

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTIKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLIICKÉ FARMACIE



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

EVALUATION OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE DRUGS
AND DRUG PROCEDURES IN THE OLD AGE (II.)

Diplomová práce

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

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

Hradec Králové 2017

Tereza Vyšínová

Ráda bych tímto poděkovala školitelce PharmDr. Daniele Fialové Ph.D. za mimořádnou trpělivost a cenné rady při odborném vedení mé diplomové práce. Dále tímto děkuji Mgr. Silvii Grešákové za poskytnuté materiály k explicitním kritériím. A děkuji také své rodině a přátelům za trpělivou podporu jak během psaní této práce, tak v průběhu celého studia.

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

V Hradci Králové, 2017

Tereza Vyšínová

ABSTRAKT

ÚVOD: Problematika péče o seniory je v současné době stále více diskutovaným tématem. Procentuální zastoupení seniorů v populaci exponenciálně roste, zejména v posledních desetiletích, a tím rostou i nároky na množství a kvalitu poskytované geriatrické péče.

Za účelem zlepšení kvality farmakoterapie ve stáří byla publikována v posledních 25 letech řada nástrojů, které si kladou za cíl podpořit lékaře v lepší péči o starší pacienty a umožnit volbu bezpečnějších farmakoterapeutických postupů, které respektují specifické farmakologické, fyziologické a homeostatické změny ve stáří. Následně tak byla publikována řada explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (PIMs), která pomáhají klinickým pracovníkům rozpoznat farmakoterapeutické postupy volby a naopak léčiva, indikace a dávkovací schémata potenciálně nevhodná u seniorů.

Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit v pilotní fázi registrovanost a jiné otázky dostupnosti u všech dosud známých PIMs ve stáří v zemích účastnících se studie EU COST Action IS1402.

METODIKA:

Podle podkladů diplomové práce Mgr. S. Grešákové pod názvem „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (III)“ (Farmaceutická fakulta UK, červen 2016 (27)) byla vytvořena záznamová tabulka obsahující celkem 487 PIMs, dosud známých a publikovaných v různých explicitních kritériích ve světové vědecké literatuře.

Tato tabulka obsahovala v jednotlivých řádcích všechna identifikovaná PIMs a v každém sloupci specifické informace týkající se PIMs pro vyplnění evropskými výzkumnými týmy: registrovanost léčiva v dané zemi, nejčastěji užívané obchodní názvy léčivých přípravků na národním farmaceutickém trhu, dostupné síly a lékové formy těchto přípravků, registrované kombinované lékové formy a dostupnost

uvedených léků na lékařský předpis nebo bez lékařského předpisu (včetně omezení lékové prekripce specializací lékaře).

Hodnotící tabulka byla rozeslána v lednu 2016 k vyplnění výzkumným týmům EU COST Action IS1402 z České Republiky, Maďarska, Srbska, Turecka, Španělska a Portugalska. Finální údaje prošly dvojitou kontrolou ve spolupráci s výzkumníky daných zemí a byly dokončeny v období září-prosinec roku 2016. Ze záznamové tabulky byla vyhodnocena prevalenční data srovnávající rozsah registrace jednotlivých PIMs ve sledovaných zemích včetně dalších hodnocených informací (viz výše). Diskutovány byly kvalitativní i kvantitativní rozdíly mezi zeměmi.

VÝSLEDKY:

Nejvyšší registrovanost PIMs ze všech hodnocených zemích byla zaznamenána v Portugalsku (60 %), zatímco nejnižší v Srbsku (35 %). Ve všech hodnocených zemích se jednalo převážně o léčiva/PIMs z ATC skupiny N – nervová soustava, a to opět nejčastěji v Portugalsku (24 %) a nejméně v Srbsku (14 %). Ve všech hodnocených zemích bylo více než 90 % účinných látek PIMs dostupných pouze na lékařský předpis. Ve Španělsku byla zaznamenána vyšší dostupnost volně prodejných PIMs (8 %), v ostatních zemích se pohybovala tato dostupnost okolo 3 %. Nejrozšířenější lékovou formou byla pevná p.o. léková forma, dostupná mezi 88 % PIMs ve Španělsku a 92 % PIMs v Portugalsku, s výjimkou Turecka. V Turecku byly nejrozšířenější lékovou formou prášek pro přípravu suspenze nebo perorální roztok.

ZÁVĚR:

Hodnocené země se od sebe lišily jak v celkovém počtu, tak v kvalitativním složení registrovaných PIMs na národním farmaceutickém trhu, i v omezeních jejich preskripce a v možnostech zakoupit tato léčiva jako OTC. Kvalitativní podobnost registrovaných PIMs (na úrovni účinných látek) vykazovaly země se shodnou geografickou polohou, např. země střední Evropy (Česká republika, Srbsko a Maďarsko) a západní Evropy (Španělsko a Portugalsko). Významně odlišnou zemí v hodnocených kvalitativních a kvantitativních charakteristikách bylo Turecko. Údaje diplomové práce jsou pilotními

výstupy projektu EU COST Action IS1402, potřebnými pro zahájení a zhodnocení prospektivní multicentrické studie sledující míru předepisování a kvalitu užití PIMs v různých prostředích zdravotní péče.

Klíčová slova: racionální farmakoterapie, potenciálně nevhodná léčiva a lékové postupy, prevalence, explicitní kritéria, geriatrickí pacienti, senioři

Podpora: práce byla podpořena iniciativou EU COST Action 1402

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The issue of care for older patients has recently been discussed more and more frequently. The proportion of older adults in the population has been raising exponentially, especially in the last few decades, so the expectations concerning the extent and quality of geriatric care increases as well.

In order to improve the quality of pharmacotherapy in the old age, many tools have been published in the last 25 years aimed at support of physicians in better care for older adults, enabling selection of safer pharmacotherapeutic strategies that respect specific pharmacological, physiological and homeostatic changes in the old age.

Consequently, multiple explicit criteria of potentially inappropriate drugs and drug procedures (PIMs) have been published to help clinicians to distinguish pharmacotherapeutic strategies of choice for geriatric patients and oppositely to identify drugs, indications and dosing schedules potentially inappropriate in seniors.

The aim of this diploma thesis was to evaluate in the pilot round the registration rates and other issues related to availability of all known PIMs in countries participating in the EU COST Action IS1402 study.

METHODOLOGY:

Based on diploma thesis of S. Grešáková, MS („Application of explicit criteria of medications potentially inappropriate in the old age in the evaluation of quality of prescribing (III.)“, Faculty of Pharmacy of the Charles University, June 2016 (27)), a table containing 487 PIMs, until now known and published in different explicit criteria in the world scientific literature, has been created. The table contained in rows all identified PIMs and in each column specific information related to PIMs to be completed by European research teams: registration of a PIM in a given country, the brand names of most frequently used PIMs on the country's pharmaceutical market, strength and drug forms of PIMs available, combined registered drug forms,

accessibility of these drugs based on recipe or as OTC (including prescribing restrictions by specialty of physician)

Evaluation table has been sent out in January 2016 to be filled in by research teams of the EU COST Action IS1402 in the Czech Republic, Hungary, Serbia, Turkey, Spain and Portugal. Final results have been checked twice in cooperation with researchers in individual countries and were completed in the period of September-December 2016.

Based on this evaluation table, the prevalence data comparing the extent of registration of various PIMs in individual countries including other evaluated data (see above) have been analyzed). Quantitative and qualitative differences between different countries were discussed.

RESULTS:

The highest registration of PIMs from all evaluated countries has been documented in Portugal (60%), while the lowest in Serbia (35%). In all evaluated countries these were mainly PIMs from the ATC group N – the nervous system, again most common in Portugal (24%) and least frequent in Serbia (14%). In all evaluated countries more than 90% of the active substances of PIMs were available only on medical prescription. In Spain higher accessibility PIMs as OTC was noted (8%), in other countries this availability was around 3%. In all evaluated countries the most common drug forms were solid p.o. drug forms, available among 88% PIMs in Spain and 92% PIMs in Portugal, with the exception of Turkey. In Turkey the most commonly accessible drug forms were powder for the preparation of a peroral suspension or a peroral solution.

CONCLUSION:

Evaluated countries differed in number of registered PIMs, in the qualitative list of registered active substances on the national pharmaceutical market, and also in restrictions of their prescription and in availability of PIMs as OTC drugs. Qualitative similarities in registered PIMs (on the level of registered active substances) were found in countries with similar geographical location, e.g. countries of Central Europe (the Czech Republic, Serbia and Hungary) and Western Europe (Spain and Portugal).

Significantly different in all evaluated qualitative and quantitative characteristics was Turkey. The data in this thesis are pilot results of the EU COST Action IS1402 project, necessary for initiation and evaluation of prospective multicentric study evaluating prescribing and the quality of use of PIMs in different settings of healthcare.

Key words: racional pharmacotherapy, potentially inappropriate drugs and drug procedures, potentially inappropriate medications, prevalence, explicit criteria, geriatric patients, seniors

Support: The study has been supported by the EU COST Action IS 1402 initiative

OBSAH

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	3
1. ÚVOD	4
2. CÍLE PRÁCE	7
3. TEORETICKÁ ČÁST	8
3.1 RACIONÁLNÍ GERIATRICKÁ FARMAKOTERPIE	8
3.1.1 Racionální geriatrická farmakoterapie a její význam	8
3.1.2 Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie – explicitní a implicitní kritéria	9
3.1.2.1. Implicitní kritéria hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie	10
3.1.2.2. Explicitní nástroje (kritéria) k hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie	11
3.1.2.2.1 BEERSOVA KRITÉRIA - americký standard explicitních kritérií	11
3.1.2.2.2 EU (7) KRITÉRIA - evropský standard explicitních kritérií	14
3.1.2.2.3 ČESKÁ KRITÉRIA PIMs - národní standard explicitních kritérií	15
3.1.3. Prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv v publikovaných studiích	16
3.1.3.1 Česká republika	18
3.1.3.2 Srbsko	18
3.1.3.3 Španělsko	19
3.1.3.4 Turecko	20
3.1.3.5 Maďarsko	20
3.1.3.6 Portugalsko	21
3.1.3.7 Shrnutí prevalence a porovnání zemí účastnících se hodnocení projektu EU COST Action IS1402 z hlediska prevalence předepisování PIMs	21

4. PRAKTICKÁ ČÁST	23
4.1. METODIKA PRÁCE	23
4.2. VÝSLEDKY	33
4.2.1 Rozdíly v registrovanosti PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích projektu EU COST Action IS1402	33
4.2.2 Procentuální zastoupení registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs dle lékových forem	41
4.2.3 Dávkovací schémata	44
4.2.4 Dostupnost registrovaných PIMs na lékařský předpis a ve volném prodeji jako OTC.....	50
4.2.5 Preskripční omezení při dostupnosti registrovaných účinných látek PIMs pouze na lékařský předpis.....	52
5. DISKUSE.....	61
6. ZÁVĚR	69
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	70
PŘEHLED TABULEK.....	79
PŘEHLED GRAFŮ	80

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

- BPSD – z angl. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, behaviorální a psychologické příznaky demence
- ATC klasifikace – Anatomicko – Terapeuticko – Chemická klasifikace
- PIMs – z angl. potenciálně nevhodná léčiva/ lékové postupy
- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- ČR – Česká republika
- WHO – z angl. World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
- EU COST Action IS1402- evropský projekt, název se nepřekládá
- OTC léčivé přípravky – z angl. over-the-counter drugs neboli volně prodejné léčivé přípravky
- ADHOC- evropský projekt, z angl. „AgeD in HOme Care“- „Stárnutí v domácí péči“, 5. rámcový program Evropské komise, 2001-2005
- MAI – z angl. Medication Appropriateness Index

1. ÚVOD

Problematika racionální geriatrické farmakoterapie patří v současné době mezi významná témata i pro obor klinická farmacie. Obdobně jako ve všech vyspělých zemích světa i v České Republice (dále jen ČR) stoupá procentuální zastoupení seniorů a podle prognóz Českého statistického úřadu bude v roce 2050 každý třetí občan ČR starší pětadesáti let (1).

Střední délka života se neustále prodlužuje, v roce 2014 dosáhla v ČR průměru 75 let. Senioři jsou již v současné době početnou skupinou pacientů, neboť představují více jak 17 % obyvatel naší republiky. S ohledem na tato data je zjevné, že otázka racionální farmakoterapie ve stáří nabývá na důležitosti a je nezbytné se jí hlouběji a systematičtěji zabývat (2).

Pojem senior nebo starší pacient není v odborné literatuře jednoznačně vymezen. Ve většině zdrojů, se kterými jsem se při psaní diplomové práce setkala a které budou v následujících textech citovány, je seniorem označován člověk, jenž dosáhl chronologického věku 65 a více let. Nejnižší hranici pro zařazení pacienta mezi starší pacienty nastavila Světová zdravotnická organizace (v dalším textu pod zkratkou WHO, z angl. World Health Organization), která definuje staršího pacienta jako člověka, který dosáhl chronologického věku 60 let. Pokud bychom seniory charakterizovali jako skupinu osob ohraničenou věkem od 60 let do smrti (vitální jedinci mohou překročit i hranici sta let), získali bychom mimořádně heterogenní skupinu pacientů s minimem společných charakteristik. Přesto vykazují senioři v různé míře některé společné znaky, které jsou pro období stárnutí charakteristické, a které pojem starší pacient vystihují lépe než konkrétní věková hranice (3).

Problematika změn, které doprovázejí stárnutí, je velmi obsáhlá a tato diplomová práce se jí přímo nezabývá (podrobně jsou změny provázející stárnutí charakterizovány v monografiích: Fialová D, Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří a Topinková E., Geriatrie pro klinickou praxi. Přesto považuji za nutné se o tomto tématu okrajově zmínit i v úvodu diplomové práce. Starší pacient se od pacienta ve středním věku liší v řadě aspektů, z nichž některé jsou charakteru medicínského – fyziologické i

patologické procesy, které mohou ovlivňovat přímo účinek léků, a i nezanedbatelné aspekty socio-ekonomické. Všechny tyto odlišnosti mohou zapříčiňovat, že pokud je geriatrický nemocný léčen stejně jako pacient středního věku (s ohledem na volbu alternativ léčiv, dávek, dávkovacích intervalů), může být pro něho tato léčba nedostatečně účinná (prokázáno např. při podávání přímých vasodilatancí, pentoxyhyllínu) nebo riziková (prokázáno např. při užití sedativních a anticholinergních léčiv, sedativních antipsychotik a antidepresiv, anticholinergních spasmolytik, zolpidemu ve vyšších dávkách, atd.) (4, 5, 6, 7).

V ideálním případě by měla být terapie každého pacienta řízena individuálně dle jeho zdravotního, funkčního i socio-ekonomického stavu, a ošetřující personál by měl mít veškeré informace týkající se farmakologických, klinických, sociálních a ekonomických charakteristik při nastavení a vedení farmakoterapie u konkrétního pacienta. Takový způsob poskytování zdravotní péče je však spíše budoucností. V současné době se léčebná schémata řídí více obecnými, standardními postupy, ne přístupy individualizované léčby, a práce klinických farmaceutů v multidisciplinárních týmech v ČR se v těchto letech teprve začíná více rozvíjet. Rozvoj klinické farmacie může přinést významný pokrok v individualizované léčbě (6).

Jelikož specifika geriatrické farmakoterapie nejsou v klinické praxi často respektována, byla vyvinuta řada nástrojů, které si kladou za cíl lékařům i farmaceutům usnadnit rozhodování při volbě účinných a bezpečných lékových postupů ve stáří. Nástroje, kterými se zabývá tato diplomová práce, se nazývají explicitní kritéria pro hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů u geriatrických nemocných a blíže je o nich pojednáno v teoretické části diplomové práce (6, 7).

Tato diplomová práce je rozdělena do dvou hlavních částí, teoretické a praktické. V teoretické části se zabývá obecnými otázkami racionální farmakoterapie u seniorů a konkrétními explicitními nástroji, které jsou nejčastěji využívány pro hodnocení kvality geriatrické farmakoterapie. Uvádí i příklady některých studií, které již využívaly tyto nástroje v klinické praxi, se zaměřením na země projektu EU COST Action IS1402, které již poskytly data pro zpracování praktické části diplomové práce. V praktické části zpracovává diplomová práce data pilotního sledování registrovanosti, preskripčních omezení a OTC dostupnosti výše uvedených léčiv a lékových postupů

potenciálně nevhodných ve stáří v 5 evropských zemích (Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Španělsko a Portugalsko) a v Turecku, účastnících se pilotní fáze projektu EU COST Action IS1402. Výsledky diplomové práce jsou prvním krokem sledování registrovanosti a dostupnosti PIMs v zemích EU COST Action před zahájením prospektivní evropské studie, popisující míru a kvalitu užití těchto léčiv/lékových postupů v různých prostředích zdravotní péče.

