS skóre)	Beersova kritéria + k dispozici pouze informace o prvních dvaceti diagnózách.
								5.64± 3.91				

BZD: Benzodiazepiny, CDS: Chronic Disease Score, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 6A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče	Metodika statistické analýzy	Limity studie
							Počet léků					
Japanese Beers kritéria	Akazawa Met al, Am J Geriatr Pharmac other. 2010	6 628 N(M)= 1 907 (28,8%) N(Ž) = 4 721 (71,2%)	populační vzorek	65-69:35,3% 70-74: 27,5% 75-79: 13,9% 80-84 12% 85-89: 7,3% ≥ 90: 3,8%	bez PIM : EK 0: 33,4% EK 1: 29,6% EK 2: 20,8% EK 3: 9% EK ≥ 4: 7,3%	bez PIM:	celkové náklady (S): bez PIM: 1277 PIM: 2695 prům. počet ambulantních návštěv: bez PIM: 11.19 dní PIM: 16.08 dní	43,6% (celk. soubor)	ambulanti návštěvy IRR: 1.18, 95% CI P < 0.001	Generalizovaný lineární model multivariační analýza (věk, ženské pohlaví, hospitalizace, ≥ 5 léků, index měsíc, počet Elixhauser komorbidit)	neznáme délku užívání PIM ani lékovou adherenci pacientů	
						PIM:						"Top" 3 PIM: H2-antihistaminika: 20,5% benzodiazepiny: 11,4% anticholinergika a antihistaminika: 7,9%
STOPP/ START	Wong J et al, Can Pharm J (Ott). 2014	46 N(M) = 23 (50%) N(Ž) = 23 (50%)	Pohotovost	76.3± 6.6 65-74: 39,1% 75-84: 52,2% ≥ 85: 8,7%	CHCI: 3.7±2.6	12.1±5.8	průměrný počet návštěv pohotovosti: 6	65% (celk. soubor)	návštěvy pohotovosti r = 0.32, p < 0.05	Pearsonova korelace	neznalost lékové adherence, malý vzorek populace	
STOPP/START	Cahir C et al, Br J Clin Pharmacol. 2014	931 N(M) = 427 (46%) N(Ž) = 504 (54%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI ≥ 1: 347	prům. 6 léků	91 (10%) pacientů navštívilo pohotovost	42% (celk. soubor)	návštěvy pohotovosti ≥ 2 PIM: IRR 1.85, 95% CI 1.32, 2.58, P < 0.001	Poissonův regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, počet lékových skupin, adherence, deprivace, soukromé zdravotní pojištění)		

EK: Elixhauser komorbidity, CHCI: Charlsonův index komorbidit, NSAID: nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 6A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče (pokračování 3)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků							
Beers et al. 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M) = 415 (46%) N(Ž) = 489 (54%)	senioři v komunitě	77	Základ - 904 pacientů: CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60%	Základ:	199 (25%) pacientů bylo ≥ 1 přijato na pohotovost	STOPP: 1 PIM: 24% ≥ 2 PIM: 16%	A&E návštěva: 1 STOPP PIM: OR 1.82, 95% CI 1.15, 2.89 ≥ 2 STOPP PIM: OR 1.85, 95% CI 1.06, 3.24 p = 0.03	Užívání ≥ 2 STOPP PIM spojeno ≥ 1 návštěvou pohotovosti a urgentním příjmem, tato asociace s Beersovými kritérii nenalezena	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, počet předepsaných lékových tříd, MRP, vzdělání, deprivace, zranitelnost, deprese, úzkost, sociální skupina, sociální podpora)		
						Follow-up pacienti (605): CHCI 0: 41% CHCI ≥ 1: 59%							Follow-up: prům. 6 lékových tříd
Beers et al. 2012 STOPP/START	Cahir C et al, Ann Pharmac other. 2014	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI 0: 537 CHCI ≥ 1: 365	8 (5,10)	27% pacientů navštívilo pohotovost 1x 11% pacientů navštívilo pohotovost 2x 6% pacientů navštívilo pohotovost 3x 10% pacientů navštívilo pohotovost ≥ 4x	STOPP: 42%	A&E návštěva ≥ 2 PIM IRR 1.32, 95% CI 1.14, 1.54 P<0.01	Pozitivní asociace pouze se STOPP PIM, s Beersovými kritérii nenalezena	Poissonův regresní model, multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, počet různých lékových tříd, sociální podpora, léková adherence, deprivace, GP pohlaví)		

CHCI: Charlsonův index komorbidit, GP: praktický lékař, NSAID: Nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék, PPI: Inhibitory protonové pumpy

Tabulka 6A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče (pokračování 4)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limity studie		
						Počet léků									
Beers et al. 2012 STOPP/START	Brown J et al, Value Health. 2014	174 275 N(M) = 79 987 (45,7) N(Ž) = 94 588 (54,3%)	populační vzorek	65-74: 73,6% 75-84: 19,9% ≥ 85: 6,5%	CHCI: 1.3 ± 1.7	celková preskripce během 12 měsíců: 12.1±36.5		17% navštívilo pohotovost	Beers 2003: 32,2% Beers 2012: 34,1% STOPP: 27,6%	návštěva pohotovosti Beers 2003 HR 2.1, 95% CI 1.97, 2.06 C-index: 0.626	Užívání PIM ze všech kritérií bylo spojeno se zvýšeným počtem návštěv pohotovosti	Coxův model relativního rizika multivariační analýza (věk, pohlaví, pojištění, kraj, komorbidity, dlouhodobá péče)	volně prodejné léky nebyly zahrnuty do analýzy		
						CHC 0-1:67,5% CHCI 2-3: 22,8% CHCI ≥ 4: 9,7%	unikátní lékové třídy: 4.4±5.3							"Top" 3 PIM: Beers 2003 anticholinergika+1.generace antihistaminik: 19,4% benzodiazepiny: 11,2% SSRIs: 10,5%	Beers 2012 HR 2.08, 95% CI 2.03, 2.13 C-index: 0.628
														"Top" 3 PIM: Beers 2012 SSRIs + SNRIs + antipsychotika + ostatní léky související s SIADH: 16,2% benzodiazepiny: 11,3% myorelaxancia: 6,6%	
Beers et al. 2003															

CHCI: Charlsonův index komorbidit, NSAID: Nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék, SIADH: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, SNRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

9.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na vyšší spotřebu zdravotní péče

V tabulce 6B je shrnuto celkem 6 studií, kde nebyla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a využitím zdravotní péče.

Základním explicitním nástrojem v těchto studiích byla Beersova kritéria. Verze z roku 2003 byla využita ve 3 studiích (Lin HY a kol. 2008; Budnitz DS a kol. 2007; Farfel JM a kol. 2010) (47, 59, 60). V dalších 2 studiích byla Beersova kritéria 2012 porovnána se STOPP/START kritérii (Wallace E a kol. 2016; Cahir C a kol. 2014) (94, 95) a v jediné studii došlo ke srovnání Beersových kritérií z roku 1997 a Drug utilization review (Fillenbaum GG a kol. 2004) (87).

Ve všech studiích kromě jediné bylo sledováno ≥ 300 seniorů. Nejmenší vzorek se sestával z 214 pacientů (Farfel JM a kol. 2010) (87), největší naopak z 5 741 seniorů (Lin HY a kol. 2008) (47). Ve většině studií převažovaly ve sledované populaci ženy.

Sledováni byli především senioři žijící v komunitě (50%), dále pacienti přijatí na pohotovost (33%) či ambulantní pacienti (17%).

Průměrný věk seniorů ve všech studiích přesáhl 70 let. Nejstarší populace byla zahrnuta ve studii od Budnitze DS a kol. 2007 (79 let) (59).

Údaje o nemocnosti byly zaznamenány pouze ve 3 studiích, přičemž ve dvou z těchto studií se senioři vyznačovali indexem komorbidit ≥ 1 (Lin HY a kol. 2008; Wallace E a kol. 2016) (47, 94).

Ve 3 studiích užívala většina seniorů ≥ 4 léky. Nejvyšší průměrný počet léků činil 8 (Cahir C a kol. 2014) (95).

Nejčastěji (83%) byly ve studiích zaznamenány návštěvy pohotovosti, dále také ambulantní návštěvy nebo přijetí do domova s pečovatelskou službou. Prevalence se pohybovala kolem 10-27%. Nejvyšší dosahovala 88,3% (Fillenbaum GG a kol. 2004) (87).

Potenciálně nevhodná léčiva užívalo ve studiích průměrně 23% sledované populace. Nejvyšší prevalence dosahovala 28% (Cahir C a kol. 2014) (95), nejnižší 8,6% (Budnitz DS a kol. 2007) (59). Benzodiazepiny a NSAID byly nejčastěji zmiňovanými PIMs ve studiích.

2 z 6 studií byly studiiemi prevalenčními, kde bylo zaznamenáno pouze procento návštěv pohotovosti v důsledku PIMs, avšak kauzálním vztahem mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a využíváním zdravotní péče se tyto studie nezabývaly (Budnitz DS a kol. 2007; Farfel JM a kol. 2010) (59, 60).

V ostatních studiích byla k vysvětlení asociace mezi PIMs a využíváním zdravotní péče nejčastěji využita metoda mnohonásobné logistická regrese, v jediné studii poté Coxův model proporcionálních rizik. Jednalo se vesměs o multivariační analýzy adjustované především pro věk, pohlaví, počet léků a komorbidity.

Tabulka 6B: Studie, které nenalezly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997 DUR	Fillenbaum GG et al, Am J Geriatr Pharmacother. 2004	3 165 N(M) = 1036 (35,3%) N(Ž) = 2129 (64,7%)	senioři v komunitě	< 75: 48% 75-84: 41% ≥ 85: 11%			prevalence ambulantních návštěv: 88,3% přijetí do domova důchodců: 10,2% ≥ 1 Katz ADL obtíž: 17,9% ≥ 1 IADL obtíž: 34,6% ≥ 1 ADL obtíž s pohyblivostí: 51,3% index zdraví = dobré: 23% index zdraví = uspokojivé: 37,7% index zdraví = špatné: 39,3% kognitivní porucha: 15%	Beers: 27,9% DUR: 23,1%	ambulantní návštěvy Beers: β koeficient: 0.48, 95% CI 0.01, 0.97, p > 0.05 DUR: β koeficient: 0.82, 95% CI 0.27, 1.37, p > 0.05		Coxův model relativního rizika multivariační analýza (pohlaví, rasa, věk, místo pobytu, vzdělání, rodinný stav, zdravotní stav, přístup ke zdravotní péči)	není známa doba užívání léků, užitá kritéria již nejsou aktuální
									přijetí do domova s peč. službou Beers: HR: 0.93, 95% CI 0.69, 1.08, p > 0.05 DUR: HR 1.06, 95% CI 0.76, 1.47, p > 0.05			
									Nalezena pozitivní asociace pouze mezi DUR PIM a ambul. návštěvami			
Beers et al. 2003	Lin HY et al, Drugs Aging. 2008	5741 N(M) = 2556 (44,5%) N(Ž) = 3185 (45,5%)	Ambul. Péče	74.7 ± 6.8 65-69: 27,5% 70-74: 25,8% 75-79: 22,4% 80-84: 14,9% 85-89: 6,9% ≥ 90: 2,5%	1 = 27,8% 2 = 46% 3 = 21,2% ≥ 4 = 5%	≥ 4 léků: 62,9% 1 = 13,1% 2 = 18,4% 3 = 20,6% 4 = 18,7% 5 = 13,5% ≥ 6: 15,7%	bez PIM: 425 návštěv pohotovosti PIM: 199 návštěv pohotovosti celková prevalence návštěv pohotovosti: 10,9%	23,7% (celk. soubor) "Top" 5 PIM: dipyridamol 25 mg, 75 mg = 36,1% doxazosin XL = 15,7% amiodaron = 10,9% %	návštěvy pohotovosti OR 1.13, 95% CI (0.80, 1.60), p = 0.481		Logistická regrese multivariační analýza (pohlaví, věk, počet chronických chorob, počet užívaných léků)	data o nežádoucích výsledcích získávaných z elektronických nemocničních záznamů
Beers et al. 2003	Budnitz DS et al, Ann Intern Med. 2007	4492 N(M) = 1717 (38,2%) N(Ž) = 2774 (61,8%)	Pohotovost	ADE PIM 79 ADE bez PIM 77		0 léků = 25% 1-4 léky = 37% ≥ 5 léků = 39%	177 504 návštěv pohotovosti v důsledku ADE	8,6% (celk. soubor)	3,6% (CI, 2,8 - 4,5%) návštěv pohotovosti bylo spojeno s užíváním vždy potenciálně nevhodných PIMs, 5,2% (CI, 3,4 - 7,1%) návštěv zahrnovalo PIM kategorizované jako potenciálně nevhodné za urč. Okolností	Beersovy léky způsobily jen malý počet návštěv pohotovosti a byly jen nepatrným rizikovým faktorem	autoři studie se zabývali jen ADE, které vyústily v návštěvu pohotovosti a v omezeném časovém rozmezí	

ADL: aktivity denního života, IADL: instrumentální aktivity denního života, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 6B: Studie, které nenalezly asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným využitím zdravotní péče (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Služby zdravotní péče		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 2003	Farfel JM et al, Einstein. 2010	214 N(M)= 115 (53,7%) N(Ž) = 99 (46,3%)	Pohotovost	70.8			Návštěva pohotovosti u 27 pacientů (12,5%) 34% těchto pacientů přijato na pohotovost v důsledku ADE způsobenými PIM	19,6% (celk. soubor) "Top" 3 PIM krátkodobě působící BZD dlouhodobě působící BZD amiodaron	návštěvy pohotovosti Nalezena asociace mezi užíváním BZD a návštěvami pohotovosti v důsledku ADE (BZD:41,4% návštěv vs bez BZD: 13,9% návštěv, p < 0.001)			
Beers et al. 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M) = 415 (46%) N(Ž) = 489 (54%)	senioři v komunitě	77	Základ - 904 pacientů: CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60%	Základ: prům. 6 lékových tříd	199 (25%) pacientů bylo ≥ 1 přijato na pohotovost	Beers: 1 PIM: 16% ≥ 2 PIM: 10%	A&E návštěva: Beers: OR 1.54, 95% CI 0.88, 2.71, P>0.05	asociace s ≥ 1 návštěvou pohotovosti a urgentním příjmem nenalezena	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, počet předepsaných lékových tříd, MRP, vzdělání, deprivace, zranitelnost, deprese, úzkost, sociální skupina, sociální podpora)	
					Follow-up pacienti (605): CHCI 0: 41% CHCI ≥ 1: 59%	Follow-up: prům. 6 lékových tříd						
Beers et al. 2012 STOPP/START	Cahir C et al, Ann Pharmacother. 2014	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI 0: 537 CHCI ≥ 1: 365	8 (5,10)	27% pacientů navštívilo pohotovost 1x 11% pacientů navštívilo pohotovost 2x 6% pacientů navštívilo pohotovost 3x 10% pacientů navštívilo pohotovost ≥ 4x	Beers: 28% "Top" 3 STOPP+Beers PIM: inhibitory protonových pump > 8 týdnů= 146 benzodiazepiny = 66 blokátory kalciových kanálů u pacientů s chronickou zácpou = 63	A&E návštěva ≥ 2 PIM IRR 1.08, 95% CI 0.85, 1.38, P>0.05		Logistická regrese, multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, počet různých lékových tříd, sociální podpora, léková adherence, deprivace, GP pohlaví)	

ADE: Nežádoucí léková událost, A&E: accident&emergency, BZD: Benzodiazepiny, CHCI: Charlsonův index komorbidit, GP: praktický lékař, PIM: Potenciálně nevhodný lék

10 UŽITÍ PIMs A FUNKČNÍ STAV/KOGNITIVNÍ FUNKCE SENIORŮ

Celkem bylo nalezeno 7 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv je spojeno se zhoršením funkčního/kognitivního stavu u geriatrických seniorů. Většina studií (71%) prokázala, že senioři užívající PIMs se vyznačují zhoršeným funkčním/kognitivním stavem v porovnání se seniory bez PIMs. Dopad PIMs na kognitivní stav seniorů byl pozorován v jediné studii.

10.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na funkční stav/kognitivní funkce seniorů

V tabulce 7A je shrnuto celkem 5 studií, u nichž byla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a zhoršením funkčního stavu nebo kognitivních funkcí seniorů.

K zhodnocení geriatrické preskripce byla ve dvou studiích využita Beersova kritéria 2003 (Koyama A a kol. 2014; Landi F a kol. 2007) (43, 44). V dalších 3 studiích byla mezi sebou kritéria porovnávána a to STOPP/START kritéria s Beersovými kritérii 2012 (Tosato M a kol. 2014; Cahir C a kol. 2014) (93, 95) a Beersova kritéria 2003 s Drug burden indexem (Gnjidic D a kol. 2012) (89).

