

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



**VYUŽITÍ EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ LÉČIV POTENCIÁLNĚ
NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ V HODNOCENÍ KVALITY
LÉKOVÉ PRESKRIPCE (I.)**

**APPLICATION OF EXPLICITE CRITERIA OF
MEDICATIONS POTENTIALLY INAPPROPRIATE IN THE
OLD AGE IN THE EVALUATION OF QUALITY OF
PRESCRIBING (I.)**

Diplomová práce

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

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

Hradec Králové 2016

Silvia Grešáková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mé původní autorské dílo, které jsem pod vedením školitelky vypracovala samostatně. Veškerá použitá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování diplomové práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne:

Podpis

Poděkování

Děkuji PharmDr. Daniele Fialové, PhD. za odborné vedení a cenné rady při zpracovávání této diplomové práce. Také paní doktorce velmi děkuji za její podporu, trpělivý ochotný přístup a čas, který mi věnovala. Za podporu během mého studia děkuji rovněž své rodině.

ABSTRAKT

Úvod: Zastoupení seniorů ve světové populaci se stále zvyšuje. Senioři představují specifickou heterogenní skupinu, která je z mnoha důvodů citlivější k některým polékovým reakcím. Ve snaze o zvýšení kvality a bezpečnosti geriatrické farmakoterapie bylo publikováno mnoho explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří. Tato kritéria jsou orientačními nástroji, jež definují základní preskripční pravidla k posouzení vhodnosti volby a dávky léčiv ve stáří a jsou využívána k hodnocení potenciálně nevhodné geriatrické preskripce. Cílem diplomové práce bylo porovnat přednosti a nedostatky explicitních kritérií publikovaných do konce roku 2015 a vytvořit souhrnný seznam léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných pro seniory (nezávislých na diagnózách a souběžné medikaci pacienta), využitelný v epidemiologických studiích projektu EU COST Action 1402 a v dalších návazných studiích.

Metodika: Literární rešerši byla v období od dubna 2014 do prosince 2015 s pomocí databáze PubMed vyhledána všechna explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (zahrnující také explicitně-implicitní přístupy), validovaná a publikovaná v zahraničních recenzovaných časopisech do konce roku 2015. Údaje získané podrobným studiem kritérií a dalších studií (o metodice vzniku, výhodách a nedostatcích jednotlivých kritérií) byly shrnuty do přehledných srovnávacích tabulek. Z první části kritérií, uvádějících potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy nezávislá na diagnóze a souběžné medikaci, byl vytvořen souhrnný seznam potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů.

Výsledky: V diplomové práci byla analyzována metodika tvorby a obsahová stránka 20 kritérií, z nichž 15 kritérií bylo explicitních, 5 kritérií bylo explicitně-implicitní. Většina kritérií byla validována s pomocí 2 kolové Delfi metody nebo její modifikované verze a v různé míře čerpala z Beersových kritérií. Validační proces a obsahová stránka jednotlivých kritérií se velmi odlišovaly. Souhrnný seznam léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, které byly publikovány alespoň ve 3 explicitních kritériích, obsahoval 125 léčiv/lékových postupů (v méně než 7 kritériích bylo uvedeno 99 léčiv/lékových postupů, v 7-10 kritériích bylo uvedeno 23 léčiv/lékových postupů, ve 12 a více kritériích byla uvedena 3 léčiva).

Závěr: Analyzovaná explicitní kritéria jsou značně heterogenní z hlediska metodiky jejich tvorby i z hlediska jejich obsahové stránky. Přenosnost některých explicitních kritérií je do značné míry limitována jejich specificitou pro národní farmaceutický trh z hlediska rozdílů v dostupnosti léčiv a v lokálních preskripčních zvyklostech. Ve více než 7 kritériích bylo uvedeno pouze 99 léčiv/lékových postupů. Práce umožnila porovnání existujících explicitních kritérií a vytvoření souhrnného seznamu léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, který bude využíván v návazných epidemiologických studiích.

Klíčová slova: geriatrie, racionální farmakoterapie, explicitní kritéria, potenciálně nevhodná léčiva, metodika

Podpora: práce byla podpořena iniciativou EU COST Action 1402 a SVV 260 295

ABSTRACT

Introduction: Proportion of older people is rapidly increasing in the world population. Elderly represents a specific, heterogeneous population which is because of many reasons more vulnerable to some adverse drug events. Many explicit criteria of potentially inappropriate medication used in the elderly have been developed in order to improve the quality and safety of geriatric pharmacotherapy. These criteria represent basic tools, defining fundamental prescribing rules for the evaluation of appropriate choice and dosing of medications in the old age and for the evaluation of potentially inappropriate prescriptions in older patients. The aim of the diploma thesis was to compare advantages and disadvantages of explicit criteria published until the end of 2015 year and to summarize a list of all potentially inappropriate medications in the elderly (regardless of diagnoses and concomitantly used medications), applicable in the epidemiological studies of the EU COST Action 1402 project and in subsequent studies.

Methods: Using systematic literature search in PubMed dataset, conducted in the period 04/2015 - 12/2015, all explicit and explicit-implicit criteria (published in the foreign peer-reviewed scientific journals by the end of year 2015 and validated by expert panels) have been identified. Information obtained via studying these criteria and other publications (methodology of criteria development, advantages and disadvantages of different criteria) was summarized using comparative tables. Considering first parts of all criteria including medications potentially inappropriate in older patients regardless of diagnoses and concomitantly used medications, the summarized list of all potentially inappropriate medications was developed.

Results: Diploma thesis analyzed methodology of development and the main content of 20 explicit criteria. 15 of those criteria were explicit and 5 criteria were explicit-implicit. The majority of criteria have been validated using 2 round Delphi or modified Delphi technique and were more or less based on the Beers criteria. Validation method and content of different criteria was significantly heterogeneous. Summarized list of potentially inappropriate medication for elderly (available in at least 3 explicit criteria) contained 125 potentially inappropriate medications in total (99 medications were listed in the less than 7 criteria, 7 - 10 criteria listed 23 medications, and more than 12 criteria listed only 3 medications).

Conclusion: Analyzed explicit criteria were significantly heterogenous in applied methodology of criteria development and in their content. Transferability of some explicit criteria was very limited because of different availability of medications on local pharmaceutical markets and because of different prescription habits. In more than 7 criteria there were listed only 99 potentially inappropriate medications. This diploma theses enabled to compare all existing explicit criteria and to develop a summary list of potentially inappropriate medications in the elderly, applicable in subsequent epidemiological studies.

Keywords: geriatrics, rational pharmacotherapy, explicit criteria, potentially inappropriate medications, methodology

Support: The diploma thesis was supported by the EU COST Action 1402 initiative and SVV 260 295.

Obsah

1	ÚVOD	3
2	CÍLE PRÁCE	7
3	METODIKA PRÁCE	8
4	POPIS PUBLIKOVANÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ	11
4.1	ZHANOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA	11
4.2	RANCOURTOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA	12
4.3	LAROCHE KRITÉRIA	14
4.4	WINIT-WATJANA KRITÉRIA	15
4.5	NORGEPEP KRITÉRIA	17
4.6	NORGEPEP-NH KRITÉRIA	18
4.7	KOREJSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA	19
4.8	MAIOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA	20
4.9	PRISCUS LIST	22
4.10	RAKOUSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA	23
4.11	TAIWANSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA	24
4.12	ČESKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA	25
4.13	EU (7) EXPLICITNÍ KRITÉRIA	27
4.14	KOREJSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA (2015)	29
4.15	McLEODOVA KRITÉRIA	31
4.16	AUSTRALSKÉ PRESKRIPČNÍ INDIKÁTORY	32
4.17	ŠVÉDSKÉ “INDIKÁTORY VHODNOSTI FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ”	34
4.18	FORTA KRITÉRIA	35
4.19	CRIME KRITÉRIA	36
5	SROVNÁNÍ PUBLIKOVANÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ	38

6	SOUHRN JEDNOTLIVÝCH POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH LÉČIV/LÉKOVÝCH POSTUPŮ DEFINOVANÝCH V EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V OBLASTI 1 (POSTUPY NEZÁVISLÉ NA DIAGNÓZE A KLINICKÝCH CHARAKTERISTIKÁCH PACIENTA)	46
7	DISKUSE.....	53
8	ZÁVĚR.....	59
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	60

1 ÚVOD

Racionální geriatrická farmakoterapie patří v současné době k významným a často diskutovaným tématům – mj. i v souvislosti se zvyšujícím se zastoupením seniorů v populaci a s rostoucími požadavky na vyšší bezpečnost a kvalitu léčby. Trend demografického stárnutí populace bude stále více patrný i v České republice. Zatímco v roce 2013 tvořili lidé starší 65 let 17,4 % obyvatel České republiky, podle odhadů se tento podíl během první poloviny tohoto století zdvojnásobí (1,2). Komplexním řešením otázky stárnutí populace a potřeb seniorů při poskytování sociální a zdravotní péče se zabývá řada národních i mezinárodních zdravotně- politických plánů a strategií, např. program EU s názvem Evropské inovační partnerství v oblasti zdravého a aktivního stárnutí (3,4).

Pro seniorský věk je charakteristická přítomnost několika chronických onemocnění a dlouhodobé užívání většího počtu léků. Průměrně je seniorům v ambulantní péči předepisováno 4-6 léků, hospitalizovaným seniorům 5-8 léků (5,6). Studie poukazují na skutečnost, že se počet předepsaných léků s rostoucím věkem dále zvyšuje. Podle výsledků studie Fialové a kol. bylo v evropském projektu AdHOC (AgeD in HHome Care, 2001-2005) v ČR užíváno 9 a více léků u 39 % seniorů domácí péče (7). Alespoň jedno léčivo potenciálně nevhodné ve stáří (dle dostupných kritérií) bylo předepsáno u 41 % seniorů (8). Kromě ekonomických dopadů je užívání většího počtu léků spojeno s poklesem adherence k léčbě a s výrazným nárůstem rizika polékových reakcí (9,10).

Důležitým specifikem seniorské populace je její značná heterogenita, a to i ve shodných věkových skupinách. Výrazné interindividuální rozdíly se projevují v rychlosti a rozsahu fyziologických a patologických změn, ve stupni křehkosti jednotlivých pacientů, míře jejich soběstačnosti a v psycho-sociální a ekonomické oblasti (11).

Současně je ve stárnoucí populaci zaznamenávána vysoká prevalence non-adherence k léčbě s tendencemi k nadužívání, neužívání nebo zneužívání předepsaných léčiv, což také přispívá k vysoké variabilitě v účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie (12). V analýzách projektu AdHOC, které hodnotily v 11 evropských zemích adherenci seniorů k léčbě a faktory, které ji ovlivňují, patřila prevalence lékové non-adherence v českém souboru k jedné z nejvyšších (7).

Racionální geriatrická farmakoterapie by měla být dostatečně přizpůsobena individuální potřebám pacienta a jeho prognóze, přinášet nemocnému co možná nejvyšší přínos z léčby s co možná nejnižším rizikem polékových komplikací. Měla by podporovat,

případně zvyšovat, soběstačnost geriatrických nemocných, jejich kvalitu života a důvěru v užívanou léčbu a lékovou compliance (12,13).

Řada polékových reakcí se v geriatrické populaci projevuje s vyšší prevalencí a incidencí a tyto polékové reakce mají často závažnější charakter než u nemocných středního věku. Jednou z příčin vyšší citlivosti seniorů k některým polékovým reakcím jsou i fyziologické a patologické změny provázející stárnutí organismu, které vedou ke změně farmakokinetických a farmakodynamických vlastností léčiv. Projevy nežádoucích účinků léčiv zhoršují kvalitu života geriatrických nemocných, zvyšují jejich nemocnost (morbiditu) a úmrtnost (mortalitu). Identifikace nežádoucích účinků je u seniorů navíc obtížná. Tyto nežádoucí účinky se mnohdy projevují odlišnou symptomatologií než u mladší populace a bývají chybně vnímány jako běžné projevy stárnutí nebo nový nástup symptomů a onemocnění častých v seniorském věku (např. demence, deprese, parkinsonismus, pády atd.) (14,15,16).

K významným oblastem hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří patří předepisování tzv. potenciálně nevhodných léčiv ve vyšším věku. Pojem - „potenciálně nevhodný lék/lékový postup“ je užíván jako označení pro řadu registrovaných léčiv (nebo dávkovacích schémat registrovaných léčiv), u kterých dochází v důsledku změn provázejících stárnutí ke změně terapeutické hodnoty a jejichž užívání je spojeno s častějšími projevy polékových reakcí ve stáří. Podávání potenciálně nevhodných léčiv by mělo být vyhrazeno pouze pro případy, kdy na farmaceutickém trhu neexistují shodně účinné a bezpečnější alternativy léčby, nebo kdy pacient bezpečnější léčbu netoleruje. Současně by mělo být užití potenciálně nevhodných léčiv doprovázeno aktivním monitorováním účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie u konkrétního pacienta (17,18).

Za chybnou preskripci je v geriatrii považováno také např. nerespektování interakcí léčiv, nevhodný výběr léčiva s ohledem na interakce lék-nemoc při přítomnosti určitého onemocnění, předepisování léčiv, jejichž účinnost nebyla dostatečně prokázána, aj. případy nevhodné preskripce (19,20).

Z důvodu lepší zapamatovatelnosti základních potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří byla expertními týmy v různých zemích vytvořena explicitní kritéria potenciálně nevhodných lékových postupů ve stáří, která shrnují základní pravidla racionální geriatrické preskripce (20).

Prvními publikovanými explicitními kritérii, která na problematiku užití potenciálně nevhodných léčiv upozornila, byla tzv. Beersova explicitní kritéria, publikovaná v roce 1991 v USA. Expertní skupina vedená Dr. Markem Beersem sestavila seznam léčiv potenciálně

nevhodných pro léčbu seniorů v ošetrovatelských zařízeních (21). V roce 1997 vyšla Beersova kritéria v revidované a doplněné verzi, jako kritéria vhodná pro hodnocení geriatrické preskripce jak v ošetrovatelských zařízeních, tak v komunitní péči (22).

Další revidované a doplňované verze Beersových kritérií byly publikovány v roce 2003, 2012 a 2015 (23,24,25). Ačkoliv byla prvním verzím Beersových explicitních kritérií vytýkána limitovaná aplikovatelnost v běžné klinické praxi, patří tato kritéria v současné době ve světovém měřítku k nejčastěji citovaným kritériím a jsou považována za základní explicitní přístup v hodnocení potenciálně nevhodné lékové preskripce ve stáří (26,27).

Dalším mezníkem v tvorbě explicitních kritérií bylo publikování irských kritérií v roce 2008, známých jako STOPP/START kritéria (z angl. Screening Tool of Older Person's Prescription/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) (28). Zatímco oblast STOPP kritérií se věnuje problematice potenciálně nevhodných léčiv, při zohlednění více klinických parametrů (komorbidit, laboratorních hodnot, atd.), START kritéria poprvé upozornila na další problém geriatrické farmakoterapie, a to nedostatečné předepisování léčiv, u kterých je prokázán významný terapeutický přínos v dlouhodobé léčbě i u geriatrických nemocných (a která by při konkrétní diagnóze/klinické situaci neměla být opomenuta ani u starších nemocných) (29,30). V další revidované a doplněné byla STOPP/START kritéria publikována v roce 2015 (31).

Většina publikovaných explicitních kritérií byla vytvořena tzv. Delfi metodou, nebo modifikovanou Delfi metodou (32). Jedná se o vědeckou metodu, která umožňuje sloučit názory expertů z různých oborů klinické praxe s dostupnými vědeckými důkazy z typických geriatrických studií (33). Důkazy z randomizovaných klinických studií v oblasti geriatrické farmakoterapie zpravidla zcela chybí, nebo jsou velmi limitované. Získávání těchto důkazů je v seniorské populaci obtížné z etických i technických důvodů. Explicitní kritéria se z tohoto důvodu opírají o poznatky zpravidla menších, typicky geriatrických studií, které přinášejí podstatné informace o specifikách volby a dávkování léčiv, i u pacientů s vyšším stupněm stařecké křehkosti, disability, morbidit a polyfarmakoterapie (20).

Explicitní kritéria bývají sestavena z různě složitých doporučení a mohou představovat nejen jednoduchá kritéria, ale i souhrn složitých klinických doporučení, týkajících se terapie starších pacientů, popř. terapie jiných věkových skupin. Některá kritéria definují i potenciálně nevhodné interakce lék-lék, specificky rizikové u starších nemocných, nebo interakce lék-nemoc ve stáří (33). Jsou vytvářena zejména s cílem upozornit na nejzávažnější léková pochybení v geriatrické farmakoterapii a na specifika lékové preskripce u geriatrických nemocných. Mohou být snadno aplikovatelnými nástroji prvního

screeningového hodnocení kvality geriatrické preskripce a bývají používána také jako jednoduché nástroje pro edukační účely (34). Samotní autoři však u všech publikovaných kritérií zdůrazňují, že jsou pouze orientačními pomůckami pro zkvalitnění farmakoterapie u seniorů a nemohou nahradit komplexní posouzení individuální farmakoterapie nemocného, především u tak specifické a heterogenní populace, jakou senioři představují. Obdobně jako u jiných doporučení (seznamy lékových interakcí, relativních kontraindikací atd.) shrnují explicitní kritéria spíše doporučení pro první screening pacientů indikovaných pro podrobnou lékovou revizi (20,11).

Tato práce se zaměřuje na porovnání dostupných explicitních kritérií k hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří, a to zejména na část explicitních kritérií, která uvádí léčiva a lékové postupy (např. dávkovací postupy) nevhodné u pacientů vyššího věku nezávisle na diagnóze a komorbiditách nemocného.

2 CÍLE PRÁCE

Diplomová práce měla tyto cíle:

- Cíl I.: Popsat a zhodnotit obsahovou stránku všech explicitních kritérií vydaných od r. 1991 (vydání prvních explicitních kritérií v USA) do prosince r. 2015 (sumarizace diplomové práce) v zahraničních časopisech podléhajících recenznímu řízení. Vzhledem k jiné diplomové práci zpracovávající samostatně dosud publikované verze Beersových kritérií potenciálně nevhodných léčiv a skupinu komplexnějších kritérií- např. STOPP/START kritéria- zaměřila se tato práce na srovnání jiných než Beersových kritérií. Jednalo se především o jednoduchá kritéria uvádějící léčiva potenciálně nevhodná ve stáří nezávisle na komorbiditách nemocného a souběžné medikaci . Cílem práce bylo v textech i souhrnných tabulkách vzájemně porovnat přednosti a nedostatky takových explicitních kritérií.
- Cíl II.: Z dosud publikovaných explicitních kritérií vytvořit souhrnný seznam léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, které se objevují alespoň ve 3 publikovaných explicitních kritériích, aplikovatelný v populačních studiích u všech geriatrických pacientů v různých stupních stařecké křehkosti a v různých prostředích zdravotní péče (s výjimkou paliativních nemocných).

3 METODIKA PRÁCE

V této diplomové práci bylo hodnoceno 20 explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů publikovaných v letech 2004 – 2015 ve Francii, Itálii, Německu, Rakousku, Norsku, Švédsku, EU, České republice, Kanadě, Austrálii, Thajsku, v Japonsku, na Taiwanu a v Korey. Pouze pro účely srovnání s ostatními kritérii jsou v této práci uvedena i americká Beersova kritéria publikovaná v letech 1991-2015. Beersova kritéria byla při tvorbě různorodých explicitních kritérií zpravidla výchozím seznamem, podle kterého jsou zpracována kritéria v jiných zemích. (Podrobná analýza všech Beersových kritérií a kritérií více shrnující jiná, komplexnější doporučení, je součástí další diplomové práce.)

Podrobnou rešerší s využitím elektronické databáze PubMed byla identifikována všechna explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří publikovaná v období od r. 1991 (jedná se rok zveřejnění prvních explicitních kritérií Dr. M. Beersem v USA) do prosince r. 2015, kdy byly sumarizovány výstupy diplomové práce. Při práci s elektronickými databázemi byla použita následující klíčová slova: explicit criteria, potentially inappropriate medication/s, inappropriate medication use, inappropriate prescribing, prescribing criteria, criteria for inappropriate medication/s, prescribing tools, explicit tools, expert consensus, medication use in the elderly, geriatric patients, elderly patients, pharmacotherapy in the elderly.