2. CÍLE PRÁCE

CÍL 1: Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit, zda a v jakém rozsahu jsou potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy ve stáří, definované explicitními expertními kritérii, registrována/y ke klinickému využití ve vybraných zemích účastnících se evropské aktivity EU COST Action IS1402 (2015 – 2018). Na studii, která byla zpracována v této diplomové práci, participovaly výzkumné týmy z České Republiky, Španělska, Srbska, Maďarska, Turecka a Portugalska. Výstupy diplomové práce byly cíleny jako pilotní hodnocení, jehož výsledky budou využity k provedení širší epidemiologické prospektivní studie zaměřené na sledování míry a kvality lékové prekripce PIMs v různých prostředích zdravotní péče, pod garancí evropské iniciativy EU COST Action IS1402.

CÍL 2: Dalším cílem diplomové práce bylo blíže kvalitativně popsat ty potenciálně nevhodné lékové postupy, které byly registrované ve sledovaných evropských zemích v období červen - prosinec 2016, a to z hlediska registrovaných léčivých látek, dávek a lékových forem léčivých přípravků, preskripčních omezení, registrovanosti kombinovaných léčivých přípravků a dostupnosti PIMs pro pacienta formou OTC léků. Mezi dodatečnými údaji byly sledovány i nejčastěji užívané odchodní názvy léčivých přípravků s obsahem PIMs, registrované v účastnících se zemích.

Cílem této diplomové práce nebylo hodnotit farmakoekonomické otázky týkající se ceny a úhrad léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v jednotlivých zemích.

3. TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část této diplomové práce se zabývá obecnými principy racionální geriatrické farmakoterapie, a to zejména principy hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří s pomocí různých druhů kritérií s důrazem na kritéria explicitní. V této části diplomové práce se také zabývám stručným popisem nejčastěji užívaných explicitních kritérií, která jsou jedním ze základních a jednoduchých nástrojů hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie, a uvádím výsledky studií, které před zpracováním této diplomové práce hodnotily prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv v zemích, které přispěly svými daty ke zpracování této diplomové práce.

3.1 RACIONÁLNÍ GERIATRICKÁ FARMAKOTERPIE

3.1.1 Racionální geriatrická farmakoterapie a její význam

Léčba starších pacientů je komplexní a složitá. Senioři jsou mimořádně heterogenní skupinou s výraznými individuálními rozdíly zejména v oblasti fyziologických, patologických, homeostatických a farmakologických změn, i ve funkčních charakteristikách (např. stupni vlastní soběstačnosti, stařecké křehkosti atd.) a v socio-ekonomické sféře (8, 9).

Seniorská populace je charakteristická vysokým výskytem chronických onemocnění a s tím spojeným rozsáhlým užitím řady léků. Evropská studie AdHOC (AgeD in HOMe Care, 2001 – 2005) uvádí, že v České Republice až 39 % seniorů v domácí péči užívalo 9 a více léčiv (10). S častou polyfarmakoterapií je spojeno i vysoké riziko vzniku nežádoucích účinků, lékových interakcí (interakcí lék-lék, lék-nemoc, lék-potrava, atd.) a dalších lékových komplikací. Vysoký počet léků snižuje i adherenci pacientů k léčbě (11, 12).

Výskyt polékových reakcí a dalších komplikací bývá u starších nemocných poměrně častý. Působením fyziologických a farmakologických změn (změny ve farmakokintice i farmakodynamice léčiv), i četných patologických procesů, se senioři stávají vysoce citlivými k nežádoucím reakcím, a průběh obvykle nezávažné

polékové příhody může zde být i velmi dramatický s fatálním koncem. Identifikace polékové nežádoucí reakce může být u staršího pacienta obtížná, neboť její nespecifické projevy mohou být zaměněny s běžnými chorobami a obtížemi provázejícími pacienty vyššího věku (např. polékové deprese, hypotenze, orthostatické hypotenze, kognitivní poruchy, polékový parkinsonismus) (13, 14, 15).

Ideálním přístupem k seniorské farmakoterapii je zcela individuální přístup ke každému pacientovi s ohledem na jeho zdravotní, funkční a socio-ekonomický stav. Takový způsob poskytování zdravotní péče vyžaduje však významné změny v pregraduální, postgraduální a klinické přípravě zdravotnických pracovníků, v individualizované léčbě a významnější podporu multidisciplinární spolupráce (5, 6).

Ve snaze plošně podpořit respektování alespoň základních geriatrických pravidel v bezpečné farmakoterapii (volbu bezpečnějších léčiv, dávek, dávkovacích intervalů atd.) vznikla potřeba vymezit tyto základní zásady formou explicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, z nichž většina zahrnuje i příklady bezpečných alternativ, podle kterých by měli zdravotničtí pracovníci při bezpečné farmakoterapii u seniorů postupovat. Tyto nástroje v současné době tvoří významný edukační nástroj v racionální geriatrické farmakoterapii (5, 6).

3.1.2 Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie – explicitní a implicitní kritéria

S cílem snížit počet preskripčních problémů a pochybení v geriatrické farmakoterapii, byla v posledních desetiletích vytvořena řada nástrojů, jejichž úkolem je usnadnit zejména ošetřujícím lékařům orientaci v základních pravidlech racionální geriatrické léčby při zohlednění specifických principů geriatrických indikací (volby léčiv, dávek, dávkovacích režimů, popřípadě i jednoduchých kritérií při volbě lékových kombinací).

K hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie patří předepisování tzv. potenciálně nevhodných léčiv ve stáří (v následujícím textu označovány jako PIMs – z anglického Potentially Inappropriate Medications in the Aged). Pojem PIMs vymezuje taková léčiva nebo lékové postupy (při zohlednění dávkovacích schémat,

přidružených onemocnění), jejichž užití u seniorů je spojeno s významně vyšším rizikem nežádoucích komplikací při zohlednění změn provázejících stárnutí organismu. Taková léčiva nebo lékové postupy by měly být geriatrickým pacientům předepisovány pouze s mimořádnou opatrností a v situacích, kdy není dostupná žádná bezpečnější alternativa léčby. Předepisování takových léčiv by vždy mělo být doprovázeno mimořádnou obezřetností ze strany zdravotníka a stav pacienta by měl být v průběhu léčby důkladně monitorován (5, 6, 7).

Pojem PIMs není synonymem pouze pro konkrétní léčivé látky nebo jejich specifická dávkovací schémata. Zahrnuje řadu rozličných specifických lékových pochybení, kterým bychom se měli v medikaci starších pacientů vyvarovat. Mezi PIMs se mj. řadí také závažné interakce lék – lék, lék - nemoc, opomenutí předepsání důležitého léčiva při konkrétní diagnóze nebo vyjimečně i indikace léčiva při vybraných změnách laboratorních parametrů a klinických testů (poklesu renální clearance, hyperkalémii, atd.)(95).

Uvedené nástroje/kritéria se nazývají kritérii pro hodnocení rizikové, potenciálně nevhodné/nehodné lékové preskripce u starších pacientů (překlad z angl. Criteria for determining potentially inappropriate medications in the elderly) a dle základního přístupu je lze rozdělit na kritéria explicitní a implicitní.

3.1.2.1. Implicitní kritéria hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie

Implicitními nástroji k hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie jsou nástroje, které uvádějí obecné kroky využívané při posuzování lékového režimu. Kvalitní a správné užití těchto nástrojů závisí na hloubce znalostí konkrétního hodnotitele nebo zdravotnického pracovníka v principech individualizované geriatrické farmakoterapie. Výsledek hodnocení dvou nezávislých klinických pracovníků s využitím shodného implicitního nástroje se tedy může velmi významně lišit, pokud oba využívají instrument s odlišnou výbavou klinických znalostí a zkušeností. Mezi implicitní nástroje hodnocení kvality lékové preskripce patří např. Liptonova kritéria pro hodnocení vhodné farmakoterapie migrenózních stavů, z geriatrických nástrojů je nejznámější implicitní nástroj MAI (z anglického Medication Appropriateness Index). MAI sleduje vhodnost předepsané medikace pro starší pacienty pomocí deseti

základních kritérií. Jedná se o kritéria: indikace, efektivita, dávka, správné nasměrování, praktické nasměrování, interakce lék – lék, interakce lék – nemoc, duplikace, délka léčby a vše dohromady (16, 17).

Farmakoterapie každého pacienta je tak s pomocí implicitních nástrojů hodnocena velmi individuálně a tento přístup, následující diskuse nad doporučeními úvádějícími důvody nevhodnosti a vhodnější alternativy, jsou z hlediska eliminace nevhodné a potenciálně nevhodné preskripce ve stáří velmi efektivní. Nevýhodou implicitních kritérií je časová i personální náročnost a nemožnost jejich využití v rozsáhlých epidemiologických studiích (18, 19, 20).

3.1.2.2. Explicitní nástroje (kritéria) k hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie

Kromě implicitních kritérií jsou dalším typem nástrojů k hodnocení nevhodného předepisování léčiv ve stáří explicitní kritéria. Jedná se o jasně stanovená pravidla a postupy, jejichž dodržováním by měla být eliminována možnost vzniku závažného lékového pochybení. Explicitní kritéria jsou jednoduché pokyny týkající se specifik volby a dávkování léků ve stáří, podle kterých při péči o seniory může postupovat každý zdravotnický pracovník a která lze využít při péči o většinu starších pacientů, nezávisle na jejich spektru chronických onemocnění, komedikaci nebo jiných proměnných. V současné době existuje více než 15 těchto explicitních kritérií, z nichž pro oblast severní Ameriky a USA jsou nejvýznamnější Beersova kritéria a jejich modifikace, pro evropské země EU-7 kritéria a v našich podmínkách Expertní konsensus 2013 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří pro Českou republiku. Tyto tři explicitní nástroje jsou podrobněji popsány v dalších odstavcích teoretické části diplomové práce (21, 26, 36, 39).

3.1.2.2.1 BEERSOVA KRITÉRIA - americký standard explicitních kritérií

Beersova kritéria jsou historicky prvními publikovanými explicitními kritérii zabývajícími se potenciálně nevhodnými léčivy nebo lékovými postupy u seniorů. První publikovaná Beersova kritéria z r. 1991 prošla několika revizemi a jejich poslední verze

je stále považována za zlatý standard explicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, který byl vytvořen pro podmínky amerického lékového trhu.

První vydání Beersových kritérií je datováno k roku 1991. Tato první kritéria byla vytvořena pro specifické potřeby ošetrovatelských zařízení v USA. Cílem vytvoření uvedených explicitních kritérií byla potřeba zjednodušit a zefektivnit farmakoterapii pacientů starších 65 let a usnadnit výběr vhodné medikace, kterou je možné bez častých a významných rizik použít u geriatrických pacientů v ošetrovatelských zařízeních. První vydání Beersových kritérií obsahovalo celkem 30 potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů (nezávisle na diagnóze pacienta), z nichž 19 bylo považováno za nevhodné bez ohledu na dávku nebo na indikaci léčiva a zbylých 11 bylo považováno za nevhodné při splnění jednoduchých podmínek potenciální nevhodnosti (nezávisle na diagnózách pacienta) jako je překročení stanovené dávky (jednotlivé, denní), četnost podání léčiva nebo délka terapie. Na tvorbě těchto kritérií se podílel panel třinácti odborníků různých specializací, například kliničtí farmaceuté, geriatři, farmakologové aj. S pomocí Delfi metody se na základě opakovaného konsenzu shodli na potenciální nevhodnosti právě výše uvedených 30 PIMs (22).

Beersova kritéria z roku 1991 měla jen velmi omezené užití a byla publikována pouze pro seniory v ošetrovatelských zařízeních. Z tohoto důvodu byla tato kritéria v průběhu následujících let několikrát přepracována, a to tak, aby je bylo možné použít u všech pacientů starších 65 let bez ohledu na typ poskytované péče a aby odpovídala aktuálním poznatkům/evidencím z publikovaných studií o účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří. Takto upravená Beersova kritéria byla znovu vydána v roce 2003, kdy byl počet léčiv nebo lékových postupů v oddíle I. navýšen z 30 na celkových 68 a v dalších vydáních v roce 2012 a 2015 byla doplňována o další potenciálně nevhodné postupy a další údaje – o uvedení epidemiologických evidencí o rizikovitosti PIMs, uvedení míry rizikovitosti, vhodných alternativ, atd. Takto byla zdokonalována i kritéria publikovaná v dalších zemích, kde odlišnosti v dostupnosti jiných potenciálně nevhodných léčiv stimulovaly tvorbu národních explicitních kritérií (tato kritéria byla podrobně zpracována v diplomové práci kolegyně Mgr. S. Grešákové Využití explicitních kritérií

léciv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce obhájené v červnu 2016 na Katedře sociální a klinické farmacie FaF UK) (23, 24, 25, 26, 27).

Beersova kritéria, která jsou ještě v současné době v USA široce využívaným nástrojem pro posílení racionality farmakoterapie ve stáří, významně zde přispěla k vyšší bezpečnosti léčby u starších pacientů. Jejich paušální použití v Evropě a dalších zemích mimo USA je zatím limitované. Mnoho léčiv, která jsou v USA běžně používána, není na evropském trhu k dispozici (např. klonidin, amfetaminy, guanadrel). Naopak v Evropě některá běžně používaná PIMs v Beersových kritériích zcela chybějí. Beersova kritéria se také více zaměřují na lékové postupy potenciálně nevhodné nezávisle na diagnóze pacienta a nezohledňují opomenutí předepsání důležitého léčiva v konkrétní indikaci, nebo zpravidla nezohledňují nevhodné předepsání léčiva v konkrétních klinických situacích (při vybraných laboratorních testech, atd.). Tuto oblast lépe podchycují STOPP/START kritéria nebo explicitně-implicitní kritéria. Beersova kritéria nezohledňují ani vhodnost/nevhodnost indikace léčiva při zohlednění kvality poskytované péče (tuto oblast podchycují např. ACOVE kritéria) (28, 29, 30, 31).

V současné době nejaktuálnější a poslední verzi Beersových kritérií v USA jsou kritéria vydaná v oficiálním časopise Americké geriatrické společnosti nazývaná AGS kritéria 2015 nebo „Beersova kritéria 2015. Obsahují celkem 151 potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů ve stáří. Na rozdíl od verze kritérií z r. 2012 zde byla významně rozšířena sekce II., tj. PIMs nevhodná při konkrétní diagnóze pacienta (z původních 14 kritérií byla rozšířena na 108). Byla také přidána nová potenciálně nevhodná léčiva a obdobně jako předchozí Beersova kritéria obsahují tato kritéria (i když opět rozšířenou) sekci III. - potenciálně nevhodné interakce lék-lék ve stáří (30).

Po vzoru Beersových kritérií byla publikována řada národních explicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, mezi něž patří např. McLeodova kritéria (32), Larochova kritéria (33), PRISCUS list (34) aj.

3.1.2.2.2 EU (7) KRITÉRIA - evropský standard explicitních kritérií

EU (7) - list představuje explicitní kritéria publikována v roce 2015 pro potřeby evropského výzkumu. V rámci Evropy již existovala kritéria vytvořená pro konkrétní země, například PRISCUS kritéria pro použití v Německu nebo norská kritéria NORGEP z roku 2009, nicméně žádná z těchto již publikovaných kritérií nebylo možné použít (pro významné rozdíly farmaceutických trhů) ve vícero evropských zemích (34, 35). Cílem tvůrců EU (7) - listu PIMs bylo vytvořit taková kritéria, která by umožnila využití ve větším počtu evropských zemí a byla snadno aplikovatelná v klinické praxi. V současné době se v rámci explicitních kritérií jedná o nejrozsáhlejší seznam potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů nezávisle na diagnózách pacienta, který na rozdíl od amerických a kanadských kritérií více respektuje specifikace farmaceutických trhů některých evropských zemí (36).

Základem EU (7) - listu PIMs byla již dříve publikovaná kritéria v evropských zemích, USA a Kanadě. Z těchto kritérií byl vytvořen předběžný seznam 184 potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů, z nichž 85 pocházelo z německých PRISCUS kritérií, 99 z francouzských Laroche kritérií, další PIMs pocházela z amerických Beersových kritérií z let 1997 a 2003 a z kanadských McLeodových kritérií. Byl sestaven panel 33 expertů ze sedmi zemí Evropské Unie (Finska, Francie, Nizozemí, Španělska, Švédsko a Estonsko), kteří Delfi metodou (dvoukolovým hodnocením formou expertního konsensu) ustanovili finální podobu těchto kritérií. V průběhu hodnocení experty bylo přidáno dalších 75 potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů. Z celkového počtu 314 hodnocených postupů, bylo pro konečnou verzi kritérií 282 posouzeno jako PIMs, 29 bylo dle názorů expertů diskutabilních a 3 léčiva byla ze seznamu experty vyřazena jako léčiva nesplňující podmínky PIMs.