Pouze v jediné studii bylo sledováno $\geq 1\ 000$ seniorů (Koyama A a kol. 2014) (43). Nejmenší vzorek činil 115 osob (Gnjidic D a kol. 2012) (89), největší 1 429 (Koyama A a kol. 2014) (43). Ve většině studií převažovaly ve sledované populaci ženy. Ve studii od Koyama A a kol. z roku 2014 byly sledovány pouze ženy (43).

Ve studiích byl dopad užívání PIMs hodnocen především u seniorů žijících v komunitě (60%), seniorských vesničkách (20%) a u hospitalizovaných seniorů (20%).

Ve většině studií se průměrný věk pohyboval nad 80 let. Pouze v jediné studii byl průměrný věk pod 80 let respektive 78 let (Cahir C a kol. 2014) (95). Nejstarší populace byla zahrnuta ve studii od Landiho F a kol. publikované v roce 2007 (průměr 85 let) (44).

Pacienti se z hlediska nemocnosti značně lišili. Nejvíce polymorbidní byli senioři sledování ve studii od Tosato M a kol. z roku 2014, kde pacienti měli průměrně 4 nemoci (93). V další studii se naopak většina sledované populace vyznačovala indexem komorbidit < 1 (Cahir C a kol. 2014) (95).

Ve 3 studiích seniori průměrně užívali ≥ 5 léků, nejvyšší počet léků byl zaznamenán ve studii od Tosato M a kol. 2014 (10 léků) (93).

Prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv se pohybovala od 25% do 50%. Ve 3 studiích užívalo PIMs více jak 40% sledované populace (Gnjidic D a kol. 2012; Tosato M a kol. 2014; Cahir C a kol. 2014) (89, 93, 95).

K analýzám dopadu užívání PIMs na riziko zhoršení funkčního stavu/kognitivních funkcí seniorů byla nejčastěji využita mnohonásobná logistická regrese. Jednalo se o multivariační analýzy. Výsledky byly adjustovány na proměnné jako je věk, komorbidity, pohlaví a míra fyzické aktivity.

Dopadem užívání PIMs na kognitivní funkce seniorů se zabývala jediná studie (Koyama A a kol. 2014) (43). V ostatních studiích byl sledován funkční stav seniorů, a to nejčastěji prostřednictvím hodnocení síly stisku nebo s pomocí krátké baterie testů pro hodnocení fyzické zdatnosti seniorů.

Tabulka 7A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zhoršením funkčního stavu nebo kognitivních funkcí u seniorů

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hodnocené indikátory	Metoda statistické analýzy
						Počet léků				
Beers et al. 2003	Koyama A et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014	1 429 pacientů = žen	senioři v komunitě	83.2± 3.3			bez PIM BMI: 27.3±4.3 prům. počet IADL zhoršení: 1.4±1.5 MMSE: 28.3±1.7 kuřáci: 37,8% chůze jako cvičení: 36,8%	27,6% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: difenhydramin: 21% oxybutynin: 13,7% meklozin: 10,1%	CVLT-II okamžitá paměť bez PIM: 23.69 ± 0.17 PIM: 22.97 ± 0.27, p=0.02	Lineární regrese multivariační analýza (věk, rasa, vzdělání, kouření, fyzická aktivita, Charlsonův index komorbidit)
									CVLT-II dlouhodobá paměť bez PIM: 5.25 ± 0.08 PIM: 4.29 ± 0.14, p=0.04	
									Category fluency bez PIM: 10.72 ± 0.11 PIM: 10.19 ± 0.19, p=0.01	
									Test verbální plynulosti bez PIM: 10.61 ± 0.13 PIM: 10.66 ± 0.21	
									Trails B bez PIM: 179.7 ± 4.5 PIM: 188.2 ± 7.5, p=0.33	
									Modifikovaný test kognitivních funkcí (3MS) bez PIM: 3.22 ± 0.04 PIM: 3.33 ± 0.06, p=0.13	
Test opakování číselných řad pozpátku bez PIM: 5.51 ± 0.06 PIM: 5.57 ± 0.10, p=0.10										
						PIM BMI: 27.2±4.5 prům. počet IADL zhoršení: 0.9±1.3 MMSE: 28.4±1.7 kuřáci: 32,6% chůze jako cvičení: 43,1%				

BMI: Body Mass Index, CVLT: Kalifornský test verbálního učení, IADL: instrumentální aktivity denního života, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí

Tabulka 7A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zhoršením funkčního stavu nebo kognitivních funkcí u seniorů (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hodnocené indikátory		Metoda statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků							
Beers et al. 2003	Landi F et al, Eur J Clin Pharmacol. 2007	364 N(M) = 117 (33%) N(Ž) = 237 (67%)	senioři v komunitě	85.8 ± 4.8	bez PIM 2.0±1.2	PIM: 2.8±1.9	bez PIM CPS: 1.2±1.8 fyzická aktivita: 62,7% BMI: 25.6±4.5 historie pádů: 12,7% porucha chování: 5.6%	25,8% (celk. soubor)	4-m rychlost chůze bez PIM: 0.50 ± 0.01 PIM: 0.47 ± 0.02, p=0.36		Po započtení proměnných asociace významná u SPPB, ADL a 4-m rychlosti chůze.	ANCOVA analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, úroveň fyzické aktivity, komorbidity, počet léků, kognitivní zhoršení, diabetes, plicní onemocnění)	Vzhledem k věkové skupině populace výsledky nemusí být aplikovatelné pro ostatní věkové skupiny.
									bez PIM: 7.04 ± 0.16 PIM: 6.16 ± 0.29 p=0.07				
					PIM 2.6±1.3	PIM: 3.5±2.1	PIM CPS: 0.8±1.4 fyzická aktivita: 44,1% BMI: 25.5±4.4 historie pádů: 16% porucha chování: 2,8%	"Top" 3 PIM: dlouhodobě působící BZD: 5,4% krátkodobě působící benzodiazepiny ve vysokých dávkách: 5,2% krátkodobě působící nifedipin: 3,5%	síla stisku ruky (kg) bez PIM: 31.45 ± 0.69 PIM: 30.65 ± 1.22 p=0.57	ADL skóre bez PIM: 1.20 ± 0.09 PIM: 1.40 ± 0.16 p=0.15	IADL skóre bez PIM: 2.90 ± 0.09 PIM: 2.92 ± 0.16 p=0.90		
Beers et al. 2003 Drug Burden Index	Gnjidic D et al, J Clin Pharmacol. 2012	115 N(M) = 31 (27%) N(Ž) = 84 (73%)	Seniorské vesničky	82.3 ± 6.0	FCI skóre: 4.3 ± 1.6	5.4 ± 3.0	DBI skóre: 0.24 ± 0.4 MMSE skóre: 27.6 ± 2.5 GDS skóre: 2.4 ± 2.0 ESS skóre: 4.1 ± 2.7 historie pádů: 26% SPPB skóre: 8.0 ± 2.7 síla stisku (kg): 18.0 ± 7.5	Beers 2003: 44% DBI: 44% Beers+DBI: 26%	SPPB skóre: DBI: (-) 1.28, 95% CI (-2.53, -0.04) Beers 0.10, 95% CI (-0.89, 1.09)		DBI spojeno s horším SPPB skórem (P=0.04), ale ne se silou stisku. Asociace s Beers kritérii nenalezena	Regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, vzdělání, komorbidity, kognitivní zhoršení, deprese, porucha spánku)	průřezová studie
								"Top" 3 PIM: Beers 2003 antihistaminika: 11 preskripční antidepresiva: 8 preskripční benzodiazepiny: 8 preskripční	síla stisku (kg): DBI 0.10, 95% CI (-2.54, 2.74) Beers (-) 0.03, 95% CI (-2.08, 2.03)				
								"Top" 3 PIM: DBI antidepresiva: 21 preskripční benzodiazepiny: 11 preskripční antihistaminika: 7 preskripční					

ADL: aktivity denního života, ANCOVA: Analysis of covariance, BMI: Body Mass index, BZD: Benzodiazepiny, CPS: Škála kognitivních schopností, DBI: Drug Burden Index, ESS: Epworthská škála spavosti, FCI: Functional comorbidity index, GDS: Geriatrická škála deprese, IADL: instrumentální aktivity denního života, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí, SPPB: Krátká baterie pro hodnocení fyzické zdatnosti seniorů

Tabulka 7A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zhoršením funkčního stavu nebo kognitivních funkcí u seniorů (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hodnocené indikátory	Metoda statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
Beers et al. 2012 STOPP/START	Tosato Met al, Age Ageing. 2014	871 N(M) = 408 (46,8%) N(Ž) = 463 (53,2%)	Hosp. pacienti	80.2±7.0	4.7±2.5	10.6±5.6	počet zhoršených ADL při příjmu: 1.4±1.8 MMSE skóre: 22.6±6.5 délka pobytu v nemocnici: 11.1±6.6 Beers 2012 bez PIM: pokles ADL: 4,4% ≥ 1 PIM: pokles ADL: 8,1% 1 PIM: pokles ADL: 6,7% ≥ 2 PIM: pokles ADL: 9,7% STOPP bez PIM: pokles ADL: 4,2% ≥ 1 PIM: pokles ADL: 8,9% 1 PIM: pokles ADL: 5,7% ≥ 2 PIM: pokles ADL: 14,7% bez PIM dle Beers či STOPP: pokles ADL: 7,7% PIM dle Beers + STOPP: pokles ADL: 10,2%	STOPP: 50,4% Beers 2012: 58,4%	6 aktivit denního života (ADL) STOPP: ≥ 1 PIM: OR 2.0, 95% CI (1.10-3.64) Beers 2012 ≥ 1PIM: OR 1.57, 95% CI (0.85-2.89) p < 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, počet chorob, počet léků, ADL skóre)	výsledky nelze vztáhnout na community-dwelling populaci
Beers et al. 2012 STOPP/START	Cahir C et al, Ann Pharmac other. 2014	931 N(M) = 427 (45,9%) N(Ž) = 504 (54,1%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI 0: 537 CHCI ≥ 1: 365	8 (5,10)	Beers 2012 0 PIM: 25% klasifikováno jako zranitelní ≥ 2 PIM: 48% klasifikováno jako zranitelní STOPP 0 PIM: 22% klasifikováno jako zranitelní ≥ 2 PIM: 53% klasifikováno jako zranitelní	Beers 2012: 28% STOPP: 42%	křehkost Beers 2012 OR 1.80, 95% CI 1.08-3.01 STOPP OR 1.86, 95% CI 1.13-3.04 p < 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, počet různých lékových tříd, sociální podpora, léková adherence, deprivace, GP pohlaví)	

ADL: aktivity denního života, CHCI: Charlsonův index komorbidit, GP: praktický lékař, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí

10.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na zhošení funkčního stavu seniorů

V tabulce 7B jsou uvedeny 2 studie, u kterých užívání potenciálně nevhodných léčiv nebylo spojeno se zhoršením funkčního stavu seniorů.

Z explicitních kritérií byla využita Beersova kritéria 2003 (Corsonello A a kol. 2009) (51) a německá explicitní kritéria tzv. PRISCUS list (Fromm MF a kol. 2013) (75).

Studie se značně lišily počtem sledované populace. Nejmenší vzorek byl zaznamenán ve studii od Corsonello A a kol. 2009 (506 seniorů) (51), největší naopak ve studii, jejímž autorem byl Fromm MF a kol. z roku 2013 (45 809) (75). V obou studiích převažovaly ve sledované populaci ženy.

Hodnocenou populaci tvořili senioři v ambulantní péči či propuštění z nemocnice. Průměrný věk se pohyboval kolem 80 let.

Senioři se také vyznačovali značnou morbiditou (≥ 3 nemoci). Průměrná polymorbidita byla vysoká zejména ve studii od Fromma MF a kol., publikované v roce 2013, kde bylo u seniorů diagnostikováno průměrně 10 nemocí (75). Pacienti sledovaní ve studiích užívali vysoký počet léků. Častá polyfarmakoterapie (užití ≥ 5 léků) byla zaznamenána v obou studiích, přičemž ve studii od Corsonello A a kol. z roku 2009 užívali pacienti průměrně ≥ 10 léků (51).

Prevalence užívání PIMs se pohybovala kolem 20%. Ve studii od Fromma MF a kol. byla prevalence nejvyšší, potenciálně nevhodná léčiva zde užívalo 25,9% sledované populace (75).

Funkční stav seniorů byl hodnocen prostřednictvím horšení škály ADL, tj. aktivit denního života. Ve studii od Corsonello A a kol. z roku 2009 užívání PIMs nebylo spojeno s poklesem funkčního stavu, i když data naznačují, že by tam určitá spojitost se ztrátou ≥ 3 bodů na hierarchické škále aktivit denního života být mohla (51). V další studii byla kromě posouzení ADL prostřednictvím Barthel indexu hodnocena také schopnost chůze (75).

K zhodnocení dopadu užívání potenciálně nevhodných léčiv na funkční stav seniorů byla ve studiích využita mnohonásobná logistická regrese. Mezi proměnné užívané k adjustaci výsledků nejčastěji patřily věk, pohlaví a počet užívaných léků.

Tabulka 7B: Studie, které neprokázaly souvislost asociace mezi užíváním PIMs a zhoršením funkčního stavu seniorů

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Hodnocené indikátory	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
Beers 2003	Corsonello A et al, J Am Geriatr Soc. 2009	506 N(M) = 231 (45,7%) N(Ž) = 275 (54,3%)	Ambul. Péče	80.1 ± 6.0	bez PIM 3.5 ± 1.9	bez PIM 10.4 ± 5.2	bez PIM BMI < 20 kg/m ² : 9,3% kuřáci: 5,4% GDS < 5: 39.1% MMSE < 24: 51% pády v předchozím roce: 26,6% ztráta ≥ 1 ADL: 8,5% ztráta ≥ 3 ADL: 4,8%	20,6% (celk. soubor)	ztráta ≥ 1 ADL: Dlouhodobí uživatelé OR 1.06, 95% CI (0.45-2.51), p= 0.89 Noví uživatelé OR 1.43, 95% CI (0.52-3.94), p= 0.49	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, počet ztrát ADL při příjmu, počet léků vyjma PIM, jednotlivé choroby, GDS < 5, komorbidity)	
					Dlouhodobí uživatelé ≥ 1 PIM 4.3 ± 2.0 Noví uživatelé ≥ 1 PIM 3.5 ± 1.6	Dlouhodobí uživatelé PIM: 10.6 ± 5.5 Noví uživatelé PIM: 12.0 ± 7.5	Dlouhodobí vs noví uživatelé PIM: BMI < 20 kg/m ² : 4,8% vs. 8,2% kuřáci: 3,8% vs. 8,2% GDS < 5: 33.7% vs. 53,1% MMSE < 24: 47,1% vs. 55,1% pády v předchozím roce: 34,6% vs. 32,7% ztráta ≥ 1 ADL: 9,6% vs. 16,3% ztráta ≥ 3 ADL: 7,7% vs. 12,2%				
PRISCUS	Fromm MF et al, Eur J Clin Pharmacol. 2013	45 809 N(M) = 14 104 (30,8%) N(Ž) = 31 705 (69,2%)	Propuštěni z nemocnice	median 82 70-74: 12% 75-79: 20,2% 80-84: 31,3% 85-89: 27,6% 90-94: 7,2% ≥ 95: 1,7%	bez PIM 10 (7-13)	bez PIM 8 (6-10)	bez PIM Barthel skóre při příjmu: 45 (30-60) Barthel skóre při propuštění: 75 (55-85) schopnost chodit nezávisle: 53,7% schopnost chodit s asistencí: 28,1% neschopnost chodit: 18,2% MMSE: 25 (20-27) GDS: 4 (3-6)	25,9% celk. soubor)	Barthel index OR 0.95, 95% CI 0.77-1.18 P < 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, počet léků)	
					PIM 10 (8-13)	PIM 9 (7-11)	PIM Barthel skóre při příjmu: 45 (30-55) Barthel skóre při propuštění: 75 (50-85) schopnost chodit nezávisle: 51,2% schopnost chodit s asistencí: 29,6% neschopnost chodit: 19,2% MMSE: 25 (21-28) GDS: 5 (3-7)				

ADL: aktivity denního života (> 1 ADL= více jak 1 bod na škále ADL) , BMI: Body Mass index, GDS: Geriatrická škála deprese, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí

11 UŽITÍ PIMs A RIZIKO NEŽÁDOUCÍCH POLÉKOVÝCH REAKCÍ (ADEs, ADRs)

Celkem bylo nalezeno 27 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích polékových reakcí u geriatrických pacientů. Většina studií (59%) prokázala, že užívání PIMs zvyšuje riziko výskytu nežádoucích polékových reakcí (ADEs, ADRs).