Souhrn explicitních kritérií představuje sumarizace zejména následujících nástrojů:

- McLeodova kritéria (McLeod P.J. et al., 1997)
- Zhanova kritéria (Zhan Ch. et al., 2001)
- Rancourtova kritéria (Rancourt C. et al., 2004)
- Švédská preskripční doporučení (Swedish National Board of Health and Welfare, 2004; Swedish National Board of Health and Welfare, 2010)
- Larochova kritéria (Laroche M-L. et al., 2007)
- Winit-Watjana kritéria (Winit-Watjana W. et al., 2007)
- Australské preskripční indikátory (Basger J.B. et al., 2008; Basger J.B. et al., 2012)
- Japonská kritéria (Imai H. et al., 2008)
- NORGEP kritéria (Rognstad S. et al., 2009)
- Maiova kritéria (Maio V. et al., 2009)

- Korejská kritéria (Kim D.S. et al., 2010)
- PRISCUS list (Holt S. et al., 2010)
- Rakouská kritéria (Mann E. et al., 2012)
- Taiwanská kritéria (Chang Ch-B. et al., 2012)
- Česká kritéria (Fialová D. et al., 2013)
- CRIME kritéria (Onder G. et al., 2014)
- FORTA kritéria (Kuhn-Thiel A.M. et al., 2014)
- Korejská kritéria (Kim S.-O. et al., 2015)
- NORGEP NH kritéria (Nyborg G. et al., 2015)
- EU (7) kritéria (Renom-Guiteras A. et al., 2015)

Po podrobném pročtení publikací byly sumarizovány texty o metodách vzniku, přednostech a limitacích jednotlivých kritérií, které byly shrnuty do srovnávací tabulky pomocí softwarového programu Microsoft Office Excel. Pro sestavení tabulky 1 byly z textů vybrány údaje o délce období, během kterého byla kritéria vytvářena, dále údaje o použité validační metodě a podrobnostech její realizace (typ metody, počet kol metody a formu dotazníku pro expertní panel), údaje o velikosti expertního panelu a o odbornostech jednotlivých členů panelu. Z textů byly dále vybrány údaje o zdrojích, které použili autoři explicitních kritérií k tvorbě dotazníku pro expertní panel. Pro přehlednost tabulky zde nejsou uvedeny všechny informační zdroje, které autoři použili pro tvorbu kritérií, uvedena jsou pouze dříve publikovaná kritéria. Další část tabulky je věnována obsahové stránce hodnocených explicitních kritérií. Tabulka nejprve hodnotí potenciálně nevhodná léčiva bez ohledu na diagnózu. Sleduje počet uvedených potenciálně nevhodných léčiv, zda je uveden důvod nevhodnosti těchto léčiv a zda jsou v kritériích uvedeny bezpečnější terapeutické alternativy. Zbýlá část tabulky hodnotí, jestli a do jaké míry se hodnocená kritéria zabývala oblastí lékových interakcí a to jak interakcí lék-lék, tak i interakcemi lék-nemoc. V některých analyzovaných explicitních kritériích nebyly blíže specifikovány všechny námi analyzované parametry.

Tabulka 2 představuje souhrnný seznam všech potenciálně nevhodných léčiv uvedených v hodnocených explicitních kritériích. Tabulka vznikla sumarizací pouze těch částí explicitních kritérií, která se týkala jen potenciálně nevhodných léčiv bez ohledu na diagnózu a souběžnou medikaci pacienta. Protože cílem tvorby této tabulky bylo vytvořit seznam potenciálně nevhodných léčiv aplikovatelný pro všechny seniory, a to opět nezávisle na

komedikaci a souběžných diagnózách pacienta- zejména pro využití v epidemiologických studiích- nebyla ostatní kritéria formulovaná jako složitá preskripční doporučení nebo klinické guideliny do této tabulky zahrnuta. Pokud se jednoduchá kritéria lišila v uvedené dávce, délce dávkování nebo jiné specifikaci potenciální nevhodnosti určitého léčiva, byl tento údaj v tabulce uveden. K jednotlivým léčivům byly dohledány příslušné ATC kódy, a to pomocí elektronické databáze ATC kódů (35). Pomocí webových stránek Státního úřadu pro kontrolu léčiv bylo vyhledáno, zda je uvedené léčivo k 10.5.2016 registrováno v České republice (36). Tab 2. prezentuje pro ochranu autorských práv pouze část tohoto seznamu v abecedním řazení od písmene “A” do “L”.

4 POPIS PUBLIKOVANÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ

4.1 ZHANOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Zhanova explicitní kritéria byla publikována v roce 2001 v USA. Cílem bylo vytvořit validovaný seznam potenciálně nevhodných léčiv a tento seznam následně využít pro hodnocení prevalence preskripce potenciálně nevhodných léčiv v USA v roce 1996. Dále porovnat výsledky této studie s výsledky podobných farmakoepidemiologických studií, uskutečněných v roce 1987 a 1992, a zhodnotit tak trend v preskripci těchto léčiv během 10 let (37).

Zhanova kritéria byla validována 7-členným expertním panelem, složeným z 5 geriatrů, 1 farmakoepidemiologa a 1 farmakologa, pomocí dvoukolové modifikované Delfi metody. Dotazník pro expertní panel obsahoval 35 potenciálně nevhodných léčiv, převzatých z Beersových kritérií z roku 1997 (22). Výběr těchto léčiv zohledňoval dostupnost informací z elektronických databází, ze kterých autoři pro studii čerpali, a proto byla do dotazníku zahrnuta jen ta léčiva z Beersových kritérií, která byla uvedena jako potenciálně nevhodná bez ohledu na dávkování a délku terapie (37).

V prvním kole Delfi procesu se měli členové expertního panelu seznámit s původními Beersovými kritérii z roku 1991, dále s jejich aktualizovanou verzí z roku 1997 a také s výsledky farmakoepidemiologické studie, kterou autoři uskutečnili. Úkolem expertů poté bylo rozdělit 35 léčiv uvedených v dotazníku do 2 skupin. První skupina měla zahrnovat léčiva, kterým je třeba se vždy vyvarovat v předepisování seniorům. Do druhé skupiny měli experti zařadit léčiva, která jsou dle jejich názoru za určitých okolností pro seniory vhodná, a uvést vhodné klinické indikace těchto léčiv. Před zahájením druhého kola procesu, realizovaného prostřednictvím konferenčního hovoru, bylo expertnímu panelu poskytnuto vyhodnocení odpovědí první kola procesu (37).

Během druhého kola Delfi metody se expertní panel rozhodl pro změnu klasifikačního systému léčiv uvedených v dotazníku. První skupinu léčiv stále tvořila léčiva, kterým je třeba se vyvarovat v preskripci u seniorů. Na základě konsensu expertů bylo do této skupiny zařazeno 13 léčiv. Druhou klasifikační skupinu představovala léčiva vhodná pouze ve výjimečných případech. Do druhé skupiny bylo panelem zařazeno 8 léčiv. Do třetí

klasifikační skupiny bylo umístěno 14 léčiv, která u seniorů mají některé oprávněné indikace, ale v klinické praxi bývající často chybně předepisována (37).

Zhanova kritéria tedy představují validovaný klasifikační systém 35 potenciálně nevhodných léčiv uvedených v Beersových kritériích, publikovaných v roce 1997. Tato kritéria nespecifikují dávku ani délku terapie, neuvádí důvod nevhodnosti uvedených léčiv ani bezpečnější terapeutické alternativy. Také nezahrnují problematiku lékových interakcí (37).

Zhanova kritéria jsou první validovaná explicitní kritéria formulovaná pro účely uskutečnění farmakoepidemiologické studie, jejímž cílem bylo zhodnotit prevalenci léčiv v primární péči s využitím vytvořených kritériích. Z tohoto důvodu mají velmi jednoduchou formu. Dalšími explicitními kritérii tohoto typu jsou kanadská Rancourtova kritéria publikovaná v roce 2004, italská Maiova kritéria z roku 2010 a nejnovější prací tohoto typu jsou Korejská kritéria z roku 2015 (38,39,40).

Studie uskutečněná autory Zhanových kritérií v roce 1996 sledovala prevalenci preskripce potencionálně nevhodných léčiv na souboru 2455 seniorů primární péče a zjistila, že 21,3 % seniorů z hodnoceného souboru užívalo nejméně jedno z 35 léčiv uvedených v kritériích. Srovnání výsledků se studii z roku 1987 a 1992 bylo z důvodu limitovaných informací možné pouze u 14 léčiv. Především u léčiv zařazených ve Zhanových kritériích do první kategorie, tedy léčiv, kterým bychom se v geriatrické preskripci měli vždy vyvarovat (např. flurazepam a meprobamát). Tato studie potvrdila snížení preskripce uvedených rizikových léčiv u flurazepamu z 1,25 % na 0,22 % a u meprobamátu z 0,82 % na 0,22 % v průběhu 10 let (37).

4.2 RANCOURTOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Kanadská explicitní kritéria známá jako Rancourtova kritéria byla publikována v roce 2004. Podobně jako u Zhanových explicitních kritérií následovalo po vytvoření těchto kritérií provedení farmakoepidemiologické studie, což se odráží na formální i obsahové stránce těchto explicitních kritérií. Realizovaná studie hodnotila spotřebu léčiv, prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů a faktory, které preskripci těchto léčiv ovlivňují v kanadském městě Quebec (38).

Nejprve bylo 4-členným expertním panelem, složeným z praktického lékaře, rodinného lékaře, klinického farmaceuta a farmakoepidemiologa, formulováno 111 explicitních kritérií, a to s pomocí 2-kolové modifikované Delfi metody. Formulovaná kritéria

zahrnovala 4 kategorie potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů: 1.) potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy u seniorů (nezávisle na diagnózách pacienta, souběžné medikaci a jiných faktorech), 2.) léčiva potenciálně nevhodná pro seniory pouze v určitých dávkovacích schématech, 3.) léčiva potenciálně nevhodná pro seniory při specifické délce terapie a 4.) potenciálně nevhodné lékové interakce ve stáří (38).

Písemný dotazník prvního kola modifikované Delfi metody obsahoval předběžný seznam potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů, který byl formulován na základě informací z odborné literatury a z již dříve publikovaných explicitních kritérií, konkrétně Beersových kritérií z roku 1991, 1997 a prvních kanadských tzv. McLeodových kritérií publikovaných v roce 1997 (21, 22, 41). Ve druhém kole modifikované Delfi metody diskutoval panel jednotlivá kritéria během osobního setkání. Autoři Rancourtových kritérií se v textu více než popisu procesu vzniku explicitních kritérií věnují metodice a výsledkům uskutečněné studie. Informace o formě hodnocení dotazníku expertním panelem a statistickém vyhodnocení, včetně údajů o stanovení expertního konsensu nad finálním seznamem potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů, v textu těchto kritérií nejsou uvedeny (38).

Konečná verze Rancourtových kritérií obsahuje 111 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů. 42 kritérií uvádí jednotlivá léčiva, 12 kritérií definuje potenciálně nevhodnou délku terapie při užití určitých léčiv, 20 kritérií specifikuje potenciálně nevhodnou dávku některých léčiv, 37 kritérií se zabývá problematikou potenciálně nevhodných lékových interakcí a zbylých 10 kritérií zahrnuje oblast lékových duplicit. Všech 111 kritérií je rozděleno do jednotlivých farmakologických lékových skupin (38).

Rancourtova kritéria jsou první prací, ve které byly uvedeny ATC kódy jednotlivých potenciálně nevhodných léčiv/lékových skupin. Kritéria neuvádějí důvod nevhodnosti, ani bezpečnější terapeutické alternativy. Farmakoepidemiologická studie, publikovaná autory kritérií, hodnotila preskripci potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů v ošetrovatelských zařízeních na souboru 2633 seniorů. Jedním z výsledků této studie bylo identifikování potenciálně nevhodné preskripce u 54,7 % pacientů ze sledovaného souboru (38).

4.3 LAROCHE KRITÉRIA

První validovaná evropská explicitní kritéria byla vytvořena ve Francii kolektivem autorů pod vedením Marie-Laure Laroche v roce 2007 a do povědomí vstoupila jako tzv. Laroche kritéria (42). Laroche kritéria částečně navázala na tzv. Lechevallierova kritéria publikovaná ve Francii v roce 2005 (43). Tato Lechevallierova kritéria jsou spíše doplňkem Beersových kritérií z roku 1997, přičemž vypouštějí některá léčiva, která nejsou registrována pro použití ve Francii, a přidávají v rámci lékových skupin jiná potenciálně nevhodná léčiva ve stáří (např. spasmolytika atd.) s očekávanou shodnou terapeutickou hodnotou (22). V těchto kritériích doplněná potenciálně nevhodná léčiva neprošla hodnocením s pomocí konsensu multidisciplinární expertní skupiny (44).

Laroche kritéria byla vytvořena dvoukolovou Delfi metodou panelem 15 expertů z různých geografických oblastí Francie, jednalo se o experty různých odborností. Delfi procesu se zúčastnilo 5 geriatrů, 5 farmakologů, 2 farmaceuté, 2 praktičtí lékaři a 1 farmakoepidemiolog (44,20). V dubnu 2006 byl expertům zaslán dotazník prvního kola. Při tvorbě dotazníku autoři čerpali jednotlivá kritéria jednak z výše zmíněných Lechevallierových kritérií, jednak z Beersových kritérií z let 1991, 1997 a 2003, z McLeodových kritérií a z doporučených postupů pro geriatrickou farmakoterapii, která byla publikovaná francouzskou národní lékovou agenturou (21-23, 41, 42).

Lechevallierova kritéria, publikovaná ve Francii v roce 2005, jsou adaptací Beersových kritérií z roku 1997. Autoři těchto kritérií vyřadili léčiva nedostupná ve Francii a doplnili léčiva dostupná na francouzském lékovém trhu, která patří do farmakologických skupin léčiv uvedených ve zmíněných Beersových kritériích. Lechevallierova kritéria byla vytvořena pro potřeby uskutečnění farmakoepidemiologické studie sledující prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv ambulantně ošetřovaným seniorům ve Francii a hodnotící sociodemografické faktory spojené s jejich užíváním. Jelikož nebyla tato kritéria validovaná pomocí konsensní metody expertním panelem, nejsou součástí analytické části této DP (43).

V dotazníku bylo uvedeno 30 potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových skupin nezávisle na diagnóze a 7 potenciálně nevhodných léčiv při zohlednění specifických komorbidit. Svůj názor na potenciální nevhodnost uvedených léčiv měli experti v obou kolech Delfi procesu vyjádřit na pětistupňové Likertově škále, na které stupeň 1 vyjadřoval úplný souhlas s nevhodností léčiva, stupeň 5 vyjadřoval zásadní nesouhlas s nevhodností,

nerozhodné stanovisko vyjadřoval stupeň 3. Experti byli dále požádáni, aby navrhli bezpečnější terapeutické alternativy a aby seznam potenciálně nevhodných léčiv rozšířili o další potenciálně nevhodná léčiva (42).

Na základě statistického vyhodnocení odpovědí prvního kola byl vytvořen dotazník pro kolo druhé. Obsahoval léčiva, u kterých byl medián odpovědí 4 nebo 5 a také léčiva s mediánem 3, ke kterým expertní panel nezaujal jasné stanovisko. Léčiva, u kterých byl medián 1 nebo 2, byla ze seznamu vyřazena. K dotazníku druhého kola byly připojeny tyto výsledky statistické analýzy a umožnily zúčastněným expertům porovnat své odpovědi s ostatními účastníky. Kromě vyhodnocení potenciální nevhodnosti uvedených léčiv pomocí Likertovy škály, měli ve druhém kole experti za úkol přidělit ke každému léčivu důvod jeho nevhodnosti. Na výběr byly následující důvody: a) nepříznivý poměr přínos a riziko léčiva, b) nedostatečně prokázaný účinek léčiva c) obojí. Dále měli experti v tomto kole schválit navrhované bezpečnější terapeutické alternativy (42).

Po vyhodnocení odpovědí druhého kola byl vytvořen seznam 34 explicitních kritérií, který obsahuje 29 kritérií týkajících se potenciálně nevhodných léčiv nebo skupin léčiv pro všechny seniory starší 75 let, zbylých 5 kritérií se vztahuje k interakcím lék-nemoc. U 25 kritérií byl jako důvod potenciální nevhodnosti označen nepříznivý poměr přínosu a rizik uvedených léčiv, 1 kritérium specifikuje léčiva, u kterých není dostatečně prokázána jejich účinnost a 9 kritérií léčiv, která jsou dle názoru expertů potenciálně nevhodná z obou dříve zmíněných důvodů (42).

Laroche kritéria se zaměřují jak na jednotlivá potenciálně nevhodná léčiva nebo lékové skupiny, tak na interakce lék-nemoc a okrajově i na interakce lék- lék. Celkově je v těchto kritériích uvedeno 106 léčiv, 8 lékových interakcí a 1 léková skupina potenciálně nevhodná pro všechny seniory. Laroche kritéria jsou přehledně zpracována. Ke každému z celkem 34 uvedených explicitních kritérií je připojen krátký komentář o důvodu nevhodnosti uvedených léčiv a jako u prvních publikovaných explicitních kritérií jsou zde uvedeny i bezpečnější terapeutické alternativy (42).

4.4 WINIT-WATJANA KRITÉRIA

Explicitní kritéria známá jako tzv. Winit-Watjana kritéria byla publikována byla v roce 2008 v Thajsku a představují první publikovaná explicitní kritéria na asijském kontinentu. Byla vytvořena tříkolovou Delfi metodou expertním panelem tvořeným 17

odborníky z oblasti geriatrie, konkrétně 7 geriatry a 10 lékaři jiných specializací, které nebyly autory článku upřesněny. Celý proces Delfi metody dokončilo 16 expertů (45).

Dotazník prvního kola Delfi procesu obsahoval 56 výroků týkající se 34 léčiv s vysokým rizikem možných nežádoucích účinků, 18 interakcí lék-nemoc a 4 interakce lék-lék. Členové panelu pak byli požádáni o přiřazení jedné ze tří možností k jednotlivým výroky: 1 – jedná se o léčivo s vysokým rizikem, 2 – nejedná se o léčivo s vysokým rizikem, 3 – nemohu se rozhodnout. Poté byl dotazník statisticky vyhodnocen. Léčiva, u kterých odpovídali členové panelu ve více než 60 % skórem 2 – tedy nejedná se o léčivo s vysokým rizikem, byla vyřazena. Do druhého kola byly společně s nově přidanými výroky zařazeny i ty výroky z prvního kola, ke kterým více než 60 % členů panelu přiřadilo možnost 1 – léčivo s vysokým rizikem. Dále byly ke zpracování ve druhém kole Delfi metody zahrnuty výroky, u nichž se odpověď členů panelu shodovala v méně než 60 % případů (45).

Dotazník druhého kola byl tvořen 42 výroky o použití léčiv s vysokým rizikem s možnými nežádoucími účinky, 37 výroky popisujícími interakce nemoc-lék a 14 výroky o interakcích lék-lék. Celkem byl tedy dotazník druhého kola složen z 93 výroků, ke kterým členové panelu vyjadřovali své stanovisko, a to pomocí pětistupňové Likertovy škály od 1 (silně nesouhlasím), přes 3 (nejsem si jist) po 5 (naprosto nesouhlasím). Dále mohli experti do dotazníku druhého kola přidat svůj vlastní komentář (45).

Dotazník třetího kola Delfi procesu obsahoval 93 výroků z druhého kola a dva nové výroky. Úkolem členů panelu bylo znovu ohodnotit všechny výroky pomocí pětistupňové Likertovy škály a zařadit uvedená léčiva do jedné ze tří skupin. Léčiva nebo lékové skupiny potenciálně nevhodná pro seniory, kterých bychom se v terapii měli vyvarovat, měla být experty zařazena do skupiny 1. Skupina 2 byla určena pro potenciálně nevhodná léčiva, která jsou zřídka kdy vhodná v terapii. Skupina 3 měla zahrnovat potenciálně nevhodná léčiva, které u seniorů mají určité indikace. Pokud se oslovený expert nemohl rozhodnout ani pro jednu z těchto skupin, léčivo neklasifikoval. Odborníci měli k dispozici také výsledky statistické analýzy druhého kola a mohli tak zhodnotit jejich názor s názorem ostatních členů (45).

Kritéria Winit-Watjana uvádějí 44 konkrétních léčiv a 6 lékových skupin rizikových pro seniory nezávisle na diagnóze s komentářem zdůvodňujícím jejich potenciální nevhodnost. Léčiva jsou rozdělena do tří skupin, část léčiv není zařazena do žádné z těchto kategorií. Pouze jedno léčivo je zařazeno do skupiny 1. Skupina 2 je tvořena 6 léčivy a 2 lékovými skupinami. Skupina 3 zahrnuje jednu lékovou skupinu a 13 samostatných léčiv. Nezařazeno bylo celkem 24 léčiv a 3 lékové skupiny. Bezpečnější terapeutické alternativy

uvedeny nejsou. Kritéria Winit-Watjana dále obsahují 32 interakcí lék-nemoc, které se vztahují k 21 diagnózám, a 12 lékových interakcí (45,46).