Finální podoba EU (7) kritérií tak obsahuje 282 PIMs, z toho 275 účinných látek, 2 kombinace léčivých látek a 7 lékových skupin (např. triptany) z celkem 34 terapeutických skupin. Některá kritéria PIMs jsou potenciálně nevhodná pouze při určité dávce, délce podávání nebo při zvoleném dávkovacím režimu. Celkem jsou PIMs uvedené v EU (7) kritériích rozdělena do dvou kategorií. Kategorie A obsahuje potenciálně nevhodné léčivé látky, klasifikované podle ATC kódů, které by neměly být

starším pacientům předepisovány nezávisle na jiných podmínkách. Kategorie B obsahuje léčivé látky, které se jeví jako potenciálně nevhodné pouze v určitých případech (např. při určitých klinických komorbiditách).

EU (7) kritéria obsahují vždy lékovou skupinu a k ní přiřazené léčivé látky. Dále obsahují hlavní důvody, proč je tato látka zařazena do seznamu potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, a specifická doporučení ke každé léčivé látce týkající se případného dávkování nebo limitů užití, pokud léčivá látka musí být předepsána. Ke každé lékové skupině jsou uvedeny možnosti bezpečnější terapie.

3.1.2.2.3 ČESKÁ KRITÉRIA PIMs - národní standard explicitních kritérií

Přestože byla v posledních desetiletích publikována řada explicitních kritérií, vznikla potřeba vytvořit národní seznam potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů, který by reflektoval skutečné potřeby české klinické praxe. V období před publikováním českých kritérií byly provedeny populační studie, které hodnotily prevalenci užívání potenciálně nevhodných léčiv v České republice. Tyto populační studie ukázaly, že téměř 41 % starších pacientů léčených v domácí péči užívá nejméně jedno potenciálně nevhodné léčivo (37). Ze studií zabývajících se pouze Beersovými kritérii a STOPP/START kritérii vyplynulo, že v Praze byla v roce 2011 prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv z výše uvedených kritérií 22,7 % (38). Řada potenciálně nevhodných lékových postupů uvedená v zahraničních kritériích nebyla registrována na našem farmaceutickém trhu a naopak. Výsledky těchto studií ukázaly, že je nutné vytvořit taková kritéria, která by lépe odpovídala potřebám národní lékové politiky.

Česká kritéria byla vytvořena na základě explicitních kritérií publikovaných v impaktovaných nebo recenzovaných zahraničních časopisech mezi lety 1997–2011. Byly vybrány pouze položky, které byly pro českou praxi relevantní. Léčiva, která nejsou v České Republice registrována, byla vyřazena. Zároveň bylo přidáno 12 nových léčiv/ postupů, které nebyly v doposud publikovaných kritériích uvedeny. Byl sestaven panel patnácti odborníků z oblasti geriatric, interního lékařství, praktického lékařství, klinické farmakologie a klinické farmacie, kteří tříkolovou Delfi metodou definovali konečnou podobu kritérií.

Do prvního kola hodnocení bylo navrženo 127 léčiv nebo lékových postupů rozdělených do tří oddílů. První oddíl obsahoval 36 léčiv/lékových postupů, které by neměly být seniorům paušálně předepisovány nezávisle na diagnóze. Druhý oddíl obsahoval 68 léčiv/lékových postupů, které by neměly být seniorům předepisovány ve specifických situacích (přidružená onemocnění aj.) a jedno kritérium, které bylo zaměřeno na duplicitu předepisování. Třetí oddíl obsahoval 22 léčiv nebo lékových postupů, které by neměly být v terapii konkrétních onemocnění opomíjeny.

Po zhodnocení navrhovaných kritérií pomocí tříkolové Delfi metody byla vyhodnocena finální podoba českých kritérií. Do prvního oddílu (léčiva potenciálně nevhodná ve stáří nezávisle na diagnóze) bylo zařazeno celkem 71 kritérií, která byla rozdělena do sedmi skupin podle hlavní farmakologické skupiny. Ke každému z uvedených léčiv/lékových postupů byl uveden i důvod nevhodnosti použití a bezpečnější alternativa léčiva. Druhé vydání českých kritérií je doplněno o komentáře z Beersových kritérií publikovaných v roce 2012 (39).

3.1.3. Prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv v publikovaných studiích

Jelikož byla první kritéria pro hodnocení potenciálně nevhodného předepisování starším pacientům publikována již v roce 1991, vzniklo od té doby zejména ve Spojených státech amerických, východní Asii a v západní a severní Evropě množství populačních studií, které hodnotily prevalenci předepisování léčiv uvedených v již publikovaných explicitních kritériích (40, 41, 42).

Od prvního vydání explicitních kritérií v USA uplynulo již téměř 25 let a prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv signifikantně klesá. Studie prevalence předepisování Beersových kritérií v USA z roku 2007 ukazuje, že 37,6 % pacientů užívalo v době hodnocení nejméně jedno potenciálně nevhodné léčivo. V roce 2012 prevalence klesla o 2 % na 34,2 %. Přes tento pokles zůstává prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv ve Spojených Státech stále vysoká, i když Beersova kritéria byla koncipována přímo pro použití v USA. Prevalence předepisování léčiv uvedených ve STOPP kritériích vytvořených pro Evropu dosáhla k roku 2012 v USA hodnot 27,6 %. V zemích západní Evropy se výsledky prevalenčních studií od

výsledků v USA významně lišily. Studie publikovaná v Irsku uvádí, že v roce 2009 18,3 % pacientů užívalo jedno nebo více potenciálně nežádoucích léčiv uvedených v Beersových kritériích z roku 2003 (tento údaj není zcela vypovídající, neboť do studie bylo zahrnuto pouze 28 % PIMs uvedených v Beersových kritériích, ostatní PIMs byly vyřazeny). STOPP kritéria hodnocená v té samé studii vykazovala prevalenci předepisování 21,4 % (43, 44, 45, 46, 47, 48).

Populační studie hodnotící prevalenci předepisování potenciálně nevhodných léčiv byly prováděny také v zemích, které již mají svá národní explicitní kritéria. Studie publikovaná v Německu v roce 2013 ukázala, že v roce 2010 užívalo nejméně jedno potenciálně nevhodné léčivo uvedené v PRISCUS listu 22,0 % německých pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou a ve Švýcarsku v roce 2012 22,5 % pacientů užívalo nejméně jedno léčivo uvedené v PRISCUS listu a v Beersových kritériích z roku 2012. Norská studie zabývající se prevalencí předepisování potenciálně nevhodných léčiv uvedených v NORGEP kritériích ukázala, že 34,8 % norských pacientů starších 65 let užívá nejméně jedno léčivo uvedené v NORGEP kritériích. Z výsledků prevalenčních studií publikovaných v USA a západní a severní Evropě vyplývá, že až jedna třetina starších pacientů užívala jedno nebo více potenciálně nevhodných léčiv uvedených v explicitních kritériích i přes skutečnost, že pro USA a Norsko byla vytvořena explicitní kritéria reflektující požadavky konkrétní země a byla v daných zemích k užití propagována (49, 50).

V zemích účastnících se hodnocení v této diplomové práci (Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Španělsko, Portugalsko a Turecko) nebyla s výjimkou České republiky (zde byla v roce 2013 publikována Česká kritéria) a Maďarska (v roce 2012 byla publikována explicitní kritéria v národním jazyce) nikdy publikována žádná explicitní kritéria, která by přímo vyhovovala národním požadavkům výše uvedených zemí. Evropský EU (7) list reflektuje pouze specifika Španělska, specifika ostatních zemí východní či jižní Evropy do něho nejsou zahrnuty. Imnožství populačních studií hodnotících četnost předepisování léčiv potenciálně nevhodných ve stáří je ve sledovaných zemích velmi nízké (51).

V následujících kapitolách budou zmíněny studie hodnotící prevalenci předepisování PIMs v zemích účastnících se výzkumu v této diplomové práci.

3.1.3.1 Česká republika

Hodnocením prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv v České republice se zabývala populační studie z roku 2006, která srovnávala používání PIMs uvedených v Beersových kritériích z let 1997 a 2003 a McLeodových kritérií z roku 1997 v osmi evropských zemích (Česká republika, Itálie, Finsko, Norsko, Island, Velká Británie, Nizozemsko a Dánsko). Výsledky této studie ukázaly, že 41,1 % českých pacientů užívalo nejméně jedno potenciálně nevhodné léčivo. V porovnání s ostatními zeměmi účastnicími se hodnocení se jednalo o nejvyšší prevalenci. Prevalence v ostatních zemích se pohybovaly s výjimkou Dánska (5,8 %) mezi 15–25 %. Této rozsáhlé studii se účastnilo celkem 3 877 pacientů, z nichž 428 pocházelo z České Republiky. Díky rozsahu a náročnosti uspořádání této studie jsou její výsledky velmi významné a bývá citována v dalších zahraničních pramenech (37).

Další studií zabývající se prevalencí předepisování potenciálně nevhodných léčiv v České republice byla irská studie z roku 2011, která srovnávala šest fakultních nemocnic v šesti větších městech účastnicích se zemí (Ženeva ve Švýcarsku, Madrid ve Španělsku, Oostende v Belgii, Perugia v Itálii, Praha v České republice a Cork v Irsku). Studie hodnotila potenciálně rizikovou preskripci s využitím Beersových kritérií a STOPP/START kritérií. Výsledky této studie ukázaly, že četnost předepisování léčiv uvedených v Beersových kritériích v Praze byly 22,7 %, což bylo nejnižší číslo ze všech zemí. Stejně tak u STOPP kritérií vykazovaly výsledky z Prahy nejnižší prevalenci ze všech zemí, a to 34,7 %. (38)

3.1.3.2 Srbsko

V Srbsku byla v roce 2014 publikována populační studie zabývající se hodnocením předepisování léčiv uvedených v STOPP/START kritériích. Této studii se zúčastnilo 5 veřejných lékáren ze 3 srbských regionů. Studie se zúčastnilo celkem 509 pacientů starších 65 let a u 139 z nich bylo zaznamenáno nejméně jedno předepsané léčivo ze STOPP kritérií. Nevhodná preskripce se týkala především léčiv ze skupiny dlouhodobě působících benzodiazepinů a nesteroidních antiflogistik. Léková opomenutí uvedená v kritériích START byla častějším problémem, a to až u 50,5 % pacientů, kde bylo zaznamenáno opomenutí inidkace vysoce přínosného léčiva v medikaci (52).

3.1.3.3 Španělsko

Ve Španělsku byla publikována řada populačních studií, které mapovaly prevalenci předepisování potenciálně nevhodných léčiv u seniorů.

V roce 2012 byla zveřejněna studie, která popisovala prevalenci používání léčiv uvedených v Beersových kritériích 2003 a STOPP/START kritériích v roce 2008 mezi 81 pacienty domu s pečovatelskou službou v okrese Leidha. Výsledky této studie ukázaly, že 50 % pacientů užívalo nejméně jedno potenciálně nevhodné léčivo z výše uvedených kritérií, z nichž se většina řadila do STOPP kritérií. Léčiva uvedená v Beersových kritériích vykazovala významně nižší výskyt předepisování (25 %), zatímco STOPP kritéria byla předepisována ve 48 % případů (53).

V roce 2010 byla publikována průřezová studie hodnotící prevalenci předepisování PIMs uvedených ve STOPP/START kritériích a Beersových kritériích z roku 2003 s cílem porovnat prevalenci chybného předepisování léčiv z obou kritérií. Studie se zúčastnilo 150 pacientů z Madridu starších 65 let, kteří byli léčeni ve 3 zdravotnických zařízeních – jednalo se o kliniky se zaměřením na péči o geriatrické pacienty (50 pacientů), kliniky národních zdravotních služeb (50 pacientů) a soukromé domy s pečovatelskou službou (50 pacientů). Výsledkem této studie bylo, že chybné předepsání léčiva ze STOPP listu bylo zaznamenáno ve 47 % případů, ze START listu ve 43 % případů a z Beersových kritérií ve 23 % případů (54).

Později byla v roce 2014 publikována retrospektivní průřezová studie hodnotící prevalenci předepisování padesáti PIMs vybraných z Beersových kritériích 1997, STOPP kritériích, PRISCUS listu u pacientů hospitalizovaných na oddělení interní medicíny v období mezi březnem 2010 a únorem 2011. Studie se zúčastnilo 179 polymorbidních pacientů starších 65 let, kteří užívali nejméně šest léčivých přípravků. Výsledek této studie odhalil prevalenci preskripce potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů u seniorů až v 71 % případů (55).

Španělsko bylo také jednou z hodnocených zemí v irské studii P. Gallahera z roku 2011, která je zmíněna již ve stati zabývající se prevalencí v České republice. Tato studie uvádí, že PIMs uvedená ve STOPP kritériích byla v Madridu chybně předepsána ve 45 % případů (38).

Studii zabývající se prevalencí předepisování potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů je ve Španělsku celá řada, jejich výsledky se od sebe velmi liší. Odlišnost výsledků je způsobena mnoha faktory, zejména pak výběrem pacientů do jednotlivých studií.

3.1.3.4 Turecko

Také v Turecku jsou k dispozici studie mapující předepisování potenciálně nevhodných léčiv u starších pacientů.

V roce 2005 byla v Istanbulu provedena průřezová studie, již se zúčastnilo 1 019 pacientů starších 70 let. Do studie bylo zařazeno 11 PIMs z Beersových kritérií z r. 1998, která byla dostupná v Turecku. Studie mapovala prevalenci předepisování jednotlivých PIMs samostatně. Z výsledků této studie vyplynulo, že 89 % pacientů užívalo nejméně jedno PIMs ze seznamu. Studie také mapovala, která PIMs byla nejčastěji předepisována. Jednalo se především o léčiva působící na kardiovaskulární systém (40 %), analgetika a nesteroidní antirevmatika (16 %) (56).

Studie z roku 2013 popisovala prevalenci předepisování PIMs uvedených ve STOPP/START kritériích ve zdravotnickém zařízení č. 5 ve městě Afyon. Studie se zúčastnilo 325 pacientů, jejichž průměrný věk byl 73 let. Na základě výsledků studie bylo vyhodnoceno, že 15 % pacientů užívalo minimálně jedno PIMs uvedené ve STOPP listu. Nebylo zjištěno žádné opomenutí předepsání důležité medikace z listu START. Nejobvyklejším lékovým pochybením bylo předepsání více nesteroidních antirevmatik najednou (64 %) a užití dávky ASA vyšší než 150 mg (57).

3.1.3.5 Maďarsko

V literární řešerši nebyly nalezeny žádné studie publikované v zahraničních časopisech zabývající se prevalencí předepisování PIMs v Maďarsku.

3.1.3.6 Portugalsko

V roce 2006 byla v Lisabonu zveřejněna velká průřezová studie hodnotící prevalenci předepisování PIMs zveřejněných v Beersových kritériích z roku 1997 a 2003. Studie se zúčastnilo 213 pacientů starších 65 let v 15 veřejných lékárnách. Výsledkem této studie bylo, že u 27 % pacientů bylo zjištěno lékové pochybení z Beersova listu z roku 1997 a u 38,5 % pacientů bylo zjištěno pochybení z Beersova listu z roku 2003. Studie se také zabývala kvalitou nejčastěji předepisovaných PIMs. Nejčastěji byly předepisovány PIMs působící na kardiovaskulární systém, dále PIMs působící na nervový systém a PIMs působící na trávicí systém a metabolismus (55).

3.1.3.7 Shrnutí prevalence a porovnání zemí účastnících se hodnocení projektu EU COST Action IS1402 z hlediska prevalence předepisování PIMs

Od publikování Beersových explicitních kritériích v roce 1992 byla provedena řada studií, které se zabývaly hodnocením prevalence předepisování potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů seniorům. Téměř ve všech zemích, které se účastnily hodnocení registrovanosti a jiných kritérií dostupnosti PIMs na národních lékových trzích v této diplomové práci, byla provedena nejméně jedna takováto studie kromě Maďarska, kde ale byla publikována specifická národní kritéria PIMs. Z tohoto vyplývá, že problematika předepisování PIMs seniorům byla v participujících zemích zaznamenána a aktivně řešena.

Přestože bylo od roku 1992 uveřejněno mnoho explicitních kritérií, které stanovovaly léčiva nebo lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří, studie prováděné v hodnocených zemích sledovaly téměř výhradně PIMs z Beersových kritérií z let 1997, 2003 a ze STOPP/START kritérií z r. 2007, potažmo z McLeodových kritérií. Studie mapující prevalenci předepisování PIMs na základě aktuálnějších kritérií vytvořených pro použití v evropských státech (EU-7 kritéria, Česká kritéria, PRISCUS kritéria, aj.) nebyly zatím publikovány (34, 36, 39).

Nebyla uveřejněna ani žádná studie, která by srovnávala při shodné metodice prevalenci předepisování PIMs ve všech zemích účastnících se našeho hodnocení.