11.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na vyšší výskyt nežádoucích polékových reakcí

V tabulce 8A jsou uvedeny studie, u nichž byla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a nežádoucími polékovými reakcemi (ADRs, ADEs). Tomuto popisu odpovídá celkem 16 studií.

K posouzení vhodnosti geriatrické preskripce byla ve studiích využita rozdílná explicitní kritéria. U 2 studií (Chrischilles EA a kol. 2009; Chang CM a kol. 2005) (31, 32) byla využita Beersova kritéria z roku 1997, jejich modifikovaná verze z roku 2003 poté u 4 studií (41, 42, 49, 50) a Beersova kritéria 2012 u jediné studie (Slaney H a kol. 2015) (66).

STOPP/START kritéria byla základním nástrojem pro zhodnocení lékové preskripce u geriatrických seniorů ve 3 studiích (Hedna K a kol. 2015, O'Connor MN a kol. 2012; Cahir C a kol. 2014) (68, 69, 70). Německá explicitní kritéria (tzv. PRISCUS list) byla využita v jediné studii (Dormann H a kol. 2013) (77). V další studii bylo užití potenciálně nevhodných léčiv hodnoceno s pomocí kombinace kritérií, a to Beersových kritérií z let 1997, 2003 a Laroche kritérií (Berdot S a kol. 2009) (85).

Ve zbylých 4 případech byla explicitní kritéria porovnávána. Porovnávala se STOPP/START kritéria s Beersovými kritérii z roku 2003 (Hamilton H a kol. 2011) (91) či 2012 (Tosato M a kol. 2014; Wallace E a kol. 2016) (93, 94). Ve studii od Browna J a kol. z roku 2014 byla srovnána Beersova kritéria z roku 2003, 2012 a STOPP/START kritéria (96).

Malý vzorek populace (<300 pacientů) byl sledován pouze ve dvou studiích (Passarelli MC a kol. 2005; Slaney H a kol. 2015) (42, 66). Největší studie sledovala 74 275 seniorů (Brown J a kol. 2014) (96), nejmenší naopak 52 starších pacientů (Slaney H a kol. 2015) (66).

Ve většině studií kromě 2 převažovaly v hodnocené populaci ženy (Chang CM a kol. 2005; Slaney H a kol. 2015) (32, 66).

Ve studiích byli sledováni především senioři žijící v komunitě a hospitalizovaní senioři. Dále také pacienti v ambulantní péči (Chang CM a kol. 2005; Slaney H a kol. 2015) (32, 66) nebo využívající pohotovostní službu (Dormann H a kol. 2013) (77). Ve 2 studiích byl sledován reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované péče (Chrischilles EA a kol. 2009; Brown J a kol. 2014) (31, 96).

Ve studiích byli zahrnuti převážně senioři nad 70 let. Nejvyšší průměrný věk činil 82.7 let (Slaney H a kol. 2015) (66), nejnižší naopak 73.6 let (Passarelli MC a kol. 2005) (42). V ostatních studiích, kde byli pacienti rozřazeni do jedné ze 3 věkových skupin (65-74, 75-84, ≥ 85), byla většina populace starší 75 let (31, 68, 91).

Z hlediska nemocnosti byli pacienti značně heterogenní. Zatímco v jedné studii (O'Connor MN a kol. 2012) (69) byli sledováni senioři s vysokým počtem komorbidit (≥ 4 : 85%), v další převažovali pacienti se skorém 0 Charlsonova indexu komorbidit (Beer C a kol. 2011) (41). Nižší nemocností (více jak 50% pacientů $\text{CHCI} < 2$) se vyznačovali pacienti celkem v 5 studiích (41, 50, 70, 91, 96).

Ve většině studií (56%) senioři užívali průměrně ≥ 5 léků. Nejvyšší průměrný počet léků činil 13.6 ± 7.5 (Passarelli MC a kol. 2005) (42).

Pacienti se také značně lišili prevalencí ADRs/ADEs. Ve čtyřech studiích byl výskyt nežádoucích polékových reakcí zaznamenán u více jak 60% sledované populace (42, 69, 70, 94). U ostatních studií se prevalence pohybovala kolem 20%. Nejnižší výskyt ($\leq 6\%$) byl zaznamenán ve 2 studiích (Fiss T a kol. 2011; Tosato M a kol. 2014) (49, 93).

Ve většině (56%) nalezených studií užívalo potenciálně nevhodná léčiva kolem 40% sledované populace. V jedné studii prevalence dosahovala dokonce 92% (Slaney H a kol. 2015) (66). V žádné studii neužívalo potenciálně nevhodná léčiva méně jak 12% sledované populace, nejnižší prevalence byla zaznamenána ve studii Chang CM a kol. z roku 2005, kde PIMs užívalo 11,6% sledovaných seniorů (32). Nejčastěji užívanými potenciálně nevhodnými léky byly v různých studiích zejména nifedipin, amitriptylin, benzodiazepiny a promethazin.

K analýzám dopadu užití potenciálně nevhodných léčiv na častost výskytu nežádoucích polékových reakcí byla využita především mnohonásobná logistická regrese (69%) a Coxův model proporcionálních rizik (13%). Jednalo se převážně o multivariační analýzy a mezi proměnné užívané k adjustaci výsledků nejčastěji patřily věk, pohlaví, komorbidita a počet léků. Nejsilnější asociace ($\text{RR} = 15.7$, 95% CI 4.0-58.8, $p = 0.001$) byla zaznamenána ve studii od Chang CM a kol. z roku 2005 (32). Ve studiích, kde byla mezi

sebou porovnávána jednotlivá kritéria a to zejména STOPP/START a Beersova kritéria, byla STOPP/START kritéria významným rizikovým faktorem výskytu ADEs/ADRs (91, 93, 94). Ve studii od Browna J a kol. z roku 2014 všechna kritéria zvyšovala výskyt nežádoucích polékových reakcí (96). Naopak ve 2 studiích bylo zaznamenáno, že pouze preskripce PIMs ze STOPP/START kritérií je spojena se zvýšeným rizikem ADRs/ADEs kdežto u Beersových kritérií pozitivní asociace nalezena nebyla (Hamilton H a kol. 2011; Wallace E a kol. 2016) (91, 94).

Mezi nejčastěji uváděné limity studií patřily především malý vzorek sledované populace, krátká doba sledování a využití Beersových kritérií, která nedokáží zhodnotit všechna rizika vedoucí potenciálně k polékovým reakcím (jiné preskripční problémy než PIMs, nonadherenci, atd.).

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997	Chrischilles EA et al, J Am Geriatr Soc. 2009 Jun	626 N(M) = 235 (37,5%) N(Ž) = 391 (62,5%)	populační vzorek	68-74: 25,9% 75-84: 40,1% ≥ 85: 34%	jakákoliv komorbidita: 65,2%	0 léků: 4,6% 1-4 léky: 25,6% 5-7 léků: 23% 8-11 léků: 23,6% 12-34 léků: 23,2%	prevalence ADR u PIM: 30,1% prevalence ADR bez PIM: 13,5% omezení mobility 0-1: 21,7% omezení mobility 2-3: 29,2% omezení mobility 4: 21,7% omezení mobility 5: 27,3%	51,4% (celk. soubor)	OR= 2.14 95% CI 1.26 - 3.65 p < 0.05		Logistická regrese multivariační analýza (věk, počet léků, počet omezení mobility)	Hlášené ADE nepodrobeny posouzení klinickými farmaceuty ohledně možné lékové příčiny
"Top" 3PIM: propoxyfen 13,9% amitriptylin 4,6% oxybutynin 3,7%												
Beers et al. 1997	Chang CM et al, Pharmacot herapy. 2005 Jun	550 N(M) = 277 (50,4%) N(Ž) = 273 (49,6%)	Ambul. Péče	73.2± 6.6	s ADR 2.3±1.1 bez ADR 2.3±1.3	s ADR 3.3±1.5 bez ADR 2.8±1.5	s ADR (23%) non-compliance: N=23 (18,3%) bez ADR (77%) non-compliance: N=43 (10,1%)	11,6 % (celk. soubor) s ADR: 24,6% bez ADR: 7,8%	RR 15.7, 95% CI (4.0-58.8) P = 0.001		Logistická regrese multivariační analýza (Počet léků, non-compliance, historie ADR)	Výsledky nelze extrapolovat -studie v centru terciární péče + zpožděné ADR nezahrnuty
Beers et al. 2003	Passarelli MC et al, Drugs Aging. 2005	186 N(M) = 78 (42%) N(Ž) = 108 (58%)	Hosp. pacienti	73.6± 9.1 s ADR (115) 60-69: 38% 70-79: 38% ≥ 80: 24% bez ADR (71) 60-69: 38% 70-79: 37% ≥ 80: 25%	s ADR 3.2±1.2 bez ADR 2.6±1.2	s ADR 13.6±7.5 bez ADR 9.9±4.5	s ADR (61,8%) změna v MMSE: 77% Závislost Katz index: 38% pády: 36% bez ADR (38,2%) změna v MMSE: 82% Závislost Katz index: 31% pády: 32%	s ADR 76% bez ADR: 54%	OR 2.32, 95% CI 1.17, 4.59 p = 0.002	Užívání PIM rizikový faktor pro výskyt ADR	Logistická regrese multivariační analýza (počet léků, počet chorob, počet dní hospitalizace)	Při interpretaci výsledků by měla být brána do úvahy skutečnost, že studie probíhala na interním oddělení
"Top" 3 PIM: diazepam: 48 pacientů amiodaron: 32 pacientů nifedipin: 24 pacientů												
Beers et al. 2003	Schuler J et al, Wien Klin Wochenschr. 2008	543 N(M) = 216 (39,8%) N(Ž) = 327 (60,2%)	Akutní péče	82.6± 5.0	1 diagnóza: 334 pacientů 2 diagnózy: 179 pacientů ≥ 3 diagnózy: 30 pacientů	> 6 léků: 58,4% 7.5± 3.8	prevalence ADE: 17,8% zhoršené kognitivní schopnosti: 16,1% potřeba pomoci s jídlem: 17% potřeba ošetrovatelské péče: 43,8% 56,7% ADE příčinou hospitalizace	30,1% (celk. soubor)	rho 0.09 P = 0.035		Spearmanův koeficient korelace	monocentrický charakter, časově omezená doba studie

ADE: Nežádoucí léková událost, ADR: Nežádoucí účinek léku, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 2003	Beer C et al, BJCP. 2011	4260 pacientů = mužů	senioři v komunitě	77± 3.6	bez PIM CHCI 0: 75,5% CHCI 1-2: 20,9% CHCI 3-4: 2,5% CHCI 5+: 1,1% s PIM CHCI 0: 49% CHCI 1-2: 31,9% CHCI 3-4: 12,7% CHCI 5+: 6,4%	≥ 5 léků: 35,8%	bez PIM: SF-36 PCS: 46,5%	48,7% (celk. soubor)	OR 1.66, 95% CI, 1.42, 1.94 p < 0.001		Logistická regrese multivariační analýza (věk, Charlsonův index komorbidit, SF-36 skóre, BMI, kouření, úroveň vzdělání, hypertenze)	není info o změnách v užívání léků
						bez PIM 2	PIM: SF-36 PCS: 39,1%					
						PIM 3	prevalence pádů v předěšlém roce: 18,2%					
Beers et al. 2003	Fiss T et al, Age&Ageing. 2011	744 N(M) = 200 (26,9%) N(Ž) = 544 (73,1%)	senioři v komunitě	80.5		8.2±4	Self-hlášený výskyt ADR: 5,2% pády v předěšlých 12 měsících: 56,3% zapomnětlivost v užívání léků: 7,3% přestávky v užívání léků: 5,5% počet pacientů užívajících dispenzní box: 70,8%	18% (celk. soubor)	ADR φ = 0.0185, P = 0.6190	Asociace s ADR nenalezena, s pády nalezena slabá asociace	Pearsonův korelační koeficient	data získávána prostřednictvím osobních pohovorů
								"Top" 3 PIM: benzodiazepiny 27,8% amitriptylin + doxepin 17,9% promethazin+difenhydramin + doxylamin 10,4%				
Beers et al. 2012	Slaney H et al, Can J Hosp Pharm. 2015	52 N(M) = 30 (58%) N(Ž) = 22 (42%)	Ambul. Péče	82.69± 8.03		2.6± 1.72 PIM léků	kognitivní porucha či demence: 67% historie pádů: 31 (60%)	92% (celk. soubor)	(est. = 3.41, SE 0.29, p < 0.001)	pravidelné užívání PIM - 27% vzrůst rizika CNS nežádoucích událostí vzhledem k jiným typům ADE	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví)	cílem studie nebylo objasnit příčiny ADE
								"Top" 3 PIM: dimenhydrinát olanzapin lorazepam				

ADR: Nežádoucí účinek léku, ADE: Nežádoucí léková událost, BMI: Body Mass index, CHCI: Charlsonův index komorbidit, NSAID: nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék. SF-36 PCS: The Short Form-36 Physical Component Summary

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
STOPP/START	O'Connor MN et al, Age Ageing. 2012	513 N(M) = 226 (44%) N(Ž) = 287 (56%)	Hosp. pacienti	s ADR 65-74: 38% 75-84: 38% ≥ 85: 24%	s ADR ≥ 4 komorbidit: 85%	1-5 léků: 33% 6-10 léků: 46% ≥ 11 léků: 21%	s ADR (26%) asistence při ≥ 1 ADL: 44, 32,6% demenze: 22 (16,3%)	s ADR 60%	OR 2.40, 95% CI: 1.26-4.50, P = 0.008	Logistická regrese multivariační analýza (věk, asistence při ≥ 1 ADL, choroby, počet léků)	
				bez ADR 65-74: 38% 75-84: 37% ≥ 85: 25%	bez ADR ≥ 4 komorbidit: 79,6%		bez ADR (74%) asistence při ≥ 1 ADL: 72 (19%) demenze: 65 (17%)	bez ADR 73,7%			
STOPP/START	Hedna K et al, Eur J Clin Pharmacol . 2015	813 N(M) = 355 (43,7%) N(Ž) = 458 (56,3%)	Primární či spec. péče	median 75 65-74: 49,3% 75-84: 35,6% ≥ 85: 15,1%		0 léků: 11,1% 1 lék: 8,9% 2-5 léků: 42,8% 6-9 léků: 25,2% ≥ 10 léků: 12%	245 ADR identifikováno 29,8% ADR spojeno s PIM PIM považovány za příčinu 60% ADR ovlivňujících vaskulární systém, 50% ADR ovlivňujících nervový systém, 62,5% ADR vyúsťujících v pády) primární péče: 66,7% specializovaná péče: 33,3% hospitalizace: 7,3% demenze: 3,4%	46% (celk. soubor)	OR 2.47, 95% CI 1.65-3.69 p < 0.001	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, počet předeps. léků, úroveň využívání zdravotní péče, MDD)	studie probíhala v řadě odlišných zdravotnických zařízeních s odlišnou kvalitou a kvantitou lékařských záznamů
STOPP/START	Cahir C et al, Br J Clin Pharmacol . 2014	931 N(M) = 427 (46%) N(Ž) = 504 (54%)	senioři v komunitě	78±5.4	CHCI ≥ 1: 347	prům. 6 léků	78% pacientů mělo ≥ 1 ADE 1 ADE: 20% 2 ADE: 18% 3 ADE: 14% ≥ 4 ADE: 27% non-compliance: 34%	42% (celk. soubor)	1 PIM: OR 1.26, 95% CI (0.77,2.05) p < 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekon. stav, komorbidity, počet lékových skupin, adherence, deprivace, soukromé zdravotní pojištění)	identifikace ADE založena na self-hlášení pacienty
							"Top" 3 PIM: inhibitory protonových pump = 146 blokátory kalciových kanálů = 63 dlouhodobé užívání NSAID = 62	≥ 2 PIM: OR 2.21, 95% CI (1.02, 4.83) p < 0.05			