4.5 NORGEP KRITÉRIA

Norská NORGEP kritéria (z angl. Norwegian General Practice Criteria) byla publikována v roce 2009. Cílem tvorby kritérií bylo vytvořit validovaný preskripční nástroj pro norské praktické lékaře aplikovatelný v hodnocení farmakoterapie seniorů starších 70ti let (49).

Autoři NORGEP kritérií, jejichž odbornost zahrnovala všeobecnou medicínu, klinickou farmakologii a geriatrii, nejprve vytvořili předběžný seznam léčiv a lékových kombinací potenciálně nevhodných pro seniory. Při jeho tvorbě čerpali z Beersových kritérií z let 1991, 1997 a 2003, ze Švédských preskripčních doporučení, z dostupných populačních studií a také z klinické zkušenosti autorů (21-23,50). Předběžný seznam uváděl 19 samostatných léčiv, 2 kritéria upřesněná potenciálně nevhodnou dávkou léčiva a 16 lékových interakcí potenciálně nevhodných pro seniory, celkem tedy 37 kritérií potenciálně nevhodných léčiv (49).

Navržená explicitní kritéria byla validována 3 kolovou Delfi metodou formou písemného dotazníku panelem expertů z oblasti všeobecného lékařství, klinické farmakologie a geriatrie. Všechna 3 kola dokončilo celkem 47 odborníků, 14 klinických farmakologů, 17 geriatrů a 16 praktických lékařů. V prvním kole Delfi procesu byli účastníci požádáni, aby vyjádřili své stanovisko ke klinické závažnosti navrhovaných kritérií v podmínkách běžné klinické praxe. Odborníci odpovídali pomocí 100 mm vizuální analogové škály, kde 0 představovala nejmenší klinickou závažnost a 100 naopak největší klinickou závažnost. Odborníci byli dále požádáni o doplnění komentáře k navrhovaným kritériím a o odůvodnění jejich rozhodnutí. Odpovědi expertů byly po každém kole statisticky vyhodnocovány. Ve druhém i třetím kole bylo úkolem odborníků znovu se vyjádřit ke každému kritériu s přihlédnutím na výsledky statistické analýzy předešlých kol. Z odpovědí expertů byl pro každé kritérium vyhodnocen medián. Za léčiva případně lékové kombinace potenciálně nevhodné pro seniory byly autory vyhodnoceny ty, jejichž medián ležel v horní třetině škály (tj. mezi 66,7 a 100). Kritéria s mediánem ve spodní třetině škály (tj. 0-33) nebyla považována za klinicky významná (49).

Expertní panel potvrdil klinickou významnost 36 z 37 navrhovaných kritérií. Výsledná verze NORGEP kritérií obsahuje tedy seznam 21 léčiv nezávisle na zvolené dávce, 2 léčiva s upřesněným nevhodným dávkováním a 15 lékových interakcí potenciálně nevhodných pro seniory se stručným odůvodněním příčiny jejich nevhodnosti. Bezpečnější terapeutické alternativy v těchto kritériích uvedeny nejsou (49).

Tvůrci NORGEP kritérií zdůrazňují vysokou míru validity vytvořených kritérií díky velikosti expertního panelu složeného z 47 členů ze tří různých odborností, přičemž počet odborníků jednotlivých odborností byl vyrovnaný. Množství slovních komentářů od zúčastněných expertů rovněž poukazuje na jejich angažovanost v celém procesu (49).

4.6 NORGEP-NH KRITÉRIA

Norská NORGEP-NH (z angl. The Norwegian General Practice – Nursing Home) explicitní kritéria byla publikována v roce 2015 a na rozdíl od dříve publikovaných norských NORGEP kritérií, která uváděla léčiva potenciálně nevhodná pro seniory v ambulantní péči, NORGEP-NH kritéria definují potenciálně nevhodná léčiva používaná v ošetrovatelských zařízeních (51).

K validaci kritérií využili jejich autoři tříkolové Delfi metody formou elektronického dotazníku. Delfi proces se uskutečnil v období od srpna 2011 do března 2012. Pro sestavení expertního panelu oslovili autoři kritérií celkem 80 odborníků, z nichž 49 dokončilo všechna tři kola procesu. Expertní panel byl tvořen 15 geriatry, 5 klinickými farmakology, 5 farmaceuty a 25 lékaři z ošetrovatelských zařízení (51).

Dotazník prvního kola obsahoval 27 výroků o potenciální nevhodnosti léčiv používaných v ošetrovatelských zařízeních. Pro formulování výroků využili autoři původní norská NORGEP kritéria, dostupné relevantní informace z odborné literatury a vlastní klinické zkušenosti. Členové panelu hodnotili klinickou závažnost jednotlivých kritérií/výroků v dotazníku pomocí digitální Likertovy škály od 1 (není klinicky závažné) po 10 (je vysoce klinicky závažné). V prvním kole procesu byli členové panelu požádáni, aby seznam doplnili o další kritéria potenciálně nevhodná ve stáří společně s citacemi studií, ze kterých vycházeli. Tato kritéria navržená experty poté autoři hodnotili na základě informací z odborné literatury a rozhodli o přijetí 7 nových kritérií pro tvorbu dotazníku druhého kola procesu. Dotazník druhého i třetího kola obsahoval celkem 34 výroků o potenciálně nevhodných léčivech a také informace o statistickém vyhodnocení odpovědí předchozích kol. Expertní panel se shodl na významné klinické závažnosti všech 34 navrhovaných kritérií (51).

Jednotlivá kritéria nevhodnosti NORGEP-NH explicitních kritérií lze rozdělit do tří kategorií. První skupinu tvoří 11 explicitních kritérií zaměřených na potenciálně nevhodná léčiva nebo lékové skupiny. Tato oblast uvádí 13 samostatných léčiv potenciálně nevhodných ve stáří nezávisle na dávkování a diagnózách pacienta, 2 léčiva definovaná podanou denní dávkou, 1 fixní lékovou kombinací a 2 lékové skupiny. Druhou kategorií NORGEP-NH kritérií tvoří 15 lékových interakcí potenciálně nevhodných ve stáří. Třetí oblast norských kritérií zahrnuje 8 lékových skupin, u kterých je doporučeno zvážit nutnost jejich dlouhodobého podávání s přihlédnutím nejen k jejich nežádoucím účinkům, ale i k předpokládané době dožití pacientů. Také v těchto kritériích nejsou uvedeny bezpečnější alternativy (51).

4.7 KOREJSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Korejská explicitní kritéria byla publikována v roce 2010. Byla vytvořena dvoukolovou Delfi metodou expertním panelem složeným ze 14 členů, konkrétně ze 7 rodinných lékařů, 3 psychiatrů, 1 neurologa a 3 klinických farmaceutů (52).

Pro tvorbu dotazníku pro expertní panel čerpali autoři kritérií z Beersových kritérií z roku 1991, 1997 a 2003, McLeodových kritérií a ze Zhanových kritérií (21-23, 37, 41). Dotazník pro expertní panel obsahoval seznam 60 léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a byl sestaven tak, aby byl co nejlépe uplatnitelný v podmínkách korejského lékového trhu a místních preskripčních zvyklostí. Dotazník pro panel obsahoval tři otázky týkající se uvedených léčiv. První otázka se týkala klinické závažnosti nežádoucích účinků uvedených léčiv, druhá otázka se týkala dostupnosti navrhovaných bezpečnějších léčiv. Ve třetí otázce měli členové panelu určit podmínky, za kterých by užití léčiva mohlo být pro pacienta přínosné. K prvním dvěma otázkám se členové panelu vyjadřovali pomocí 4- stupňové Likertovy škály, kde stupeň 1 vyjadřoval slabý souhlas a stupeň 4 naprostý souhlas s potenciální nevhodností uvedeného léčiva nebo dostupností bezpečnější alternativy (52).

Po prvním kole Delfi metody byla na základě odpovědí expertů panelu navrhovaná léčiva rozdělena do tří skupin dle míry potenciální nevhodnosti ve stáří. Do první skupiny léčiv (léčiv, kterým je třeba se vždy vyvarovat v předepisování seniorům) byla zařazena léčiva, která byla více než 50 % expertů hodnocena stupněm 3 nebo 4 Likertovy škály. Do druhé skupiny (léčiva, při jejichž podávání by měli být pacienti monitorováni) byla zařazena léčiva, která méně než 50 % expertů hodnotilo stupněm 3 nebo 4. Zbývající léčiva tvořila skupinu tři (léčiva s nízkým rizikem pro seniory). Po druhém kole Delfi metody bylo do první

skupiny zařazeno 45 léčiv (např. amitriptylin, chlordiazepoxid, atd.), do druhé skupiny bylo zařazeno 13 léčiv (např. cimetidin, imipramin, atd.), do třetí skupiny byla zařazena 2 léčiva (52).

Konečná verze korejských kritérií uvádí celkem 57 léčiv potenciálně nevhodných ve stáří nezávisle na diagnóze. Kritéria také definují potenciálně nevhodné interakce lék-nemoc. V samostatné tabulce je uvedeno 93 léčiv, jejichž užívání je potenciálně nevhodné při zohlednění 29 diagnóz. Tato léčiva jsou také rozdělena do tří skupin. První skupinu tvoří 63 léčiv, druhou 28 léčiv a třetí skupinu tvoří 3 léčiva (52).

Korejská kritéria představují národní adaptaci Beersových kritérií z roku 2003, se kterými se shodují v potenciální nevhodnosti u 50 léčiv (23). Kritéria jsou zpracována do přehledných tabulek, ve kterých je u jednotlivých léčiv uveden důvod jejich potenciální nevhodnosti ve stáří a bezpečnější alternativa (52).

4.8 MAIOVA EXPLICITNÍ KRITÉRIA

V roce 2010 byla v Itálii publikovaná kritéria některými autory označovaná jako Maiova kritéria. Tvorba těchto explicitních kritérií představovala pouze mezikrok v uskutečnění roční retrospektivní kohortové studie, která hodnotila prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv u italských seniorů starších 65 let. Jedná se o italskou adaptaci Beersových kritérií z roku 2003 zpracovanou do podoby, která by dostatečně zohledňovala specifika italského lékového trhu a byla snadno aplikovatelná v plánované studii (23, 39, 44).

Maiova kritéria byla jako jediná z explicitních kritérií analyzovaných v této DP vytvořena tzv. nominální skupinovou metodou devítičlenným expertním panelem složeným ze 3 praktických lékařů, 1 geriatra, 1 klinického farmaceuta, 2 psychiatrů, 1 kardiologa a 1 ředitele ošetrovatelského zařízení. Celý proces tvorby kritérií trval od března 2007 do září 2007 a lze ho rozdělit do čtyř fází. V první fázi byli členové expertního panelu během osobního setkání seznámeni s podrobnostmi plánované kohortové studie. Na tomto setkání rozhodl expertní panel o tom, že pro tvorbu hodnotících kritérií využije jako základní zdroj Beersova kritéria z roku 2003 (23, 39). Plánovaná kohortová studie měla získávat data z národní elektronické databáze, ve které jsou uvedeny pouze informace týkající se předepsaných léčiv. Tato databáze neobsahuje další podrobnosti o zdravotním stavu seniorů. Z tohoto důvodu byla z Beersových kritérií vybrána pouze léčiva potenciálně nevhodná u

seniorů nezávisle na diagnóze, nikoliv kritéria uvádějící potenciálně nevhodné interakce lék-nemoc (39).

Ve druhé fázi tvorby Maioových kritérií byl vytvořen předběžný seznam explicitních kritérií, který byl formou elektronického dotazníku rozeslán členům expertního panelu. Úkolem expertů bylo rozdělit léčiva uvedená v dotazníku do dvou kategorií. V první kategorii měla být zahrnuta léčiva, která jsou potenciálně nevhodná pro všechny seniory a u kterých je k dispozici bezpečnější alternativa. Druhá kategorie měla obsahovat potenciálně nevhodná léčiva, která mohou být za určitých okolností v terapii seniorů přínosná, ale neměla by být užívána jako léčiva první volby. V případě, že se expert rozhodl pro zařazení určitého léčiva do druhé kategorie, bylo jeho úkolem definovat podmínky pro jeho vhodné použití (39).

Ve třetí fázi tvorby kritérií měl expertní panel k dispozici zpracované výsledky odpovědí elektronického dotazníku. Úkolem expertů bylo opětovné rozhodnutí o klasifikaci léčiv, u kterých ve druhé fázi procesu nebylo dosaženo konsensu. Ve čtvrté fázi procesu došlo k dalšímu osobnímu setkání expertního panelu. Expertní panel během projednávání výsledků předchozích kol dospěl k rozhodnutí vytvořit v klasifikaci potenciálně nevhodných léčiv další kategorii, která by zahrnovala léčiva, která nejsou absolutně kontraindikována ve stáří, ale která jsou často chybně nadužívána nebo užívána v nesprávných indikacích (39).

Výsledná explicitní kritéria tvoří seznam 23 léčiv potenciálně nevhodných pro seniory. 17 léčiv z tohoto seznamu bylo expertním panelem zařazeno do první kategorie (léčiva vždy nevhodná v seniorském věku), 3 léčiva do druhé kategorie (potenciálně nevhodná léčiva nevhodná u seniorů, ale přínosná v určitých indikacích) a 3 léčiva do třetí kategorie (léčiva, která nejsou absolutně kontraindikována ve stáří, ale která jsou často chybně nadužívána nebo užívána v nesprávných indikacích). U 7 léčiv z první kategorie je specifikovaná dávka, délka terapie nebo způsob podání (39).

Kritéria neobjasňují důvod nevhodnosti těchto léčiv a neuvádí bezpečnější terapeutické alternativy. Byla vytvořena pro účely roční retrospektivní kohortové studie, která hodnotila prevalenci preskripce těchto léčiv v souboru téměř 92 000 italských seniorů starších 65 let a prokázala, že téměř 60 % sledovaných seniorů užívá léčivo, které v Maioových kritériích spadá do první kategorie, tedy mezi léčiva, která jsou potenciálně nevhodná pro všechny seniory a která je možné nahradit bezpečnější alternativou (39).

4.9 PRISCUS LIST

Německá explicitní kritéria, tzv. PRISCUS list, byla publikována v roce 2010. Byla vytvořena obdobným procesem jako kritéria z ostatních zemí, a to dvoukolovou modifikovanou Delfi metodou formou elektronického dotazníku (53).

Před tvorbou těchto kritérií byla nejprve kvalitativně analyzována již publikovaná kritéria, konkrétně Beersova kritéria z let 1997 a 2003, McLeodova kritéria a Laroche kritéria (22, 23, 41 a 42). Poté následovalo zkoumání odborné literatury týkající se preskripce v geriatrii. Za relevantní určili autoři literaturu týkající se farmakoterapie osob starších 65 let. Zvláštní pozornost byla kladena na publikace, které přinášely vědecký důkaz o zvýšených rizicích určité medikace pro starší pacienty. Předběžný seznam nevhodných léčiv vznikl zpracováním informací z odborné literatury a přizpůsobení kritérií preskripčním zvyklostem v Německu a dostupnosti léčiv na německém trhu. Tímto způsobem byl vygenerován předběžný seznam hodnotících kritérií obsahující 131 léčiv z 24 lékových skupin (53).

Delfi proces byl zahájen v prosinci 2008 oslovením více než 50 německy hovořících odborníků. S účastí souhlasilo 38 oslovených odborníků, zastupujících 8 různých specializací – geriatrii, všeobecné lékařství, interní medicínu, terapii bolesti, neurologii, psychiatrii a farmacii. Prvního kola Delfi procesu se zúčastnilo 25 odborníků, druhé kolo dokončilo 26 odborníků (jeden z expertů se zúčastnil pouze prvního kola a dva experti se zúčastnili pouze druhého kola procesu) (53). S ohledem na velikost expertního panelu, včetně rozmanitosti odborností jednotlivých členů, představuje tvorba těchto kritérií jeden z nejnáročnějších procesů v porovnání s úsilím ostatních expertních skupin při tvorbě jiných explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv, které jsou uvedeny v této diplomové práci.

V prvním kole Delfi procesu vyjadřovali experti svůj názor (posuzovali míru potenciální nevhodnosti navrhovaných léčiv u seniorů) s pomocí pětistupňové Likertovy škály. Bod 1 odpovídal tvrzení, že dané léčivo může být jednoznačně hodnoceno jako nevhodné pro seniory. Bodem 5 označovali experti léčiva, která dle jejich názoru přinášejí seniorům stejná rizika jako mladším pacientům. Bod 3 představoval nerozhodné stanovisko. Dále byli dotazováni experti požádáni, aby navrhli laboratorní hodnoty, popř. jiné klinické parametry, které by měly být monitorovány v souvislosti s případným užitím těchto léčiv v terapii seniorů, dávkovací doporučení a možné farmakologické alternativy. Pro statické zpracování výsledků prvního kola Delfi metody byl vyhodnocen medián a 95 % interval spolehlivosti odpovědí členů panelu na Likertově škále (53).

V dotazníku druhého kola se vyskytovala pouze léčiva, jejichž 95 % interval spolehlivosti byl roven 3. Léčiva, jejichž horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti byla menší než 3, byla už po prvním kole Delfi metody vyhodnocena jako nevhodná pro seniory a zařazena do finální podoby PRISCUS listu. Naopak léčiva, jejichž dolní hranice 95 % intervalu spolehlivosti byla větší než 3, byla prohlášena jako léčiva stejně nebezpečná pro seniory jako pro mladší populaci a byla z procesu vyřazena. Druhé kolo Delfi procesu probíhalo stejným způsobem jako první kolo (53).

Po dvou kolech modifikovaného Delfi procesu byl vygenerován definitivní PRISCUS list, který obsahuje 83 léčiv rizikových pro seniory. U dvou z těchto léčiv je jejich nevhodnost podmíněna použitím lékové formy bez řízeného uvolňování, jedná se o nifedipin a tolterodin. U 9 léčiv ze seznamu je stanoven horní limit možné použité dávky. 64 léčiv z PRISCUS listu je již zahrnuto v minimálně jednom seznamu dříve publikovaných explicitních kritérií, 9 léčiv bylo přidáno německými experty (53).

PRISCUS list uvádí u každého léčiva důvod nevhodnosti, možné terapeutické alternativy a jako jediná kritéria, která byla zpracovávána v této DP, obsahují tato kritéria i návrh opatření, která by měla být učiněna v případě, že je lék použit u staršího nemocného. Kritéria jsou velmi propracovaná a přehledná. Množstvím informací, které poskytují, převyšují významně jiná publikovaná explicitní kritéria (53).

4.10 RAKOUSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Rakouská explicitní kritéria byla publikována v roce 2012. Jedná se o národní adaptaci německých explicitních kritérií známých jak PRISCUS list, která jsou upravená pro podmínky rakouského lékového trhu (53,54).

Kritéria byla validována dvoukolovou Delfi metodou formou elektronického dotazníku osmičlenným expertním panelem tvořeným 1 všeobecným lékařem, 1 neurologem, 3 internisty, 1 psychiatrem a 2 klinickými farmaceuty. Experti byli vybráni z různých geografických regionů Rakouska. Pro tvorbu dotazníku pro expertní panel převzali autoři celkem 102 ze 131 léčiv uvedených v PRISCUS listu. Úkolem expertů bylo stanovit míru potenciální nevhodnosti navrhovaných léčiv pomocí pětistupňové Likertovy škály, kde stupeň 1 vyjadřoval, že uvedené léčivo je s největší pravděpodobností potenciálně nevhodné, stupněm 5 měli experti označit léčiva, u kterých jsou si zcela jistí, že nejsou potenciálně

nevhodná pro seniory. Experti také mohli do dotazníku doplnit další léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, která v dotazníku chyběla (54).

Odpovědi expertů byly statisticky vyhodnoceny a pro každé léčivo byl stanoven 95% CI (konfidenční interval). Léčiva, u kterých byla horní hranice 95% CI menší než 3, byla klasifikována jako léčiva potenciálně nevhodná ve stáří již v prvním kole procesu. Těchto léčiv bylo celkem 61 ze 102 navržených. Léčiva, u kterých byla dolní hranice 95% CI větší než 3, nebyla vyhodnocena jako potenciálně nevhodná pro seniory a byla ze seznamu vyřazena. Dotazník druhého kola byl sestaven z 38 léčiv, u kterých se hodnota 95% CI v prvním kole pohybovala kolem 3 a bylo přidáno 30 léčiv, která byla navržena experty v prvním kole (54).