Studie, které byly doposud ve sledovaných zemích publikovány, se vzájemně odlišovaly v mnoha parametrech a nejsou tedy srovnatelné. Lišily se explicitními kritérii, která byla předmětem hodnocení. V některých studiích byly hodnoceny celé seznamy explicitních kritérií, v jiných byly vybrány jen určité PIMs, které byly v příslušné zemi registrovány. Dále se od sebe studie odlišovaly velikostí posuzované populace, a to od desítek po tisíce subjektů. Některé studie sledovaly seniory akutně hospitalizované v nemocnicích nebo v domech s pečovatelskou službou, jiných se zúčastnili pacienti v domácím prostředí. Vzhledem k mnoha odlišnostem v designu studií není možné jednotlivé výsledky publikovaných studií mezi sebou srovnávat.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1. METODIKA PRÁCE

Pro účely této diplomové práce byl využit seznam dosud známých a v zahraniční literatuře explicitních kritérií léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Tento seznam byl výstupem diplomové práce Mgr. Silvie Grešákové na téma „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce“, zpracované a obhájené pod vedením PharmDr. D. Fialové, Ph.D. na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Praze (34). Pro metodiku sledování tímto byla využita všechna dosud publikovaná explicitní expertní kritéria, tj. nejen Beersova explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (USA), ale i další obdobná explicitní kritéria publikovaná v jiných zemích, např. ve Francii, Itálii, Německu, Rakousku, Thajsku, České republice, Kanadě, Austrálii, Norsku, Švédsku, na Tchaj-wanu, v Koreji a EU-7 kritéria. Využity byly vždy části I. těchto kritérií, tj. části shrnující „léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří nezávislé na diagnóze pacienta“, které jsou snadněji využitelné v rozsáhlých epidemiologických studiích. K hodnocení nebyla a nemohla být využita kritéria implicitní, nebo některá implicitně-explicitní kritéria, která neobsahovala uvedené části I. (viz metodika tvorba souhrnného listu v diplomové práci Mgr. S. Grešákové) (32, 33, 34, 35, 36, 46, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66).

V souhrnu lze uvést, že pro vytvoření celkového seznamu léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří pro účely naší studie byla využita následující kritéria:

Beersova kritéria z roku 1991, 1997, 2003, 2012 a 2015 (Beers M. et al., 1991; Beers M. et al., 1997; Fick D. et al., 2003; American Geriatric Society, 2012; American Geriatric Society, 2015)

McLeodova kritéria z roku 1997 (McLeod P. J. et al., 1997)

Zhanova kritéria z roku 2001 (Zhan Ch. et al., 2001)

Larocheova kritéria z roku 2007 (Laroche M-L. et al., 2007)

Winit-Watjana kritéria z roku 2007 (Winit-Watjana W. et al., 2007)

Japonská kritéria z roku 2008 (Imai H. et al., 2008)

NORGEP kritéria z roku 2009 (Rognstad S. et al., 2009)

Maiova kritéria z roku 2009 (Maio V. et al., 2009)

Korejská kritéria z roku 2010 (Kim D. S. et al., 2010)

PRISCUS list z roku 2010 (Holt S. et al., 2010)

Taiwanská kritéria z roku 2012 (Chang Ch-B. et al., 2012)

Česká kritéria z roku 2013 (Fialová D. et al., 2013)

FORTA kritéria z roku 2014 (Kuhn-Thiel A. M. et al., 2014)

Korejská kritéria z roku 2015 (Kim S-O. et al., 2015)

NORGEP NH kritéria z roku 2015 (Nyborg G. Et al., 2015)

EU (7) kritéria z roku 2015 (Renom-Guitera A. et al., 2015)

Celkem bylo hodnoceno 487 PIMs, z nichž 331 byly účinné látky potenciálně nevhodné bez ohledu na jejich dávkování, indikaci nebo jiné podmínky. U zbývajících PIMs byla ponechána podmínka jejich nevhodnosti.

S použitím celkového seznamu PIMs byla v programu Microsoft Excel vytvořena záznamová tabulka, která obsahovala v jednotlivých řádcích všechna potenciálně nevhodná léčiva/lékové postupy s přiděleným ATC kódem a v záhlaví následujících sloupců další v našem hodnocení sledované charakteristiky, vztahující se k jednotlivým potenciálně nevhodným léčivům/lékovým postupům. Tyto charakteristiky byly vyplňovány týmy jednotlivých zemí (viz příklad záznamové tabulky pro Srbsko, str.).

Ve studii byly sledovány následující charakteristiky:

1. Registrovanost PIMs

- v tomto sloupci výzkumníci zaznamenali ke každému řádku hodnocením 0 nebo 1, tedy zda léčivo bylo nebo nebylo registrováno ke klinickému užití na národním farmaceutickém trhu v období 06-12//2016.

2. Příklady obchodních názvů PIMs

- výzkumníci v této části tabulky zaznamenali, které odhodní názvy léků s obsahem příslušného PIMs jsou nejčastěji předepisovány na národním farmaceutickém trhu. Tento údaj byl s ohledem na významnou regionální variabilitu sledován pouze jako orientační a nebyl považován za hlavní srovnávací charakteristiku.

3. Síly jedné dávky PIMs v lékových přípravcích registrovaných na farmaceutickém trhu

- ve sloupci bylo výzkumníky zaznamenáno, v jakých silách je léčivo dostupné na jejich národním farmaceutickém trhu. Hodnoceny byly pouze lékové formy, jejichž dávkování lze bez přepočtů stanovit pro 1 lékovou formu (např. v 1 tabletě, sáčku, infúzi, aj.). Sirupy, perorální roztoky a jiné lékové formy nebyly do hodnocení zařazeny.

4. Dostupné lékové formy PIMs

- v této kategorii výzkumníci uváděli, v jakých lékových formách jsou registrované PIMs na trhu dostupné. Hodnoceno bylo 6 lékových forem: pevné LF pro systémové užití, tekuté LF pro systémové užití, parenterální přípravky, čípky, prášky pro přípravu perorálního roztoku/suspenze a náplasti. Pro každou lékovou formu byl vyčleněn samostatný sloupec a výzkumníci zaznamenávali pomocí číslic 0 a 1, zda je registrované PIMs v konkrétní lékové formě dostupné v dané zemi či nikoliv.

5. Dostupnost PIMs

- v této kategorii výzkumníci hodnotili dostupnost PIMs pro pacienty pouze na lékařský předpis, jako volně prodejné léčivo nebo obě dvě možnosti. Byly vytvořeny dva samostatné sloupce: léčiva dostupná pouze na lékařský předpis a léčiva dostupná bez lékařského předpisu. Do těchto sloupců výzkumníci pomocí číslic 1 a 0 uváděli, zdali je léčivo nebo není dostupné na lékařský předpis a zdali je nebo není dostupné bez lékařského předpisu.

6. Preskripční omezení

- v této kategorii výzkumníci zaznamenávali, zda předepisování PIMs podléhá určitým preskripčním omezením vázaným na odbornost lékaře, či nikoli. Kategorie obsahovala dva sloupce po názvy: Existují preskripční limity (vázaná na specializaci) pro předepisování daného PIMs? Do tohoto sloupce výzkumníci pomocí číslic 1 a 0 uváděli, zdali ano, či ne. Do druhého sloupce kolegové slovně uváděli, zda léčivo může předepsat např. pouze kardiolog, neurolog, psychiatr, atd. Vzhledem k výrazné variabilitě mezi hodnocenými zeměmi byl tento údaj v konečném hodnocení považován spíše za orientační.

Náhled správně vyplněné záznamové tabulky rozeslané účastnícím se týmům na podzim r. 2015 je uveden v Tab. 1.

Tabulka 1- Náhled části vyplněné záznamové tabulky ze Srbska

Potentially inappropriate medication	ATC code	Approved for clinical use (0=no, 1=yes)	Most frequently used brand names (examples of max. 5 p.o. drugs including drug form + the strength (of 1 tbl in mg))	The strengths of one unit available on the market (mg)	Combined drugs	Solid drug forms (0=no, 1=yes)	Liquid drug form for systemic treatment (0=no, 1=yes)	Injections (0=no, 1=yes)	Suppositories (0=no, 1=yes)	Patches (for systemic treatment) (0=no, 1=yes)	Dispersible powder (systemic treatment) (0=no, 1=yes)	Available on prescription (0=no, 1=yes)	Available as OTC meds (0=no, 1=yes)	Prescription limits (yes/no)	Prescription limits (specialists)
Quetiapine	N05AH04	1	Kvetiapin Pharmas 25mgtbl 100mgtbl 200mgtbl 300mgtbl, Q-pin 100mgtbl 200mgtbl, Seroquel HR 50mgtbl 150mgtbl 200mgtbl 300mgtbl 400mgtbl, Seroquel 25mgtbl 100mgtbl 200mgtbl, Treksta 25mgtbl 100mgtbl 200mgtbl	25, 100, 150, 200, 300, 400		1	0	0	0	0	0	1	0	1	psych
Quinidine	C01BA01	0													
Quinine and derivatives	M09AA	0													
Racecadotril	A07XA04	1	Hidrasec 10mgpow 30mgpow 100mgpow 100mgcaps	10, 30, 100		1	0	0	0	0	1	1	0	/	
Ranitidine	A02BA02	1	Ulcodin 150mgtbl, Ulcogut 150mgtbl, Ranisan 150mgtbl 50mg/5mlinj, Ranital 150mgtbl, Ranitidin 150mgtbl 75mgtbl 150mgtbl 300mgtbl 50mg/2mlinj	75, 150, 300, 50/2, 50/5		1	1	1	0	0	0	1	0	/	
Raubasine-dihydroergocristine	C04AE54	0													
Reboxetin (to treat depression)	N06AX18	0													
Reserpine	C02AA02	0													
Reserpine (>0,1mg/d)	C02AA02	0													
Reserpine (>0,25mg)	C02AA02	0													
Reserpine (to treat hypertension)	C02AA02	0													
Rilmenidine	C02AC06	1	Tenaxum 1mgtbl	1		1	0	0	0	0	0	1	0	1	card/int
Risperidone	N05AX08	1	Averidon 2mgtbl, Rispren 1mgtbl 2mgtbl 3mgtbl 4mgtbl, Risperidon mgtbl 2mgtbl 3mgtbl 4mgtbl, Rispex 1mgtbl 2mgtbl 3mgtbl 4mgtbl, Rispolept 1mgtbl 2mgtbl 3mgtbl 4mgtbl	0.5, 1, 2, 3, 4, 1/1, 25/2, 37.5/2, 50/2		1	1	1	0	0	0	1	0	1	psych/neur

O vyplnění záznamové tabulky byli požádáni výzkumníci z Portugalska, Španělska, Turecka, Maďarska, Srbska a České republiky, účastníci se evropské iniciativy EU COST Action IS1402 (2015-2018). Spolupráce a metodika záznamu dat studie byla diskutována na dvou výzkumných jednáních týmu EU COST Action IS1402 v září 2015 v Berlíně a v dubnu 2016 v Praze.

Do spolupráce na studii kromě výzkumné podskupiny KSKF „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“, vedoucí PharmDr. D. Fialová, Ph.D., program PROGRESS FaF UK Hradec Králové, se zapojili následující výzkumné týmy z dalších evropských zemí:

Španělsko: Universidad da Coruña, DICOMOSA Group, A Coruña

Maďarsko: University of Szeged, Faculty of Pharmacy, Szeged

Turecko: Yeditepe University, School of Medicine, Istanbul

Portugalsko: EPI Unit-Institute of Public Health, University of Porto and Portuguese National Institute of Health, Porto, Portugal

Srbsko: University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Belgrade.

Na podzim roku 2015 byla vytvořena záznamová tabulka a odeslána všem výzkumným týmům k prvnímu vyplnění. V lednu – březnu 2016 byla provedena revize vyplněných tabulek a první výstupy pro výzkumné setkání, konané v dubnu 2016 v Praze. Po tomto setkání byla záznamová tabulka upravena dle připomínek výzkumníků, účastníků se setkání, a opětovně rozeslána všem výzkumným týmům k doplnění a opravě chyb. Takto byla získána finální data, která byla do tabulek všech zemí vyplňována během shodného období červen-prosinec 2016. Kromě oprav chybných údajů v jednotlivých tabulkách byla doplněna léčiva publikovaná v nově vydaných expertních kritériích do konce r. 2015, rovněž bylo po výzkumných týmech požadováno doplnění informace o registrovanosti tekutých lékových forem přípravků pro perorální podání a o fixních kombinacích potenciálně nevhodných léčiv, které jsou v účastnících se zemích registrovány.

Záznamové tabulky jednotlivých zemí byly po předchozí dohodě výzkumných týmů zpracovány obdobnou metodikou. Tabulka pro Českou republiku byla vyplňována mezi červnem a srpnem r. 2016. Kategorie registrace, nejčastěji předepisované léčivé přípravky, jejich síly a lékové formy byly vyplněny na základě informací získaných z webové stránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv a dle SPC (z anglického Summary product characteristics, v překladu „Souhrn údajů o přípravku“) konkrétních léčivých přípravků, opět získaných z webové stránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv. SPC bylo užito v případě, že se jednalo o léčivo potenciálně nevhodné ve stáří ve specifické indikaci nebo při zohlednění specifické dávky (jednotlivé, denní dávky léčiva). Kategorie preskripčních omezení a jejich upřesnění byly v české tabulce vyplněny podle číselníku VZP pro sledované období (rok 2016). Shodnou metodikou postupovaly i výzkumné týmy ostatních zemí a vyplnily údaje na základě webových databází národních institutů odpovídajících za registraci léčiv v konkrétní zemi a zohledňovaly údaje uvedené v SPC léčivých přípravků (66, 67).

Z dat ze záznamových tabulek byly zpracovány tabulky a grafy do kapitoly Výsledky diplomové práce.

Tabulka 2 – hodnotí celkovou registrovanost PIMs a samostatných léčivých látek ze skupin PIMs ve všech zúčastněných zemích. Byly sečteny veškeré registrované PIMs i samostatné účinné látky PIMs. Výsledná suma pak byla dělena celkovým počtem hodnocených PIMs (487) a účinných látek PIMs (331) a byla vypočtena procentuální registrovanost PIMs i účinných látek PIMs. Podle dat v tabulce 1 byl vytvořen graf 1.

Tabulka 3 – hodnotí rozložení registrovaných PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs do jednotlivých ATC skupin. Podle ATC kódu byly PIMs a účinné látky PIMs rozděleny do příslušných ATC skupin. Pro vyšší výpovědní hodnotu byly vybrány pouze ATC skupiny, do nichž se řadilo nejméně 5 PIMs. Jednalo se o skupiny A – Trávicí ústrojí a metabolismus, B – Krev a krevetvorné orgány, C – kardiovaskulární systém, G – Urogenitální systém a pohlavní hormony, M – muskuloskeletární systém, N – Nervová soustava, R – Dýchací ústrojí. Z hodnocení byly vyřazeny ATC skupiny D (1 PIMs) – dermatologika, H (2 PIMs) – systémové hormonální přípravky kromě

pohlavních hormonů a inzulínu, J (3 PIMs) – protiinfekční léčiva pro systémové použití, L (0 PIMs) – antineoplastika a imunomodulující léčiva, P (0 PIMs) – antiparazitika, insekticidy, repelenty, S (0 PIMs) – smyslové orgány, V (0 PIMs) – různé. Dále bylo z hodnocení vyřazeno 15 léčiv bez uvedeného ATC kódu. Jednalo se zejména o léčiva přírodního charakteru (např. parafinový olej, ricinový olej, aloe aj.). Veškeré registrované PIMs a účinné látky byly sečteny a poté bylo vypočteno jejich procentuální zastoupení v jednotlivých ATC skupinách, přičemž denominátorem byl vždy celkový počet hodnocených PIMs a účinných látek (487 PIMs, 331 účinných látek). Podle tabulky 2 byl vytvořen graf 2.

Tabulka 4 – hodnotí, kolik PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs je registrovaných v jedné až šesti zemích. V této tabulce je přímo uvedeno, kolik PIMs a účinných látek PIMs není registrováno v žádné zemi účastníci se výzkumu, kolik je registrováno pouze v jedné zemi, a kolik je registrováno ve všech šesti hodnocených zemích. Dále tabulka shrnuje, kolik PIMs a účinných látek je registrováno v 0 – 3 zemích (tedy v méně nebo rovno polovině hodnocených zemí) a kolik PIMs a účinných látek je registrováno ve 4 – 6 zemích (ve většině hodnocených zemí).

Tabulka 5 – výčet samostatných účinných látek ze skupiny PIMs, které nejsou registrovány v žádné zemi účastníci se hodnocení.

Tabulka 6 – výčet samostatných účinných látek ze skupiny PIMs, které jsou registrovány v pouze jedné zemi účastníci se hodnocení. V této tabulce je vždy uvedena země, ve které je daná účinná látka registrována.

Tabulka 7 – výčet účinných látek ze skupiny PIMs, které jsou registrovány ve všech šesti zemích účastnících se hodnocení.