ADE: Nežádoucí léková událost, ADL: aktivity denního života, ADR: Nežádoucí účinek léku, BZD: benzodiazepiny, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs (pokračování 3)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)	Metodika statistické analýzy	Limits studie
						Počet léků					
PRISCUS	Dormann H et al, Dtsch Arztebl Int. 2013	351 N(M) = 154 (43,9%) N(Ž) = 197 (56,1%)	Pohotovost	78±7		≥ 1 lék: 702 (93,4%)	132 ADR identifikováno 117 lékových chyb identifikováno 51 lékových chyb spojeno s klinickou příhodou 285 non-PRISCUS léků (15,7%, 95% CI 14.1-17.4) bylo spojeno s ADR či lékovými chybami vedoucími ke klinické příhodě vs. 17 PRISCUS léků (27%, 95% CI 17.5-39.1)	16,6% (celk. soubor)	OR 1.99, 95% CI 1.23-3.52 p=0.018	Chi-kvadrát test	monocentrický charakter studie, krátká doba sledování
Beers et al. 2003 Laroche	Berdot S et al, BMC Geriatr. 2009	6 343 N(M) = 2 601 (41%) N(Ž) = 3 742 (59%)	senioři v komunitě	73.7±5.3 < 75: 60% 75-79: 26,3% ≥ 80: 13,7%		≥ 5 léků: 34,2%	snížená pohyblivost: 41,8% MMSE ≥ 28: 57,2% depresivní symptomy: 11,8% BMI < 25: 47,1% příležitostní uživatelé PIM: ≤ 1 pád: 16% ≥ 2 pády: 20% pravidelní uživatelé PIM: ≤ 1 pád: 28% ≥ 2 pády: 34%	31,6% (celk. soubor)	příležitostní uživatelé PIM: OR 1.23, 95% CI (1.04-1.45) p = 0.016 pravidelní uživatelé PIM: OR 1.08, 95% CI (0.94-1.25) p = 0.29	Coxův model proporcionálních rizik multivariační analýza (věk, pohlaví, BMI, počet užívaných léků, snížená pohyblivost, depresivní symptomy, denní ospalost, kognitivní funkce, centrum studie)	info o dávkování a indikacích k předepisování nebyly dostupné + self-report o současném užívání léků
Beers et al. 2003 STOPP/START	Hamilton H et al, Arch Intern Med. 2011	600 N(M) = 241 (40,2%) N(Ž) = 359 (59,8%)	Hosp. pacienti	median 77 65-74: 34,5% 75-84: 45,3% ≥ 85: 20,2%	CHCI ≥ 2: 48%	≤ 5 léků: 34% 6-10 léků: 46% > 10 léků: 20%	s ADR (26,3%) nezávislost v ADL: 54,5% potřeba pomoci při ≥ 1 ADL: 45,6% ≥ 1 pád před 3 měsíci: 79,1% bez ADR (73,7%) nezávislost v ADL: 73,5% potřeba pomoci při ≥ 1 ADL: 26,5% ≥ 1 pád před 3 měsíci: 57,9%	STOPP: 56,2% "Top" 3 PIM: STOPP PPI plná dávka > 8 týdnů aspirin bez koronární, cerebrální příhody BZD u pacientů s historií pádů	STOPP OR 1.847, 95% CI (1.506-2.264) p < 0.001 Preskripce STOPP PIM zvyšuje riziko ADE, tAto asociace s Beers PIM nenalezena	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, chronická kognitivní porucha, počet léků, základní ADL funkce)	volně prodejné léky nebyly zahrnuty do analýzy

ADL: aktivity denního života, ADE: Nežádoucí léková událost, ADR: Nežádoucí účinek léku, BMI: Body Mass index, CHCI: Charlsonův index komorbidit, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí, PIM: Potenciálně nevhodný lék, PPI: inhibitory protonové pumpy

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs (pokračování 4)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)		Metodika statistické analýzy	Limits studie
						Počet léků						
Beers et al. 2012 STOPP/START	Tosato M et al, Age Ageing. 2014	871 N(M) = 408 (46,8%) N(Ž) = 463 (53,2%)	Hosp. pacienti	80.2±7.0	4.7±2.5	10.6±5.6	ADR bez PIM dle Beers: 2,8% ADR u PIM dle Beers: 5,3% počet zhoršených ADL při příjmu: 1.4±1.8 MMSE skóre: 22.6±6.5 délka pobytu v nemocnici: 11.1±6.6 37 ADR identifikováno	STOPP: 50,4% Beers: 58,4%	STOPP ≥ 1 PIM:OR 2.36, 95% CI 1.10-5.06 Beers 2003 ≥ 1 PIM:OR 1.80, 95% CI 0.84-3.87 p < 0.05	Užívání PIM spojeno se zvýšeným rizikem ADR, STOPP kritéria jsou lepším prediktorem těchto výsledků	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, počet chorob, počet léků, ADL skóre)	výsledky jde špatně extrapolovat - hospitalizovaní pacienti
Beers et al. 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M) = 415 (46%) N(Ž) = 489 (54%)	senioři v komunitě	77	Základ (904): CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60%	základ: prům. 6 lékových tříd	≥ 1 ADE: 71% pacientů 1 ADE: 16% 2 ADE: 16% 3 ADE: 11% 4 ADE: 9% 5 ADE: 6% ≥ 6 ADE: 17%	STOPP: 1 PIM: 24% ≥ 2 PIM: 16%	STOPP 1 PIM: IRR 0.85, 95% CI (0.70-1.03) ≥ 2 PIM: IRR 1.29, 95% CI (1.03-1.60) p = 0.03	Užívání ≥ 2 STOPP PIM spojeno se zvýšeným rizikem ADE	Regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, deprivace, vzdělání, sociální třída, počet léků, komorbidity, léková adherence)	

ADL: aktivity denního života, ADR: Nežádoucí účinek léku, CHCI: Charlsonův index komorbidit, MMSE: Krátký test kognitivních funkcí, NSAID: nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodný lék, PPI: inhibitory protonové pumpy

Tabulka 8A: Studie, které potvrdily asociaci mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADEs/ADRs (pokračování 5)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. Dopady (ADE,ADR)	Metodika statistické analýzy	Limits studie
						CHCI: 1.3 ± 1.7	celková preskripce během 12 měsíců: 12.1±36.5					
Beers et al. 2012 STOPP/START Beers et al. 2003	Brown J et al, Value Health. 2014	174 275 N(M) = 79 987 (45,7%) N(Ž) = 94 588 (54,3%)	populační vzorek	65-74: 73,6% 75-84: 19,9% ≥ 85: 6,5%	CHC 0-1: 67,5% CHCI 2-3: 22,8% CHCI ≥ 4: 9,7%	unikátní lékové třídy: 4.4±5.3	Dlouhodobá péče: 3 682 (2,1%) ADE: 1 911 pacientů	Beers 2003: 32,2% Beers 2012: 34,1% STOPP: 27,6%	Beers 2003 HR 2.49, 95% CI 2.25, 2.74 C-index: 0.667	Coxův model relativního rizika multivariační analýza (věk, pohlaví, pojištění, kraj, komorbidity, dlouhodobá péče)	volně prodejné léky nebyly zahrnuty do analýzy	
								"Top" 3 PIM: Beers 2003 anticholinergika+1.generace antihistaminik: 19,4% benzodiazepiny: 11,2% SSRIs: 10,5%				
								Beers 2012 HR 2.60, 95%CI 2.35,2.88 C-index: 0.666				
								STOPP HR 2.64, 95% CI 2.39, 2.91 C-index: 0.713				

ADE: nežádoucí léková událost, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék, SIADH: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, SNRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRIs: Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

11.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na vyšší výskyt nežádoucích polékových reakcí

V tabulce 8B je uvedeno celkem 11 studií, které neprokázaly, že by pacienti užívající potenciálně nevhodná léčiva byli vystaveni zvýšenému riziku nežádoucích polékových reakcí ve srovnání s pacienty bez PIMs (ADRs/ADEs).

K zhodnocení geriatrické preskripce byla v těchto studiích využita Beersova kritéria 1997 (Laroche ML a kol. 2007) (30), jejich upravená verze z roku 2003 (36, 53, 54, 90, 58), STOPP/START kritéria (Verdoorn S a kol. 2015) (74) či francouzská Laroche kritéria (Montastruc F a kol. 2014) (79).

Ve 4 studiích byla poté kritéria mezi sebou porovnávána. V 1 studii se jednalo o Beersova kritéria z roku 2003 a STOPP/START kritéria (Hamilton H a kol. 2011) (91), v další byla porovnávána STOPP/START a Beersova kritéria 2012 (Wallace E a kol. 2016) (94). Kombinace Beersových kritérií 2003 a 2012 byla využita v jediné studii (Pasina L a kol. 2014) (83).

9 studií sledovalo více než 300 seniorů. Největší počet byl sledován ve studii od Ondera G a kol. z roku 2005 (5 152 pacientů) (36). Nejmenší vzorek naopak činil 129 seniorů (Varallo FR a kol. 2011) (53). Ve velké části studií (67%) převažovaly ve sledované populaci ženy.

Studie sledovaly dopad užívání PIMs především u hospitalizovaných seniorů (64%) a seniorů žijících v komunitě (27%). Poslední studie poté sledovala reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče (Montastruc F a kol. 2014) (79).

Ve většině studií přesahoval průměrný věk sledované populace 70 let. Mladší senioři (< 70 let) byli sledováni pouze v jediné studii, kde více jak 50% respektive 59,8% pacientů spadalo do věkové kategorie 60-69 let (Harugeri A a kol. 2010) (54).

Ve velké části studií byly zaznamenány u sledovaných seniorů alespoň 3 komorbidity (30, 58, 79, 83). Zejména ve studii od Montastruc F a kol. 2014 byli sledováni polymorbidní pacienti (CHCI 5.7 ± 2.0) (79).

Ve většině studií (75%) užívali senioři ≥ 5 léků. Menší počet byl zaznamenán pouze ve 2 studiích (Harugeri A a kol. 2010; Sakuma M a kol. 2011) (54, 58). V jediné studii poté tento údaj nebyl k dispozici (Varallo FR a kol. 2011) (53).

Sledovaná populace ve studiích se značně lišila prevalencí ADRs/ADEs. Ve 2 studiích byl výskyt nežádoucích polékových reakcí zaznamenán u $\leq 10\%$ seniorů (Onder G a kol. 2005; Pasina L a kol. 2014) (36, 83). V ostatních studiích se prevalence pohybovala od 14% do 71%. V 1 studii byli poté sledováni pouze pacienti s ADRs tj. prevalence činila 100% (Montastruc F a kol. 2014) (79).

Potenciálně nevhodná léčiva užívalo od 7,3 do 70,6% sledované populace (79, 30). Průměrně se prevalence užití PIMs pohybovala kolem 33%.

4 studie byly studiiemi prevalenčními, které pouze popisovaly výskyt nežádoucích polékových reakcí u pacientů s PIMs a bez PIMs a nezabývaly se vztahem souslednosti dějů, tedy zda užívání PIMs skutečně v budoucnosti zvyšuje riziko nežádoucích zdravotních dopadů (54, 58, 74, 79).

V ostatních studiích byla k analýzám dopadů potenciálně nevhodných léčiv na častější výskyt polékových reakcí (58%) využita mnohonásobná logistická regrese a Pearsonův chí-kvadrát test (17%). Výsledky byly nejčastěji adjustovány na proměnné jako věk, pohlaví, komorbidita a počet léků.

Tabulka 8B: Studie, ve kterých nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADRs/ADEs

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers et al. 1997	Laroche ML et al, Br J Clin Pharmacol . 2007 Feb	2018 N(M) = 618 (30,6%) N(Ž) = 1400 (69,4%)	Hosp. pacienti	85.2±6.6	s ADR CHCI 0: 5,4% CHCI 1-2: 28,6% CHCI 3-4: 43,4% CHCI > 6: 22,6%	s ADR 7.3±3.0	s ADR demence: 64 (16,6%)	s ADR 70,6% bez ADR 64,8%	OR 1.0, 95% CI 0,8-1,3 p > 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (pohlaví, počet léků, původ (CD, instituce))		
				s ADR (385) 70-79: 17,4% 80-89: 54,8% ≥ 90: 27,8%								bez ADR (1633) 70-79: 20,4% 80-89: 51,4% ≥ 90: 28,2%
Beers et al. 2003	Onder Get al, Eur J Clin Pharmacol . 2005	5 152 N(M) = 2 463 (47,8%) N(Ž) = 2 689 (52,2%)	Hosp. pacienti	78.8± 8.4	bez PIM CHCI ≥ 2: 39,8%	bez PIM < 5: 1 162 (31,6%) 5-8: 1 456 (39,6%) ≥ 9: 1 059 (28,8%)	bez PIM: ADL omezení: 39,8% kognitivní porucha: 36,1% kuřáci: 8,9%) ADR: 3,4%	28,6% (celk. soubor)	OR 1.20, 95% CI (0.89-1.61) p = 0.53	Logistický regresní model multivariační analýza (věk, pohlaví, kognitivní porucha, ADL invalidita, CHI, počet léků, rok zjišťování dat, jednotlivé choroby)	Beersova kritéria, krátká doba sledování, nezahrnutý důležité proměnné - komorbidity, počet léků	
				65-74: 34% 75-84: 43% ≥ 85: 23%	PIM CHCI ≥ 2: 52,7%	PIM < 5: 163 (11,1%) 5-8: 528 (35,8%) ≥ 9: 784 (53,2%)	PIM: ADL omezení: 35,2% kognitivní porucha: 30,9% kuřáci: 8,8% ADR: 5,8%					"Top" 3 PIM: tiklopidin = 323, 6,3% amiodaron = 244, 4,7% ketorolac 166, 3,2%
Beers et al. 2003	Lund BC et al, Ann Pharmacother. 2010	236 N(M) = 232 (98,3%) N(Ž) = 4 (1,7%)	Primární péče	74.6± 5.4	index komorbidit (Elixhauser): 2.7±2.0	10.6±4.0	prevalence ADR: 14,4%	Beers: 48,7% MAI: 98,7%	Beers: OR 1.43, 95% CI 0.67-3.07 p = 0.39 Modifik. MAI: OR 1.13, 95% CI (1.02-1.26) p = 0.70	Modifik. MAI skóre jako jediné predikuje riziko ADE	Logistická regrese multivariační analýza (věk, počet léků, komorbidity, studijní skupina)	při stanovení ADE nebyl použit formální algoritmus pro odhalení příčiny, což mohlo vést ke špatné klasifikaci ADE

ADL: aktivity denního života, ADE: Nežádoucí léková událost, ADR: Nežádoucí účinek léku, BZD: benzodiazepiny, CHCI: Charlsonův index komorbidit, MAI: Medication Appropriateness Index, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 8B: Studie, ve kterých nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADRs/ADEs (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků	Počet léků					
Beers et al. 2003	Varallo FR et al, J Pharm Pharmaceut Sci. 2011	129 pacientů	Hosp. pacienti	60-64: 23% 65-74: 43% 75-84: 30% ≥ 85: 4%				prevalence ADR: 47% (27 pacientů z toho užívalo PIM)	19,1% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: digoxin > 0.125mg/den: 26% amiodaron: 11% síran železnatý > 325mg/den: 11%	OR 1.0, 95% CI, 0.5-2.1 p > 0.05	Mann-Whitney test	Beersova kritéria
Beers et al. 2003	Harugeri A et al, J Postgrad Med. 2010	814 N(M) = 493 (60,6%) N(Ž) = 321 (39,4%)	Hosp. pacienti	median 66 60-69: 59,8% 70-79: 31,3% ≥ 80: 8,7%	počet chorob 1: 19% počet chorob 2: 32,6% počet chorob 3: 26% počet chorob ≥ 4: 22,4%	≥ 5 léků: 44,5% 1-4 léky: 55,5% 5-8 léků: 38% 9-12 léků: 6,5%		360 ADR u 292 (36%) pacientů 349 ADR spojeno s léky mimo Beersova kritéria	23,5% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: minerální oleje: 6,4% propoxyfen: 2,5% amitriptylin: 2,3%	Léky mimo Beersova kritéria způsobily větší počet ADR než léky uvedené v Beersových kritériích [$\chi^2 = 98.4$, $P < 0.001$ (df=1)] (OR): 13.51, 95% (CI): 7.19-25]; $P < 0.001$	Pearsonův chí-kvadrát test	výsledky studie nelze generalizovat ani extrapolovat
Beers et al. 2003	Sakuma M et al, Pharmacology and Drug Safety. 2011	2155 N(M) = 1145 (53,1%) N(Ž) = 1010 (46,9%)	Hosp. pacienti	76.9±7.6 65-69: 17,8% 70-74: 24,5% 75-79: 24,9% 80-84: 15,9% 85-90: 10,3% ≥90:6,6%	bez PIM CHCI: 3 (1,5) PIM CHCI: 3 (1,5)	bez PIM 4 PIM 4			56,1% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: hydroxyzin 39,7% pentazocin 35,3% diazepam 9,5%	Četnost výskytu ADE souvisejících s PIMs byla 1.7 na 100 předepsaných PIMs		
Beers et al. 2003 Beers et al. 2012	Pasina Let al, J Clin Pharm Ther. 2014	844 N(M) = 412 (48,8%) N(Ž) = 432 (51,2%)	Hosp. pacienti	78.8±7.4	CHCI: 3.0±0.8	6.3±2.8	bez PIM: 63 ADE (10,2%) Beers 2003: 14 ADE (8,2%) Beers 2012: 18 ADE (9,1%)	Beers 2003: 20,1% Beers 2012: 23,5% "Top" 3 PIM: Beers 2003 tiklopidin = 6,5% amiodaron = 5,1% doxazosin = 3,4% "Top" 3 PIM: Beers 2012 tiklopidin = 6,4% antiarytmika = 5,6% α1-blokátory = 3,4%	Beers 2003 OR 0.75, 95% CI 0.39-1.34 P = 0.34 Beers 2012 OR 0.88, 95% CI 0.44-1.52 P = 0.65	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, CIRS komorbidity index)	malý vzorek, krátká doba sledování, neznalost lékové compliance	