Ve druhém kole procesu se expertní panel shodl na potencionální nevhodnosti u 6 léčiv, znovu zařazených do hodnoceného seznamu z prvního kola, a u 6 léčiv navržených experty. Takto byla vytvořena definitivní podoba explicitních kritérií, která uvádí 73 léčiv potenciálně nevhodných ve stáří pro nepříznivý poměr přínos/riziko ve stáří a/nebo pro jejich nedostatečně prokázanou účinnost ve stárnoucí populaci. U většiny léčiv je uveden důvod jejich nevhodnosti a bezpečnější terapeutické alternativy. Rakouská kritéria jsou zaměřena pouze na jednotlivá léčiva a nezohledňují problematiku lékových interakcí ani interakcí lék-nemoc (54).

4.11 TAIWANSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Taiwanská explicitní kritéria byla publikována v roce 2012. Byla vytvořena dvoukolovou modifikovanou Delfi metodou ve spolupráci s 21 členným panelem (55).

Pro tvorbu dotazníku, který byl zaslán expertní skupině, byla autory použita některá již publikovaná explicitní kritéria, konkrétně Beersova kritéria z roku 2003, McLeodova kritéria, Rancourtova kritéria, Laroche kritéria, STOPP kritéria z roku 2008, Winit-Watjana kritéria a NORGEP kritéria (23, 28, 38, 41, 42, 45, 49). Do dotazníku byla zařazena ta léčiva, která byla uvedena v minimálně třech ze sedmi výše uvedených kritériích a která byla v době vytváření kritérií dostupná na Taiwanu. Vypracovaný dotazník obsahoval dvě části, první část byla orientovaná na jednotlivá potenciálně nevhodná léčiva nebo lékové skupiny bez ohledu na diagnózu a obsahovala celkem 86 léčiv, druhá část byla věnována interakcím lék-nemoc a uváděla 109 léčiv ve vztahu ke 12 diagnózám (55).

Expertní panel byl tvořen 21 odborníky z oblasti geriatric, neurologie, psychiatrie, kardiologie, pneumologie, gastroenterologie, urologie a klinické farmacie. Konkrétní počet expertů dané odbornosti nebyl autory uveden. V prvním i druhém kole Delfi procesu měli experti za úkol vyjádřit míru potenciální nevhodnosti uvedených léčiv a interakcí pro seniory pomocí pětistupňové Likertovy škály, kde stupeň 1 vyjadřoval silný nesouhlas a stupeň 5 jednoznačný souhlas experta s nevhodností daného léčiva u seniorů. Do druhého kola byla zařazena ta léčiva a interakce, u nichž byla průměrná hodnota vyznačená na Likertově škále $\geq 3,5$. Shodný limit byl určen pro léčiva a lékové interakce, která byla po druhém kole zařazena do konečné verze Taiwanských kritérií (55).

Taiwanská kritéria obsahují dvě tabulky. V první tabulce je uvedeno 24 léčiv nebo lékových skupin (celkem 83 konkrétních léčiv), která jsou potenciálně nevhodná pro všechny seniory bez ohledu na diagnózu. Tabulka dále obsahuje ATC kódy těchto léčiv, důvody jejich potenciální nevhodnosti, průměrnou hodnotu vyznačenou experty na Likertově škále ve druhém kole hodnocení a také bezpečnější terapeutické alternativy. Bezpečnější alternativy byly vybrány 4 klinickými farmaceuty a nebyly součástí dotazníku pro Delfi metodu. Ve druhé tabulce jsou uvedeny potenciálně nevhodné interakce lék-nemoc. Uvádí 6 lékových skupin, která mohou být potenciálně nevhodná v přítomnosti některé ze 12 uvedených diagnóz (55).

4.12 ČESKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA

Před publikováním prvních českých explicitních kritérií v roce 2012 bylo provedeno několik populačních studií, které hodnotili užívání potenciálně nevhodných léčiv u českých a slovenských pacientů s pomocí Beersových kritérií z roku 2003 (23). V populačních hodnoceních byla využita i jiná explicitní kritéria, např. McLeodova kritéria z roku 1997 a Beersova kritéria z roku 1997 (22, 41, 8). Studie potvrdily užívání jednoho a více potenciálně nevhodných léčiv až u 41 % seniorů v ambulantní péči (8) a u 30 % ambulantně léčených českých seniorů (56). Ve slovenské studii hodnotící preskripci hospitalizovaných seniorů byla zjištěna 21 % prevalence potenciálně nevhodných léčiv (57). Nejen výsledky těchto studií poukazyvaly na důležitost tvorby národních explicitních kritérií, které by dostatečně reflektovaly podmínky lékových trhů České a Slovenské republiky, jež jsou v mnoha ohledech podobné (14).

Česká explicitní kritéria vycházela ze všech do té doby publikovaných zahraničních explicitních kritérií, konkrétně z kanadských McLeodových kritérií a Rancourtových kritérií, Beersových kritérií z roku 2003, francouzských Laročových kritérií, irských STOPP kritérií z roku 2008, thajských Winit-Watjana kritérií a norských NORGEP kritérií (23, 38, 41, 42, 45, 49). Kritéria byla validována tříkolovou modifikovanou Delfi metodou 15-ti členným expertním panelem v období od října 2010 do prosince 2011. První a druhé kolo bylo uskutečněno formou elektronického dotazníku, ve třetím kole došlo k osobnímu setkání členů panelu, při kterém experti vzájemně diskutovali a rozhodovali o definitivní podobě českých explicitních kritérií (58, 59). Expertní panel byl složen ze 6 geriatrů, 2 internistů, 3 všeobecných praktických lékařů, 3 klinických farmakologů a 1 klinického farmaceuta (58).

Dotazník prvního kola Delfi procesu obsahoval 127 kritérií rozdělených do tří oddílů. V prvním oddíle dotazníku bylo uvedeno 36 kritérií zaměřených na konkrétní potenciálně nevhodná léčiva, druhý oddíl zahrnoval 68 kritérií týkajících se interakcí lék-nemoc a 1 kritérium zaměřené na duplicitní preskripci, třetí oddíl dotazníku tvořilo 22 kritérií týkající se léčiv, která navzdory svému prokazatelnému přínosu nejsou v terapii seniorů dostatečně užívána. Úkolem oslovených expertů bylo hodnotit uvedená kritéria pomocí šestistupňové Likertovy škály. Experti mohli také sami navrhnout nová kritéria (58).

Do publikované verze českých explicitních kritérií byla zařazena ta kritéria z dotazníku, s nimiž souhlasilo více než 60 % expertů a zároveň dolní hranice 95% CI (konfidenčního intervalu) nebyla nižší než 50 % souhlasu panelu (58, 59).

Do prvního oddílu českých explicitních kritérií bylo na základě hodnocení s pomocí tříkolového modifikovaného Delfi procesu zařazeno celkem 71 potenciálně nevhodných léčiv rozdělených do 7 farmakologických skupin; s odůvodněním jejich nevhodnosti a s doporučením bezpečnějších alternativ. Dále jsou u těchto léčiv uvedeny názvy konkrétních léčivých přípravků registrovaných v době vzniku kritérií v České republice a to jak léčivých přípravků, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, tak volně prodejných přípravků. Ve druhém vydání prvního oddílu národních explicitních kritérií je k jednotlivým farmakologickým skupinám také doplněn komentář z novějších Beersových kritérií z roku 2012, související s jednotlivými farmakologickými skupinami (58, 59).

Ve druhém oddíle českých explicitních kritérií, zahrnující oblast interakcí lék-nemoc, je uvedeno celkem 46 kritérií přiřazených k farmakologickým skupinám léčiv s odůvodněním jejich potenciální nevhodnosti (58).

Česká explicitní kritéria jsou první prací tohoto typu publikovanou ve východní Evropě. Zabývají se jak potenciálně nevhodnými léčivy pro seniory nezávisle na diagnóze,

tak i základními interakcemi lék-nemoc ve stáří. Kritéria jsou přehledně rozdělena podle jednotlivých farmakologických skupin. V obou svých částech uvádí důvod potenciální nevhodnosti u seniorů. První část kritérií, týkající se samostatných léčiv, je doplněna o bezpečnější terapeutické alternativy a také o obchodní názvy konkrétních léčivých přípravků (58, 59).

Konkrétní obchodní názvy léčivých přípravků nebyly dosud uvedeny v žádných explicitních kritériích analyzovaných v této DP. Pro některé uživatele mohou být obchodní názvy přijatelnější a lépe zapamatovatelné. Uvedení názvů volně prodejných léčivých přípravků, v nichž je obsažena léčivá látka potenciálně nevhodná pro seniory, může také napomoci vyšší bezpečnosti léčby, neboť upozorňuje na možné interakce související se samoléčbou seniorů.

4.13 EU (7) EXPLICITNÍ KRITÉRIA

EU (7) explicitní kritéria byla publikována v roce 2015 a patří k nejaktuálnějším explicitním kritériím hodnoceným v této DP. Na jejich tvorbě spolupracovali experti ze sedmi evropských zemí a cílem jejich spolupráce bylo vytvořit explicitní kritéria, která by komplexněji zohledňovala problematiku potenciálně nevhodných léčiv v různých evropských zemích (60).

Nejprve byl výzkumným týmem (složeným z odborníků z klinické farmakologie, farmacie, ošetřovatelství a geriatric) vytvořen předběžný seznam léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Pro formulování tohoto seznamu vycházel výzkumný tým z již dříve publikovaných kritérií. 82 potenciálně nevhodných léčiv bylo převzato z německých explicitních kritérií - PRISCUS listu, dalších 99 léčiv z francouzských Laroche kritérií, amerických Beersových kritérií z roku 1997 a 2003 a kanadských McLeodových kritérií (22, 23, 41, 42, 53, 60).

Výzkumný tým poté oslovil odborníky z oblasti geriatrické farmakoterapie z různých evropských zemí ke spolupráci při vytváření EU (7) explicitních kritérií. Výzkumných prací se účastnilo 9 expertů z Estonska, 3 z Finska, 4 z Nizozemí, 2 z Francie, 7 ze Španělska a 8 expertů ze Švédska. Vznikla tak skupina odborníků složená z celkem 33 expertů: 14 geriatrů, 3 farmaceutů, 7 klinických farmakologů a dalších 9 odborníků na geriatrickou farmakoterapii, jejichž konkrétní odbornost nebyla autory specifikována. Procesu tvorby kritérií se zúčastnila pouze část těchto expertů a autoři kritérií uvádějí pouze počet expertů, kteří se účastnili

jednotlivých kol tvorby kritérií, nespecifikují však odbornost expertů v jednotlivých fázích (60).

8 z oslovených expertů bylo požádáno v květnu 2012 o rozšíření předběžného seznamu potenciálně nevhodných léčiv, a to především o léčiva dostupná v zemích, ze kterých experti pocházeli. Expertní tým komunikoval prostřednictvím internetu. Předběžný seznam potenciálně nevhodných léčiv byl tak rozšířen o 75 dalších potenciálně nevhodných léčiv (60).

Rozšířený seznam obsahoval 259 potenciálně nevhodných léčiv a byl validován dvoukolovou Delfi metodou. Expertní panel účastníci se prvního kola Delfi procesu byl tvořen 26 experty. Členové panelu hodnotili míru potenciální nevhodnosti uvedených léčiv pro seniory pomocí pětistupňové Likertovy škály, na které stupeň 1 vyjadřoval absolutní souhlas s potenciální nevhodností těchto léčiv, stupeň 2 částečný souhlas s tímtéž, stupeň 3 představoval nerozhodné stanovisko, stupeň 4 vyjadřoval nesouhlas a stupeň 5 zásadní nesouhlas s potenciální nevhodností uvedených léčiv ve stáří. Dále měli experti stanovit případné dávkovací limity a doporučit bezpečnější alternativy a do dotazníku doplnit další dle jejich názoru potenciálně nevhodná léčiva. První kolo dotazníkové Delfi metody probíhalo v období od října do prosince 2012 (60).

Pro každé léčivo byl statistickým vyhodnocením odpovědí na Likertově škále stanoven medián a 95 % CI (konfidenční interval). Jako potenciálně nevhodná léčiva byla klasifikována ta, u kterých medián a horní hranice 95 % CI nepřesahovala skóre 3. Léčiva, u kterých byly obě hodnoty větší než 3, byla klasifikována jako léčiva, která nejsou potenciálně nevhodná pro seniory. Po prvním kole Delfi procesu byla expertním panelem potvrzena potenciální nevhodnost pro seniory u 234 z 259 navrhovaných léčiv, u 23 léčiv nebylo dosaženo konsensu a byla znovu hodnocena ve druhém kole Delfi metody. 1 léčivo nebylo expertním panelem vyhodnoceno jako potenciálně nevhodné (60).

Ve druhém kole procesu, probíhajícím od března do května 2013, bylo hodnoceno 79 léčiv. Jednalo se o 23 léčiv z prvního kola a 8 léčiv nově převzatých z Beersových kritérií z roku 2012, tehdy publikovaných během procesu tvorby EU (7) kritérií (24). Dalších 47 léčiv navrhli sami experti v prvním kole a 1 léčivo bylo přidáno na základě doporučení expertů a informací z odborné literatury. Způsob hodnocení experty i statistické zpracování bylo stejné jako v prvním kole procesu. Expertní panel ve druhém kole potvrdil potenciální nevhodnost 46 léčiv. U 31 léčiv nebyly výsledky jednoznačné a tato léčiva byla předmětem posledního krátkého ústního projednávání, kterého se v září 2012 zúčastnilo 12 expertů. Pouze 2 z těchto léčiv byla zařazena do výsledné podoby kritérií (60).

EU (7) explicitní kritéria v konečné verzi tedy obsahují 275 potenciálně nevhodných léčiv pro seniory. Uveden je důvod potenciální nevhodnosti, dávková doporučení a/nebo bližší informace týkající se racionality užití těchto léčiv. Kritéria uvádějí k jednotlivým potenciálně nevhodným postupům i vhodné bezpečnější alternativy. EU (7) kritéria jsou velmi rozsáhlá, přesto dobře přehledná. Byla vytvářena mezinárodním expertním panelem s cílem sestavit explicitní kritéria aplikovatelná v mnoha evropských zemích - v klinické praxi i ve farmakoepidemiologických studiích. Jelikož většina oslovených expertů pocházela ze severní Evropy a zbývající část z Evropy západní a jižní, může být aplikovatelnost EU (7) explicitních kritérií při užití v podmínkách zemí střední a východní Evropy významně limitována (60).

4.14 KOREJSKÁ EXPLICITNÍ KRITÉRIA (2015)

V pořadí druhá korejská explicitní kritéria, validovaná expertním panelem, byla publikována v Jižní Koreji v roce 2015 (61). Tato explicitní kritéria nepředstavují aktualizaci prvních korejských kritérií z roku 2010 (52), jedná se o zcela nová a odlišně koncipovaná kritéria potenciálně nevhodných léčiv pro korejské seniory. Vytvořená explicitní kritéria byla následně využita ve farmakoepidemiologické studii sledující prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv u seniorů, podobně jako Zhanova, Rancourtova a Maiova explicitní kritéria (37, 38, 39).

Korejská explicitní kritéria byla validována 20-ti členným expertním panelem složeným ze 4 expertů z oblasti interní medicíny, 2 odborníků z oblasti duševního zdraví, 1 neurologa, 2 gerontologů, 2 expertů z oblasti preventivní medicíny, 1 urologa, 1 rodinného lékaře, 1 revmatologa a 6 klinických farmaceutů. Expertní panel se v období od července 2013 do srpna 2013 účastnil validace kritérií pomocí dvoukolové Delfi metody formou elektronického dotazníku (61).

Při tvorbě dotazníku pro expertní panel vycházeli autoři kritérií z již dříve publikovaných Beersových kritérií z roku 2012, STOPP kritérií z roku 2008 a německého PRISCUS listu z roku 2010 (24, 28, 53). Autoři nejprve sestavili seznam 31 potenciálně nevhodných léčiv pro seniory, která se vyskytovala ve všech třech zmíněných zahraničních explicitních kritériích. 5 z těchto léčiv nebylo dostupných v Jižní Koreji a tato léčiva byla ze seznamu vyřazena. Zbýlých 26 léčiv bylo rozděleno do 7 farmakologických skupin. Ke každé skupině poté bylo přiděleno několik dodatků z Beersových kritérií a STOPP kritérií. Tyto

dodatky uváděly, v jakých diagnózách nebo specifických klinických situacích jsou tato léčiva potenciálně nevhodná pro korejské seniory, některé specifikovaly délku terapie a potenciálně nevhodné lékové kombinace (61).

Úkolem členů expertního panelu v prvním kole Delfi metody bylo zhodnotit jednotlivé výroky opět s pomocí 5-ti stupňové Likertovy škály, na které stupeň 1 vyjadřoval expertův jednoznačný souhlas a stupeň 5 jednoznačný nesouhlas s konkrétním výrokiem v dotazníku. Stupeň 3 vyjadřoval nerozhodné stanovisko experta. Experti byli dále požádáni, aby své zhodnocení zdůvodnili. Hodnocení panelu bylo statisticky zpracováno a uvedeno v dotazníku druhého kola metody, ve kterém experti opět hodnotili jednotlivé výroky, stejným způsobem jako v předchozím kole (61).

Do konečné verze korejských explicitních kritérií byly zařazeny ty výroky, u nichž byl medián odpovědí členů panelu větší než 3. Tato podmínka byla splněna u všech navrhovaných výroků (61).

Korejská explicitní kritéria publikovaná v roce 2015 neuvádějí důvod nevhodnosti jednotlivých léčiv a nespecifikují bezpečnější terapeutické alternativy. Kritéria specifikují diagnózy a klinické situace, při kterých je potenciálně nevhodné dlouhodobé podávání 26 léčiv ze 7 farmakologických skupin a podávání některých nevhodných lékových kombinací souvisejících s těmito léčivy. Jedná se tedy o explicitní kritéria uvádějící především interakce lék-nemoc a okrajově i interakce lék-lék. Na rozdíl od jiných explicitních kritérií zabývajících se problematikou interakcí lék-nemoc, ve kterých jsou k určitým diagnózám uvedena konkrétní léčiva nebo lékové skupiny, korejská kritéria postupují ve výčtu opačně - k jednotlivým léčivům uvádějí diagnózy a situace, při kterých jsou tato léčiva potenciálně nevhodná pro seniory (61).

Tato korejská explicitní kritéria mají zajímavý a zcela nový koncept. Jejich použití je ovšem limitováno faktem, že se zabývají nízkým počtem léčiv a jednotlivé výroky, týkající se potenciální nevhodnosti léčiv, nejsou přehledně shrnuty tak, aby byla tato explicitní kritéria uživatelsky přátelská (61).

Autoři uvedených kritérií v publikovaném textu tvrdí, že explicitní kritéria publikovaná v USA, Kanadě a evropských zemích nebyla validovaná pro asijskou populaci, což není zcela pravdivé. V roce 2008 byla v Japonsku vytvořena, a s pomocí expertního panelu validována, japonská verze Beersových kritérií z roku 2003 (47, 48). První korejská explicitní kritéria, publikovaná v roce 2010, taktéž představují stejným způsobem validovanou národní formu Beersových kritérií z roku 2003 (52). I taiwanská explicitní kritéria, publikovaná v roce 2012, čerpala z amerických, kanadských a evropských kritérií a

byla validována místními experty metodou expertního konsensu (55). Je tedy zřejmé, že v případě korejských explicitních kritérií publikovaných v roce 2015 se nejedná o první explicitní kritéria publikovaná v asijských zemích (61).

S využitím těchto kritérií byla nalezena prevalence užití alespoň jednoho potenciálně nevhodného postupu u 41,5 % z 238 000 korejských geriatrických pacientů (65+) v horizontu 6 měsíců (61).

4.15 McLEODOVA KRITÉRIA

V roce 1997 byla publikována první kanadská explicitní kritéria, známá jako McLeodova kritéria (41). Jsou nejstaršími existujícími explicitními kritérii, která mají formu preskripčních doporučení.

McLeodova kritéria byla validována 32 členným expertním panelem pomocí 2-kolové modifikované Delfi metody, formou rozeslání písemného dotazníku. Expertní panel byl složen ze 7 klinických farmaceutů, 9 geriatrů, 8 rodinných lékařů a 8 farmaceutů; pocházejících z různých oblastí Kanady (41).