Tabulka 8 – znázorňuje lékové formy, které jsou v zemích účastnících se hodnocení dostupné. V této tabulce jsou hodnoceny pouze systémově účinné lékové formy: pevná

léková forma pro perorální podání, tekutá léková forma pro perorální podání, injekce/infuze, léková forma pro rektální podání, náplast pro perkutánní podání léčiva se systémovým účinkem a prášek pro přípravu suspenze nebo roztoku. Pro každou účastnici se zemi byly spočítány veškeré PIMs dostupné ve výše zmíněných lékových formách a celkové sumy byly zaznamenány do souhrnné tabulky. Dále byla vypočítána procenta, přičemž denominátorem byl vždy celkový počet registrovaných účinných látek pro každou zemi. Procenta tedy uvádějí, kolik procent registrovaných účinných látek z celkového počtu účinných látek PIMs je v dané zemi dostupných v konkrétní lékové formě.

Tabulka 9 – znázorňuje, v kolika lékových formách jsou hodnocené účinné látky PIMs v jednotlivých zemích dostupné.

Tabulka 10 – hodnotí, v jakých dávkách jsou PIMs v hodnocených zemích dostupné. Do tabulky byla uvedena všechna PIMs, jejichž potenciální nevhodnost je podmíněna konkrétním dávkovacím schématem (např. alprazolam v dávce >2mg za den). Pokud bylo pro jednu účinnou látku PIMs k dispozici více potenciálně nevhodných dávkovacích schémat nebo jiných kritérií, jsou v horním indexu u každé takové látky uvedena konkrétní explicitní kritéria, ve kterých je dané PIM obsaženo. Pro všechna PIMs je v tabulce uvedeno, ve kterých zemích jsou registrována. Dále byly vytvořeny dva sloupce se silami jednotlivých dávek v lékových formách (mg, mg/ml, mg/g aj.), které jsou v dané zemi registrované.

V prvním sloupci jsou vždy uvedeny síly tablet/čípků/injekcí aj. u daných lékových forem, které jsou dostupné v síle vhodné pro seniory (nižší, než je dávkovací limit uvedený pro PIMs). Ve druhém sloupci jsou uvedeny dostupné síly různých lékových forem (tablet/čípků/injekcí aj.), které překračují povolené dávkování PIMs.

Tabulka 11 – hodnotí, kolik PIMs a účinných látek bylo dostupných pouze na lékařský předpis, pouze bez lékařského předpisu nebo jak na lékařský předpis, tak bez lékařského předpisu. Pro každou kategorii byly spočteny celkové počty všech registrovaných PIMs

a účinných látek v konkrétní zemi a denominátorem byl vždy celkový počet registrovaných PIMs a účinných látek v dané zemi.

Do hodnocení v rámci této tabulky nebylo zahrnuto Turecko, protože výzkumníci nevyplnili tuto část záznamové tabulky v požadované kvalitě.

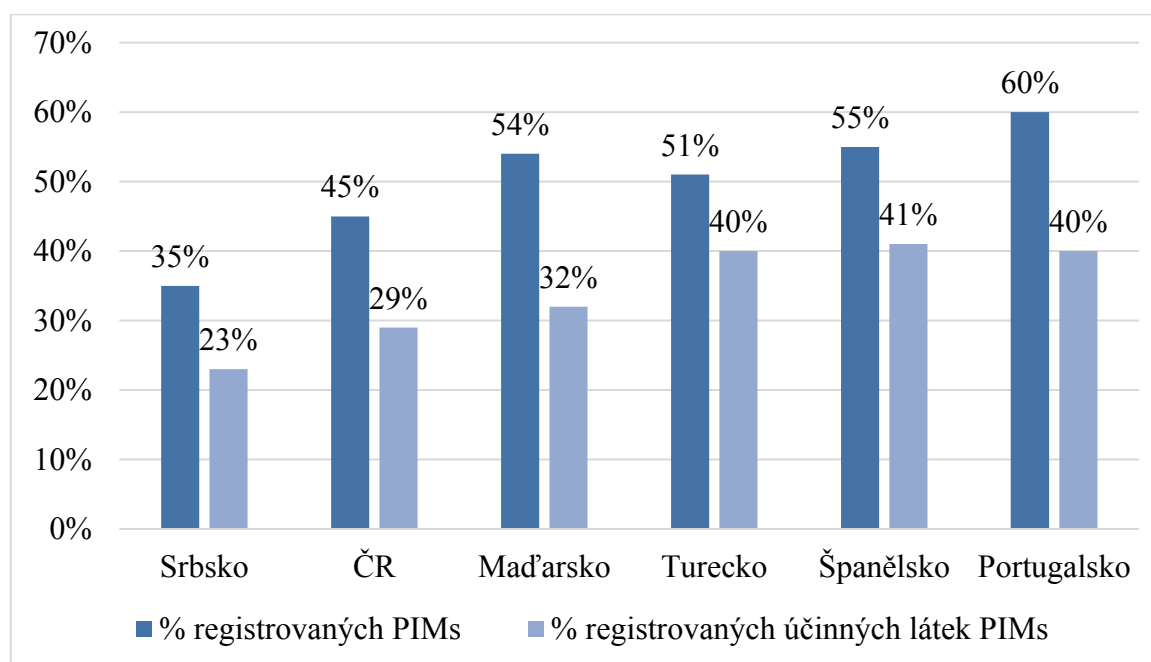
Tabulka 12 – tato tabulka znázorňuje, které hodnocené účinné látky jsou dostupné na lékařský předpis pouze s preskripčním omezením. Do této tabulky byly uvedeny veškeré účinné látky, jejichž předepsání nebo dostupnost je v dané zemi touto metodou regulována. U každé účinné látky, která je uvedena v tabulce, jsou uvedeny země, v nichž je předepsání účinné látky ze seznamu PIMs vázáno preskripčními limity a tyto limity jsou v tabulce konkrétně uvedeny.

4.2 VÝSLEDKY

4.2.1 Rozdíly v registrovanosti PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs ve sledovaných zemích projektu EU COST Action IS1402

Tabulka 1 a graf 1 níže znázorňují, že nejvíce PIMs z celkového hodnoceného seznamu (60 %) bylo registrováno v Portugalsku. Naopak nejméně PIMs bylo registrováno v Srbsku (35 %). Při hodnocení pouze registrovaných účinných látek ze seznamu PIMs bylo nejvíce účinných látek registrováno ve Španělsku (41 %) a nejméně opět v Srbsku (23 %).

Graf 1. Registrovanost PIMs a účinných látek ze skupiny PIMs na farmaceutických trzích zemí projektu EU COST Actionech účastnících se výzkumu

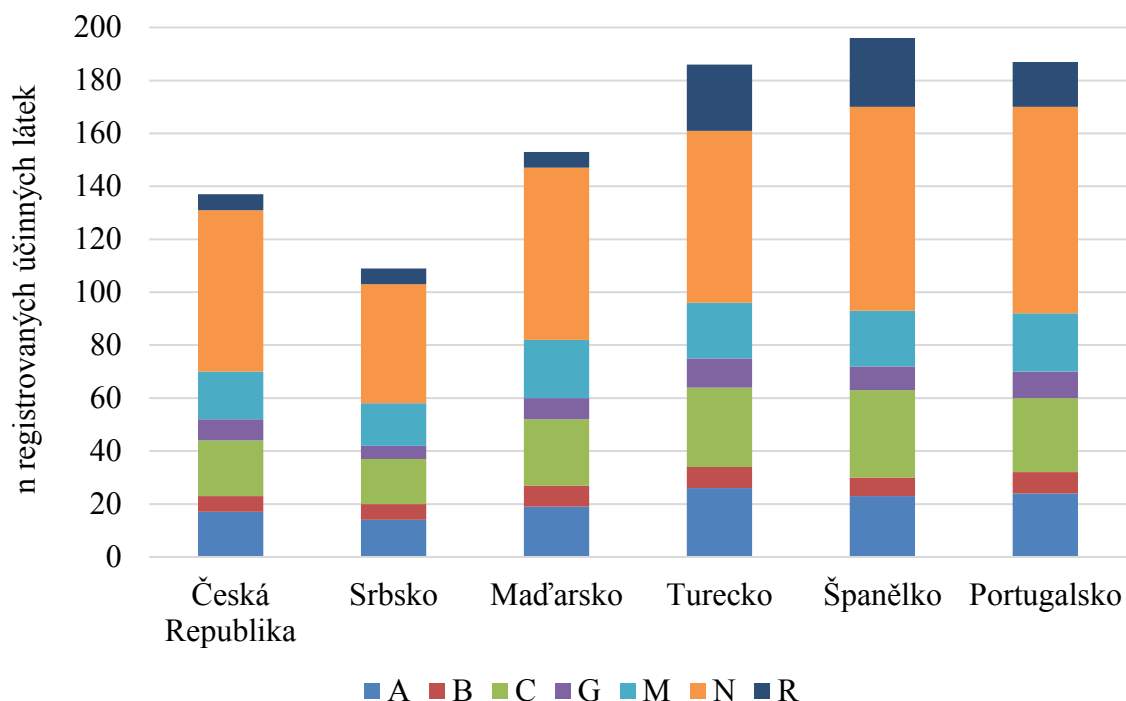


Tabulka 2. Tabulka ke grafu 1- registrovanost PIMs a účinných látek v zemích účastnících se projektu EU COST Action IS1402

	Srbsko	ČR	Maďarsko	Turecko	Španělsko	Portugalsko
Celkový počet registrovaných PIMs [n, %]	171 (35 %)	217 (45 %)	262 (54 %)	245 (51 %)	266 (55 %)	291 (60 %)
Celkový počet registrovaných účinných látek [n, %]	112 (23 %)	141 (29 %)	157 (32 %)	191 (39 %)	200 (41 %)	192 (40 %)

Z **tabulky 3.** a **grafu 2.** vyplývá, že nejvyšší zastoupení mezi účinnými látkami zastoupenými ve skupině PIMs mají ve všech hodnocených zemích léčivé látky z ATC skupiny N – látky působící na nervový systém. Nejvíce účinných látek z ATC skupiny N je registrováno v Portugalsku (24 %) a nejméně v Srbsku (14 %). Druhou široce zastoupenou ATC skupinou je skupina C – kardiovaskulární systém. Z této skupiny bylo registrováno nejvíce účinných látek ve Španělsku (10 %) a nejméně v Srbsku (5 %) a poté skupina M – muskuloskeletární systém, kde se počet registrovaných účinných látek pohyboval mezi 5 % v Srbsku a 7 % v Portugalsku. Vysoké zastoupení měla i ATC skupina R – respirační systém v jižních zemích Evropy – ve Španělsku (8 %), v Portugalsku (5 %) a v Turecku (8 %). Česká republika, Srbsko a Maďarsko měly shodně registrovány v této skupině pouze 2 % účinných látek ze skupiny PIMs.

Graf 2. Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin (projekt EU COST Action IS1402)



Tabulka 3. Zdrojová tabulka pro graf 2- Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin (projekt EU COST Action IS1402)

	ČR	Srbsko	Maďarsko	Turecko	Španělsko	Portugalsko
A [n %]	17 (5 %)	14 (4 %)	19 (6 %)	26 (8 %)	23 (7 %)	24 (7 %)
B [n %]	6 (2 %)	6 (2 %)	8 (2 %)	8 (2 %)	7 (2 %)	8 (2 %)
C [n %]	21 (6 %)	17 (5 %)	25 (8 %)	30 (9 %)	33 (10 %)	28 (9 %)
G [n %]	8 (2 %)	5 (2 %)	8 (2 %)	11 (3 %)	9 (3 %)	10 (3 %)
M [n %]	18 (6 %)	16 (5 %)	22 (7 %)	21 (6 %)	21 (6 %)	22 (7 %)
N [n %]	61 (19 %)	45 (14 %)	65 (20 %)	65 (20 %)	77 (24 %)	78 (24 %)
R [n %]	6 (2 %)	6 (2 %)	6 (2 %)	25 (8 %)	26 (8 %)	17 (5 %)

16 % hodnocených PIMs a 19 % hodnocených účinných látek ze skupiny PIMs nebylo registrováno v žádné zemi účastníci se naší studie. Z tabulky 3 současně vyplývá, že 13 % PIMs a 55 % účinných látek bylo registrováno v pouze jedné zemi. Celkem 41 % PIMs a 43 % účinných látek bylo registrováno ve většině (4–6 zemích) účastnících se hodnocení, z čehož 17 % PIMs a 23 % účinných látek bylo registrováno ve všech 6 zemích. Z hodnocení také vyplynulo, že 59 % PIMs a 57 % účinných látek ze skupiny PIMs bylo registrováno v méně než jedné polovině zemí účastnících se této studie.

Tabulka 4 – Absolutní počet a procento registrovaných PIMs a účinných látek dle počtu zemí, ve kterých jsou registrována.

	Celkem PIMs [n %]	Celkem účinných látek [n %]
0 zemí	79 (16 %)	59 (19 %)
1 země	65 (13 %)	56 (17 %)
6 zemí	81 (17 %)	73 (23 %)
0–3 země	285 (59 %)	186 (57 %)
4–6 zemí	200 (41 %)	138 (43 %)

Tabulka 5 - Léčivé látky, které nejsou registrovány v žádné zemi účastníci se hodnocení

Hlavní terapeutická skupina	Účinná látka PIM
Antiarytmika třídy I a III	ibutilid
	dofetilid
Antiemetika	metopimazin
Antiepileptika barbituráty	mefobarbital
Antidiarrhoika	difenoxylát – atropin
Antihypertenziva	guanabenz
	guanadrel
Antimykotika pro užití v dermatologii	chlorfenezin karbamát
Antiparkinsonika anticholinergního typu	tropatepin
Antiparkinsonika dopaminergního typu	pergolid

Antipsychotika	acepromazin
	chlorazepát – acepromazin
	iloperidon
	molindon
	prochlorperazin
	promazin
	protipendyl
	tiotixen
Antispasmodika a anticholinergika	triflupromazin
	alizaprid
	guanetidin
	hyosciamin
	karbutamid
	propantelin
Anxiolytika	tiemonium
	butabarbital
	fludiazepam
	flunitrazepam
	chloralhydrát
	nordazepam
	oxazolam
	pentobarbital
	propiomazin
sekobarbital	
Hormony štítné žlázy	sušená štítná žláza
Myorelaxancia	chlormemazon
	karisoprodol
	metaxolon
	orfenadrin
	pridinol
Opioidní analgetika	dextropropoxyfen
	pentazocin
	propoxyfen
Periferně působící antiadrenergní látky	guanetidin
Periferní vasodilatancia	buflomedil
	cyklandelát
	isoxsuprin
	moxisylyt
	raubesin – dihydroergokristin
Psychoanaleptika	chlordiazepoxid – amitriptylin
Tlumící antihistaminika	azatidin
	cyklizin

dexchlorfeniramin – dexametazon
Difenylpyralin
Fenidamin
Homochlorcyklizin
Chlorfenoxamin
oxomemazin
pimetixen

Tabulka 6 – Účinné látky, které jsou registrovány v pouze jedné zemi účastníci se hodnocení

Hlavní terapeutická skupina	Účinná látka PIM	Země
Androgeny	metylttestosteron	Turecko
Antiarytmia třídy I a III	prokainamid	Španělsko
Antidepresiva	amoxapin	Turecko
	desipramin	Turecko
	doxepin	Španělsko
	melitracen	Španělsko
	tranylcypromin	Španělsko
Antihistaminika pro systémovou aplikaci	alimemazin	Španělsko
	karbinoxamin	Turecko
	chlorcyklizin	Španělsko
	mehydrolin	Turecko
	trimetobenzamid	Turecko
Antihypertenziva a diuretika v kombinaci	metyldopa – hydrochlortiazid	Turecko
Antiparkinsonika dopaminergního typu	dihydroergokryptin	Portugalsko
Antiparkinsonika anticholinergního typu	bornaprin	Turecko
Antipsychotika, neuroleptika	cyamemazin	Portugalsko
	mesoridazin	Turecko
	perfenazin	Španělsko
	propenciazin	Španělsko
	tiordazin	Turecko
	trifluoperazin	Turecko
Antipsychotika v kombinaci	perfenazin – amitryptilin	Španělsko
Antitusika opiového typu	etylmorfin	Španělsko
Anxiolytika	halazepam	Španělsko
	loflazepát	Portugalsko
Beta blokátory	oxprenolol	Španělsko

	pindolol	Turecko
Centrálně působící myorelaxancia	chloroxazon	Maďarsko
	fenprobamát	Turecko
	tetrazepam	Španělsko
	etakrynová kyselina	Maďarsko
Diuretika s vysokým účinkem	amobarbital	Turecko
	estazolam	Portugalsko
	eszopiklon	Turecko
	kvazepam	Španělsko
Látky působící na hladké svalstvo aretriol	hydralazin	Španělsko
Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva	fenylbutazon	Španělsko
Parasympatomimetika působící na CNS	betanechol	Turecko
Přípravky pro funkci střevní potíže	dicyklomin	Španělsko
Srdeční glykosidy	acetyldigoxin	Turecko