ADR: Nežádoucí účinek léku, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

Tabulka 8B: Studie, ve kterých nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a zvýšeným výskytem ADRs/ADEs (pokračování 2)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Nežádoucí zdr. dopady (ADE,ADR)		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
STOPP/ START	Verdoorn S et al, Eur J Clin Pharmacol . 2015	457 N(M) = 183 (40%) N(Ž) = 274 (60%)	senioři v komunitě	median 77		8.7±3.2	1656 DRP identifikováno 81% DRP nebylo spojeno se STOPP či START kritérii	17% (celk. soubor) "Top" 3 PIM: duplicitní léky 20% benzodiazepiny 13% vazodilatátory 13%	Procento START kritérií zodpovědných za DRP bylo vyšší než u STOPP kritérií (13 vs. 5,7%, p = 0.001)		Pearsonův chí-kvadrát test	nebyl přístup k lékařským záznamům (diagnózy, laboratorní výsledky)
Laroche	Montastruc F et al, Eur J Clin Pharmacol . 2014	272 N(M) = 112 (41,2%) N(Ž) = 160 (58,8%)	populační vzorek	83.5±5.5	bez PIM CHCI 5.7±2.0 PIM CHCI 5.5±1.9	bez PIM 5.9±3.2 PIM 7.5±3.4	100% prevalence ADR	7,3% (celk. soubor)	pouze v 29 (10,6%) případech byly ADR spojeny s PIM			
Beers et al. 2003 STOPP/START	Hamilton H et al, Arch Intern Med. 2011	600 N(M) = 241 (40,2%) N(Ž) = 359 (59,8%)	Hosp. pacienti	median 77 65-74: 34,5% 75-84: 45,3% ≥ 85: 20,2%	CHCI ≥ 2: 48%	≤ 5 léků: 34% 6-10 léků: 46% > 10 léků: 20%	s ADR (26,3%) nezavislost v ADL: 54,5% potřeba pomoci při ≥ 1 ADL: 45,6% ≥ 1 pád před 3 měsíci: 79,1% bez ADR (73,7%) nezavislost v ADL: 73,5% potřeba pomoci při ≥ 1 ADL: 26,5% ≥ 1 pád před 3 měsíci: 57,9%	Beers 2003: 28,8% "Top" 3 PIM: Beers 2003 krátkodobě působící BZD a TCA dlouhodobé užívání BZD či sympatolytik dlouhodobě působící BZD	Beers 2003 OR 1.276, 95% CI (0.945-1.722) p = 0.11	Preskripce Beers PIM nezvyšuje riziko ADE	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, komorbidity, chronická kognitivní porucha, počet léků, základní ADL funkce)	volně prodejné léky nebyly zahrnuty do analýzy
Beers et al. 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M) = 415 (46%) N(Ž) = 489 (54%)	senioři v komunitě	77	Základ (904): CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60% Follow-up pacienti (605): CHCI 0: 41% CHCI ≥ 1: 59%	základ: prům. 6 lékových tříd Follow-up: prům. 6 lékových tříd	≥ 1 ADE: 71% pacientů 1 ADE: 16% 2 ADE: 16% 3 ADE: 11% 4 ADE: 9% 5 ADE: 6% ≥ 6 ADE: 17%	Beers: 1 PIM: 16% ≥ 2 PIM: 10% "Top" 3 PIM: Beers 2012 benzodiazepiny antipsychotika COX-neselektivní NSAID	Beers 2012 IRR 1.0, 95% CI (0.78-1.29) p > 0.05	Užívání Beers PIM nespojeno se zvýšeným rizikem ADE	Regresní analýza multivariační analýza (věk, pohlaví, deprivace, vzdělání, sociální třída, počet léků, komorbidity, léková adherence)	

ADE: Nežádoucí léková událost, ADR: Nežádoucí účinek léku, DRP: Problémy související s podáváním léků, CHCI: Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék

12 UŽITÍ PIMs A RIZIKO LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

Celkem byly nalezeny 2 studie, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv je spojeno s vyšším výskytem lékových interakcí u geriatrických seniorů.

12.1 Studie potvrzující dopad užití PIMs na výskyt lékových interakcí

V tabulce 9A je uvedena jediná studie, ve které bylo zjištěno, že užívání potenciálně nevhodných léčiv zvyšuje pravděpodobnost výskytu lékových interakcí.

K zhodnocení geriatrické preskripce zde byla využita Beersova kritéria z roku 2003. Studie sledovala celkem 1 987 seniorů. Ve sledované populaci převazovaly ženy (80,7%).

Pacienti pocházeli z domova s pečovatelskou službou a jejich průměrný věk činil 83,7 let. Seniori užívali vysoký počet léků. Pacienti s potenciálně nevhodnými léky užívali průměrně 9 léků, kdežto pacienti bez PIMs 7 léků.

Ve sledované populaci byla zaznamenána vysoká prevalence demence (s PIM: 64,6% vs. bez PIM: 71,9%) i deprese (PIM: 37,1% vs. bez PIM: 38%).

Lékové interakce byly identifikovány pomocí SFINX databáze. Potenciál k lékovým interakcím třídy D byl popsán u 6,6% uživatelů potenciálně nevhodných léčiv a u 3,9% seniorů bez PIMs. Nejčastěji zaznamenanou lékovou interakcí byla kombinace léčiv draslík a amilorid s rizikem = hyperkalémie, která byla popsána u 28% seniorů s DDI. U více než poloviny zaznamenaných lékových interakcí bylo popsáno riziko neúčinnosti léčby.

34,9% sledované populace užívalo potenciálně nevhodná léčiva, z nichž nejčastěji byly zaznamenány benzodiazepiny, hydroxyzin a nitrofurantoin (55).

Tabulka 9A: Studie, které potvrdily souvislost mezi užíváním PIMs a výskytem lékových interakcí

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Lékové interakce	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers 2003	Hosia-Randell HM et al, Drugs & Aging 2008	1987 N(M)= 383 (19,3%) N(Ž) = 1604 (80,7%)	domov s peč. Službou	83.7± 7.7		bez PIM: ≥ 9 léků = 35,7% PIM: ≥ 9 léků = 56%		bez PIM: 3,9% náchylných k DDI třídy D neschopnost se samostatně pohybovat: 29,5% demence: 71,9% deprese (RAI skóre ≥ 3): 38% MNA < 17: 28,4%	34,9% (celk. soubor)	p=0.006, 95% CI, (-0.049, -0.006)	chí-kvadrát test	mezi uživatele PIM zařazení pouze pacienti užívající PIM pravidelně
						bez PIM: 7.2±3.4 PIM: 9.2±3.4		PIM: 6,6% náchylných k DDI třídy D neschopnost se samostatně pohybovat: 32% demence: 64,6% deprese (RAI skóre ≥ 3): 37,9% MNA < 17: 28,4%				

BZD: benzodiazepiny, DDI: lékové interakce, MNA: Škála pro hodnocení stavu výživy, PIM: Potenciálně nevhodný lék

12.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na výskyt lékových interakcí

V tabulce 9B je zaznamenána jediná studie, kde nebyla zjištěna pozitivní asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a zvýšeným rizikem lékových interakcí.

Geriatrická preskripce zde byla zhodnocena s pomocí STOPP/START kritérií. Ve studii bylo sledováno 114 seniorů žijících v domově s pečovatelskou službou. V hodnocené populaci převažovaly ženy.

Průměrný věk sledované populace činil 81 let. U seniorů byl zaznamenán vysoký počet užívaných léčiv (PIM: 8 vs. bez PIM: 6).

Analýza lékových interakcí mohla proběhnout u 111 seniorů, kteří užívali ≥ 2 léků. Alespoň 1 léková interakce byla zaznamenána u 37,8% sledované populace. Na základě kritérii Lexi-Interact bylo identifikováno 488 potenciálních lékových interakcí. Naproti tomu 186 potenciálních lékových interakcí bylo identifikováno prostřednictvím kritérií Drug-Reax. 77 potenciálních lékových interakcí bylo zahrnuto v obou kompendiích. U 40,5% seniorů bylo popsáno ≥ 2 lékových interakcí.

Ve studii užívalo potenciálně nevhodná léčiva 46,5% sledované populace. Zaznamenány byly především duplicitní léky, benzodiazepiny u pacientů s potenciálem k pádům, dipyridamol jako monoterapie v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění či 1. generace antihistaminik u pacientů s potenciálem k pádům (73).

Tabulka 9B: Studie, kde nebyla nalezena asociace mezi užíváním PIMs a výskytem lékových interakcí

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Lékové interakce	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků					
STOPP/START	Lao CK et al, Int J Clin Pharm. 2013	114 N(M) = 38 (33,3%) N(Ž) = 76 (66,7%)	domov s peč. Službou	bez PIM: 81.7±9.4		≥ 9 léků = 27,2%	bez PIM demence: 18 (29,5%) prevalence DDI: 34%	46,5% (celk. soubor)	p > 0.05	Logistická regrese	malý vzorek populace, průřezová studie
				PIM: 81.4±7.2		bez PIM: 5.9±3.1 PIM: 8.0.±2.8	PIM demence: 16 (30,2%) prevalence DDI: 40%				

BZD: benzodiazepiny, DDI: lékové interakce, PIM: Potenciálně nevhodný lék

13 UŽITÍ PIMs A NON-ADHERENCE

V tabulce 10 je zahrnuta jediná studie, která zkoumala souvislost mezi užíváním PIMs a non-adherencí v populaci geriatrických pacientů. V této studii bylo zjištěno, že riziko non-adherence k alespoň 1 z užívaných léků stoupá s počtem užívaných potenciálně nevhodných léčiv.

Ve studii bylo sledováno 212 hospitalizovaných seniorů ve věku ≥ 65 let. Průměrný věk sledované populace činil 81 let. Senioři se vyznačovali vysokou morbiditou i počtem užívaných léků. Více než 40% hodnocených pacientů mělo ≥ 7 nemocí a průměrně užívalo 5.9 léků. Senioři strávili v nemocnici v průměru 10.7 dní.

Geriatrická preskripce byla u seniorů zhodnocena na základě Beersových kritérií z roku 2003. Potenciálně nevhodná léčiva užívalo při přijetí do nemocnice 43,5% sledovaných seniorů, při propuštění prevalence dosahovala 44,4%. Z PIMs byly ve studii nejčastěji zaznamenány dipyridamol, amiodaron, propoxyfen, doxazosin a amitriptylin.

Non-adherence k ≥ 1 léku byla zjištěna u 29% seniorů. 23,3% seniorů užívalo nedostatečné množství léčiva ($\leq 70\%$), 3% užívali nadměrné dávky ($\geq 110\%$) a u 3% seniorů byl zaznamenán výskyt obou typů non-adherence. 60% non-adherentních pacientů užívalo ≥ 1 potenciálně nevhodný lék. Ve studii bylo zjištěno, že non-adherence se zvyšovala se stoupajícím počtem potenciálně nevhodných léků. Autoři studie sami upozorňují na skutečnost, že je zapotřebí dalších studií k objasnění toho, jakým způsobem užívání PIMs ovlivňuje pacientovu adherenci, ať již přímo skrze nežádoucí účinky léčiv nebo nepřímo skrze dobře známý vztah potenciálně nevhodných léčiv s polyfarmakoterapií, což má negativní vliv na adherenci starších pacientů (45).

Tabulka 10: Studie, která našla asociaci mezi užíváním PIMs a non-adherencí

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie		Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	non-adherence	Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků						
Beers 2003	Mansur N et al, Ann Pharmacother. 2009	212 pacientů	Propuštění z nemocnice	81.1 ± 7.25 65-74: 19,3% 75-84: 50% ≥ 85: 30,7%	1-4: 23,6% 5: 18,9% 6: 16,5% ≥ 7: 41%	při propuštění: 5.95 ± 2.4		prům. délka pobytu: 10.7 ± 6.3 29% pacientů bylo non-adherentních k ≥ 1 léku	při přijetí: 43,5% při propuštění: 44,4% "Top" 3 PIM dipyridamol 11,6% amiodaron 6,8% propoxyfen 4,8%	60% non-adherentních pacientů k ≥ 1 léku mělo ≥ 1 PIM (p=0.008) Non-adherence k ≥ 1 léku narůstala jak se zvyšoval počet PIM (p=0.004)	Pearsonův korelační koeficient	malý vzorek populace, adherence byla zjišťována na základě pacientovy výpovědi

PIM: Potenciálně nevhodný lék

14 UŽITÍ PIMs A KVALITA ŽIVOTA SENIORŮ

Celkem bylo nalezeno 5 studií, jejichž cílem bylo zjistit, zda užívání potenciálně nevhodných léčiv je spojeno se zhoršenou kvalitou života v populaci geriatrických seniorů. U většiny studií (60%) nebylo prokázáno, že by užívání PIMs mělo vliv na zhoršení kvality života v porovnání se seniory neužívajícími PIMs.

14.1 Studie prokazující dopad užití PIMs na zhoršenou kvalitu života seniorů

V tabulce 11A jsou shrnuty studie, u nichž byla nalezena asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a sníženou kvalitou života seniorů. Tomuto popisu odpovídají 2 studie.

STOPP/START kritéria byla základním nástrojem pro zhodnocení geriatrické preskripce v jediné studii (Cahir C a kol. 2014) (70). Ve druhé studii byla porovnávána Beersova kritéria 2012 se STOPP/START kritérii (Wallace E a kol. 2016) (94).

Obě studie sledovaly na 900 seniorů žijících v komunitě. Ve studiích převažovaly ve sledované populaci ženy.

Průměrný věk se pohyboval kolem 77-78 lety. Ve studii od Wallace E a kol. z roku 2016 převažovali senioři s indexem komorbidit ≥ 1 (94), ve druhé studii tomu bylo naopak (70). Většina seniorů užívala průměrně 6 léků. Jako potenciálně nevhodná léčiva byly ve studiích nejčastěji zaznamenány inhibitory protonových pump užívané v maximální terapeutické dávce po dobu delší 8 týdnů, dále blokátory kalciových kanálů při chronické zácpě a dlouhodobé (> 3 měsíce) užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) pro úlevu od bolesti (70, 94).

Nejvyšší prevalence PIMs byla zaznamenána ve studii od Cahira C a kol. z roku 2014, kde potenciálně nevhodná léčiva užívalo 42% sledované populace (70). Ve druhé studii se prevalence pohybovala kolem 24% (94).

V obou studiích byla HRQOL měřena pomocí dotazníku kvality života EQ-5D. Jednoznačně snížená kvalita života byla u seniorů pozorována až při užití ≥ 2 PIMs. Ve studii srovnávající Beersova kritéria 2012 se STOPP/START kritérii bylo zjištěno, že pouze preskripce PIMs uvedených ve STOPP kritériích je spojena se zhoršením kvality života (94).

Dopad užívání PIMs na kvalitu života byl vyjádřen pomocí mnohonásobné logistické regrese. Byly využity multivariační analýzy a výsledky byly adjustovány na proměnné jako je věk, pohlaví, komorbidity, počet léků a míra sociální podpory (70, 94).