Při tvorbě dotazníku pro expertní panel rozdělili autoři kritérií nevhodné lékové postupy v geriatрии do tří oblastí: 1.) preskripce léčiv obecně kontraindikovaných u seniorů z důvodu nepříznivého poměru riziko/přínos u těchto léčiv, 2.) preskripce léčiv s interakčním potenciálem s jinými léčivy (interakce lék-lék) a 3.) preskripce léčiv s interakčním potenciálem s určitými onemocněními (interakce lék-nemoc) (41). Pro formulování první oblasti potenciálně nevhodné preskripce čerpali autoři z amerických Beersových kritérií z roku 1991 (21), která přizpůsobili podmínkám kanadského lékového trhu a v té době relevantním vědeckým poznatkům (20, 41).

V prvním kole Delfi metody byl členům expertního panelu zaslán předběžný seznam potenciálně nevhodných preskripčních postupů, který obsahoval 16 postupů týkajících se léčiv obecně kontraindikovaných ve stáří, 11 postupů zahrnujících interakce lék-lék a 11 postupů zahrnujících oblast interakcí lék-nemoc. Úkolem expertů bylo k navrhovaným postupům doporučit vhodnou terapeutickou alternativu a případně uvést další, dle jejich názoru potenciálně nevhodné preskripční postupy, které nebyly v dotazníku uvedeny. Na základě odpovědí jednotlivých členů panelu byl poté vytvořen dotazník pro druhé kolo, který byl rozšířen o některé preskripční postupy navržené experty. Tento dotazník tak obsahoval celkem 71 potenciálně nevhodných preskripčních postupů (41).

Ve druhém kole Delfi metody se měli zúčastnění experti vyjádřit ke klinické významnosti jednotlivých navrhovaných postupů a to s pomocí 4- bodové stupnice, přičemž bod 1 vyjadřoval jednoznačné stanovisko, že daný postup není klinicky významný a bod 4 znamenal vysokou klinickou významnost uvedeného postupu. Zároveň měli členové panelu vyjádřit svůj souhlas s navrhovanými terapeutickými alternativami (41).

Do konečné podoby McLeodových kritérií byla zařazena potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy, u kterých byl na základě statistického vyhodnocení stanoven medián odpovědí, které hodnotily klinickou významnost, skórem ≥ 3 . Tento limit splňovalo 38 preskripčních postupů, které byly autory rozděleny do 4 kategorií: 1.) potenciálně nevhodné preskripční postupy při léčbě kardiovaskulárních onemocnění u seniorů, 2.) potenciálně nevhodné preskripční postupy při předepisování nesteroidních antiflogistik NSAIDs (z angl. non-steroid anti-inflammatory drugs) a jiných analgetik u seniorů a 4.) potenciálně nevhodné preskripční postupy při předepisování ostatních léčiv. McLeodova kritéria definují celkem 38 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří, rozdělených do 4 výše uvedených preskripčních kategorií (41,46).

Při hodnocení těchto kritérií, je stejně jako u ostatních explicitních kritérií, je důležité přihlížet na dobu jejich vzniku. Některé potenciálně nevhodné preskripční postupy pro seniory, uvedené v těchto kritériích, jsou na základě nových vědeckých poznatků pokládány již za obsolentní. Významná historická úloha McLeodových kritérií v oblasti tvorby explicitních kritérií je ovšem nezpochybnitelná. Podobný charakter preskripčních doporučení mají i vysoce respektovaná irská STOPP/START kritéria, poprvé publikovaná v roce 2008, tedy o 11 let později než McLeodova kritéria (28).

4.16 AUSTRALSKÉ PRESKRIPČNÍ INDIKÁTORY

Australské preskripční indikátory byly publikovány v roce 2008 a jako preskripční doporučení týkající se nejčastěji předepisovaných léčiv u nejčastějších onemocnění, kvůli kterým vyhledávají australští senioři (starší 65 let) praktické lékaře. Jsou příkladem smíšeného preskripčního nástroje, ve kterém jsou uvedena doporučení explicitního i implicitního charakteru. Tato doporučení byla cíleně vytvořena jako indikátory kvality lékové preskripce (44, 62).

Při tvorbě australských preskripčních indikátorů pro primární péči čerpali autoři z údajů z místních elektronických preskripčních databází a z doporučených klinických

postupů publikovaných australskými odbornými autoritami. Autoři hodnotili, která onemocnění se nejvíce podílejí na nemocnosti a hospitalizacích australských seniorů a jaká léčiva jsou v těchto ohledech nejčastěji předepisována. Poté definovali správné užití identifikovaných léčiv a nejčastější problémy spojené s jejich podáváním. Na základě těchto dat definovali autoři 48 preskripčních indikátorů (62).

Australské preskripční indikátory obsahují 45 explicitních a 3 implicitní indikátory. 18 indikátorů zahrnuje potenciálně nevhodné užití léčiv při zohlednění pacientových komorbidit nebo některých dalších klinických údajů týkajících se zdravotního stavu pacienta, 19 indikátorů uvádí doporučení pro léčbu některých onemocnění nebo léčbu určitých rizikových skupin pacientů, 4 indikátory specifikují klinické situace, při kterých je vhodné monitorovat léčbu, 3 indikátory popisují lékové interakce (plus 1 indikátor vybízí k aktivnímu vyhledávání možných lékových interakcí v pacientově medikaci), 1 indikátor upozorňuje na zvýšení rizika polékových reakcí při závažných změnách v pacientově medikaci, 1 se týká problematiky kouření a 1 indikátor uvádí vhodná sezónní očkování pro seniory (32, 62, 63).

V roce 2012 byly tyto australské preskripční indikátory přepracovány a validovány pomocí dvoukolové „RAND metody vhodnosti“, což je systematická metoda, jejímž cílem je sloučit dostupné vědecké důkazy s konsensem skupiny expertů v dané problematice. Expertní panel se nejprve k problematice vyjadřuje anonymně pomocí dotazníku, poté jsou výsledky hodnocení panelu diskutovány při osobním setkání všech jeho členů. Expertní panel je proto zpravidla sestaven z nižšího počtu odborníků (v tomto případě z 12 odborníků), než je tomu u Delfi metody (33,64).

V prvním kole validace indikátorů pomocí RAND metody hodnotil 15-ti členný expertní panel, složený z odborníků z oboru geriatric, farmakologie a klinické farmacie, 48 preskripčních kritérií publikovaných v roce 2008. Prostřednictvím elektronického dotazníku vyjadřovali členové panelu svůj názor na vhodnost uvedených kritérií pomocí devítistupňové škály. Stupni 7-9 měli odborníci označit kritéria vhodná, přičemž stupněm 9 oslovený odborník vyjadřoval, že je naprosto přesvědčen, že terapeutický přínos definovaných indikátorů jednoznačně převažuje nad riziky spojenými s jejich uplatněním v terapii seniorů. Stupněm 1-3 vyjadřovali odborníci nevhodnost hodnocených kritérií (stupeň 1 označoval nejvyšší míru nevhodnosti). Stupně 4-6 byly určeny pro vyjádření nerozhodného stanoviska experta (64).

Odpovědi expertů byly statisticky zpracovány a pro každý indikátor byl stanoven medián hodnocení jednotlivých expertů. Jako limit pro dosažení konsensu expertního panelu stanovili autoři podmínku, že mimo jedné ze tří vymezených hodnot mediánu (1-3; 4-6; 7-9)

se může nacházet hodnocení pouze 4 a méně expertů. Za nedosažení konsensu panelu byla považována situace, pokud se při hodnocení 5 a více členů panelu nacházelo v krajních hodnotách mediánu (tedy 1-3 nebo 7-9). 17 z navrhovaných 48 indikátorů nebylo experty považováno za rizikové pro seniory a tyto indikátory byly z dalšího procesu hodnocení zcela vyřazeny (64).

Druhého kola RAND metody vhodnosti, které proběhlo formou osobního setkání, se účastnil 12-ti členný expertní panel. Na základě diskuse panelu byla upravena formulace 25 indikátorů, 14 indikátorů bylo schváleno beze změn a 9 indikátorů bylo vyřazeno a 2 nové indikátory byly přidány. Vznikl tak konečný validovaný seznam 41 preskripčních indikátorů (preskripčních doporučení). Formálně jsou Australské preskripční indikátory rozděleny do dvou tabulek, přičemž v první tabulce jsou vyjmenovány jednotlivé indikátory a ve druhé tabulce jsou informace, které je upřesňují (64).

Australské preskripční indikátory jsou svým charakterem preskripčními doporučeními, která jsou podobná kanadským McLeodovým a irským STOPP/START kritériím (28, 29, 41, 62, 64). Oba další jmenované preskripční nástroje však logicky strukturují seznam preskripčních doporučení a díky tomu jsou pro uživatele přehlednější než australské indikátory, které představují nesystematický výčet preskripčních doporučení. Pro správné užití těchto indikátorů je potřeba prostudovat informace v obou tabulkách uvedených v těchto kritériích, což také zhoršuje aplikovatelnost těchto doporučení (63).

4.17 ŠVÉDSKÉ “INDIKÁTORY VHODNOSTI FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ”

Švédské „Indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří“ (překlad z angl. Swedish indicators for quality of drug therapy in the elderly) byly vytvořeny a poprvé publikovány švédským ministerstvem zdravotnictví v roce 2004 s cílem vytvořit národní preskripční nástroj určený pro podporu racionální farmakoterapie u seniorů starších 75 let bez ohledu na typ poskytované zdravotní péče (50, 65).

Při jejich tvorbě vycházeli autoři z Beersových kritérií z roku 1991, 1997 a 2003, z kanadských McLeodových kritérií a dále z doporučení a doporučených postupů publikovanými švédskými zdravotnickými autoritami (21, 22, 23, 41). Tyto indikátory byly validovány modifikovanou Delfi metodou expertním panelem složeným z 1 klinického

farmakologa, 1 farmaceuta, 2 praktických lékařů, 1 geriatra, 1 gerontopsychiatra a 1 zástupce švédské lékové agentury – z angl. Swedish Medical Product Agency (Läkemedelsverket) (66).

Validovaná verze kritérií obsahuje preskripční indikátory orientované na léčiva a na diagnózu. Preskripčních indikátorů orientovaných na léčiva potenciálně nevhodná ve stáří je uvedeno 6. Každý indikátor uvádí 1 až 7 konkrétních léčiv, jejich indikaci, dávku a dávkovací režim. Lékově orientovaná část Švédských indikátorů se mj. věnuje i problematice polyfarmacie, lékovým interakcím a specifikám užití určitých léčiv při snížených renálních funkcích. Indikátorů orientovaných na léčbu určitých onemocnění je 11. Vztahují se k 11 diagnózám a v každém z nich je uvedeno 2 - 9 léčiv potenciálně nevhodných v terapii konkrétního onemocnění a naopak i léčiva prospěšná (66).

V letech 2008 až 2010 byly Švédské preskripční indikátory revidovány a aktualizovány ve spolupráci s 1 klinickým farmakologem, 4 farmaceuty, 1 praktickým lékařem, 1 geriatrem, 3 zdravotními sestrami, 1 farmakoepidemiologem a 1 zástupcem švédské lékové agentury (66). Revidovaná a rozšířená verze švédských indikátorů byla publikována v roce 2010 (66,67).

Švédské „Indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří“ se svou koncepcí značně odlišují od jiných dříve publikovaných explicitních kritérií i preskripčních doporučení. Jedná se o kritéria velmi rozsáhlá, která mají formu publikace čítající téměř 100 stran textu. Publikace je volně dostupná na internetových stránkách švédského ministerstva zdravotnictví, bohužel pouze ve švédském jazyce (50,67).

4.18 FORTA KRITÉRIA

FORTA kritéria (z ang. Fit FOR the Aged) jsou klasifikačním systémem léčiv, který rozděluje léčiva do 4 kategorií podle míry důkazu o jejich bezpečnosti, přínosnosti a jejich celkové vhodnosti pro terapii seniorů (68). FORTA kritéria byla vytvořena v roce 2008 v Německu a v tomto roce byla dostupná pouze v německém jazyce (69). Druhá německá verze kritérií byla publikována v roce 2011 a stala se předlohou pro tvorbu dotazníku pro expertní panel účastníci se validace kritérií dvoukolovou Delfi metodou (68,70). Validovaná anglická verze kritérií byla publikována v roce 2014 (68).

Expertní panel tvořilo 17 geriatrů specializujících se na interní medicínu a 3 odborníci na gerontopsychiatrii z Německa a Rakouska. Úkolem expertů bylo pomocí elektronického dotazníku zhodnotit rozdělení 190 léčiv nebo lékových skupin do 4 kategorií

(68). Zjednodušeně lze tyto kategorie definovat jako: kategorie A – léčiva nepostradatelná v terapii daného onemocnění, kategorie B – léčiva prospěšná, kategorie C – sporná léčiva a kategorie D – léčiva nevhodná (71). Experti mohli také doplnit další léčiva a indikace, která by dle jejich názoru měla být zahrnuta v kritériích. Velmi podrobné a komplikované statistické vyhodnocování odpovědí expertů posoudilo míru souhlasu expertů s kategorií navrhovanou autory a míru odlišnosti hodnocení mezi jednotlivými členy panelu (68).

Na základě statistického vyhodnocení odpovědí expertů byla potvrzena kategorie navrhovaná autory u 171 léčiv/lékových skupin ze 190 navrhovaných. Dalších 35 nových léčiv/lékových skupin bylo k těmto původním doplněno a kategorizováno. Vznikl tak klasifikační systém, který rozděluje 206 nejčastěji dlouhodobě užívaných léčiv nebo lékových skupin do 4 kategorií A-D dle bezpečnosti a účinnosti v terapii určitého onemocnění. Stejně léčivo tak může být v rámci odlišných diagnóz klasifikováno jinak (68).

FORTA kritéria jsou preskripčním nástrojem upozorňujícím na široké spektrum preskripčních chyb v geriatrici (72), je ovšem důležité si uvědomit, že jsou z větší části implicitního charakteru (kategorie A-C) a pro jejich správné uplatnění je nutné podrobné a komplexní posouzení jednotlivých pacientů. Pouze kategorie D má spíše explicitní charakter a uvádí léčiva, kterým bychom se v terapii určitých onemocnění měli u seniorů téměř vždy vyvarovat (73).

4.19 CRIME KRITÉRIA

Italská CRIME kritéria (z angl. CRIteria to Assess Appropriate Medication Use among Elderly Complex Patients) byla publikována v roce 2014. Mají podobu podrobných klinických doporučení pro farmakoterapii pěti velmi častých onemocnění nebo syndromů seniorů. Cílem autorů CRIME kritérií bylo doplnit informace z publikovaných doporučených postupů pro tato onemocnění a vytvořit nová klinická doporučení, která by zohledňovala specifické aspekty geriatrické farmakoterapie (74).

Doporučené postupy (známé také pod anglickým označením guidelines) jsou nezávazná doporučení pro diagnostiku a terapii určitých onemocnění vypracovaná příslušnými odbornými autoritami. Cílem jejich tvorby je standardizovat klinické postupy a aplikovat do nich nejnovější vědecké poznatky a poskytnout tak pacientům co nejkvalitnější zdravotní péči (75). Autoři CRIME kritérií reagují na skutečnost, že publikované doporučené postupy jsou založeny na výsledcích vědeckých studií, které nelze v plné míře aplikovat na

populaci seniorů. Klinických studií se účastní osoby nižšího než seniorského věku, obvykle trpí pouze jedním onemocněním a užívají omezený počet léčiv po omezený časový úsek, po který probíhá klinická studie (34,74).

Cílem autorů bylo sumarizovat informace z publikovaných doporučených postupů pro léčbu onemocnění, která se často vyskytují ve stáří. Dále z dat získaných z odborné literatury a dostupných relevantních klinických studií a vytvořit nová klinická doporučení pro léčbu pacientů s limitovanou očekávanou dobou přežití, s horšeným funkčním stavem, se sníženými kognitivními funkcemi, popř. dalšími tzv. geriatrickými syndromy. Snahou bylo poté tato nová doporučení validovat mezinárodním expertním panelem složeným z odborníků z oblasti geriatricke nebo farmakoepidemiologie (76).

Autoři CRIME kritérií vytvořili 23 nových klinických doporučení. U každého doporučení bylo uvedeno i podrobné zdůvodnění doporučení a příslušné reference. Doporučení byla validována Delfi metodou formou internetového dotazníku sedmičlenným mezinárodním expertním panelem. Konkrétní odbornosti nebyly autory specifikovány. Experti se měli k jednotlivým doporučením vyjádřit pomocí desetibodové stupnice. Význam jednotlivých bodů na stupnici nebyl v metodice CRIME kritérií blíže specifikován. Do publikované verze CRIME kritérií byla zařazena doporučení, u kterých byl medián odpovědí členů panelu ≥ 8 (74).

Na základě hlasování expertního panelu bylo schváleno 19 nových klinických doporučení pro farmakoterapii seniorů, konkrétně 5 ze 6 navrhovaných klinických doporučení pro léčbu diabetu, 4 ze 6 doporučení pro léčbu hypertenze, 3 ze 4 navrhovaných doporučení pro terapii městnavého srdečního selhávání, všech 5 navrhovaných doporučení pro léčbu síňové fibrilace a obě (2 ze 2) doporučení pro léčbu ischemické choroby srdeční (74, 77).

5 SROVNÁNÍ PUBLIKOVANÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ

TABULKA 1

Tabulka 1 je rozdělena do dvou částí. V první části je hodnoceno celkem 15 explicitních kritérií publikovaných v letech 1997 – 2015 v Evropě, Severní Americe a Asii. Pro možnost srovnání jsou v této tabulce uvedena i Beersova kritéria publikovaná v letech 1991 - 2015. Ve druhé části tabulky je analyzováno 5 kritérií potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů publikovaných v letech 1997 - 2014, které mají charakter preskripčních doporučení a kritéria, která mají smíšený implicitní i explicitní charakter.

Tabulka 1A

V tabulce je uvedeno 8 evropských explicitních kritérií. Nejstarší evropská kritéria představují francouzská Laroche kritéria publikovaná v roce 2007, tj. zveřejněná po 16 letech od publikování prvních explicitních kritérií v USA (21,42). Nejnověji publikovaná evropská explicitní kritéria představují kritéria EU (7) publikovaná v roce 2015 (60). Tabulka dále uvádí 5 kritérií publikovaných v asijských zemích v letech 2008 - 2015, od nejstarších asijských explicitních kritérií známých jako Winit-Watjana kritéria z roku 2008 po nejnovější asijská kritéria vytvořená v Jižní Korey, publikovaná v roce 2015 (45,61). Zbylá 2 explicitní kritéria byla publikována v USA (jinými autory než Beersem a spolupracovníky) a v Kanadě (37,38). Nejvíce hodnocených explicitních kritérií bylo publikováno po roce 2007, kdy začala být explicitní kritéria více akceptována jako významné nástroje pro hodnocení potenciálně nevhodné preskripce, které přispívají ke zvýšení racionality geriatrické léčby.

14 z 15 explicitních kritérií bylo validováno pomocí Delfi metody nebo její modifikované verze. Validační proces probíhal nejčastěji ve 2 kolech. Pouze italská Maiova kritéria byla validována pomocí nominální skupinové metody (39). Složení expertního panelu bylo různorodé a významně se odlišoval počet expertů, kteří spolupracovali na tvorbě různých kritérií. Expertních panelů se účastnilo 4 - 49 členů. Nejméně členů spolupracovalo na tvorbě Rancourtových explicitních kritérií publikovaných v roce 2004 a nejvíce při tvorbě NORGEP-NH kritérií publikovaných v roce 2015 (38,51). Značná variabilita panovala ve složení expertních týmů z hlediska odborností jednotlivých členů. Počet odborností se pohyboval v rozmezí 2 – 8 a ne vždy zahrnoval všechny podstatné odbornosti – geriatry, psychiatry, farmakoepidemiology, klinické farmakology, popř. i praktické lékaře (45,53,55).

U většiny explicitních kritérií (celkem 12 z 15 hodnocených kritérií) vycházeli autoři při jejich tvorbě z Beersových kritérií. 2 analyzovaná kritéria (Rakouská explicitní kritéria publikovaná v roce 2012 a norská NORGEP-NH kritéria z roku 2015) představují adaptaci

jiných explicitních kritérií, jež však byla primárně vytvořena také z Beersových kritérií (21-24,51,54). Lze tedy říci, že 14 z 15 hodnocených kritérií představuje do různé míry primární nebo sekundární adaptaci Beersových kritérií.