Tabulka 7 – Léčivé látky PIMs, které jsou registrovány ve všech hodnocených zemích

Terapeutická skupina	Účinná látka PIM
Antacida	ranitidin
	famotidin
Antiarytmika třídy I a III	amiodaron
	propafenon
Antidiabetika kromě inzulinu	akarbóza
	glimepirid
	gliburid
	pioglitazon
	sitagliptin
Antidepresiva	bupropion
	klomipramin
	fluoxetin
	maprotilin
	paroxetin
	venlafaxin
Antidiarrhoika	racecadotril
	diazepam
Antiepileptika	karbamazepin
	klonazepam
	fenobarbital
	topiramát

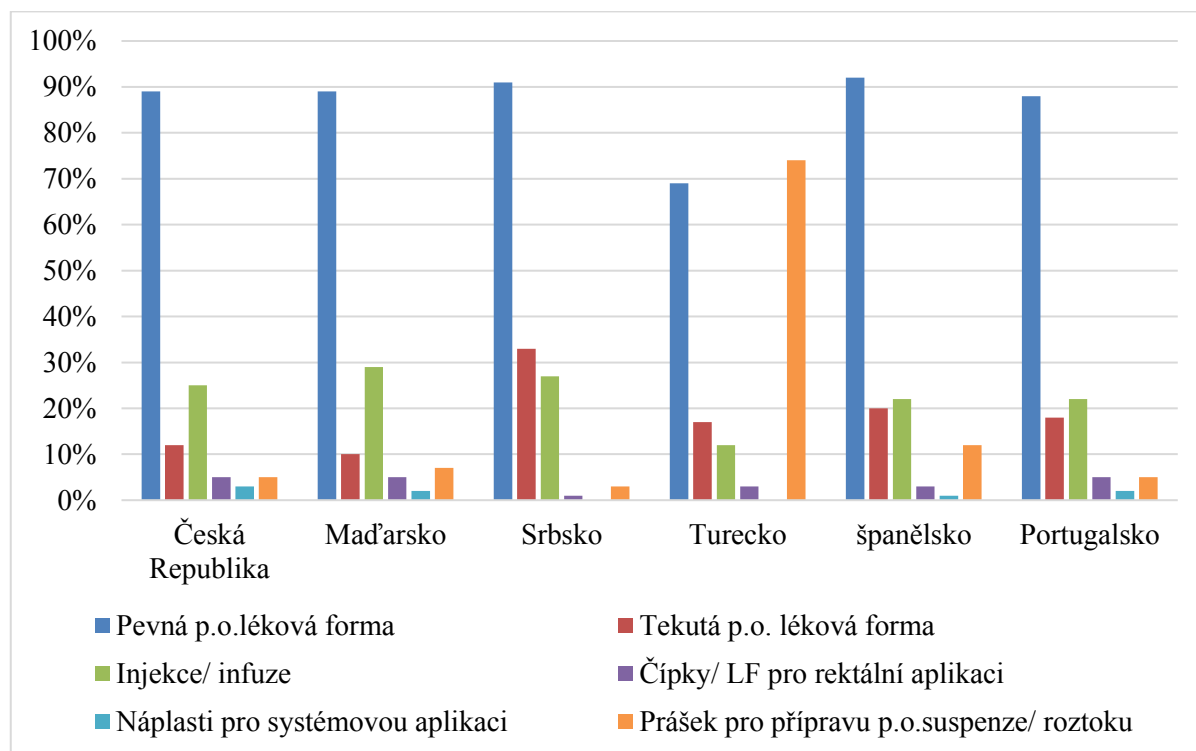
Antihistaminika pro systémovou aplikaci	dimetinden
Antikoagulancia, antitrombotika	apixaban
	dabigatran
	rivaroxaban
Antiparkinsonika dopaminergního typu	amantadin
	pramipexol
	ropinirol
Antipsychotika, neuroleptika	aripiprazol
	flufenazin
	haloperidol
	chlorpromazin
	klozapin
	kvetiapin
	paliperidon
	risperidon
Anxiolytika	ziprasidon
	zুকlopentixol
Antivertigóza	alprazolam
Beta blokátory	cinarizin
Centrálně působící antiadrenergické látky	propranolol
Centrálně působící myorelaxancia	moxonidin
Hormony předního laloku hypofýzy	tizanidin
Hypnotika, sedativa	růstový hormon
Jiná analgetika a antipyretika	midazolam
Jiná kardiaka	kyselina acetylsalicylová
	ivabradin
Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	trimetazidin
	teofylin
	solifenacin
Jiná urologika včetně spazmolytik	tolterodin
	tropium
	bisakodyl
Laxancia	pikosulfát
	terazosin
Léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty	ranelát strontnatý
Léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí	testosteron
mužské pohlavní hormony	aceklofenak
	celecoxib
	dexketoprofen
	ibuprofen
	lornoxikam

	naproxen
Opioidní analgetika	morfin
	petidin
	tramadol
	doxazosin
Periferně působící antiadrenergní látky	urapidil
	pentoxyfilin
Periferní vasodilatancia	mebeverin
Přípravky pro funkční střevní potíže	metoklopramid
Prokinetika	diltiazem
Selektivní blokátory kalciového kanálu	verapamil
	gingko - biloba
Psychostimulancia, látky používané k léčbě ADHD, nootropika	piracetam
	levotyroxin

4.2.2 Procentuální zastoupení registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs dle lékových forem

Nejvíce účinných látek ze skupiny PIMs ve všech zemích (s výjimkou Turecka-69 %) bylo dostupných především v pevných lékových formách pro perorální podání (88 % Portugalsko – 92 % Španělsko). Často zastoupenou lékovou formou byly rovněž tekuté přípravky pro perorální podání (10 % Maďarsko – 33 % Srbsko) a injekční a infuzní přípravky (12 % Turecko - 29 % Maďarsko). Rektální čípky, náplasti pro systémové podání léčiva a prášky pro přípravu p.o. suspenze nebo roztoku byly naopak zastoupeny minimálně. Nejméně rozšířenou lékovou formu představovaly náplasti pro systémové podání léčiva, které nebyly v Turecku a Srbsku dostupné u žádné hodnocené účinné látky. V ostatních zemích byly dostupné od 1 % do 3 %. Prášky pro přípravu p.o. suspenze nebo roztoku byly vysoce zastoupeny pouze v Turecku (74 %), jinak se jejich dostupnost pohybovala mezi 3 % v Srbsku a 7 % v Maďarsku.

Graf 3 – Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích

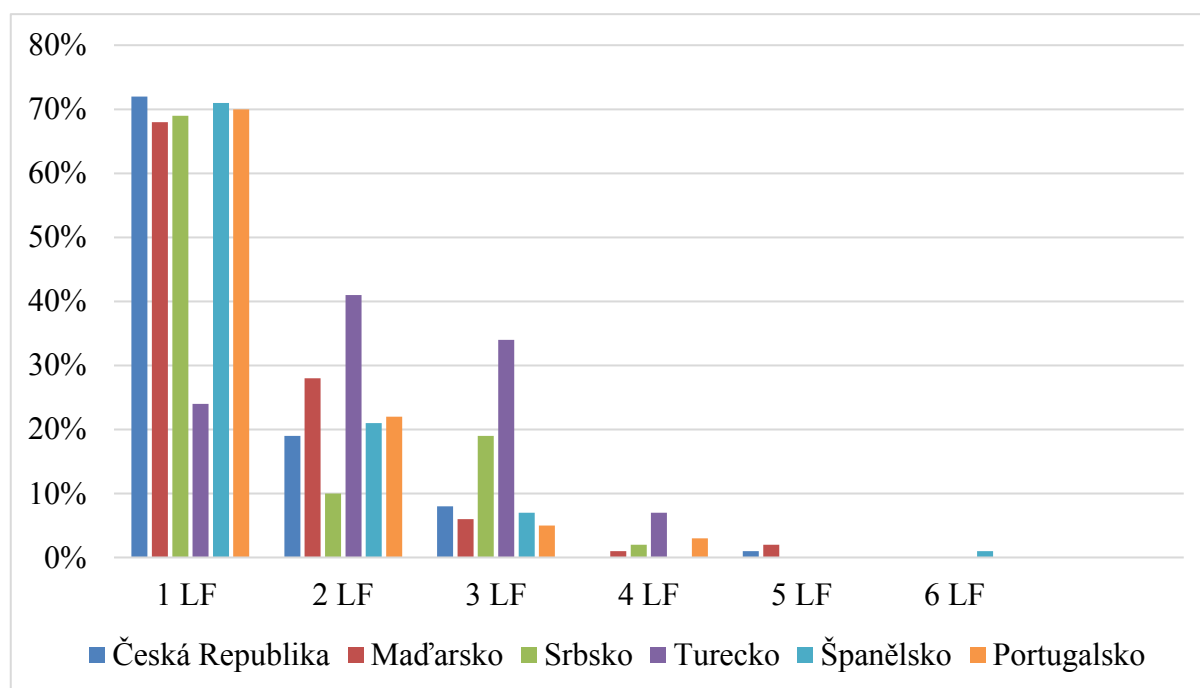


Tabulka 8 – Zdrojová tabulka pro graf 3 - Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích

	Pevná p.o. léková forma	Tekutá p.o. léková forma	Injekce/ infuze	Čípky/ LF pro rektální aplikaci	Náplasti pro systémovou aplikaci	Prášek pro přípravu p.o. suspenze/ roztoku
Česká republika	127 (89 %)	17 (12 %)	36 (25 %)	7 (5 %)	4 (3 %)	6 (5 %)
Maďarsko	148 (89 %)	16 (10 %)	45 (29 %)	8 (5 %)	3 (2 %)	11 (7 %)
Srbsko	102 (91 %)	37 (33 %)	30 (27 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)
Turecko	131 (69 %)	33 (17 %)	22 (12 %)	6 (3 %)	0 (0 %)	142 (74 %)
Španělsko	184 (92 %)	41 (20 %)	44 (22 %)	6 (3 %)	3 (1 %)	12 (6 %)
Portugalsko	168 (88 %)	34 (18 %)	43 (22 %)	9 (5 %)	4 (2 %)	9 (5 %)

Z grafu 4 vyplývá, že většina účinných látek (68 % v Maďarsku – 72 % v České republice) je ve všech hodnocených zemích (s výjimkou Turecka 24 %) dostupná pouze v jedné lékové formě. V Turecku je nejvíce účinných látek dostupných ve dvou lékových formách. Ve všech 6 lékových formách byla dostupná pouze jedna účinná látka, Bromazepam ve Španělsku.

Graf 4 – rozložení registrovaných účinných látek mezi poptávané lékové formy



Tabulka 9 – Zdrojová tabulka pro graf 4 - rozložení registrovaných účinných látek mezi poptávané lékové formy

	1 LF	2 LF	3 LF	4 LF	5 LF	6 LF
Česká republika	101 (72 %)	27 (19 %)	11 (8 %)	0 (0 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
Maďarsko	106 (68 %)	39 (28 %)	9 (6 %)	1 (1 %)	2 (2 %)	0 (0 %)
Srbsko	78 (69 %)	11 (10 %)	21 (19 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Turecko	45 (24 %)	78 (41 %)	34 (18 %)	7 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Španělsko	143 (71 %)	42 (21 %)	13 (7 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	1 (0 %)
Portugalsko	134 (70 %)	44 (22 %)	9 (5 %)	5 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

4.2.3 Dávkovací schémata

Tabulka 10 – Tabulka hodnotící vhodná a nevhodná dávkovací schémata PIMs, která jsou registrovaná v zemích účastnících se hodnocení

PIM – doporučené geriatrické dávky	Země, ve kterých je uvedena síla PIMs registrovaná	Registrované síly léčivých přípravků vhodné (dle jedn.dávky) pro starší pacienty	Registrované síly léčivých přípravků nevhodné (dle jedn. dávky) pro starší pacienty
kyselina acetylsalicylová (jednotlivá dávka < 325 mg)	ČR Maďarsko Srbsko Turecko Španělsko Portugalsko	75, 100 mg 324 mg, 100 mg/ ml 75, 100, 300 mg 100 mg 75, 100, 125, 200, 250, 300 mg 75, 100, 150, 162.5, 300 mg	400, 500, 1000 mg 500 mg 500 mg 400, 500 mg 500, 900 mg 400 mg
alprazolam (jednotlivá dávka < 2 mg) Beersova krit 2003, Korejská krit 2010	ČR Maďarsko Portugalsko	2 mg 0.25, 0.5, 1, 2 mg 0.25, 0.5, 1 mg	0 0 0
alprazolam (dávka < 2mg za den) Larochova krit., Česká krit., Japonská krit.	ČR Maďarsko Portugalsko	2 mg 0.25, 0.5, 1, 2 mg 0.25, 0.5, 1 mg	0 0 0
bromazepam (dávka < 1,5 mg za den)	ČR Srbsko Španělsko Portugalsko	1.5 mg 1.5 mg 1.5 mg 1.5 mg	3 mg 3 mg, 6 mg 3 mg, 6 mg 0
brotizolam (dávka < 0,125 mg za den)	Maďarsko Španělsko Portugalsko	0 0 0	0.25 mg 0.25 mg 0.25 mg

klometiazol (denní dávka 5-15 mg k léčbě behavior-psychiatrických příznaků demence)	ČR		0	300	mg
	Maďarsko		0	300	mg
	Španělsko		0	192 mg	
klotiazepam (denní dáva < 5 mg)	Španělsko		5 mg	10 mg	
klozapin (denní dávka 10-50 mg k léčbě BPSD - paranoi a halucinací)	Maďarsko	Turecko	25, 50 mg	100 mg	
	Španělsko		25 mg	100 mg	
			25 mg	100, 200 mg	
digoxin (denní dávka < 0,125 mg nebo při koncentraci v séru >1,2 ng.ml⁻¹ Laroche krit. , Česká krit.	ČR		0.125 mg	0.250 mg	
	Maďarsko		0	0.250 mg , 0.250 mg/ ml	
	Srbsko		0.125 mg/ ml	0.250 mg	
	Portugalsko		0.125 mg	0.250 mg	
digoxin (jednotlivá dávka < 0,125mg) s výjimkou léčby atriální arytmie) Beersova krit. 2003, Korejská krit. 2010	Maďarsko		0	0.250 mg, 0.250 mg/ ml	
	Portugalsko		0.125 mg	0.250 mg	
digoxin (denní nádvka < 0,125 mg) Beersova krit. 2012, Taiwanská krit, Maiova krit., Japonská krit.	ČR		0.125 mg	0.250 mg	
	Maďarsko		0	0.250 mg , 0.250 mg/ ml	
	Srbsko		0.125 mg/ ml	0.250 mg	
	Španělsko		0	0.250 mg, 0.250 mg/ ml	
	Portugalsko		0.125 mg	0.125 mg	
domperidon (denní dávka < 30 mg)	Maďarsko		10 mg	0	
	Turecko		10 mg, 1 mg/ ml	30 mg	
	Španělsko		10 mg, 1 mg/ ml	30 mg	
	Portugalsko		10 mg, 1 mg/ ml	0	

doxepin (denní dávka < 6mg)	Španělsko		0	25 mg
fumarát železnatý (denní dávka < 600 mg)	Maďarsko Turecko	Srbsko	73 mg 350 mg 100 mg	0 0 0
glukonát železnatý (denní dávka < 1800 mg)	Turecko Portugalsko		40 mg 695 mg, 30 mg/ ml	0 0
sulfát železnatý (denní dávka < 375 mg)	ČR		80 mg	0
haloperidol (jednotlivá dávka < 2 mg a zároveň denní dávka >5 mg) EU (7) krit.	ČR Maďarsko Srbsko Turecko Španělsko Portugalsko		1.5, 5 mg 1.5 mg, 2 mg/ ml 2 mg 2, 5 mg 2, 5 mg/ ml 1, 2 mg, 2 mg/ ml	0 5, 50 mg/ ml 10 mg, 5, 50 mg/ ml 10, 20, 50 mg 10 mg 5, 10, 40, 50 mg/ ml
haloperidol (jednotlivá dávka < 2 mg) PRISCUS list	ČR Maďarsko Srbsko Turecko Španělsko Portugalsko		1.5, 5 mg 1.5 mg, 2 mg/ ml 2 mg 2, 5 mg 2, 5 mg/ ml 1, 2 mg, 2 mg/ ml	0 5, 50 mg/ ml 10 mg, 5, 50 mg/ ml 10, 20, 50 mg 10 mg 5, 10, 40, 50 mg/ ml
haloperidol (denní dávka < 2mg, dlouhodobé užívání) Česká krit.	ČR Maďarsko Srbsko Portugalsko		1.5mg 1.5 mg, 2 mg/ ml 2 mg 1, 2 mg, 2 mg/ ml	5 mg 5, 50 mg/ ml 10 mg, 5, 50 mg/ ml 5, 10, 40, 50 mg/ ml

loprazolam (denní dávka < 0,5 mg)	Španělsko	0	1 mg
	Portugalsko	0	1 mg
lorazepam (denní dávka < 1mg/d) ^{EU (7) krit}	Španělsko	1 mg	2 mg
	Portugalsko	1 mg	2,5, 5 mg
lorazepam (jednotlivá dávka < 2mg) ^{PRISCUS list}	Maďarsko	1 mg	2.5 mg
	Srbsko	1 mg	2.5 mg
	Turecko	1 mg	2.5 mg
	Španělsko	1, 2 mg	0
	Portugalsko	1 mg	2.5, 5 mg
lorazepam (denní dávka < 3 mg) ^{Beersova krit. 2003, Korejská krit. 2010, Larochova krit., Rancourtova krit., Japonská krit.}	Maďarsko	1, 2,5 mg	0
	Srbsko	1, 2,5 mg	0
	Turecko	1, 2,5 mg	0
	Španělsko	1, 2 mg	0
	Portugalsko	1, 2,5 mg	5 mg
lormetazepam (denní dávka < 0,5 m)	Španělsko	0	1, 2 mg, 2.5 mg/ ml
naproxen (dávkování < 2 x 250 mg denně po dobu delší než 1 týden)	ČR	0	250, 275, 550 mg
	Maďarsko	200, 220, 250 mg	275, 500, 550, 660 mg
	Srbsko	0	275, 375, 550 mg
	Španělsko	250 mg	500 mg
	Portugalsko	250 mg	500 mg
olanzapin (jednotlivá dávka < 10 mg)	ČR	2.5, 5, 7.5, 10 mg	15, 20 mg
	Maďarsko	2.5, 5, 7.5, 10 mg	15, 20, 210, 300, 405 mg
	Srbsko	5, 7.5, 10 mg	15, 20 mg