Tabulka 11A: Studie, které našly asociaci mezi užíváním PIMs a zhoršenou kvalitou života

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika populace	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM		HRQOL	Metodika statistické analýzy	Limity studie	
						Počet léků		Nejčastější PIM					
STOPP/START	Cahir C et al, Br J Clin Pharmacol. 2014	931 N(M) = 427 (46%) N(Ž) = 504 (54%)	senioři v komnitě	78±5.4	CHCI ≥ 1: 347	prům. 6 léků	non-compliance: 317 (34%)	42% (celk. soubor)		EQ-5D 0 PIM: průměr 0.80 ± 0.20 1 PIM: průměr 0.73 ± 0.23 ≥ 2 PIM: průměr 0.60 ± 0.27 p < 0.001	pacienti s ≥ 2 PIM se vyznačovali nižší HRQOL	Lineární regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, socioekonom. stav, komorbidity, počet lékových skupin, adherence, deprivace, soukromé zdravotní pojištění, sociální podpora, sociální sítě)	různé softwarové systémy-rozdíly v kvantitě a kvalitě dat
Beers 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M)= 415 (46%) N(Ž)= 489 (54%)	senioři v komnitě	77	Základ - 904 pacientů: CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60%	základ: prům. 6 lékových tříd	Základ: deprivace: 1.49	STOPP: 1 PIM: 24% ≥ 2 PIM: 16%		EQ-5D 1 STOPP: β -coefficient: - 0.002 (- 0.04, 0.04) ≥ 2 STOPP: β -coefficient: - 0.11 (- 0.16, - 0.06) p < 0.01	Užívání ≥ 2 STOPP PIM spojeno se sníženou HRQOL, tato asociace s ≥ 2 Beersovými léky nebyla nalezena	Lineární regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, deprivace, vzdělání, sociální třída, počet léků, komorbidity, léková adherence, sociální podpora, zranitelnost, deprese)	
					Follow-up pacientů (605): CHCI 0: 41% CHCI ≥ 1: 59%	Follow-up: prům. 6 lékových tříd	Follow-up: deprivace: 1.36	"Top" 3 PIM:STOPP PPI při vředové chorobě v max. dávce > 8 týdnů blokátory kalciových kanálů u pacientů s chronickou zácpou dlouhodobé užívání NSAID při bolesti					

CHCI: Charlsonův index komorbidit, NSAID: nesteroidní antiflogistika, PIM: Potenciálně nevhodné lék, PPI: inhibitory protonové pumpy

14.2 Studie neprokazující dopad užití PIMs na kvalitu života seniorů

V tabulce 11B jsou zahrnuty 3 studie, které neprokázaly, že by užívání potenciálně nevhodných léčiv bylo spojeno se sníženou HRQOL.

K posouzení geriatrické preskripce byla využita Beersova kritéria 2003 (Francic DM a kol. 2006) (38) a STOPP/START kritéria (Al Aqqad SM a kol. 2014) (71). V další studii byla explicitní kritéria porovnána a to STOPP/START s Beersovými kritérii 2012 (Wallace E a kol. 2016) (94).

Ve dvou studiích byl sledován menší vzorek populace (< 1 000 seniorů), přičemž nejméně seniorů bylo zahrnuto ve studii od Al Aqqada SM a kol. 2014 (211 osob) (71). Největší vzorek naopak čítal 12 608 143 seniorů (Francic DM a kol. 2006) (38). Ve většině studií převažovaly v hodnocené populaci ženy.

Průměrný věk seniorů se ve studiích pohyboval mezi 75-77 lety. Ve 2 studiích převažovali pacienti s indexem komorbidit ≥ 1 (Al Aqqad SM a kol. 2014; Wallace E a kol. 2016) (71, 94). Většina seniorů užívala ≥ 4 léky. Nejvyšší počet byl zaznamenán ve studii od Francice DM a kol. z roku 2006, kde pacienti užívající potenciálně nevhodná léčiva měli v průměru 12 preskripcí (71).

Ve dvou studiích užívalo potenciálně nevhodná léčiva 16% sledované populace (Francic DM a kol. 2006; Al Aqqad SM a kol. 2014) (38, 71). Nejvyšší prevalence poté dosahovala 23,7% (Wallace E a kol. 2016) (94). Z PIMs byly ve studiích zaznamenány především benzodiazepiny a antihistaminika.

HRQOL byla ve studiích nejčastěji měřena pomocí dotazníku kvality života EQ-5D. K vysvětlení dopadu užívání PIMs na HRQOL byla využita především mnohonásobná logistická regrese a mezi proměnné používané k adjustaci výsledků patřily především věk, pohlaví, komorbidity a počet užívaných léků.

Tabulka 11B: Studie, které nenalezly asociaci mezi užíváním PIMs a zhoršenou kvalitou života

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidity	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	HRQOL		Metodika statistické analýzy	Limity studie
						Počet léků		Nejčastější PIM				
Beers 2003	Franc DM et al, Pharmacotherapy. 2006	12 608 143 N(M) = 4 811 427 (38,2%) N(Ž) = 7 796 716 (61,8%)	domov s peč. Službou	PIM: 75.11± 0.83	PIM: CHCI 0: 59,40% CHCI 1: 14,55% CHCI 2: 17,04% CHCI 3: 9%	PIM prům. počet preskripcí: 12.54± 0.82		16,2% (celk. soubor)	SF-12 bez PIM: 2.88 ± 0.046 PIM: 2.96 ± 0.117	p > 0.05	Logistická regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, Charlsonův index komorbidit, počet preskripcí, HRQOL v 2.kole)	neznalost lékové adherence pacientů
						bez PIM: 74.76± 0.34		bez PIM prům. počet preskripce: 8.06± 0.28	"Top" 3 PIM: propoxyfen: 29,2% naproxen: 10,1% promethazin: 9,6%			
			MCS-12 bez PIM: 53.12 ± 0.473 PIM: 51.72 ± 1.360									
			EQ-5D index bez PIM: 0.75 ± 0.010 PIM: 0.67 ± 0.032									
STOPP/START	Al Aqqad SM et al, Clin Interv Aging. 2014	211 N(M) = 83 (39,3%) N(Ž) = 128 (60,7%)	domov s peč. Službou	77.7±7.0	2.3±1.2	≥ 5 léků: 44%	ADL: 5.3±1.6 Mini-Cog skóre ≥ 2: 61% kuřáci: 10% prům. počet let v DPS: 6.7±4.1	23,7% (celk. soubor)	EQ-5D index bez PIM: 0.727 (0.587-0.796) PIM: 0.701 (0.516-0.796) p = 0.135	Student's t-test Pearson's Chi-squared test Mann-Whitney U Test	malý vzorek populace	
						4.7±2.8		"Top" 3 PIM: 1. generace antihistaminik 23,4% duplicitní léky 15,6% Ggibenklamid či chlorpropamid 10,9%	EQ-VAS bez PIM: 80.0 (70-99) PIM: 81.0 (60-99) p = 0.666			
Beers 2012 STOPP/START	Wallace E et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016	904 N(M)= 415 (46%) N(Ž)= 489 (54%)	senioři v komunitě	77	Základ - 904 pacientů: CHCI 0: 40% CHCI ≥ 1: 60%	základ: prům. 6 lékových tříd	Základ: deprivace: 1.49	Beers: 1 PIM: 16% ≥ 2 PIM: 10%	EQ-5D ≥ 2 Beers: β coefficient: - 0.05, 95% CI (- 0.11, 0.003) p > 0.05	Užívání ≥ 2 Beers PIM nespojeno se sníženou HRQOL, tato asociace s ≥ 2 STOPP PIM nalezena	Lineární regrese multivariační analýza (věk, pohlaví, deprivace, vzdělání, sociální třída, počet léků, komorbidity, léková adherence, sociální podpora, zranitelnost, deprese)	
					Follow-up pacienti (605): CHCI 0: 41% CHCI ≥ 1: 59%	Follow-up: prům. 6 lékových tříd	Follow-up: deprivace: 1.36	"Top" PIM: Beers 2012 benzodiazepiny antipsychotika COX-neselektivní NSAID				

ADL: aktivity denního života, EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, EQ-5D VAS: Standart vertical visual analogue scale, CHCI: Charlsonův index komorbidit, NSAID: nesteroidní antiflogistika, MCS-12: Mental Component Summary, PIM: Potenciálně nevhodný lék, PCS-12: Physical Component Summary, SF-12: The Short-Form Health Survey

15 UŽITÍ PIMs A FINANČNÍ NÁKLADY

Celkem byly nalezeny 4 studie, které zkoumaly, zda užívání PIMs je spojeno se zvýšenými finančními náklady, což také všechny tyto studie potvrdily.

V tabulce 12 jsou uvedeny všechny studie, které prokázaly, že užití potenciálně nevhodných léčiv je spojeno se zvýšenými finančními náklady.

K posouzení geriatrické preskripce byla využita především Beersova kritéria a to Beersova kritéria z roku 2003 (Fick DM a kol. 2008, Fu AZ a kol. 2007) (37, 39) a jejich upravená verze z roku 2012 (Mo L a kol. 2014) (67). V poslední studii byla použita Japonská explicitní kritéria vytvořená modifikací Beersových kritérií z roku 2003 (Akazawa M a kol. 2010) (80).

Všechny studie sledovaly > 500 seniorů. Největší počet pacientů byl sledován ve studii od Ficka DM a kol. z roku 2008 (16 877 seniorů) (37), naopak nejmenší (720 seniorů) ve studii, jejímž autorem byl Fu AZ a kol. 2007 (39). Ve všech studiích převažovaly ve sledované populaci ženy.

Sledováni byli především senioři žijící v komunitě (50%) nebo hospitalizovaní senioři (25%). Ve studii od Akazawa M a kol. 2010 byl zahrnut reprezentativní vzorek populace bez uvedení charakteristik poskytované zdravotní péče (80).

Průměrný věk seniorů se nejčastěji pohyboval mezi 73-75 lety. Věk nad 80 let respektive 81.3 let byl zaznamenán v jediné studii (Mo L a kol. 2014) (67).

Ve dvou studiích byl zaznamenán index komorbidit ≤ 1 (Fick DM a kol. 2008, Fu AZ a kol. 2007) (37, 39). Polymorbidita byla patrná pouze ve studii od Mo L a kol. publikované v roce 2014, kde senioři trpěli průměrně 5-6 chronickými onemocněními. V této studii senioři také užívali vysoký počet léků (průměrně 12 léků u pacientů bez PIMs, 20 léků u pacientů s PIMs) (67). Průměrně 9 léků užívali pacienti s PIMs ve studii od Akazawa M a kol. 2010 (80).

Ve 3 studiích mělo předepsáno potenciálně nevhodná léčiva více než 40% sledované populace, nejvyšší prevalence činila 53,2% (Mo L a kol. 2014) (80), nejnižší naopak 16% (Fu AZ et al. 2007) (39). Z potenciálně nevhodných léčiv byly ve studiích zaznamenány především propoxyfen, digoxin a benzodiazepiny.

Ve všech studiích byli u pacientů užívajících potenciálně nevhodná léčiva potvrzeny vyšší peněžní náklady ve srovnání se seniory bez PIMs. Rozdíl průměrně činil 1 000\$.

Tabulka 12: Studie, které nalezly asociaci mezi užíváním PIMs a vyššími finančními náklady

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Peněžní náklady		Metodika statistické analýzy	Limity studie	
						Počet léků							
Beers 2003	Fick DM et al, Res Nurs Health. 2008	16 877 N(M) = 6559 (38,9%) N(Ž) = 10318 (61%)	senioři v komunitě	73.33± 6.47	bez PIM: CHCI 0.60±1.08			40,7% (celk. soubor)	Celkové finanční náklady (rok 2000)		P < 0.01	Chi-kvadrát test, t-test	využití administrativních dat
									bez PIM: \$ 1 119.51 ± 5 080.77 PIM: \$ 2 257.37 ± 6 260.54				
									Náklady zdr. zařízení (rok 2000)				
									bez PIM: \$ 783.40 ± 4 659.33 PIM: \$ 1 663.60 ± 5 610.45				
Náklady poskytovatele péče (rok 2000)				"Top" 3 PIM: estrogeny Propoxyfen benzodiazepiny	bez PIM: \$ 221.04 ± 1083.73 PIM: \$ 401.17 ± 1 082.57								
Náklady na lékovou preskripci (rok 2000)					bez PIM: \$ 115.07 ± 151.79 PIM: \$ 192.59 ± 182.36								
Beers 2003	Fu AZ et al, Med Care. 2007	720 N(M) = 268 (37,2%) N(Ž) = 452 (62,8%)	senioři v komunitě	bez PIM: 75.2	bez PIM: CHCI 0.8427	bez PIM průměrný počet preskripcí za rok 2001: 42.8	bez PIM SF-12: 35.1	16% (celk. soubor)	Celkové náklady (\$)		Náklady vztaženy na rok 2000. Rozdíl činil \$749 (median) mezi pacienty s PIM a bez PIM (P < 0.05 , 95% CI \$354-\$1638)	Propensity score (Věk, rasa, pohlaví, typ pojištění, celkový počet preskripcí v roce 2001, zdravotní stav (Charlsonův index komorbidit,SF-12))	malý vzorek populace, neznalost doby užívání PIM
									bez PIM: 5 406 PIM: 6 852				
								"Top" 3 PIM za období 2000- 2001: propoxyfen = 67 preskripcí digoxin = 54 preskripcí amitriptylin = 30 preskripcí	Návštěvy pohotovosti (\$)				
									bez PIM: 100 PIM: 154				
									Lůžkové návštěvy (\$)				
									bez PIM: 1 814 PIM: 2 190				
					Návštěvy ordinací (\$)								
					bez PIM: 791 PIM: 1 500								
					Ambulantní návštěvy (\$)								
					bez PIM: 422 PIM: 846								
					Domácí péče (\$)								
					bez PIM: 256 PIM: 230								
					Preskripce (\$)								
					bez PIM: 1 122 PIM: 1 309								

CHCI:Charlsonův index komorbidit, PIM: Potenciálně nevhodný lék, Propensity Score Matching (česky párování pomocí skóre), SF-12: The Short-Form Health Survey, Top PIMs: nejčastější PIMs

Tabulka 12: Studie, které prokázaly souvislost mezi užitím PIMs a vyššími finančními náklady (pokračování 1)

Typ kritérií	Zkrácená citace	Počet pacientů M = muži: N (%) Ž = ženy: N (%)	Typ populace	Věková charakteristika	Polymorbidita	Polyfarmakoterapie	Další charakteristika souboru	Prevalence PIM	Peněžní náklady		Metodika statistické analýzy	Limity studie	
						Počet léků							
Beers 2012	Mo Let al, J Am Geriatr Soc. 2014	1 796 N(M) = 1345 (74,9%) N(Ž) = 451 (25,1%)	Hosp. pacienti	81.3±6.9	bez PIM 5.4±1.9	bez PIM: 12.2±7.8	bez PIM počet úmrtí: 26 (3,1%) délka hospitalizace: 16 dní (11-28)	53,2% (celk. soubor)	Hospitalizační náklady		Pacienti užívající PIM = vyšší nemocniční náklady (p<0.001)		
					PIM 6.8±1.9	PIM: 20.2±10.9			bez PIM: \$ 2 548 (IQR) 1 501-4 338				
									PIM: \$ 4 250 (IQR) 2 411-7 960				
Japanese Beers kritéria	Akazawa Met al, Am J Geriatr Pharmac other. 2010	6 628 N(M) = 1 907 (28,8%) N(Ž) = 4 721 (71,2%)	populační vzorek	65-69: 35,3% 70-74: 27,5% 75-79: 13,9% 80-84 12% 85-89: 7,3% ≥ 90: 3,8%	bez PIM : EK 0: 33,4% EK 1: 29,6% EK 2: 20,8% EK 3: 9% EK ≥ 4: 7,3%	bez PIM: 4.75		43,6% (celk. soubor)	Celkové náklady za 6 měsíců (průměr \$): bez PIM: 1 277 (SD 2 456) s PIM: 2 695 (SD 5 080)		Užívání PIM spojeno s o 33% vyššími peněžními náklady (p<0.001)	Logit-link funkce s binominální distribucí, log-link funkce s negativní binominální distribucí	neznáme délku užívání PIM ani lékovou adherenci pacientů
					PIM: EK 0: 14,1% EK 1: 23,6% EK 2: 23,7% EK 3: 18,4% EK ≥ 4: 20,2%	PIM: 9.78			"Top" 3 PIM: H2-antihistaminika: 20,5% benzodiazepiny: 11,4% anticholinergika a antihistaminika: 7,9%				

EK: Elixhauser komorbidita, PIM: Potenciálně nevhodný lék, Top PIMs: nejčastější PIMs

16 DISKUZE

Tato diplomová práce byla zpracována na základě podrobné literární rešerše primárních a sekundárních literárních zdrojů v databázích PubMed a Web of Science mezi lety 2003-2016 a hodnotila celkem 421 abstrakt všech nalezených studií, které mohly být zaměřeny na analýzu dopadů potenciálně nevhodných léčiv u seniorů. V konečném výčtu bylo literární rešerší identifikováno 67 studií sledujících negativní dopady PIMs v geriatrické populaci a právě tyto studie jsou v této diplomové práci podrobně popsány a zhodnoceny

31 nalezených studií bylo publikováno v Evropě, 16 v Severní Americe, 13 studií pocházelo z Asie, 3 z Austrálie a 4 z Brazílie.