Značně odlišná byla analyzovaná explicitní kritéria i po obsahové stránce co se týče posouzení jednotlivých kritérií zahrnujících potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy. Zatímco např. Zhanova kritéria tvoří seznam pouze 33 potenciálně nevhodných léčiv nezávislých na diagnózách pacienta, bez odůvodnění nevhodnosti a bez uvedení možných terapeutických alternativ (37); kritéria EU (7) uvádějí 282 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů nezávislých na diagnóze, včetně odůvodnění jejich nevhodnosti a bezpečnějších terapeutických alternativ (60). 9 z hodnocených kritérií se také zabývá problematikou lékových interakcí (Rancourtova kritéria, 2004; Laroche kritéria, 2007; Winit-Watjana kritéria, 2008; NORGEP kritéria, 2009; Korejská kritéria, 2010; Taiwanská kritéria, 2012; Česká kritéria, 2013; NORGEP-NH kritéria, 2015; a Korejská kritéria, 2015) (38,40,42,45,49,51,55,58,61). 6 kritérií uvádí potenciálně nevhodné interakce lék-nemoc (Laroche kritéria, 2007; Winit-Watjana kritéria, 2008; Korejská kritéria, 2010; Taiwanská kritéria, 2012; Česká kritéria, 2013; Korejská kritéria, 2015) (40,42,45,55,58,61) a 5 kritérií obsahuje interakce lék-lék (Rancourtova kritéria, 2004; Laroche kritéria, 2007; Winit-Watjana, 2008; NORGEP kritéria, 2009; NORGEP NH kritéria, 2015) (38,42,45,49,51).

Ze srovnávací tabulky je patrné, že explicitní kritéria dostupná v publikované literatuře jsou odlišná, jak s ohledem na metodiku tvorby, tak při hodnocení jejich obsahové stránky. První sekce explicitních kritérií (u většiny zpravidla nejdelší část), je však zpracována obdobně a tyto části jsou lépe porovnatelné. Tato práce se zaměřila zejména na sumarizaci těchto prvních oblastí, tj. potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů nezávislých na diagnózách pacienta. Představuje podklady pro návazný epidemiologický výzkum s využitím dostupných databází zdravotních pojišťoven a SÚKLu, na kterých probíhají a budou probíhat další výzkumné práce naší pracovní skupiny.

Tabulka 1A

Tabulka hodnotí 15 explicitních kritérií publikovaných v Evropě, Severní Americe a Asii v letech 1997 – 2015. Pro srovnání jsou zde uvedena i Beersova kritéria publikovaná v letech 1991 – 2015. Tabulka popisuje hlavní charakteristiky procesu tvorby kritérií a shrnuje obsahovou stránku jednotlivých kritérií.

Tabulka 1A: Hodnocení explicitní kritérií

Název explicitních kritérií	Beersova kritéria	Beersova kritéria	Beersova kritéria	Zhanova kritéria	Beersova kritéria	Rancourtova kritéria
Stát, ve kterém byla kritéria vytvořena	USA (Beers et al., 1991)	USA (Beers et al., 1997)	USA (Zhan et al., 2001)	USA (Fick et al., 2003)	Kanada (Rancourt et al., 2004)	
Rok publikování kritérií	1991	1997	2001	2003	2004	
Období, ve kterém byla kritéria vytvářena	10/1989 - 12/1989	neuváděno	neuváděno	10/2001 - 2/2002	neuváděno	
Metoda použitá pro validaci kritérií	2 kolová Delphi metoda (formou písemného dotazníku)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. kolo formou písemného dotazníku, 2. kolo prezentační)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. kolo formou dotazníku, 2. kolo formou konferenčního telefonického hovoru)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. kolo formou písemného dotazníku, 2. kolo prezentační)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. kolo formou dotazníku, 2. kolo prezentační)	
Počet členů panelu	13	6	7	12	4	
Odbornost členů expertního panelu	experti z oboru psychofarmakologie, farmakoepidemiologie, klinické geriatrické farmakologie, geriatry a dlouhodobé lékařské péče	experti z oboru geriatry, klinické farmakologie, farmakoepidemiologie, klinické farmacie a psychofarmakologie	5 geriatrů, 1 farmaceut, 1 farmakoepidemiolog	experti z oboru psychofarmakologie, farmakoepidemiologie, klinické geriatrické farmakologie a geriatry	1 praktický lékař se specializací na geriatry, 1 rodinný lékař, 1 klinický farmaceut, 1 farmakoepidemiolog	
Dříve publikovaná kritéria využitá k tvorbě dotazníku pro expertní panel	x	Beers et al., 1991;	Beers et al., 1997;	Beers et al., 1991; Beers et al., 1997;	Beers et al., 1991; Beers et al., 1997; McLeod et al., 1997;	
Léčiva potenciálně nevhodná pro seniory	37 léčiv, 1 fixní kombinace, 2 lékové skupiny	28 kritérií (32 léčiv, 7 fixních kombinací, 3 skupiny léčiv)	33	76 léčiv, 6 fixních kombinací, 4 lékové skupiny	74 léčiv	
Důvod nevhodnosti	✓ (u několika léčiv)	✓	x	✓	x	
Terapeutické alternativy	x	x	x	x	x	
Lékové interakce potenciálně nevhodné pro seniory	x	35 kritérií vzhledem k 15 diagnózám	x	léčiva potenciálně nevhodná ve stáří při zohlednění 20 diagnóz	x	
Interakce lék-lék	x	x	x	x	37 interakcí	

Tabulka 1A: Hodnocení explicitní kritérií

Název explicitních kritérií	Laroche kritéria	Winit-Watjana kritéria	Japonská kritéria	NORGEK kritéria	Korejská kritéria 2010
Stát, ve kterém byla kritéria vytvořena	Francie (Laroche et al., 2007)	Thajsko (Winit-Watjana et al., 2008)	Japonsko (Imai et al., 2008)	Norsko (Rognstad et al., 2009)	Korea (Kim et al., 2010)
Rok publikování kritérií	2007	2008	2008	2009	2010
Období, ve kterém byla kritéria vytvářena	4/2006 - 2/2007	10/2005 - 9/2006		2006 - 2008	neuveдено
Metoda použitá pro validaci kritérií	2 kolová Delphi metoda (formou písemného dotazníku)	3 kolová Delphi metoda (formou dotazníku)	metodika shodná s metodikou validace Beersových kritérií, ale v dostupném zdroji konkrétně nespecifikována	3 kolová Delphi metoda (formou písemného dotazníku)	2 kolová Delphi metoda (formou dotazníku)
Počet členů panelu	15	16	9	47	14
Odbornost členů expertního panelu	5 geriatrů, 5 farmakologů, 2 farmaceutů, 2 všeobecní praktičtí lékaři, 1 farmakoepidemiolog	17 praktických lékařů z toho 7 geriatrů		14 klinických farmakologů, 17 geriatrů, 16 praktických lékařů	7 rodinných lékařů, 3 psychiatři, 1 neurolog, 3 kliničtí farmaceuté
Dříve publikovaná kritéria využitá k tvorbě dotazníku pro expertní panel	Beers et al., 1991; Beers et al., 1997; McLeod et al., 1997; Fick et al., 2003;	*	Fick et al., 2003;	Beers et al., 1991; Beers et al., 1997; Fick et al., 2003; Swedish National Board of Health and Welfare, 2003;	Beers et al., 1991; Beers et al., 1997; McLeod et al., 1997; Zhan et al., 2001; Fick et al., 2003;
Léčiva potenciálně nevhodná pro seniory nezávisle na diagnóze	Počet uvedených léčiv	106 léčiv, 8 fixních lékových kombinací, 1 léková skupina	44	70	57
	Důvod nevhodnosti	✓	✓	✓	✓
	Terapeutické alternativy	✓	x	x	✓
Lékové interakce potenciálně nevhodné pro seniory	Interakce lék-nemoc	46 léčiv a 2 lék. skupiny potenc. nevhodných při zohlednění 6 diagnóz	32 interakcí se zohledněním 21 diagnóz	x	93 léčiv se zohledněním 29 diagnóz
	Interakce lék-lék	4 kritéria týkající se interakcí vybraných lékových skupin	12 interakcí	x	15 interakcí

Tabulka 1A: Hodnocení explicitní kritérií

Název explicitních kritérií	Maiova kritéria	PRISCUS list	Rakouská kritéria	Taiwanská kritéria	Beersova kritéria
Stát, ve kterém byla kritéria vytvořena	Itálie (Maio et al., 2010)	Německo (Holt et al., 2010)	Rakousko (Mann et al., 2012)	Taiwan (Chang et al., 2012)	USA (The American Geriatrics Society, 2012)
Rok publikování kritérií	2010	2010	2012	2012	2012
Období, ve kterém byla kritéria vytvářena	5/2007 - 9/2007	2008 - 2010	3/2009 - 3/2011	10/2010-11/2011	neuvezeno
Metoda použitá pro validaci kritérií	nominální skupinová metoda (vlastní validační proces ve 2 kolech, 1. kolo formou elektronického dotazníku, 2. kolo prezence)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (formou elektronického dotazníku)	2 kolová Delphi metoda (formou elektronického dotazníku)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (formou dotazníku)	3 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. a 2. kolo formou dotazníku, 3. kolo prezence)
Počet členů panelu	9	26	8	21	11
Odbornost členů expertního panelu	3 praktičtí lékaři, 1 geriatr, 1 klinický farmaceut, 2 psychiatři, 1 kardiolog, 1 ředitel zdravotnického zařízení poskytujícího dlouhodobou zdravotní péči	38 expertů z oboru geriatric, klinické farmakologie, všeobecného lékařství, interní medicíny, léčby bolesti, neurologie, psychiatrie a farmacie	1 praktický lékař, 1 neurolog, 3 experti z oboru interní medicíny, 1 psychiatr, 2 kliničtí farmaceuté	21 expertů z oboru geriatric, neurologie, psychiatrie, kardiologie, pneumologie, gastroenterologie, urologie a klinické farmacie	experti z oboru geriatric, ošetrovatelství, výzkumu a hodnocení kvality lékařské péče
Dříve publikovaná kritéria využitá k tvorbě dotazníku pro expertní panel	Fick et al., 2003;	Beers et al., 1997; McLeod et al., 1997; Fick et al., 2003; Laroche et al., 2007;	Holt et al., 2010;	McLeod et al., 1997; Fick et al., 2003; Rancourt et al., 2004; Laroche et al., 2007; Gallager et al., 2008; Winit-Watjana et al., 2008;	Fick et al., 2003;
Léčiva potenciálně nevhodná pro seniory nezávisle na diagnóze	Počet uvedených léčiv x Důvod nevhodnosti Terapeutické alternativy x	83 ✓ ✓	73 ✓ ✓	83 ✓ ✓	134 léčiv, 6 fixních kombinací, 2 lékové skupiny ✓ x
Lékové interakce potenciálně nevhodné pro seniory	x x x	x x x	x x	99 léčiv při zohlednění 12 diagnóz x	14 kritérií vztahující se ke 14 diagnózám x

Tabulka 1A: Hodnocení explicitní kritérií

Název explicitních kritérií	Česká kritéria	NORGE NH kritéria	EU(7) kritéria	Korejská kritéria 2015	Beersova kritéria 2015
Stát, ve kterém byla kritéria vytvořena	Česká republika (Fialová et al., 2013)	Norsko (Nyborg et al., 2015)	EU (Renom-Guiteras et al., 2015)	Jižní Korea (Kim et al., 2015)	USA (The American Geriatrics Society, 2015)
Rok publikování kritérií	2012, 2013	2015	2015	2015	2015
Období, ve kterém byla kritéria vytvářena	10/2010 - 12/2011	8/2011 - 3/2012	10/2012 - 9/2013	7/2013-8/2013	neuveдено
Metoda použitá pro validaci kritérií	3 kolová Delphi metoda (1. a 2. kolo formou písemného dotazníku, 3. kolo prezentační)	3 kolová Delphi metoda (formou elektronického dotazníku)	2 kolová Delphi metoda (formou dotazníku)	2 kolová Delphi metoda (formou elektronického dotazníku)	modifikovaná Delphi metoda (nejprve osobní setkání panelu, poté série konferenčních telefonických hovorů)
Počet členů panelu	15	49	24 (ze 7 zemí EU)	20	13
Odbornost členů expertního panelu	6 geriatrů, 2 internisté, 3 všeobecní praktičtí lékaři, 3 kliničtí farmakologové, 1 klinický farmaceut	experti z oboru geriatrické farmakoterapie, klinické farmakologie, lékaři pracující v ošetrovatelských zařízeních, farmaceuté	14 geriatrů, 3 farmaceuté, 7 klinických farmakologů, 9 jiných odborností z oblasti geriatrické farmakoterapie	4 internisté, 2 experti z oblasti duševního zdraví, 1 neurolog, 2 gerontologové, 2 experti z oblasti preventivní medicíny, 1 urolog, 1 rodinný lékař, 1 revmatolog, 6 klinických farmaceutů	experti z oboru geriatric, ošetrovatelství, farmacie, výzkumu a měření kvality péče
Dříve publikovaná kritéria využitá k tvorbě dotazníku pro expertní panel	McLeod et al., 1997; Fick et al., 2003; Rancourt et al., 2004; Laroche et al., 2007; Gallager et al., 2008; Winit-Watjana et al., 2008;	Rognstad et al., 2009;	Beers et al., 1997; McLeod et al., 1997; Fick et al., 2003; Laroche et al., 2007; Holt et al., 2010;	Gallager et al., 2008; Holt et al., 2010; American Geriatrics Society, 2012;	American Geriatrics Society, 2012;
Počet uvedených léčiv	74 kritérií	5 léčiv, 1 fixní lék. kombinace a 10 lék. skupin	282 léčiv	x	151 léčiv
Léčiva potenciálně nevhodná pro seniory nezávisle na diagnóze	✓	✓	✓	x	✓
Důvod nevhodnosti	✓	✓	✓	x	✓
Terapeutické alternativy	✓	x	✓	x	✓
Lékové interakce potenciálně nevhodné pro seniory	46 interakcí lék-nemoc	x	x	26 léčiv při zohlednění určitých diagnóz	108 léčiv při zohlednění 12 diagnóz
Interakce lék-lék	x	15 interakcí	x	x	13 lékových interakcí

Tabulka 1B

Tabulka popisuje kritéria, která mají charakter preskripčních doporučení, a to kritéria: McLeodova kritéria, 1997; Švédské indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří, 2004 a 2010; CRIME kritéria, 2014 (41,50,67,74); a smíšeného implicitního i explicitního charakteru – Australské preskripční indikátory, 2012 a FORTA kritéria, 2012 (62,68).

Prvním představitelem explicitně-implicitních kritérií jsou kanadská McLeodova kritéria publikovaná v roce 1997 (41), posledními publikovanými kritérii s využitím explicitně-implicitních přístupů jsou FORTA kritéria (68).

Stejně jako kritéria uvedená v Tabulce 1A i kritéria uvedená v této Tabulce 1B byla nejčastěji vytvořena 2-kolovou Delfi metodou nebo její modifikovanou verzí, a to opět expertními panely v různorodém složení, čítajícími 7 – 32 členů. Po obsahové stránce se tato kritéria navzájem odlišují ještě více než ryze explicitní kritéria uvedená v tabulce 1A. Zatímco McLeodova kritéria nebo Australské preskripční indikátory mají relativně jednoduchou podobu odpovídající seznamům kritérií nebo souhrnným tabulkám obsahujícím jednotlivá preskripční doporučení, švédské Indikátory farmakoterapie vhodné ve stáří nejsou jednoduše strukturovány a představují rozsáhlou textovou publikaci o téměř 100 stranách (41,62,50,67).

Srovnání těchto explicitně-implicitních postupů po obsahové stránce je téměř nemožné, jelikož tvoří velmi heterogenní skupinu doporučení. Toto srovnání nebylo a není cílem této diplomové práce, která se primárně zaměřuje na zhodnocení, sumarizaci a srovnání explicitních kritérií, a to zejména jejich prvních částí, kde jsou jednoduchým výčtem (tj. explicitně) uvedena léčiva/lékové skupiny nebo lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří nezávisle na diagnózách pacienta a užívané medikaci. Explicitně-implicitní přístupy jsou v této diplomové práci zmiňovány pouze okrajově proto, že obsahují i explicitní části, které bylo možné také využít v souhrnných seznamech v Tabulce 2.

Tabulka 1B

Tabulka hodnotí 5 kritérií charakteru preskripčních doporučení nebo kritérií smíšeného implicitního a explicitního charakteru publikovaných v letech 1997 – 2014 v Evropě, Severní Americe a Austrálii.

Tabulka popisuje metodiku vzniku těchto kritérií a stručně popisuje strukturu uvedených kritérií.

Tabulka 1B: Hodnocení kritérií implicitně-explicitního typu a kritérií typu preskripčních doporučení

Název kritérií	McLeodova kritéria	Australské preskripční indikátory	Indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří	FORTA kritéria	Indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří	CRIME kritéria
Stát, ve kterém byla kritéria vytvořena	Kanada (McLeod et al., 1997)	Austrálie (Basger et al., 2008), (Basger et al., 2012)	Švédsko (Swedish National Board of Health and Welfare, 2004)	Německo (kritéria FORTA) (Weibing et al., 2009) (Kuhir-Mihal et al., 2014)	Švédsko (Swedish National Board of Health and Welfare, 2010)	Itálie (CRIME kritéria) (Fusco et al., 2009), (Onder et al., 2014)
Rok publikování kritérií	1997	2008 (Basger et al., 2008) / 2012 (Basger et al., 2012)	2004	2009 / validována 2012	2010	2014
Období, ve kterém byla kritéria vytvářena	neuvedeno	vytvořena v roce 2008, validována 10/2011 - 11/2011	neuvedeno	neuvedeno	2008 - 2010	neuvedeno
Metoda použitá pro validaci kritérií	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (formou písemného dotazníku)	2 kolová modifikovaná Delphi metoda (1. kolo formou elektronického dotazníku, 2. kolo prezentační)	modifikovaná Delphi metoda	2 kolová Delphi metoda (formou elektronického dotazníku)	(kritéria byla pouze aktualizována)	1 kolová metoda formou elektronického dotazníku
Počet členů panelu, kteří dokončili	32	12	7	20	12	7
Odbornost členů expertního panelu*	7 klinických farmakologů, 9 geriatrů, 8 praktických lékařů, 8 farmaceutů	experti z oboru geriatry, farmakologie a klinické farmacie	1 klinický farmakolog, 1 farmaceut, 2 praktičtí lékaři, 1 geriatr, 1 gerontopsychiatri, 1 zástupce Švédské lékové agentury	17 geriatrů specializujících se na interní medicínu a 3 gerontopsychiatrů	1 klinický farmakolog, 4 farmaceuté, 1 praktický lékař, 1 geriatr, 3 zdravotní sestry, 1 farmakoepidemiolog, 1 zástupce Švédské lékové agentury	experti z oboru geriatry
Dříve publikovaná kritéria využita k tvorbě dotazníku pro expertní panel	Beers et al., 1991; (pouze pro část dotazníku týkající se léčiv nezávisle na Dg.)	x	Beers et al., 1991; McLeod et al., 1997; Beers et al., 1997; Fick et al., 2003	x	(kritéria byla pouze aktualizována)	x
Struktura kritérií	38 nevhodných preskripčních postupů v geriatrické farmakoterapii rozdělených do 4 tabulek; zahrnují léčiva nezávisle na Dg. i lékové interakce (lék i lék-nemoc), u každého postupu je uveden důvod nevhodnosti a terapeutická alternativa;	Výčet 41 preskripčních doporučení většinou explicitního charakteru; doporučení jsou vztažena na nejčastější diagnózy australských seniorů a léčiva, která nejčastěji užívají;	5 preskripčních doporučení nezávisle na diagnóze (každé obsahující 1-7 léčiv potenciálně nevhodných pro seniory), 11 preskripčních doporučení (vztahující se k 11 diagnózám, každé uvádí geriatrické farmakoterpii, 2-9 jednotlivých léčiv); doporučení specifikují léčiva potenciálně nevhodná i léčiva vhodná pro seniory.	Klasifikační systém rozděluje 206 léčiv do 4 kategorií (A - D) dle bezpečnosti u účinnosti v rámci určité diagnózy (kategorie A - léčiva nepostradatelná v geriatrické farmakoterpii, B - léčiva s přínosem, C - léčiva s diskutabilní účinností, D - léčiva nevhodná pro seniory);	9 preskripčních doporučení nezávisle na diagnóze a 11 preskripčních doporučení vztahující se k 11 diagnózám	19 klinických doporučení explicitního charakteru pro farmakoterapii geriatrických pacientů vztahující se k 5 diagnózám

6 SOUHRN JEDNOTLIVÝCH POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH LÉČIV/LÉKOVÝCH POSTUPŮ DEFINOVANÝCH V EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V OBLASTI 1 (POSTUPY NEZÁVISLÉ NA DIAGNÓZE A KLINICKÝCH CHARAKTERISTIKÁCH PACIENTA)

Tabulka 2

Tabulka 2 představuje souhrnný seznam potenciálně nevhodných léčiv pro seniory nezávisle na diagnóze, která byla uvedena v minimálně 3 ze 17 analyzovaných explicitních kritérií.