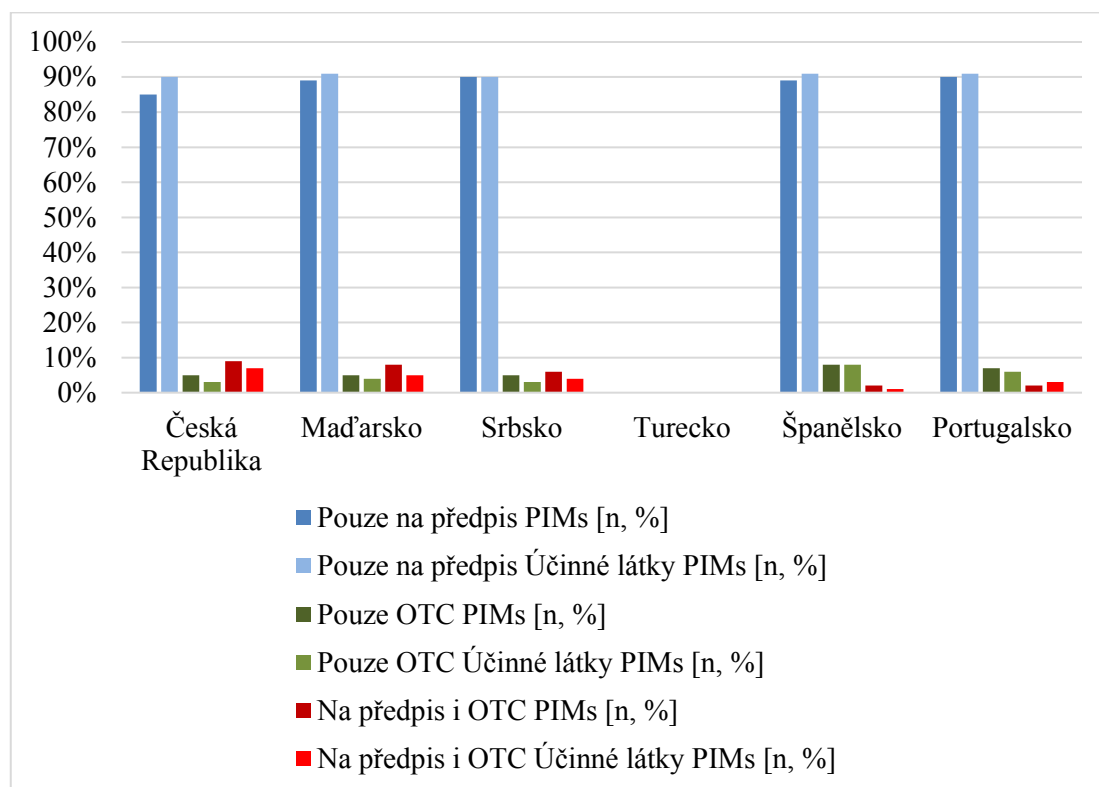
	Španělsko	2.5, 5, 7.5, 10 mg	15, 20 mg
	Portugalsko	2.5, 5, 7.5, 10 mg	15, 20 mg
oxazepam (denní dávka < 30 mg) Norgep krit., Norgep NH krit., Česká krit.	ČR	10 mg	0
	Portugalsko	15 mg	0
oxazepam (denní dávka < 60mg) Beersova krit. 2003, PRISCUS list, Korejská krit. 2010, Larochova kritéria	ČR	10 mg	0
reserpin (denní dávka < 0,1mg) Beersova krit. 2012, 2015	Turecko	0	0.25 mg
reserpin (jednotlivá dávka < 0,25mg) Beersova krit. 2003, Korejská krit. 2010	Turecko	0.25 mg	0
spironolakton (denní dávka < 25mg)	ČR	25 mg	50, 100 mg
	Maďarsko	25 mg	50, 100 mg
	Srbsko	25 mg	100 mg
	Turecko	25 mg	50 mg
	Španělsko	25 mg	100 mg
	Portugalsko	25 mg	50, 10 mg
temazepam (jednotlivá dávka < 15mg)	Maďarsko	10 mg	0
triazolam (jednotlivá dávka < 0,25mg)	Portugalsko	0.25 mg	0
zaleplon (>5 mg/d)	Maďarsko	5 mg	10 mg

zopidem (denní dávka < 5 mg) PRISCUS list, Larochova krit, EU (7) krit.	ČR		0	10 mg
	Maďarsko		5 mg	10 mg, 10 mg/ ml
	Srbsko		5 mg	10 mg
	Portugalsko		0	10 mg
zopidem (jednotlivá dávka 5mg) Česká krit.	ČR		0	10 mg
	Maďarsko		5 mg	10 mg, 10 mg/ ml
	Srbsko	Španělsko	5 mg	10 mg
	Portugalsko		5 mg	10 mg
			0	10 mg
zopiklon (denní dávka >3,75 mg) PRISCUS list, Larochova krit, EU (7) krit.	ČR		0	7.5 mg
	Maďarsko	Srbsko	3.75 mg	7.5 mg
			0	7.5 mg
zopiklon (jednotlivá dávka > 3,75 mg; denní dávka >7,5 mg) Česká krit.	ČR	Maďarsko	0	7.5 mg
			3.75 mg	7.5 mg
zopiklon (denní dávka > 5 mg) NORGEF – NH krit.	ČR		0	7.5 mg
	Maďarsko		3.75 mg	7.5 mg
	Srbsko		0	7.5 mg
	Turecko		0	7.5 mg
	Španělsko		0	7.5 mg
zopiklon (denní dávka >7,5 mg) NORGEF krit.	ČR		7.5 mg	0
	Maďarsko		3.75, 7.5 mg	0

4.2.4 Dostupnost registrovaných PIMs na lékařský předpis a ve volném prodeji jako OTC

Minimálně 90 % hodnocených účinných látek bylo ve všech sledovaných zemích (kromě Turecka) vázáno v lékové preskripci pouze na lékařský předpis (ČR, Maďarsko – 90 %, Srbsko, Španělsko, Portugalsko – 91 %). Méně PIMs i účinných látek PIMs bylo dostupných pouze bez lékařského předpisu (rozpětí 3 % účinných látek PIMs v Srbsku a ČR – 8 % ve Španělsku) nebo jak na lékařský předpis, tak jako OTC (1 % ve Španělsku – 7 % v ČR).

Graf 5 – Dostupnost registrovaných PIMs na předpis, ve volném prodeji nebo obojím způsobem



Tabulka 11 – Zdrojová tabulka pro graf 5 - Dostupnost registrovaných PIMs na předpis, ve volném prodeji nebo obojím způsobem

	Pouze na předpis		Pouze OTC		Na předpis i OTC	
	PIMs [n, %]	Účinné látky [n, %]	PIMs [n, %]	Účinné látky [n, %]	PIMs [n, %]	Účinné látky [n, %]
Česká republika	185 (85 %)	131 (90 %)	12 (5 %)	4 (3 %)	20 (9 %)	10 (7 %)
Maďarsko	226 (87 %)	143 (91 %)	14 (5 %)	6 (4 %)	22 (8 %)	8 (5 %)
Srbsko	154 (90 %)	101 (90 %)	9 (5 %)	3 (3 %)	11 (6 %)	5 (4 %)
Turecko	Nehodnoceno					
Španělsko	239 (89 %)	182 (91 %)	22 (8 %)	16 (8 %)	4 (2 %)	2 (1 %)
Portugalsko	263 (90 %)	175 (91 %)	20 (7 %)	12 (6 %)	8 (3 %)	5 (3 %)

4.2.5 Preskripční omezení při dostupnosti registrovaných účinných látek PIMs pouze na lékařský předpis

Z tabulky níže vyplývá, že v téměř všech sledovaných zemích je využívána regulace formou preskripčních omezení vázaných na vybrané lékařské specializace u řady účinných látek ze skupiny PIMs. Vyjimkou je Španělsko, kde preskripční limity nejsou využívány a všichni lékaři mohou předepisovat všechny léčivé přípravky.

Tabulka 12 – Účinná léčiva ze skupiny PIMs, jejichž předepsání je vázano na specializaci předepisujícího lékaře, nebo na jiné preskripční omezení

Název účinné látky PIM	Země, ve kterých je úč. l. PIM registrována a kde je zaznamenáno omezení předepisování.	Typ omezení/ specializace lékaře oprávněného předepisovat úč. l. PIM	Země, ve kterých je úč. l. PIM registrována, ale nepodléhá regulaci
acenokumarol	Maďarsko	kardiolog	Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Turecko	omezeno ministerstvem zdravotnictví	
alprazolam	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
amantadin	Česká republika	neurolog, psychiatr, geriatr, infektolog	Španělsko Portugalsko
	Maďarsko	neurolog	
	Srbsko	neurolog	
	Turecko	neurolog	
amiodaron	Portugalsko	kardiolog	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko
amitriptilin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	Psychiatr	
apixaban	Česká republika	neurolog, internista, kardiolog, hematolog, ortoped	Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	kardiolog, ortoped	

aripiprazol	Česká republika	Psychiatr	Srbsko Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	Psychiatr	
	Turecko	neurolog, psychiatr	
betanechol	Turecko	omezeno ministerstvem zdravotnictví	0
biperiden	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Turecko, Portugalsko
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
bornaprin	Turecko	neurolog	0
bromazepam	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
bromokriptin	Maďarsko	endokrinnolog	Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	neurolog, endokrinolog	
buklizin	Portugalsko	omezeno zákonem	Turecko
buprenorfin	Turecko	psychiatr, psychiatr pro děti a dospívající	Česká republika, Maďarsko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
bupropion	Česká republika	psycholog, sexuolog, neurolog	Španělsko Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
	Srbsko	psychiatr	
	Turecko	psychiatr	
dabigatran	Maďarsko	kardiolog, ortoped	Česká republika, Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Turecko	ortoped	
dantrolen	Maďarsko	internista	Česká republika, Turecko
desipramin	Turecko	omezeno ministerstvem zdravotnictví	0
diazepam	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
digitoxin	Turecko	omezeno ministerstvem zdravotnictví	Maďarsko
dipyridamol	Maďarsko	kardiolog	Turecko, Španělsko, Portugalsko
disopyramid	Maďarsko	kardiolog	Turecko, Španělsko

doxazosin	Srbsko	internista, urolog	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
doxylamin	Turecko	neurolog, psychiatr	Španělsko, Portugalsko
dronedaron	Česká republika	kardiolog, internista	Srbsko, Španělsko, Portugalsko
droperidol	Portugalsko	omezeno zákonem	Srbsko, Maďarsko, Španělsko
ebastin	Turecko	dermatolog, otorinolaryngolog	Španělsko, Portugalsko
ergotamin	Turecko	neurolog	Španělsko
escin	Turecko	ortoped	Španělsko, Portugalsko
estazolam	Portugalsko	omezeno zákonem	0
eszopilon	Turecko	neurolog, psychiatr	0
etodolak	Turecko	ortoped	0
etorkoxib	Česká republika	revmatolog, ortoped	Srbsko, Maďarsko, Španělsko, Portugalsko
famotidin	Turecko	gastroenterolog, internista	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Španělsko, Portugalsko
fenobarbital	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
fesoterodin	Česká republika	gynekolog, urolog	Maďarsko, Španělsko, Portugalsko
	Turecko	urolog	
flavoxát	Turecko	internista	Španělsko, Portugalsko
flunarizin	Turecko	neurolog	Maďarsko, Španělsko, Portugalsko
fluoxetin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	psychiatr	
	Turecko	neurolog, psychiatr	
flupentixol	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Portugalsko
	Turecko	neurolog, psychiatr	
flufenazin	Maďarsko	neurolog	Česká republika,

	Srbsko	psychiatr	Španělsko, Portugalsko
	Turecko	neurolog, psychiatr	
flurazepam	Portugalsko	omezeno zákonem	Španělsko
fumarát železnatý	Turecko	internista	Srbsko, Maďarsko
glukonát železnatý	Turecko	pediatr	Portugalsko
klinidin - chlordiazepoxid	Portugalsko	omezeno zákonem	Turecko
klobasam	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko
klomipramin	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
klonazepam	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
klozapin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Turecko, Španělsko
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
	Portugalsko	omezeno zákonem	
kodein - paracetamol	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Španělsko
kolchicin	Maďarsko	revmatolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
kvetiapin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	psychiatr	
	Turecko	neurolog, psychiatr	
růstový hormon	Česká republika	endokrinolog	Turecko, Španělsko
	Maďarsko	endokrinolog	
	Srbsko	endokrinolog	
	Portugalsko	omezeno zákonem	
guanfacin	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Maďarsko
haloperidol	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
chinidin	Maďarsko	kardiolog	Turecko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
chlorazepát	Maďarsko	omezeno zákonem	Turecko,

			Španělsko, Portugalsko
ibuprofen	Portugalsko	předepsání injekčního přípravku zákonem omezeno	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko
ivabradin	Česká republika	kardiolog, internista	Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
levomepromazin	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
levotyroxin	Maďarsko	endokrinolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
lithium	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Turecko, Španělsko, Portugalsko
lorazepam	Srbsko	neurolog, psychiatr	Maďarsko, Turecko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
loxapin	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Maďarsko, Španělsko
maprotilin	Srbsko	psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
metadon	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko
	Srbsko	psychiatr	
	Portugalsko	omezeno zákonem	
midazolam	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
morfin	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko
moxonidin	Srbsko	internista, kardiolog	Česká republika, Maďarsko, Turecko,

			Španělsko, Portugalsko
oxazepam	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika
olanzapin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	psychiatr	
paliperidon	Česká republika	psychiatr	Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
	Turecko	psychiatr	
paroxetin	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
pentoxyfilin	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
fenytoin	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Španělsko
	Turecko	neurolog	
	Portugalsko	omezeno zákonem	
pioglitazon	Česká republika	diabetolog	Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	diabetolog	
	Turecko	internista	
pramipexol	Česká republika	neurolog	Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	neurolog	
	Srbsko	neurolog	
	Turecko	neurolog, geriatr	
prasugrel	Maďarsko	kardiolog	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Turecko	internista, kardiolog	
prazepam	Portugalsko	omezeno zákonem	Srbsko
propafenon	Maďarsko	kardiolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, portugalsko
anelát stroncia	Česká republika	internista, ortoped, revmatolog, endokrinolog, gynekolog	Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	revmatolog	
rilmenidin	Srbsko	internista, kardiolog	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Portugalsko
risperidon	Česká republika	psychiatr,	Španělsko,

		neurolog, internista, geriatr	Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
	Turecko	neurolog, psychiatr	
rivaroxaban	Maďarsko	internista	Česká republika, Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Turecko	internista, kardiolog, neurolog, otorinolaryngolog	
ropinirol	Česká republika	neurolog	Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	neurolog	
	Srbsko	neurolog	
rosiglitazon	Maďarsko	diabetolog	Turecko
rotigotin	Česká republika	neurolog	Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	neurolog	
sertindol	Česká republika	psychiatr	Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
	Turecko	neurolog, psychiatr	
selegilin	Česká republika	neurolog, psychiatr, geriatr	Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
sitagliptin	Česká republika	diabetolog, endokrinolog, internista	Srbsko, Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	diabetolog	
	Turecko	endokrinolog, internista na zvláštním pracovišti	
solifenacin	Česká republika	gynekolog, urolog	Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	gynekolog, neurolog, urolog	
sotalol	Česká republika	geriatr, internista, kardiolog	Maďarsko, , Portugalsko
	Srbsko	internista, kardiolog	
temazepam	Portugalsko	omezeno zákonem	Maďarsko
terazosin	Česká republika	internista, kardiolog, urolog	Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
testosteron	Česká republika	endokrinolog,	Turecko,

		onkolog, gynekolog, sexuolog, urolog	Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	endokrinolog	
	Srbsko	endokrinolog, urolog	
tiklopidin	Maďarsko	kardiolog	Česká republika
	Srbsko	internista, kardiolog, neurolog	
	Turecko	kardiolog	
tizanidin	Srbsko	neurolog	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
tolterodin	Česká republika	geriatr, gynekolog, urolog	Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	gynekolog, urolog, neurolog	
topiramát	Maďarsko	neurolog	Česká republika, Turecko, Španělsko, portugalsko
	Srbsko	neurolog	
trimetazidin	Srbsko	internista, kardiolog	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
venlafaxin	Česká republika	psycholog, sexuolog, neurolog	Španělsko, Portugalsko
	Maďarsko	psychiatr	
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
	Turecko	psychiatr	
urapidil	Portugalsko	omezeno zákonem	Česká republika, Srbsko, Maďarsko, Turecko, Španělsko
verapamil	Maďarsko	kardiolog	Česká republika, Srbsko, Turecko, Španělsko, Portugalsko
vidagliptin	Česká republika	diabetolog, endokrinolog, internista	Srbsko, Maďarsko, Španělsko, Portugalsko
warfarin	Maďarsko	kardiolog	Česká republika,