První studie zaměřující se na zdravotní dopady spojené s užíváním PIMs byly publikovány již v 90. letech minulého století (97, 98). Po roce 2000 se poté významně rozšířil počet prací publikovaných na toto téma. Většina identifikovaných studií (63%) byla publikována v období mezi lety 2010 a 2016, tj. s dostatečným odstupem od roku 2003, kdy byl publikován v té době označovaný „zlatý standard explicitních kritérií“, a to Beersova kritéria z roku 2003 (99).

Téměř všechny studie (73%) sledovaly populaci ve věku 65 let a více. Tento věk je totiž ve většině vyspělých zemí považován za hranici stáří (100). Zahrnuty byly však i studie, kde byl vstupním kritériem věk ≥ 60 let, definovaný jako seniorský věk podle Světové zdravotnické organizace (100). V menším počtu studií byli sledováni senioři vyšších věkových kategorií ≥ 70 (9%), ≥ 75 (7%), ≥ 80 let (2%) (44). Jelikož zastoupení seniorů v současné době narůstá zejména ve vyšších věkových kategoriích (101), lze předpokládat, že studie zabývající se negativními dopady u této „starší“ seniorské populace budou postupně s demografickým stárnutím ve výzkumu upřednostňovány.

Studie hodnocené v této diplomové práci byly značně heterogenní z hlediska počtu sledovaných seniorů, který se pohyboval v rozmezí od 46 do 12 608 143 (72, 38). Ve většině studií (93%) ženy tvořily $> 2/3$ sledované populace. V 31% studiích byli zařazeni především senioři hospitalizovaní nebo ambulantní senioři, ve 22% studiích senioři žijící v komunitě. Ve většině studií (55%) byli senioři sledováni po dobu delší jak 1 rok, nejdéle byly negativní dopady PIMs sledovány ve studii od Nascimento MM a kol. publikované v roce 2017, kde byli senioři sledováni dokonce po dobu 14 let (63), nejkratší doba studie činila 3 týdny (77). V některých studiích nebyl bohužel uveden přesný údaj o délce sledování populace, což

považujeme za závažnou metodickou chybu (př. studie od Varallo FR a kol. 2011, Tosato M a kol. 2014) (53, 93).

Ve všech studiích byla k hodnocení potenciálně rizikové preskripce ve stáří využita explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, jež jsou předmětem sledování této diplomové práce. V 52 % studiích byla potenciálně nevhodná léčiva hodnocena s pomocí pouze jednoho explicitního kritéria PIMs, v dalších 5 (7%) byla využita kombinace dvou a více explicitních kritérií (82-86). 10 (15%) studií publikovalo sledování negativních dopadů při porovnání více explicitních kritérií mezi sebou nebo v kombinaci s jinými, komplexnějšími nástroji využívanými k hodnocení rizikové preskripce ve stáří (např. s MAI kritérii, Drug Burden indexem) (87-96). Naprostá většina studií (57%) využívala Beersova kritéria a to především jejich verzi z roku 2003, která byla dlouho označována za „zlatý standard“ - jednalo se totiž o první rozsáhlejší explicitní kritéria vhodná pro hodnocení lékové preskripce u hospitalizovaných i ambulantních nemocných (102). Studie také využívaly jako další „zlatý standard“ STOPP/START kritéria z roku 2008, která byla vytvořena k hodnocení i laboratorních a klinických markerů ve spojení s rizikovými léčivy ve stáří (21). Velmi časté užití těchto dvou nástrojů dokládá skutečnost, že uvedená kritéria po své publikaci představovala dlouhou dobu nejvýznamnější mezinárodní nástroje v oblasti explicitních kritérií, používané k hodnocení potenciálně rizikové lékové preskripce v geriatrické populaci (103). Sledování negativních dopadů v různých populacích právě s užitím těchto nástrojů bylo velmi podstatné. V menší míře byla využita i další explicitní kritéria, jako např. německá explicitní kritéria tzv. PRISCUS list 2010, francouzská Laroche kritéria 2007 a japonská modifikovaná Beersova kritéria 2008, která jsou specifická pro národní lékové trhy a umožnila tedy v lokálních podmínkách přesnější hodnocení. Tato kritéria je však problematické využívat v mezinárodním měřítku (104). Ve studiích, kde byla porovnávána některá z verzí Beersových kritérií se STOPP/START kritérii se ukázalo, že STOPP/START kritéria se vyznačují větší citlivostí k odhalení negativních dopadů než při užití Beersových kritérií, což prokázaly některé práce (91, 92, 94).

První studie se zabývaly zejména souvislostmi mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a mortalitou, náklady či vyšší spotřebou zdravotní péče (sledovaly především návštěvy pohotovosti nebo nárůst akutních hospitalizací). Asociace s mortalitou ve studiích nalezena nebyla (97, 98, 105), naopak užívání PIMs bylo spojeno se zvýšenými náklady (97, 106). V ostatních sledovaných dopadech užití potenciálně nevhodných léčiv se tyto první jednotlivé studie ve svých závěrech rozcházejí. Ve studii od Chin MH a kol. z roku 1999 užití PIMs

nebylo spojeno se zvýšeným rizikem hospitalizace či vyšší spotřebou zdravotní péče (hospitalizace, návštěvy pohotovosti) (98), v další studii však byla nalezena asociace mezi těmito sledovanými dopady a užitím potenciálně nevhodných léčiv (106).

Z hlediska designu studií byla většina hodnocených studií prospektivních (52%) a 21 (31%) studií bylo retrospektivních. Menšinu hodnocených studií tvořily studie průřezové (11%). Nevýhodou průřezových studií je však skutečnost, že nedokáží prokázat kauzální vztah mezi sledovanými dopady a užíváním PIMs. V případě nevhodných dopadů se může jednat buď o negativní outcomes nebo o rizikové faktory, jelikož časová souvislost mezi expozicí a negativním vlivem léčiv není ve studiích sledována. Tyto studie ale mohou svými nálezy stimulovat další výzkum v dané oblasti (72).

Naprostá většina studií, které sledovaly souvislost mezi užitím PIMs a akutními hospitalizacemi našla pozitivní asociaci. Hlavní rozdíly mezi těmito studii a studii, kde užívání PIMs nevedlo k zvýšenému počtu hospitalizací, zahrnovaly především počet sledovaných seniorů, délku sledování populace a rozdílnou prevalenci PIMs. Studie, které nenalezly pozitivní asociaci s hospitalizacemi, sledovaly < 1 000 seniorů po dobu kratší 1 roku a potenciálně nevhodná léčiva zde průměrně užívalo 28% sledované populace. Naproti tomu ve většině studií, kde byla zjištěna pozitivní asociace mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi, bylo zahrnuto více jak 1 000 seniorů, kteří byli sledováni po dobu ≥ 1 rok. Prevalence PIMs se zde průměrně pohybovala kolem 40% (29, 33-37, 41, 46, 47, 52, 64, 65, 76, 78, 80, 82-83, 84, 86-88, 92, 95-96).

Jedním ze sledovaných dopadů v námi hodnocených studiích byla i mortalita. Asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a mortalitou byla zkoumána ve 12 studiích (18%), z nichž pouze 3 našly pozitivní asociaci. Při srovnání studií, které našly u pacientů s PIMs zvýšené riziko mortality, a studií, které tuto asociaci neprokázaly, patřily k hlavním rozdílům průměrný věk sledované populace, prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv a design studie. Vyšší průměrný věk (≥ 80), vyšší procento seniorů užívajících PIMs ($\geq 45\%$) a retrospektivní design studie patřily k nejčastějším charakteristikám studií, v nichž zvýšené riziko úmrtí při podávání PIMs bylo potvrzeno (28, 29, 33, 36, 41, 47-48, 63-64, 82-84). Důležitým aspektem je i skutečnost, že 2 ze tří studií, kde byla nalezena statisticky významná asociace užívání PIMs s mortalitou, sledovaly populaci seniorů žijících v domovech s pečovatelskou službou (33, 82), kdežto ve studiích, kde nebyla prokázána souvislost se zvýšeným rizikem úmrtí, byli zahrnuti především senioři žijící v komunitě (29, 41).

Lze předpokládat, že pacienti umístění v domovech s pečovatelskou službou mají buď vyšší polymorbiditu (vyšší a častější zastoupení více chronických onemocnění) a častější zdravotní komplikace nebo nižší kontrolu medikace (107), což podporuje úvahy, zda právě výskyt více nemocí (polymorbidita) nebo noncompliance a nedostatečné vedení farmakoterapie nebyly jedním z hlavních faktorů podílejících se na vyšší úmrtnosti. Bohužel údaje o nemocnosti sledované populace byly explicitně popsány pouze v jediné studii. Tato studie potvrdila vyšší riziko úmrtí u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči, kteří užívali PIMs. Seniori zahrnutí v této studii byli vysoce polymorbidní (měli průměrně 9.5 onemocnění) (33).

18 studií (27%) se zabývalo asociací mezi expozicí PIMs a vyšším užitím zdravotní péče, z nichž 12 studií potvrdilo tento negativní dopad. Jediným patrným rozdílem při srovnání designu studií byla prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv, kdy ve studiích, kde nebyla nalezena pozitivní asociace, užívalo PIMs průměrně 21% sledovaných seniorů oproti 40% prevalenci užití PIMs v těch studiích, kde byla prokázána vyšší spotřeba zdravotní péče (33, 37, 40, 47, 65, 70, 72, 80, 87, 94-96).

Ve studiích hodnocených v této práci byl sledován i dopad užití PIMs na výskyt nežádoucích účinků a nežádoucích polékových reakcí. Asociace mezi užíváním potenciálně nevhodných léčiv a nežádoucími polékovými reakcemi byla zkoumána v 27 studiích (40%), z nichž v 16 byla nalezena pozitivní asociace (31, 32, 41-42, 49, 50, 66, 68-70, 77, 85, 91, 93-94, 96). Jediným zaznamenaným rozdílem mezi těmito studii a studii, kde nebyla prokázána pozitivní asociace, byla rozdílná prevalence užívání potenciálně nevhodných léčiv. Ve studiích, kde byl zaznamenan dopad užití PIMs na vyšší výskyt nežádoucích polékových reakcí, užívalo potenciálně nevhodná léčiva větší množství seniorů (45% vs. 33%). Nejvyšší prevalence byla zaznamenána ve studii, jejímž autorem byl Slaney H a kol. z roku 2015, kde 92% sledovaných seniorů užívalo PIMs (66).

Dopad užívání potenciálně nevhodných léčiv na funkční stav seniorů zkoumalo 6 studií (9%). Pouze 2 studie nenalezly pozitivní asociaci a v těchto studiích byli zahrnutí seniori s nižší prevalencí užívání PIMs (23% vs. 40%) a byla zde užitá jiná hodnocení funkčního stavu (nejčastěji zde byl měřen stupeň závislosti s pomocí různých škál ADL) (51, 75). Ve studiích, kde bylo prokázáno, že užívání potenciálně nevhodných léčiv zhoršuje funkční stav seniorů, byla nejčastěji využita hodnocení jako síla stisku a krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů (z angl. Short Physical Performance Battery) atd. (44, 89, 95). Pouze v jediné studii, která prokázala pozitivní asociaci, bylo využito ADL skóre (93). Dopad PIMs na horšení kognitivních funkcí seniorů byl poté sledován pouze v jediné studii,

jež potvrdila, že užívání těchto léčiv zhoršuje kognitivní funkce ve stáří. Budoucí studie sledování negativních dopadů potenciálně nevhodných léčiv by jistě měly být zaměřeny i na hodnocení zhoršení kognitivních funkcí jako možného negativního dopadu takové preskripce (43). Kromě demografického nárůstu seniorské populace roste i zastoupení nemocných s kognitivními dysfunkcemi nebo demenčních nemocných. Kognitivní postižení různého typu ve stáří se stávají novou epidemií, často navozenou i léky (108, 109, 110). Bude tedy třeba prokázat, zda za řadu kognitivních dysfunkcí není zodpovědné i užívání potenciálně nevhodných léčiv nebo jiná riziková preskripce ve stáří (43).

Již významně nižší počet námi hodnocených studií se zabýval sledováním dalších negativních dopadů souvisejících s užitím PIMs, jako např. zvýšením nákladů na zdravotní péči, HRQOL, non-adherencí, lékovými interakcemi.

Ve všech studiích sledujících zvyšující se náklady jako negativní dopady užití PIMs u seniorů (6%) bylo potvrzeno, že tito pacienti mají vyšší celkové náklady na zdravotní péči oproti pacientům bez PIMs. Kromě jediné studie byl sledován větší vzorek populace (> 1 000 seniorů) s vyšší prevalencí užívání PIMs (> 40%) (37, 39, 67, 80).

HRQOL byla sledována v 5 studiích (7%) a ve třech z těchto studií nebyla nalezena pozitivní asociace. Rozdíl byl zaznamenán především ve sledované populaci, prevalenci PIMs a užitých explicitních kritérií k zhodnocení potenciálně rizikové preskripce. Studie, kde nebyla zjištěna pozitivní asociace, sledovaly převážně seniory umístěné v domovech důchodců s nižší prevalencí PIMs (průměr 19%) a k zhodnocení preskripce byla využita především Beersova kritéria (38, 71, 94). Naproti tomu ve studiích, kde užívání PIMs vedlo k zhoršení kvality života, byli sledováni senioři žijící v komunitě s vyšší prevalencí užívání PIMs (33%) a byla zde využita STOPP/START kritéria (70, 94).

Asociace s lékovými interakcemi byla zjišťována pouze ve dvou studiích s odlišným výsledkem. Studie, kde bylo zjištěno, že užívání PIMs představuje rizikový faktor pro výskyt klinicky významných lékových interakcí, zahrnovala větší vzorek populace (>1 000 vs. 114 seniorů) s vyšším celkovým počtem užívaných léků. Rozdílný v těchto studiích byl také způsob diagnostiky lékových interakcí. V jedné ze studií byly lékové interakce identifikovány s pomocí počítačové databáze SFINX, v další studii bylo hodnocení lékových interakcí založeno na využití 2 kompendií lékových interakcí, a to Drug-Reax a Lexi-Interact (55, 73). Rozdílná diagnostika lékových interakcí mohla potenciálně výsledky studií ovlivnit, neboť jednotlivé nástroje se mohly vyznačovat rozdílnou specifitou a senzitivitou k odhalování potenciálních lékových interakcí.

Spojitosť s non-adherencí byla zjišťována v jediné studii. Bylo zjištěno, že se vzrůstajícím počtem PIMs stoupá riziko non-adherence (45).

Jedním z často zmiňovaných limitů studií byl příliš malý vzorek sledované populace (34, 83, 29 atd.). S rostoucím počtem sledovaných seniorů sice klesá možnost chyby, nicméně u studií naopak sledujících obrovské soubory často nejsou k dispozici dostatečně detailní informace o sledovaném vzorku, což může následně vést ke zkreslení výsledků (77). Jako optimální se z tohoto hlediska jeví studie, kde bylo zahrnuto alespoň 1 000 seniorů. Ve většině studií byli ve sledované populaci zahrnuti jak muži, tak ženy. Byly nalezeny ale i studie, které se zaměřovaly jen na ženy či muže. Sami autoři těchto studií upozorňovali, že výsledky poté nemusí být generalizovatelné na celou populaci (41, 43). Proto se zdá vhodné zahrnout do studií jak ženy, tak muže v proporcionálním zastoupení odpovídajícím sledované geriatrické populaci.

Důležitým faktorem je i délka sledování populace. Řadě studií byla vytýkána příliš krátká doba sledování (př. 36, 46, 83). U studie, která po dobu 12 měsíců sledovala asociaci mezi užíváním PIMs a hospitalizacemi, sami autoři upozorňují, že je třeba s opatrností interpretovat nalezený kauzální vztah, když byly PIMs užívány již na počátku studie a k hospitalizaci došlo až na konci studie. Vzhledem k časové prodlevě by totiž mohly výsledky ovlivnit i jiné faktory (46). Některá PIMs (např. psychofarmaka) však mohou vykazovat negativní dopady až po měsících sledování, proto s tímto názorem není možné vždy souhlasit.

V některých studiích také chyběly údaje o nemocnosti sledovaných seniorů a o počtu užívaných léků (př. 82, 87). Přitom nedávno publikované studie prokázaly, že multimorbidita i polyfarmakoterapie jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí a mohly tak potenciálně výsledky studií ovlivnit (4, 111).