Uvádí celkem 125 jednotlivých léčiv, z nichž u 10 léčiv se uvedena i maximální dávka (jednotlivá nebo denní), která by neměla být u geriatrických pacientů překročena. Léčiva jsou doplněna o příslušný ATC kód a o údaj o počtu a názvu explicitních kritérií, ve kterých jsou uvedena.

Tabulka 2. Potenciálně nevhodná léčiva pro seniory uvedená v nejméně 3 ze 17 analyzovaných explicitních kritérií

Léčivo potenciálně nevhodné pro seniory	ATC kód	Počet kritérií, ve kterých je léčivo uvedeno	Názvy explicitních kritérií, ve kterých je léčivo uvedeno
alimemazin (trimeprazin)	R06AD01	4	NORGEP kritéria (2009), NORGEP NH kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), Taiwanská kritéria (2012)
alkaloidy rulíku	A03BA, A03DB, A03CB , A06AB30	5	Zhanova kritéria (2001), Korejská kritéria (2010), Taiwanská kritéria (2012), Beersova kritéria (2015), Winit-Watjana kritéria (2008)
<u>alprazolam</u> *	N05BA12	4	EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010), Winit-Watjana kritéria (2008), Beersova kritéria (2015)
<u>alprazolam</u> * (>2mg/den)	N05BA12	3	Japonská kritéria (2008), Larochova kritéria (2007), Česká kritéria (2013)
<u>amiodaron</u> *	C01BD01	6	Korejská kritéria (2010), Maiiova kritéria (2010), Japonská kritéria (2008), EU(7) kritéria (2015), Česká kritéria (2013), Beersova kritéria (2015)

<u>amitriptylin*</u>	N06AA09	15	PRISCUS list (2010), Rancourtova kritéria (2004), Česká kritéria (2013), Korejská kritéria (2010), Taiwanská kritéria (2012), Winit-Watjana kritéria (2008), Rakouská kritéria (2012), NORGEP kritéria (2009), Maiova kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), Zhanova kritéria (2001), Japonská kritéria (2008), NORGEP NH kritéria (2015), Beersova kritéria (2015), EU(7) kritéria (2015)
amobarbital	N05CA02	3	Taiwanská kritéria (2012), Beersova kritéria (2015), Korejská kritéria (2010)
<u>baklofen*</u>	M03BX01	5	Rakouská kritéria (2012), PRISCUS list (2010), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Česká kritéria (2013)
<u>bisakodyl*</u>	A06AB02	4	Japonská kritéria (2008), Česká kritéria (2013), Rakouská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007)
<u>bromazepam*</u>	N05BA08	4	EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010), Larochova kritéria (2007), Rakouská kritéria (2012)
bromfeniramin	R06AB01	4	Beersova kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), Česká kritéria (2013), Taiwanská kritéria (2012)
cimetidin	A02BA01	5	Larochova kritéria (2007), Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), Maiova kritéria (2010), Japonská kritéria (2008)
cyklobenzaprin	M03BX08	5	Rancourtova kritéria (2004), Zhanova kritéria (2001), Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), Beersova kritéria (2015)
<u>cyproheptadin*</u>	R06AX02	7	Česká kritéria (2013), Zhanova kritéria (2001), Japonská kritéria (2008), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Korejská kritéria (2010), Beersova kritéria (2015)
dexchlorfeniramin	R06AB02	5	NORGEP kritéria (2009), NORGEP NH kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), Taiwanská kritéria (2012), Beersova kritéria (2015)
<u>diazepam*</u>	N05BA01	13	PRISCUS list (2010), Česká kritéria (2013), Korejská kritéria (2010), Taiwanská kritéria (2012), Winit-Watjana kritéria (2008), Rakouská kritéria (2012), NORGEP kritéria (2009), Larochova kritéria (2007), Zhanova kritéria (2001), Japonská kritéria (2008), NORGEP NH kritéria (2015), Beersova kritéria (2015), EU(7) kritéria (2015)
dicykloverin	A03AA07	4	Zhanova kritéria (2001), Korejská kritéria (2010), Beersova kritéria (2015), Japonská kritéria (2008)
difenhydramin	R06AA02	6	Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), PRISCUSlist (2010), Japonská kritéria (2008), Larochova kritéria (2007), Zhanova kritéria (2001)

<u>digoxin</u> *	C01AA05	5	Winit-Watjana kritéria (2008), Rakouská kritéria (2012), EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010), Beersova kritéria (2015)
<u>digoxin</u> * (>0,125 mg/den)	C01AA05	3	Maiova kritéria (2010), Taiwanská kritéria (2012), Japonská kritéria (2008)
dihydroergokristin	C04AE04	3	Česká kritéria (2013), Rakouská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007)
dihydroergokryptin	N04BC03	3	PRISCUS list (2010), Česká kritéria (2013), Larochova kritéria (2007)
<u>dihydroergotoxin</u> *	C04AE01	5	Rakouská kritéria (2012), Japonská kritéria (2008), Česká kritéria (2012), PRISCUS list (2010), Larochova kritéria (2007)
dimenhydrinát	R06AA52	5	Beersova kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), PRISCUS list (2010), Rakouská kritéria (2012), Česká kritéria (2013)
dipyridamol	B01AC07	4	EU(7) kritéria (2015), Rancourtova kritéria (2004), Zhanova kritéria (2001), Larochova kritéria (2007)
disopyramid	C01BA03	7	Maiova kritéria (2010), Japonská kritéria (2008), Korejská kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), Beersova kritéria (2015), Rancourtova kritéria (2004), Zhanova kritéria (2001)
<u>dosulepin</u> *	N06AA16	3	Taiwanská kritéria (2012), Česká kritéria (2013), Larochova kritéria (2007)
<u>doxazosin</u> *	C02CA04	5	Winit-Watjana kritéria (2008), Maiova kritéria (2010), EU(7) kritéria (2015), Beersova kritéria (2015), Japonská kritéria (2008)
doxepin	N06AA12	10	NORGEP NH kritéria (2015), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Korejská kritéria (2010), NORGEP kritéria (2009), PRISCUS list (2010), Winit-Watjana kritéria (2008), Zhanova kritéria (2001), Rancourtova kritéria (2004), Rakouská kritéria (2012)
doxylamin	R06AA09	4	Beersova kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), PRISCUS list (2010), Taiwanská kritéria (2012)
ergoloid mesylát	C04AE	4	Winit-Watjana kritéria (2008), Korejská kritéria (2010), Rancourtova kritéria (2004), Beersova kritéria (2015)
<u>estrogeny</u> * (podávané samostatně)	G03C	3	EU(7) kritéria (2015), Winit-Watjana kritéria (2008), Korejská kritéria (2010)
<u>etorikoxib</u> *	M01AH05	3	Česká kritéria (2013), EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010)
<u>fenobarbital</u> *	N03AA02	4	Beersova kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), Winit-Watjana kritéria (2008), PRISCUS list (2010)

fenylbutazon	M01AA01	5	Taiwanská kritéria (2012), PRISCUS list (2010), Winit-Watjana kritéria (2008), Larochova kritéria (2007), Rancourtova kritéria (2004)
flekainid	C01BC04	3	Česká kritéria (2013), PRISCUS list (2010), Rakouská kritéria (2012)
<u>flufenazin*</u>	N05AB02	3	Rakouská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), PRISCUS list (2010)
flunitrazepam	N05CD03	8	Rakouská kritéria (2012), Taiwanská kritéria (2012), NORGEP NH kritéria (2015), EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010), NORGEP kritéria (2009), Larochova kritéria (2007), Japonská kritéria (2008)
<u>fluoxetin*</u>	N06AB03	3	Maiova kritéria (2010), PRISCUS list (2010), EU(7) kritéria (2015)
flurazepam	N05CD01	8	Winit-Watjana kritéria (2008), Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), PRISCUS list (2010), Zhanova kritéria (2001), Beersova kritéria (2015), Japonská kritéria (2008), Rancourtova kritéria (2004)
<u>ginkgo-biloba*</u>	N06DX02	4	Larochova kritéria (2007), Rakouská kritéria (2012), Česká kritéria (2013), EU(7) kritéria (2015)
<u>glyburid*</u> (glibenklamid)	A10BB01	4	Rakouská kritéria (2012), Česká kritéria (2013), Beersova kritéria (2015), EU(7) kritéria (2015)
<u>hydroxizin*</u>	N05BB01	11	PRISCUS list (2010), Larochova kritéria (2007), Rakouská kritéria (2012), Japonská kritéria (2008), Beersova kritéria (2015), Zhanova kritéria (2001), EU(7) kritéria (2015), Česká kritéria (2013), NORGEP kritéria (2009), Korejská kritéria (2010), NORGEP NH kritéria (2015)
hyoscyamin	A03BA03	4	Beersova kritéria (2015), Zhanova kritéria (2001), Rancourtova kritéria (2004), Larochova kritéria (2007)
<u>chlordiazepoxid*</u>	N05BA02	10	PRISCUS list (2010), Korejská kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), Taiwanská kritéria (2012), Zhanova kritéria (2001), Japonská kritéria (2008), Beersova kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), Česká kritéria (2013), Winit-Watjana kritéria (2008)
<u>chlorfeniramin*</u>	R06AB02	9	Beersova kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), Taiwanská kritéria (2012), PRISCUS list (2010), Larochova kritéria (2007), Česká kritéria (2013), Japonská kritéria (2008), Zhanova kritéria (2001), Korejská kritéria (2010)
chloroxazon	M03BB03	5	Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), Beersova kritéria (2015), Zhanova kritéria (2001), Rancourtova kritéria (2004)

<u>chlorpromazin*</u>	N05AA01	7	EU(7) kritéria (2015), Česká kritéria (2013), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Winit-Watjana kritéria (2008), NORGEP kritéria (2009), Beersova kritéria (2015)
chlorpropamid	A10BB02	8	Korejská kritéria (2010), Taiwanská kritéria (2012), Maiova kritéria (2010), Zhanova kritéria (2001), Rancourtova kritéria (2004), Beersova kritéria (2015), Winit-Watjana kritéria (2008), Japonská kritéria (2008)
<u>imipramin*</u>	N06AA02	7	Česká kritéria (2013), Taiwanská kritéria (2012), Winit-Watjana kritéria (2008), PRISCUS list (2010), Beersova kritéria (2015), Larochova kritéria (2007), Korejská kritéria (2010)
<u>indometacin*</u>	M01AB01	9	Japonská kritéria (2008), Zhanova kritéria (2001), Rancourtova kritéria (2004), Taiwanská kritéria (2012), Korejská kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), PRISCUS list (2010), Maiova kritéria (2010), Rakouská kritéria (2012)
isoxsuprin	C04AA01	3	Beersova kritéria (2015), Japonská kritéria (2008), Rancourtova kritéria (2004)
karbinoxamin	R06AA08	3	Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Beersova kritéria (2015)
karisoprodol	M03BA02	8	Česká kritéria (2013), Taiwanská kritéria (2012), Beersova kritéria (2015), Korejská kritéria (2010), Winit-Watjana kritéria (2008), NORGEP kritéria (2009), Rancourtova kritéria (2004), Zhanova kritéria (2001)
<u>ketoprofen*</u>	M01AE03	3	Rakouská kritéria (2012), Česká kritéria (2013), PRISCUS list (2010)
klemastin	R06AA04	4	Česká kritéria (2013), Beersova kritéria (2015), Taiwanská kritéria (2012), PRISCUS list (2010)
<u>klobazam*</u>	N05BA09	5	Larochova kritéria (2007), Česká kritéria (2013), Rakouská kritéria (2012), PRISCUS list (2010), Taiwanská kritéria (2012)
<u>kломipramin*</u>	N06AA04	7	Larochova kritéria (2007), PRISCUS list (2010), NORGEP kritéria (2009), Česká kritéria (2013), Rakouská kritéria (2012), Beersova kritéria (2015), Taiwanská kritéria (2012)
<u>klonazepam*</u>	N03AE01	4	EU(7) kritéria (2015), Beersova kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), Taiwanská kritéria (2012)
klonidin	C02AC01	8	Winit-Watjana kritéria (2008), PRISCUS list (2010), Korejská kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), Beersova kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), Taiwanská kritéria (2012), Rakouská kritéria (2012)

klorazepát	N05BA05	5	Beersova kritéria (2015), Japonská kritéria (2008), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007), Rakouská kritéria (2012)
<u>klozapin*</u>	N05AH02	8	Winit-Watjana kritéria (2008), Taiwanská kritéria (2012), Maiova kritéria (2010), Beersova kritéria (2015), PRISCUS list (2010), Česká kritéria (2013), EU(7) kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012)
<u>levomepromazin*</u>	N05AA02	7	Česká kritéria (2013), EU(7) kritéria (2015), Rakouská kritéria (2012), NORGEP kritéria (2009), PRISCUS list (2010), Taiwanská kritéria (2012), Larochova kritéria (2007)
lorazepam	N05BA06	3	Rakouská kritéria (2012), Winit-Watjana kritéria (2008), Beersova kritéria (2015)
lorazepam (>3mg/den)	N05BA06	4	Rancourtova kritéria (2004), Korejská kritéria (2010), Larochova kritéria (2007), Japonská kritéria (2008)
lormetazepam (>0,5 mg/den)	N05CD06	3	Larochova kritéria (2007), EU(7) kritéria (2015), PRISCUS list (2010)

Tabulka 2

V celkovém seznamu potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů pro geriatrické pacienty (viz Tab.2), uvedených v minimálně třech explicitních kritériích ze 17 analyzovaných explicitních kritérií, je obsaženo 125 léčiv/lékových postupů. Ve více než 12 z analyzovaných explicitních kritérií byla uvedena pouze tři léčiva – amitriptylin, methyldopa a diazepam. Všechna tři léčiva jsou registrovaná i v České republice. Pouze 23 léčiv z celkového seznamu bylo uvedeno v 7-10 analyzovaných kritériích, v méně jak 7 analyzovaných kritériích bylo možné identifikovatbývající 99 potenciálně nevhodných léčiv/lékových z celkového seznamu v Tab. 2.

Nejvíce zastoupenými potenciálně nevhodnými léčivy/lékovými postupy byla léčiva z ATC skupiny „N“ (Nervový systém), kterých je v seznamu uvedeno v absolutním počtu 50 (jedná se o 40% léčiv/lékových postupů z celkového seznamu). U 8 léčiv z ATC skupiny „N“ je uvedena jednotlivá nebo denní dávka, která by při podávání seniorům neměla být překročena. Druhou nejčastěji zastoupenou ATC skupinou potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů byla léčiva ze skupiny „C“ (Kardiovaskulární systém). Léčiv z ATC skupiny „C“ uvedených v Tab. 2 je v absolutním počtu 22 (18% z celkového počtu), dávkovací limit je uveden u 1 léčiva z této skupiny. Dalšími nejčastěji zastoupenými ATC skupinami léčiv byly ATC skupiny „M“ (Muskuloskeletální systém) a „R“ (Respirační systém), které jsou v seznamu zastoupeny stejným počtem léčiv, konkrétně 14 léčivy (11,2%

z celkového počtu). Ostatní ATC skupiny byly zastoupeny nižším počtem léčiv, tento počet se pohyboval od 1 do 12 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů (od 0,8 % do 9,6 % z celkového počtu).

Ucelený seznam 125 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů, generovaný jako souhrn explicitních kritérií z dosud publikovaných expertních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, obsahuje 66 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů (52,8% z celkového počtu), která byla k 10.5.2016 registrovaná v České republice. Z nejvíce zastoupené ATC skupiny „N“ je v seznamu uvedeno 28 léčiv registrovaných v České republice, např. amitriptylin, diazepam, fluoxetin a klozapin. Ze druhé nejvíce zastoupené ATC skupiny léčiv v celkovém seznamu, tj. z ATC skupiny „C“, je u nás registrováno 12 léčiv, např. digoxin (potenciálně nevhodný v dávce nad 125rg/den), a methyldopa. Z ATC skupiny „M“ je u nás registrováno 7 léčiv ze seznamu, např. indometacin nebo naproxen z ATC skupiny „R“ jsou v našich podmínkách registrována 4 léčiva, a to cyproheptadin, chlorfeniramin, promethazin a theofylin.

7 DISKUSE

V současné literatuře je publikováno mnoho nástrojů ke zkvalitnění geriatrické preskripce. Za standard explicitních kritérií jsou považována americká Beersova kritéria, která byla první prací upozorňující na problematiku léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, kterým je třeba se vyvarovat z důvodu farmakokinetických a farmakodynamických změn provázejících stárnutí a která mají na farmaceutickém trhu zpravidla široce dostupné bezpečnější lékové alternativy (21).

Tato první Beersova kritéria byla nejprve kritizována pro přílišnou jednoduchost a pro „omezování“ svobody lékové preskripce. A to i přesto, že jejich autor Dr. M. Beers již v prvním vydání zdůrazňoval, že se jedná o orientační nástroj, který k plnému využití v klinické praxi vyžaduje podrobné klinické posouzení zdravotního stavu, křehkosti, disability, morbidity a souběžně podávaných léčiv u konkrétního pacienta (21). Po mnoha letech kritiky se však tato kritéria stala významným edukačním nástrojem a posléze i významným screeningovým nástrojem pro hodnocení potenciálně rizikové preskripce ve stáří v klinické praxi i v epidemiologických studiích (8, 12, 14). Dodnes jsou spolu se STOPP/START kritérii nejvýznamnějším mezinárodním nástrojem v oblasti explicitních kritérií hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří a výchozím dokumentem užívaným při tvorbě jiných explicitních kritérií (27, 28, 31).

Tato práce srovnává celkem 20 explicitních nebo explicitně-implicitních kritérií (která obsahují také explicitní části). Jelikož předmětem další, souběžně zpracovávané diplomové práce je podrobná analýza všech vydání Beersových kritérií a irských STOPP/START kritérií, tato diplomová práce se zabývá Beersovými a STOPP/START kritérii pouze okrajově (ve srovnáních) a jejím obsah je věnován především analýze všech ostatních explicitních kritérií (21-25, 28, 31). V práci bylo popsáno a vzájemně porovnáno 11 explicitních kritérií vytvořených v Evropě, 3 explicitní kritéria publikovaná v Severní Americe, 5 asijských explicitních kritérií a 1 soubor explicitních kritérií vytvořený v Austrálii (37-42, 45, 47, 49-51, 53-55, 58, 60-62, 67-68, 74). Jedná se ve všech případech o explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, publikovaná mezi lety 1991 – 2015 a validovaná pomocí expertního konsensu multidisciplinárních (zpravidla národních) expertních týmů.

Nejstarší explicitní kritéria byla vytvořena v USA a Kanadě v letech 1991 – 2004 a byla publikována se značným časovým odstupem v letech ... a(21-23, 37, 38, 41). Po r. 2007, kdy byla ve Francii zveřejněna první evropská explicitní kritéria léčiv/lékových postupů

potenciálně nevhodných ve stáří, označovaná podle autorky jako „Laroche kritéria“, bylo zveřejněno i mimo Spojené Státy několik explicitních kritérií ročně a postupně se začaly objevovat i další publikace nejen evropské, ale i asijské a australské (20, 42). V evropských zemích byla publikována expertní kritéria nejdříve ve Francii (Laroche kritéria z roku 2007), dále ve Švédsku (Švédské indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří z roku 2004 a 2010), v Norsku (NORGEK kritéria z roku 2009), v Itálii (Maiova kritéria z roku 2010), v Německu (PRISCUS list z roku 2010), v Rakousku (Rakouská kritéria z roku 2012), v České republice (Česká kritéria z roku 2013), v Německu (FORTA kritéria z roku 2014), Itálii (CRIME kritéria z roku 2014) a v Norsku (NORGEK-NH kritéria z roku 2015) (39, 42, 49-51, 53-54, 58, 67-68, 74). Poslední evropskou publikací jsou souhrnná EU (7) kritéria, která byla vytvořena na základě konsensu expertů ze 7 evropských zemí (60). V Asii byla publikována explicitní kritéria léčiv a lékových postupů ve stáří v Thajsku (Winit-Watjana kritéria z roku 2008), v Japonsku (Japonská kritéria z roku 2008), v Jižní Koreji (Korejská kritéria z roku 2010 a 2015) a na Taiwanu (Taiwanská kritéria z roku 2012) (40, 45, 47, 55, 61). V Austrálii publikoval explicitně-implicitní kritéria tým Basgera a kol. v roce 2008 a 2012 (62,64).

Téměř všechna v této práci analyzovaná explicitní kritéria, vytvořená mimo Spojené Státy Americké, byla obdobně jako americká Beersova kritéria vypracována s pomocí Delfi metody nebo její modifikované verze. Tato metoda je dosud nejvíce používanou metodou pro tvorbu explicitních kritérií. Konkrétní podoba realizace Delfi metody se často mezi kritérii významně liší a obvykle si modifikaci metodiky na základě zkušeností předchozích expertních týmů stanovují sami autoři kritérií. Z tohoto důvodu se i jednotlivé kroky a parametry Delfi procesu u námi posuzovaných explicitních kritérií významně odlišovaly (nejsou dosud jednoznačně normovány), a mohou být významným měřítkem kvality vytvořených explicitních kritérií (78). Kromě Delfi metody v různých obdobích (2-kolová, 3-kolová metoda, zahrnující/nezahrnující konečné osobní setkání expertů) byla při tvorbě explicitních kritérií využita i jiná metoda, např. nominální skupinová metoda u Maiových kritérií z roku 2010 nebo RAND metoda u Australských preskripčních indikátorů (39, 64).

Jedním ze sledovaných parametrů metodiky tvorby analyzovaných explicitních kritérií byla i velikost a složení expertního panelu z hlediska odbornosti jednotlivých členů. Počet členů panelu se pohyboval v rozmezí od 7 do 49 členů a zastoupení odborností od 2 do 8 specializací. Dalším indikátorem kvality explicitních kritérií může být také poměr v zastoupení jednotlivých odborností. Dle zkušeností popisovaných autory v metodikách expertních kritérií se při statistickém hodnocení mohou názory a odpovědi expertů různých

odborností velmi lišit a ovlivnit tak výsledky celého procesu tvorby kritérií (33). V některých analyzovaných kritériích ovšem přesný údaj o konkrétním počtu odborníků jednotlivých odborností chybí (např. v NORGEP-NH kritériích), což považujeme za závažnou metodickou chybu (51). Vliv na názor odborníků účastnících se Delfi procesu mohou mít také lokální preskripční zvyky v místě, kde daný expert působí. Z tohoto důvodu je výhodnější zastoupení expertů z různých geografických oblastí země, ve které jsou kritéria vytvářena, jak je tomu např. i v metodice Laroche kritérií z roku 2007, u NORGEP kritérií z roku 2009 nebo Rakouských kritérií z roku 2012 (42, 49, 54, 79).

Při srovnávání kritérií jsme sledovali i údaj o délce období, ve kterém byla jednotlivá kritéria vytvořena. Délka tvorby kritérií může být také významným faktorem ovlivňujícím jejich podobu a kvalitu. Jako optimální se jeví postup, kdy jsou členům panelu zaslány podklady a příslušné reference v předběžném seznamu potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů a oslovení experti poté mají dostatek času vytvořit si názor na základě nejnovějších geriatrických studií a sami do seznamu (hodnoceného dále v druhém kole Delfi metody) mohou doplnit nová kritéria potenciálně nevhodná ve stáří podpořená dalšími evidencemi (nebo připomínkovat formulace kritérií v prvním kole Delfi metody). Následná statistická zhodnocení (po proběhlých dvou dotazníkových kolech) a konečné setkání expertního panelu a osobní diskusi („face-to face discussion“) v jednání (nad finální podobou kritérií) se zdá být optimální metodou při tvorbě explicitních kritérií. Tato metoda byla použita také při tvorbě českých kritérií. Příliš dlouhý proces tvorby explicitních kritérií naopak může vést ke snížení návratnosti odpovědí od členů panelu a k nižší validitě vytvořených doporučení. V diplomové práci jsme srovnávali délku tvorby jednotlivých kritérií. Toto srovnání bylo obtížné, někdy nemožné, protože údaje o období tvorby kritérií a jeho délce nebyly dostatečně uvedeny ve všech analyzovaných kritériích. Z kritérií, u kterých byly údaje o délce tvorby kritérií dostupné, byla nejkratší dobu tvořena Korejská kritéria z roku 2015 (po dobu 1 měsíce) a nejdelší dobu byla tvořena NORGEP kritéria z roku 2009 a německý „PRISCUS list“ z roku 2010 (po dobu 2 let) (33, 61, 49, 53, 78).

Dalším aspektem, ve kterém se hodnocená kritéria značně odlišovala, bylo statistické vyhodnocování odpovědí panelu a stanovení expertního konsensu (78). Zatímco v některých kritériích statistická analýza stanovovala pouze průměrnou hodnotu odpovědí expertů na Likertově škále (např. Taiwanská kritéria z roku 2012), jiní autoři ve statistickém vyhodnocování odpovědí panelu stanovovali medián a rozmezí konfidenčního intervalu (např. Česká kritéria z roku 2013) (55,58).

Po obsahové stránce se konečná explicitní kritéria co do počtu zahrnutých položek (kvantitativní měřítko) a co do jejich obsahové stránky (kvalitativní měřítko) významně liší. Většina explicitních kritérií analyzovaných v této DP vycházela při tvorbě dotazníku pro expertní panel z jedné z verzí Beersových kritérií a zahrnují zpravidla obdobné oblasti (1/ léčiva potenciálně nevhodná ve stáří nezávisle na diagnózách pacienta a souběžné medikaci, 2/ základní geriatrické interakce lék-nemoc a 3/ vybrané rizikové lékové interakce ve stáří). Velmi významně se však liší v počtu zahrnutých kritérií a v obsahové náplni těchto položek. Některá explicitní kritéria představují pouze národní validovanou modifikaci Beersových kritérií (bez tvorby vlastních expertních kritérií se zapojením národního expertního panelu, např. (Korejská kritéria z roku 2010), jiná explicitní kritéria pouze částečně čerpající z Beersových kritérií a vytvářejí tak jiné, doplněné seznamy potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů oproti Beersovým kritériím. Popř. využívají nové, inovativní přístupy v tvorbě explicitních kritérií, např. postupy s vyšším důrazem na posouzení některých klinických údajů u geriatrických nemocných (STOPP/START kritéria z roku 2008 a 2015, německá kritéria PRISCUS list z roku 2010, atd.) (28, 31, 40, 53). Některá kritéria v doporučeních dokonce přesahují explicitní přístup a tvoří složité explicitně-implicitní nástroje vydané formou guidelinových doporučení (CRIME kritéria z roku 2014), popř. formou monografií vhodné preskripce ve stáří (Švédské indikátory vhodnosti farmakoterapie ve stáří publikované v roce 2004 a 2010) (50, 67, 74).

Explicitní kritéria vytvořená v USA a Kanadě jsou omezeně aplikovatelná v evropských a asijských zemích z důvodu odlišností farmaceutického trhu a rozdílůch v národních nebo lokálních preskripčních zvyklostech (9). Z tohoto důvodu začala být vytvářena národní explicitní kritéria v různých zemích. Studie uskutečněná na Taiwanu sledovala prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv s pomocí 6 různých explicitních kritérií. Prevalence preskripce potenciálně nevhodných léčiv se při použití jednotlivých explicitních kritérií pohybovala v rozmezí od 24 % do 73%. Tato studie potvrdila, že národní explicitní kritéria jsou citlivější k detekci potenciálně nevhodné preskripce než zahraniční explicitní nástroje a současně jsou lépe uplatnitelná v lokálních klinických studiích a v běžné klinické praxi. Více odpovídají podmínkám národního farmaceutického trhu a národním preskripčním zvyklostem (80).

Národní kritéria vytvořená např. v různých zemích Evropy se navzájem také velmi odlišují. Zatímco norská NORGEP kritéria mají podobu jednoduchého seznamu, švédská kritéria vhodnosti farmakoterapie ve stáří představují rozsáhlou publikaci (49, 50, 67). Podoba explicitních kritérií je ovlivňována také účelem jejich vzniku (33, 44). Zatímco NORGEP

kritéria byla vytvořena pro potřeby rychlého uplatnění v ordinacích norských praktických lékařů, rozsáhlá kritéria EU (7) byla vytvořena s cílem sestavit komplexní preskripční nástroj uplatnitelný ve více evropských zemích (49,60).

V této diplomové práci jsme z analyzovaných explicitních kritérií vytvořili souhrnný seznam potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů rizikových ve stáří nezávisle na diagnóze a souběžné medikaci nemocného. Obdobný souhrnný seznam vytvořili i taiwanští autoři a publikovali jej v roce 2010. Tento seznam byl sestaven na základě podrobné analýzy 7 explicitních kritérií publikovaných v letech 1997-2009 a obsahoval 18 léčiv a 3 lékové skupiny potenciálně nevhodné pro seniory. Pro zařazení do tohoto taiwanského seznamu potenciálně nevhodných léčiv byla stanovena podmínka, aby daná léčiva byla uvedena v nejméně 4 ze 7 hodnocených kritériích (46). Obdobně také autoři z Chorvatska se věnovali sumarizaci obsahové části některých explicitních kritérií. Nejprve analyzovali 10 explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů publikovaných v letech 1991-2006, z nichž 4 využili pro tvorbu souhrnného seznamu, a 32 kritérií potenciálně nevhodných léčiv, který doplnili o důvod nevhodnosti uvedených léčiv a uvedli v seznamu i bezpečnější terapeutické možnosti. Dále vytvořili i souhrnný seznam 60 kritérií z oblasti interakcí lék-nemoc a seznam 69 kritérií lékových interakcí. Seznamy v práci taiwanských autorů neuvádějí bohužel u příslušných položek odkazy na konkrétní explicitní kritéria, ze kterých byla potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy převzaty (81).

V této diplomové práci byl souhrnný seznam léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří vytvořen ze všech dosud publikovaných explicitních nebo explicitně-implicitních kritérií (celkem 17) za období 2004 – 2015. V Tab 2. prezentujeme pro ochranu autorských práv autorky i výzkumného týmu EU COST Action pouze část tohoto seznamu v abecedním řazení od písmene “A” do “L”. Námí vytvořený seznam představuje dosud nejobsáhlejšího seznamu léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, který byl publikován v odborné literatuře (celkem 125 postupů, z toho 115 postupů nezávislých na dávce a 10 postupů se zohledněním geriatrické dávky). Uvedený seznam se týká léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, jejichž nevhodnost ve stáří byla posuzována expertními týmy nezávisle na diagnózách pacienta a souběžné medikaci. Seznam byl vytvořen pro účely dalších národních a nadnárodních epidemiologických studií české výzkumné skupiny „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří („Aging and changes in the therapeutic value of drugs in the old age“, FaF UK, vedoucí skupiny PharmDr. Fialová D., PhD.), která se účastní široké výzkumné iniciativy týmů EU COST Action 1402 (WG1). V rámci návazných prací bude tento vytvořený seznam využíván v metodice dalších

epidemiologických šetření, zaměřených na hodnocení prevalence užití a spotřeb léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří.

8 ZÁVĚR

V rámci této diplomové práce bylo podrobnou literární rešerší nalezeno a podrobně zhodnoceno 27 explicitních nebo explicitně-implicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří nezávisle na diagnózách, klinickém stavu a medikaci pacienta. Práce podrobně zanalyzovala metodiku tvorby a obsahovou stránku 20 z těchto explicitních kritérií, s primárním zaměřením na kritéria publikovaná mimo americký farmaceutický trh, tj. s primárním zaměřením na kritéria evropská, asijská a australská. Jednalo se o kritéria vytvořená zpravidla Delfi metodou formou multidisciplinárního expertního konsensu, publikovaná v letech 1991 – 2015 v zahraničních časopisech podléhajících recenznímu řízení.

Diplomová práce je prvním zdrojem, který v takovém rozsahu porovnává všechna dosud publikovaná explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (nezávisle na diagnózách a medikaci pacienta). Napomohla vytvoření souhrnného, v odborné literatuře dosud nejobsáhlejšího seznamu 125 potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů ve stáří, který tvoří podstatnou metodiku pro návazné epidemiologické studie v rámci projektu EU COST Action 1402

Diplomová práce jako první velmi podrobně a uceleně shrnuje a srovnává všechna dosud existující explicitní kritéria ve sledované oblasti a je velmi podstatným zdrojem pro další epidemiologický výzkum pracovní skupiny „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ („Aging and changes in the therapeutic value of drugs in the old age“, vedoucí PharmDr. D.Fialová, PhD.) na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, University Karlovy v Praze.

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Český statistický úřad [online]. 2015 [cit. 2016-05-10]. Senioři. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori>
2. Ministerstvo práce a sociálních věcí [online]. 2015 [cit. 2015-05-10]. Příprava na stárnutí v České republice. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/2856>
3. Holmerová I, Jurašková B, Zikmundová K a kol. Vybrané kapitoly z gerontologie. Praha: Gerontologické centrum, 2007, s. 21-24. ISBN 978-80-254-0179-8
4. Evropská komise [online]. 2016 [cit. 2016-05-14]. Evropské inovační partnerství v oblasti aktivního a zdravého stárnutí. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/ageing/policy/index_cs.htm
5. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* 2002; 12(6): 434-440.
6. Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I – Změna terapeutické hodnoty léku ve stáří. Praha: Karolinum, 2008, s. 92. ISBN 978-80-246-1353-6
7. Cooper C, Carpenter I, Katona C, Schroll M, Wagner C, Fialová D, Livingston G. The AdHOC study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(12): 1067-1076.
8. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348-1358.
9. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 113-121.
10. Suchý D, Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Praktické lékařství* 2011; 7(3): 111-114.
11. Holmerová I, Baumanová M, Vaňková H, Wija P. Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Praktické lékařství* 2013; 9(3): 114-119.
12. Fialová D, Topinková E. Koncept nevhodných léčiv ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia* 2005; 15(4-5): 410-417.
13. Matějovská Kubešová H. Specifika komplexního přístupu k nemocnému vyššího věku – multimorbidní senior. *Medicína pro praxi* 2013; 10(6-7): 242-245.

14. Wawruch M, Fialová D, Žitavská M, et al. Používanie potenciálne nevhodných liečiv pre starších pacientov v regióne bývalého Československa. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(2): 81-85.
15. Suchý D, Hromádka M. Problematika geriatrickej farmakoterapie u vybraných onemocnění a lékových skupin. *Praktické lékařství* 2011; 7(4): 172-175.
16. Mačugová A, Kuželová M, Kostková L, et al. Anticholinergické účinky liečiv u starších pacientov. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 126-130.
17. Topinková E, Fialová D. Geriatrická farmakoterapie – léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* 2006; 8 (mimořádná příloha): 28-35.
18. Wawruch M, Foltánová T, Žitavská M, et al. Indikátory kvality farmakoterapie v geriatricii. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 135-139.
19. Kostková L, Mačugová A, Drobná V, Dukát A, Wawruch M. Potenciálne nevhodná preskripcia u starších pacientov: porovnanie vybraných indikátorov kvality. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(4): 167-171.
20. Fialová D, Příhodová V, Topinková E. Explicitní kritéria hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. *Geriatrics* 2010; 16(3): 104-117.
21. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
22. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
23. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.
24. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-631.
25. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227-2246.
26. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008; 37(2): 138-141.
27. Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the Beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother* 2010; 44(12): 1968-1975.

28. 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; 46(2): 72-83.
29. Topinková E, Mádlová P, Fialová D, Klán J. Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1161-1169.
30. Červený R, Topinková E. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP [online]. 2016 [cit. 2016-05-10]. Geriatrie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
31. 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; 44(2): 213-218.
32. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivela SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(8): 1521-1530.
33. Campbell CM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ* 2003; 326(7393): 816-819.
34. Fialova D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(6): 641-645.
35. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Nydalen, Oslo, Norway. [online]. 2015 [cit. 2015-07-08]. The anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
36. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2015-03-20]. Databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
37. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001; 286: 2823-2829.
38. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Gregoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics* 4:9.

39. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(2): 219-229.
40. Kim SO, Jang S, Kim CM, Kim YR, Sohn HS. Consensus validated list of potentially inappropriate medications for the elderly and their prevalence in South Korea. *Int J Gerontol* 2015; 9(3): 136-141.
41. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-391.
42. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(8): 725-731.
43. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 813-819.
44. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(1): 1-11.
45. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47: 35-51.
46. Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27(12): 947-957.
47. Imai H, Beers MH, Fick DM, et al. Development of Japanese Beers Criteria for inappropriate medication use in elderly patient [in Japanese]. *Japan Med Assoc J* 2008; 137: 84-91.
48. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(2): 146-160.
49. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigseth O, Bruun Wyller T, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27(3):153-159.
50. Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedelsterapi. Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). 2004; 2003-110-20.

51. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M. The Norwegian General Practice – Nursing Home criteria (NORGE-PH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2015; Early Online: 1-8.
52. Kim DS, Heo SI, Lee SH. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the Korean elderly using the Delphi method. *Healthc Inform Res* 2010; 16(4): 231-252.
53. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-551.
54. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(5-6): 160-169.
55. Chang CB, Yang SY, Lai HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(12): 1269-1279.
56. Vinšová J, Fialová D, Topinková E, Vlček J, Wawruch M, Vitásek Z. Prevalence a vývojové trendy v preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v České republice. *Praktické lékařství* 2006; 86: 722-728.
57. Wawruch M, Žikavská M, Wsolová L et al.. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 829-834.
58. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Oddíl I. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů, Oddíl II. Interakce lék-nemoc ve stáří. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 18-28.
59. Topinková E, Fialová D, Matějovská Kubešová H. Potenciálně nevhodná (riziková) léčiva u seniorů: Expertní konsensus pro Českou republiku 2012. *Praktický lékař* 2012; 92(1): 11-22.
60. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürman PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 861-875.
61. Kim SO, Jang S, Kim CM, Kim YR, Sohn HS. Consensus validated list of potentially inappropriate medication for the elderly and their prevalence in South Korea. *Int J Gerontol* 2015; 9(3): 136-141.

62. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging* 25(9): 777-793.
63. O'Connor M, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29(6): 437-452.
64. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Validation of prescribing appropriateness criteria for older Australians using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMJ Open* 2012; 2:e001431.
65. Hovstadius B, Petersson G, Hellström L. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using national indicators. *Drugs Aging* 2014; 31: 379-386.
66. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging* 2015; 32: 189-199.
67. Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. 2010; 2010-6-29.
68. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31(2): 131-140.
69. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr.* 2008; 133:2289-2291. [in German]
70. Wehling M, Burkhardt H. *Arzneitherapie für Ältere*. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2011. s. 284. ISBN 978-3-642-17307-3 [in German]
71. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: Fit FOR The Aged. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 560-1.
72. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, Frohnhofen H. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit FOR The Aged) classification. *Age Ageing* 2016; 45(2): 262-267.
73. Wehling M. How to Use the FORTA ("Fit FOR The Aged") List to Improve Pharmacotherapy in the Elderly. *Drug Res (Stuttg)* 2016; 66(2): 57-62.
74. Onder G, Landi F, Fusco D, et al. Recommendations to Prescribe in Complex Older Adults: Results of the CRITERIA to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients (CRIME) Project. *Drugs Ageing* 2014; 31: 33-45.

75. Filip K, Sechser T. Základní terminologie ve farmakoekonomice a farmakoterapii. *Remedia* 2006; 16(5): 495-499.
76. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M et al. Development of CRITERIA to Assess Appropriate Medication Use among Elderly Complex Patients (CRIME) Project Rationale and Methodology. *Drugs Ageing* 2009; 26 Suppl. 1: 3-13.
77. Hillen JB, Vitry A, Caughey GE. Evaluating medication-related quality of care in residential aged care: a systematic review. *SpringerPlus* 2015; 4:220.
78. Marriott J, Stehlik P. A critical analysis of the methods used to develop explicit clinical criteria for use in older people. *Age Ageing* 2012; 41(4): 441-450.
79. Hannou S, Rousseau A, Rybarczyk-Vigouret MC, Michel B. Medication in nursing homes in Alsace: a preferential list of drugs obtained by consensus. *Springerplus* 2014; 3: 413.
80. Chang CB, Chen JH, Wen CJ, et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(3): 482-489.
81. Matanovic SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(8): 1123-1138.