Rozdíly v epidemiologickém designu studií stejně jako odlišné podmínky výběru srovnávacích souborů (selektivní zkreslení) a zahrnutých proměnných mohou také ovlivnit výsledky studií (112).

V této diplomové práci jsme s pomocí literární rešerše studií publikovaných v letech 2003-2016 zdokumentovali negativní dopady užívání potenciálně nevhodných léčiv v geriatrické populaci. Již dříve byly publikovány některé rešerše s cílem zhodnotit negativní dopady PIMs (112, 113, 114), tato studie však dokládá poslední evidence.

Pro srovnání např. v roce 2007 byla publikována systematická rešerše zabývající se zdravotními dopady spojenými s užíváním potenciálně nevhodných léčiv uvedených

v Beersových kritériích. Práce zahrnovala 18 studií publikovaných v letech 1991-2006. K zhodnocení preskripce ve sledovaných studiích byla využita již zmíněná Beersova kritéria (verze z roku 1991, 1997 nebo 2003) a většina hodnocených studií byla retrospektivního charakteru. Stejně jako v naší práci sledovaly zejména seniory ve věku 65 let a více. Ve studiích byla zkoumána spojitost mezi užíváním PIMs a 6 hlavními negativními dopady, ke kterým patřila mortalita, častost hospitalizací, HRQOL, ADRs, náklady na zdravotní péči a využití zdravotní péče. V populaci seniorů žijících v komunitě nebyla nalezena pozitivní asociace mezi užíváním PIMs a mortalitou, avšak byla prokázána asociace se zvýšeným rizikem hospitalizací. U seniorů z domovů s pečovatelskou službou opět nebyla zjištěna spojitost mezi užitím PIMs a mortalitou a asociace s hospitalizací byla nepřesvědčivá. Napříč zdravotnickými zařízeními ale užívání PIMs bylo spojeno s vyšším výskytem ADRs a zvýšenými náklady na zdravotní péči (112).

V této diplomové práci byly zaznamenány veškeré známé negativní dopady užívání PIMs identifikovaných na základě explicitních kritérií. Tato práce představuje dosud nejobsáhlejší zdroj mapující dopady užívání PIMs v geriatrické populaci a byla vytvořena pro účely dalších navazujících epidemiologických studií zabývajících se touto problematikou v rámci iniciativy EU COST Action IS1402.

Diplomová práce s pomocí literární rešerše jednoznačně potvrdila, že užívání potenciálně nevhodných léčiv zatěžuje geriatrickou populaci. U pacientů s PIMs byl zaznamenán vyšší výskyt hospitalizací, častější využití zdravotní péče, vyšší náklady na zdravotní péči, častější výskyt nežádoucích polékových reakcí a zhoršení funkčního stavu. Pro lepší pochopení výsledků souvisejících s užíváním PIMs u geriatrické populace je ale zapotřebí dalších studií využívajících kvalitnější metodické postupy (zejména prospektivních studií zahrnujících vyšší počet pacientů, delší období sledování, studie využívající adjustaci výsledků na více proměnných a upřednostňujících kvalitní výběr srovnávací skupiny).

17 ZÁVĚR

Užívání PIMs bylo v hodnocených studiích nevhodných dopadů, publikovaných mezi lety 2003-2016, jednoznačně spojeno u geriatrické populace s negativními důsledky. Senioři užívající potenciálně nevhodná léčiva se vyznačovali zejména častějším výskytem hospitalizací, vyšším užitím zdravotní péče s vyššími ekonomickými náklady i častějším výskytem nežádoucích účinků nebo nežádoucích polékových reakcí a zhoršením funkčního stavu.

Tato práce představuje nejobsáhlejší přehled negativních dopadů užívání potenciálně nevhodných léčiv, které byly dosud sumarizovány. Výstupy diplomové práce budou hlavním podkladem pro návazné výzkumné práce v oblasti racionální farmakoterapie ve stáří a v klinické farmacii v geriatрии v rámci výzkumných prací podskupiny „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ KSKF FaF UK (vedoucí: PharmDr. Fialová Daniela, PhD.) a v prospektivních studiích projektu EU COST Action IS1402, i v nově schváleném evropském projektu ve výzvě Horizon 2020, kterého se účastní FaF UK, pod názvem EUROAGEISM.

18 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Eurostat [online]. 2017 [cit. 2017-05-03]. Population structure and ageing. Dostupné z: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing
2. Červený R, Topinková E a kol. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP [online]. 2014 [cit. 2017-28-04]. Geriatrie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
3. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013, 35: 75-83.
4. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016 Nov-Dec; 67:130-8.
5. Garin N, Olaya B, Moneta MV, Miret M, Lobo A, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Impact of Multimorbidity on Disability and Quality of Life in the Spanish Older Population. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e111498.
6. Vass M, Hendriksen C. Polypharmacy and older people. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2005, 38 (1): 14–17.
7. Elmståhl S, Linder H. Polypharmacy and Inappropriate Drug Use among Older People—a Systematic Review. *Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly* 2013;5 1-8.
8. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Cruciol-Souza JM, Da Cruz AN, Gaeti WP, Cuman RK. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(2):344-54.
9. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther.* 2008 Apr; 33 (2): 141-51.
10. Essential Medicines and Health Products Information Portal: A World Health Organization resource. Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action. [online]. 2003 [cit. 2017-28-04]. Dostupné z: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>

11. Schmitt Júnior AA, Lindner S, Helena ET. Assessment of adherence in elderly patients in primary care. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013 Nov-Dec;59 (6):614-21.
12. Lam PW, Lum CM, Leung MF. Drug non-adherence and associated risk factors among Chinese geriatric patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2007 Aug;13(4):284-92.
13. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54.
14. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec; 4(Suppl1): S73–S77.
15. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Feb; 7(1): 11–22.
16. Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;67(6):624-8.
17. Topinková E, Červený R a kol. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP [online]. 2014 [cit. 2017-28-04]. Geriatrie. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/geriatrie-2010.pdf>
18. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klin Farmakol Farm* 2013, 27 (1): 18-28.
19. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. *Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. SÚKL*. 2006, 10: 1-4.
20. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv potenciálně nevhodných – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia* 2005, 15 (4-5): 410-417.
21. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, 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 Feb;46(2):72-83.
22. Česká lékárnická komora. [online]. 2010 [cit. 2017-04-30]. Doporučený postup - Poradenství při farmakoterapii u seniorů. Dostupné z: [http://www.lekarnici.cz/Podpora/PORADENSTVI---KONZULTACE-\(1\)/PORADENSTVI---KONZULTACE.aspx](http://www.lekarnici.cz/Podpora/PORADENSTVI---KONZULTACE-(1)/PORADENSTVI---KONZULTACE.aspx)
23. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8.

24. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug; 107(31-32): 543–551.
25. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):725-31.
26. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Sep 1;17(9): 862.e1–862.e9
27. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;71(12):1415-27.
28. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, Markides K. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Feb;61(2):170-5.
29. Pozzi C, Lapi F, Mazzaglia G, Inzitari M, Boncinelli M, Geppetti P, Mugelli A, Marchionni N, Di Bari M. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARe Dicomano study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Sep;19(9):954-60.
30. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb; 63(2): 177–186.
31. Chrischilles EA, VanGilder R, Wright K, Kelly M, Wallace RB. Inappropriate medication use as a risk factor for self-reported adverse drug effects in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jun;57(6):1000-6.
32. Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy.* 2005 Jun;25(6):831-8.
33. Perri M, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW, Cook CL, Griffin SC, Lorys RA. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar;39(3):405-11.
34. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2010 Jun;14(6):477-82.

35. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother*. 2014 Jan;48(1):6-16.
36. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):453-9.
37. Fick DM, Mion LC, Beers MH, L Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health*. 2008 Feb;31(1):42-51.
38. Franic DM, Jiang JZ. Potentially inappropriate drug use and health-related quality of life in the elderly. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):768-78.
39. Fu AZ, Jiang JZ, Reeves JH, Fincham JE, Liu GG, Perri M 3rd. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care*. 2007 May;45(5):472-6.
40. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006 Aug;44(8):722-30.
41. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;71(4):592-9.
42. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
43. Koyama A a kol. Long-Term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Nov, 69 (4), 423-429.
44. Landi F, Russo A, Liperoti R, Barillaro C, Danese P, Pahor M, Bernabei R, Onder G. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):791-9.
45. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Is there an association between inappropriate prescription drug use and adherence in discharged elderly patients? *Ann Pharmacother*. 2009 Feb;43(2):177-84.
46. Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, Corsonello A, Maraldi C, Bernabei R, Cherubini A; ULISSE Study Group. Potentially

- inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*. 2010 Sep 1;27(9):747-58.
47. Lin HY, Liao CC, Cheng SH, Wang PC, Hsueh YS. Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: experience in a Taiwanese medical setting. *Drugs Aging*. 2008;25(1):49-59.
 48. Barnett K, McCowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf*. 2011 Mar;20(3):275-81.
 49. Fiss T, Dreier A, Meinke C, van den Berg N, Ritter CA, Hoffmann W. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. *Age Ageing*. 2011 Jan;40(1):66-73.
 50. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):733-41.
 51. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, et al. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Jun;57(6):1007-14.
 52. Chen CC, Cheng SH. Potentially Inappropriate Medication and Health Care Outcomes: An Instrumental Variable Approach. *Health Serv Res*. 2016 Aug;51(4):1670-91.
 53. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni Pde C. Safety assessment of potentially inappropriate medications use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Pharm Sci*. 2011;14(2):283-90.
 54. Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med*. 2010 Jul-Sep;56(3):186-91.
 55. Hosia-Randell HM, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2008;25(8):683-92.
 56. Chen YC, Hwang SJ, Lai HY, Chen TJ, Lin MH, Chen LK, Lee CH. Potentially inappropriate medication for emergency department visits by elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Jan;18(1):53-61.

57. Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1859-70
58. Sakuma M, Morimoto T, Matsui K, Seki S, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW. Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Apr;20(4):386-92.
59. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med.* 2007 Dec 4;147(11):755-65.
60. Farfel JM, Accorsi TA, Franken M, Doudement SP, Moran M, Iervolino M, Bastos Neto AS. Adverse drug events leading to emergency department visits in elderly: the role of inappropriate prescription. *Einstein (Sao Paulo).* 2010 Jun;8(2):175-9.
61. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing.* 2008 Jan;37(1):96-101.
62. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24.
63. do Nascimento MM, Mambrini JV, Lima-Costa MF, Firmo JO, Peixoto SW, de Loyola Filho A. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 May;73(5):615-621.
64. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ.* 2015 Mar 3; 187(4): E130–E137.
65. Narayan SW, Nishtala PS. Associations of Potentially Inappropriate Medicine Use with Fall-Related Hospitalisations and Primary Care Visits in Older New Zealanders: A Population-Level Study Using the Updated 2012 Beers Criteria. *Drugs Real World Outcomes.* 2015 Jun; 2(2): 137–141.
66. Slaney H, MacAulay S, Irvine-Meek J, Murray J. Application of the Beers Criteria to Alternate Level of Care Patients in Hospital Inpatient Units. *Can J Hosp Pharm.* 2015 May-Jun;68(3):218-25.

67. Mo L, Yang X, He J, Dong B. Evaluation of potentially inappropriate medications in older inpatients in China. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Nov;62(11):2216-8.
68. Hedna K, Hakkarainen K, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;71(12):1525-33.
69. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* 2012 Nov;41(6):771-6.
70. Cahir C1, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Jan;77(1):201-10.
71. Al Aqqad SM, Chen LL, Shafie AA, Hassali MA, Tangiisuran B. The use of potentially inappropriate medications and changes in quality of life among older nursing home residents. *Clin Interv Aging.* 2014 Jan 22;9:201-7.
72. Wong J, Marr P, Kwan D, Meiyappan S, Adcock L. Identification of inappropriate medication use in elderly patients with frequent emergency department visits. *Can Pharm J (Ott).* 2014 Jul;147(4):248-56.
73. Lao CK1, Ho SC, Chan KK, Tou CF, Tong HH, Chan A. Potentially inappropriate prescribing and drug-drug interactions among elderly Chinese nursing home residents in Macao. *Int J Clin Pharm.* 2013 Oct;35(5):805-12.
74. Verdoorn S, Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Majority of drug-related problems identified during medication review are not associated with STOPP/START criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;71(10):1255-62.
75. Fromm MF, Maas R, Tümena T, Gaßmann KG. Potentially inappropriate medications in a large cohort of patients in geriatric units: association with clinical and functional characteristics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Apr;69(4):975-84.
76. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One.* 2016 Feb 3;11(2):e0146811.
77. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, et al. Adverse Drug Events in Older Patients Admitted as an Emergency. The Role of Potentially Inappropriate

- Medication in Elderly People (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Mar; 110(13): 213–219.
78. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Drugs Real World Outcomes.* 2015 Sep; 2(3): 249–259.
79. Montastruc F, Duguet C, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Potentially inappropriate medications and adverse drug reactions in the elderly: a study in a Pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Sep;70(9):1123-7.
80. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Apr;8(2):146-60.
81. Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother.* 2010 Dec;44(12):1968-75.
82. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 10;165(1):68-74.
83. Pasina L, Djade CD, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Marcucci M, Mannucci PM, Nobili A; REPOSI Investigators. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Oct;39(5):511-5.
84. Klarin I, Wimo 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.
85. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009,9 (30).
86. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e105425.
87. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B, Gross CR, Boulton C, Garrard J, Schmader KE. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004 Jun;2(2):92-101.

88. Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially Inappropriate Medications and Risk of Hospitalization in Retirees. *Drugs Aging*. 2010 May; 27(5): 407–415.
89. Gnjidic D, Le Couteur DG, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug burden index and beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;52(2):258-65.
90. Lund BC et al. Inappropriate Prescribing Predicts Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2010 May, 44 (6), 957-963.
91. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):1013-9.
92. van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, van den Bemt PM, Leendertse AJ, Hermens WA, van Marum RJ, Derijks HJ. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study. *Drug Saf*. 2016 Jan;39(1):79-87.
93. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G; Investigators of the CRIME Study. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):767-73.
94. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Feb;72(2):271-277.
95. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother*. 2014 Dec;48(12):1546-54.
96. Brown JD, Hutchison LC, Li C, Painter JT, Martin BC. Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):22-30.
97. Gupta S, Rappaport HM, Bennett LT. Inappropriate drug prescribing and related outcomes for elderly medicaid beneficiaries residing in nursing homes. *Clin Ther*. 1996 Jan-Feb;18(1):183-96.

98. Chin MH, Wang LC, Jin L, Mulliken R, Walter J, Hayley DC, Karrison TG, Nerney MP, Miller A, Friedmann PD. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med*. 1999 Dec;6(12):1232-42.
99. Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;67(6):641-5.
100. World Health Organization. Health statistics and information systems. [online]. 2015 [cit. 2017-01-05]. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. Dostupné z: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
101. Demografie. [online]. 2015 [cit. 2017-01-05]. ANALÝZA: Demografické stárnutí ČR podle výsledků projekce. Dostupné z: http://www.demografie.info/?cz_detail_clanku&artclID=824
102. Barclay L. Medscape. [online]. 2011 [cit. 2017-01-05]. New Criteria Define Inappropriate Meds in Older Inpatients. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/744559>
103. Fialová D. Edukafarm. [online]. 2011 [cit. 2017-01-05]. Geriatrie a racionální geriatrická farmakoterapie. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/15/10-geriatrie.pdf>
104. Chang CB, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS, Wu SC, Chan DC. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;72(3):482-9
105. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boult C, Gross CR, Garrard J, Schmader KE. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care*. 2002 Feb;40(2):166-76.
106. Fick DM, Waller JL, Maclean JR. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharmacy*. 2001 (5)7: 407–413
107. Vitalia. [online]. 2016 [cit. 2017-01-05]. Senioři v domovech dostávají víc léků, než je bezpečné. Dostupné z: <https://www.vitalia.cz/clanky/seniori-v-domovech-dostavaji-vic-leku-nez-je-bezpecne/>
108. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al., Alzheimer's Disease International, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7

109. Sheffield KM, Peek MK. Changes in the Prevalence of Cognitive Impairment Among Older Americans, 1993–2004. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):274-283.
110. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999 Jul;15(1):15-28.
111. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301-9.
112. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):438-47.
113. Hyttinen V, Jyrkkä J, Valtonen H. A Systematic Review of the Impact of Potentially Inappropriate Medication on Health Care Utilization and Costs Among Older Adults. *Med Care*. 2016 Oct;54(10):950-64.
114. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):360-72.