			Srbsko, Španělsko, Portugalsko
zaleplon	Srbsko	neurolog, psychiatr	Maďarsko
	Česká republika	psychiatr	
ziprasidon	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	neurolog, psychiatr	
	Turecko	psychiatr	
zolpidem	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Španělsko
	Portugalsko	omezeno zákonem	
zopiklon	Srbsko	neurolog, psychiatr	Česká republika, Maďarsko, Turecko, Španělsko
zuklopentixol	Maďarsko	psychiatr	Česká republika, Španělsko, Portugalsko
	Srbsko	psychiatr	
	Turecko	psychiatr	

5. DISKUSE

Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit zejména rozsah registrace dosud známých PIMs uvedených v explicitních kritériích, a to v zemích účastnících se evropské iniciativy (2015-2018), tedy v České republice, Maďarsku, Srbsku, Turecku, Španělsku a Portugalsku. Dalším cílem této diplomové práce bylo zhodnotit u registrovaných PIMs a/ registrované lékové formy, b/ sílu registrovaných léčivých přípravků c/ dostupost PIMs pro pacienty pouze nálekařský předpis, bez lékařského předpisu nebo obojím způsobem, d/ PIMs s preskripčními omezeními vázanými na odbornost lékaře.

Demografické zastoupení seniorů se v době sledování v téměř všech hodnocených zemích pohybovalo kolem 18 %, s výjimkou Turecka, kde byl počet starších osob ve věku 65 let a více přibližně pouze 8 %. Země se v době sledování odlišovaly i v dalších posuzovaných parametrech, a to v počtu všech registrovaných účinných látek na farmaceutickém trhu, v počtu registrovaných obchodních názvů léčivých přípravků („brand names“), v počtech registrovaných různých sil a lékových forem léčivých přípravků. Nejméně účinných látek bylo registrováno v Turecku, a to okolo 500, nicméně na trhu bylo dostupných kolem 4 500 obchodních názvů léčivých přípravků a celkem cca 19 000 léčivých přípravků při zohlednění různých sil a lékových forem. V České republice a v Maďarsku bylo celkově registrováno shodně okolo 1 600 účinných látek. V České republice pak bylo na farmaceutickém trhu registrováno podstatně více obchodních názvů (cca 56 000) než v ostatních hodnocených zemích (Turecko cca 4 500, Srbsko cca 1 500, Maďarsko cca 3 500). Oproti ostatním sledovaným zemím bylo v České republice v době posuzování registrováno také nesrovnatelně vyšší množství léčivých přípravků v různých silách a lékových formách, a to kolem 56 000. V porovnání s Maďarskem, které má registrováno podobný počet účinných látek, byl počet dostupných lékových forem a sil přípravků až 2x vyšší a v porovnání se Srbskem až 25x vyšší (69).

S výjimkou České republiky a Maďarska je pro zúčastněné země charakteristické, že v nich prozatím nejsou k dispozici specifická národní kritéria

zaměřená na kvalitu užití PIMs, dále ve všech zemích (včetně České republiky a Maďarska) chybí jakákoliv specifická opatření, která by umožňovala více regulovat jak preskripci potenciálně nevhodných léčiv, tak jiných rizikových lékových postupů ve stáří dle dosud existujících guidelines. V Maďarsku navíc v porovnání s ostatními zeměmi nebyla dosud zpracována žádná studie publikovaná v zahraničních časopisech hodnotící prevalenci PIMs, či jiným způsobem hodnotící předepisování PIMs. Může to být dáno i nižší publikační aktivitou v zemích střední a východní Evropy v zahraničních impaktovaných časopisech. V hodnocených zemích zatím dle výpovědí výzkumníků týmu EU COST Action IS1402 neexistují žádná specifická opatření, která by umožňovala určitým způsobem regulovat nadměrnou preskripci PIMs u starších pacientů (69).

Dle literárních řešerší studií, zpracovávaných v této diplomové práci, se preskripce PIMs ve sledovaných zemích pohybovala v rozmezí 15 % - 89 % v Turecku, 27 % - 38 % v Portugalsku, 23 % - 35 % v České republice, okolo 27 % v Srbsku a 25 % - 48 % ve Španělsku.

Hodnocené země se odlišovaly také základním nastavením regulace předepisování jednotlivých účinných látek. Ve Španělsku nebyla prokázána jakákoliv omezení lékové preskripce, veškeré účinné látky může předepsat lékař jakékoli specializace. V Portugalsku je předepsání řady léčivých látek omezeno legislativně, a to podle zákona, který stanovuje léčiva, jež je možno předepisovat pouze v nemocnicích, nebo v jiných vybraných zdravotnických zařízeních, případně ve výjimečných případech i ambulantně, a která mají rizikové nežádoucí účinky. Celé znění zákona a jiná omezení lze vyhledat na oficiální webové stránce Infarmed. Mezi taková léčiva se řadí například urapidil, fenytoin, lorazepam aj. V České republice jsou preskripční omezení vymezena vyhláškou č. 63/2007 Sb., a zákonem č. 261/2007 Sb., o stabilizaci veřejných rozpočtů. Podle tohoto zákona sice není omezena samotná možnost předepisování léčiv, nicméně je regulována úhrada léčiv zdravotními pojišťovnami podle platného číselníku Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky (v dalším textu uvedené pod zkratkou VZP). Léčivé přípravky tak sice mohou být předepsány lékařem jakékoli specializace, nicméně mohou být pojišťovnou uhrazeny pouze v případě, že má předepisující lékař specializaci vymezenou zdravotní

pojišťovnou. V Maďarsku a Srbsku je částečná či plná úhrada léčivých přípravků ze zdravotního pojištění rovněž podmíněna specializací předepisujícího lékaře. V případě úhrady pacientem však může léčivo předepsat každý lékař a systém lékové preskripce je v tomto kroku i u rizikových léčiv ve stáří také bohužel rozvolněn. V Turecku je předepsání některých léčivých látek podmíněno specializací předepisujícího lékaře. Současně je v Turecku kontrolována preskripce psychotropních léčiv (green prescription) a návykových léčiv (red prescription), tyto musí být předepsány pouze lékařem a nikdy nejsou volně prodejné. Turecko však ve srovnání se všemi ostatními zeměmi mělo nejvíce PIMs dostupných jako OTC mimo lékařský předpis, tj. bez vyšetření lékařem, pouze na základě rozhodnutí pacienta (61, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75).

Rozsah všech hodnocených kritérií v této diplomové práci je mimořádně široký a zahrnuje veškeré PIMs, které byly dosud publikovány. Některá explicitní kritéria (Beersova kritéria, korejská kritéria, atd.), byla již několikrát aktualizována a řada PIMs uvedených v prvních vydaných explicitních kritériích byla z pozdějších vydání vyškrtuta (přestala být registrována na daném farmaceutickém trhu). Tato diplomová práce si neklade za cíl hodnotit potenciální nevhodnost PIMs ve stáří z klinického hlediska a využívá již nástroje vytvořené mezinárodními expertními týmy (22, 23, 24, 25, 26, 63, 66).

Do hodnocení byly zahrnuty jak jednotlivé léčivé látky, které jsou potenciálně nevhodné v jakékoli dávce nebo indikaci, tak i léčivé látky, jejichž potenciální nevhodnost je determinována individuálními faktory (dávkovacím schématem, indikací, renální clearance aj.) (95).

Po vyhodnocení výsledků registrovanosti PIMs v jednotlivých zemích bylo zjištěno, že nejvíce PIMs bylo registrováno v Portugalsku (60 %) a nejméně v Srbsku (35 %). V ostatních hodnocených zemích se pohybovala registrovanost PIMs mezi 45 % (ČR) a 55 % (Španělsko). Pro hodnocení bylo také vhodné vymezení jednotlivé účinné látky, které se řadí mezi PIMs, a které nejsou omezeny žádnou diagnózou či dávkovacím schématem (tedy účinné látky, které jsou potenciálně nevhodné pro všechny starší pacienty). V tomto případě se registrovanost pohybovala mezi 21 % v Srbsku a 41 % ve Španělsku. Z tohoto hodnocení tedy vyplývá, že v každé ze zemí

účastníci se hodnocení bylo registrováno méně než 50 % účinných látek z celkového seznamu a regionální odlišnosti spektra registrovaných léčiv byly velké. Výsledek celkové registrovanosti účinných látek je mimořádně zajímavý pro Turecko, neboť z celkově cca 600 registrovaných účinných látek na farmaceutickém trhu jich je celkem 191 (cca 32 %) uvedeno v explicitních kritériích jako PIMs, tj. léčiva potenciálně nevhodná pro seniory.

19 % účinných látek nebylo registrováno v žádné hodnocené zemi. Jednalo se především o již obsolentní účinné látky se známými nežádoucími účinky, např. barbituráty (butobarbitalu, mefobarbitalu, pentobarbitalu a sekobarbitalu) s výjimkou amobarbitalu, který je dostupný v Turecku, ale jehož předepsání je regulováno odborností předepisujícího lékaře, a fenobarbitalu, který je dostupný ve všech hodnocených zemích a běžně se používá ke kontrole epileptických záchvatů. Dále nejsou v žádné zemi registrována silná neuroleptika s řadou známých nežádoucích účinků jako např. acepromazin, promazin, prochlorperazin, starší hypnotika a sedativa, např. chloralhydrát, některá antihistaminika, např. azatidine, propiomazin a vasodilatancia, např. cyklandelát a isoxusprin. Další skupinou účinných látek, které nejsou v hodnocených zemích dostupné, jsou některá nová léčiva, avšak také s potenciálně rizikovými vlastnostmi, která v jiných západoevropských zemích, neúčastnících se sledování, registrována jsou, například iloperidon (nové antipsychotikum s nižším rizikem výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků, registrované v roce 2009 v USA s potenciálem nahradit běžně používaný haloperidol), nová antiarytmika ibutilid a dofetilid, opět již schválená FDA, ale dosud neregistrována v hodnocených zemích. V České republice je z této skupiny antiarytmik registrován dronedaron (76, 77).

23 % účinných látek ze skupiny sledovaných PIMs bylo registrováno ve všech šesti zemích. Jednalo se ze skupiny léčiv působících na nervový systém o benzodiazepiny, např. alprazolam, midazolam a diazepam, které jsou pro starší pacienty nevhodné pro svůj vysoký potenciál lékové závislosti nebo dlouhý eliminační poločas a kumulaci v organismu, dále o tricyklická antidepresiva jako klomipramin, klasická neuroleptika, např. flufenazin, haloperidol, chlorpromazin, případně neuroleptika atypická, např. risperidon, paliperidon a ziprasidon, jejichž užívání je ve stáří zatíženo

rizikem zhoršování parametrů metabolického syndromu, snížené citlivosti k insulinu, celkovým zvyšováním hmotnosti a změnami plazmatických koncentrací lipidů a sacharidů.. Dále byla široce zastoupena i nová antidepresiva, např. ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, nebo duálních inhibitorů reuptaku neuromediátorů, např. venlafaxin, fluoxetin a paroxetin (u seniorů nevhodná pro problematickou metabolizaci ve stáří a vyšší riziko závažných nežádoucích účinků včetně serotoninového syndromu). Další skupinou účinných látek registrovaných ve všech hodnocených zemích byla perorální antidiabetika (s různými mechanismy účinků, např. akarboza, glibenclamid, gliburid, pioglitazon atd.), která jsou pro starší pacienty riziková zejména pro potenciál navodit těžkou hypoglykémii (gliburid, glybenclamid), poruchy vědomí, kardiovaskulární komplikace, pády a s tím spojená zranění (78, 79, 80, 81, 82, 83 84, 85 86, 87, 88, 89).

Cílem této diplomové práce bylo také srovnat regionální rozdíly mezi hodnocenými zeměmi na základě registrovaných PIMs. Země střední Evropy, tedy Česká republika, Srbsko a Maďarsko nevynikaly žádnými specifickými PIMs. Většina PIMs, registrovaná v těchto zemích, byla shodně registrována v dalších dvou nebo třech hodnocených zemích a bylo možné rozeznat jistou regionální shodu v registrovaných PIMs. Nejméně PIMs (35 %) bylo registrováno v Srbsku. V Srbsku nebyla oproti ostatním zemím registrována některá léčiva určená k terapii Parkinsonovy nemoci (např. selegilin a rotigotin), dále nebylo registrováno lithium, žádná tricyklická antidepresiva (imipramin byl registrován ve všech ostatních hodnocených zemích). Tím, že bylo v Srbsku registrováno pouze 23 % účinných látek z celkového seznamu PIMs, je tímto riziko předepsání v této zemi významně sníženo již samotnou nízkou dostupností PIMs.

Ze zemí střední Evropy bylo nejvíce PIMs i účinných látek registrováno v Maďarsku. Od ostatních středoevropských zemí se Maďarsko odlišovalo převážně vysokou registrovaností účinných látek působících na kardiovaskulární systém. V Maďarsku byl (společně s Tureckem) registrován raritní kardioaktivní glykosid digitoxin. Přestože se léčivo nyní řadí mezi opsolentní, španělská studie z roku 2000 uvádí, že pacienti užívající digitoxin vykazovali nižší výskyt intoxikace než pacienti užívající digoxin. Dále je v Maďarsku registrován niacin i přes jeho nežádoucí účinky

v podobě typického vasodilatačního „flush“ (zčervenání obličeje, kůže). V současnosti se vyvíjejí nové metody k eliminaci tohoto nežádoucího účinku (90, 91).

Řada PIMs byla typická pouze pro země jižní Evropy: Španělsko, Turecko a Portugalsko. Celkem 61 účinných látek bylo registrováno pouze v těchto třech zemích. Jednalo se převážně o látky ze skupiny H1 antihistaminik 1. generace, například alimemazin, dexchlorfeniramin, dexbromfeniramin, chlorcyklizin a jiné. Dále byla pro země jižní Evropy typická registrovanost alkaloidů izolovaných z rodu *Vinca*, např. vinkaminu a vinburninu, iergolinových derivátů, např. karbergolinu, ergotaminu (92).

Velmi odlišnou hodnocenou zemí bylo v celém sledovaném souboru Turecko. Zejména v Turecku byla registrována řada opsolentních a nebezpečných PIMs, např. ze skupiny tricyklických antidepresiv amoxapin a desipramin, které jsou pro starší pacienty nevhodné z důvodu dlouhého plazmatického poločasu, vysokého výskytu anticholinergních nežádoucích účinků a nežádoucích účinků kardiovaskulárních. Dále byla pro Turecko specifická starší fenothiazinová antipsychotika mesoridazin, thioridazin, trifluoperazin, která jsou pro seniory nevhodná pro svůj potenciál způsobovat silné extrapyramidové nežádoucí účinky vedoucí až k parkinsonismu, sedaci, syndromu neklidných nohou, tardivní dyskinezi, a vzácně mohou vést i k neuroleptickému malignímu syndromu. Zajímavostí je, že trifluoperazin je v Turecku dostupný bez lékařského předpisu. V Turecku byla na rozdíl od zemí střední Evropy registrována H1 antihistaminika první generace, např. feniramin, karbinoxamin a mebhydrolin, které mohou u starších pacientů způsobovat anticholinergní nežádoucí účinky, malátnost, pády a nevolnost. Tato léčiva jsou sice v Turecku dostupná bez lékařského předpisu, ale léčivé přípravky s obsahem mebhydrolinu a karbinoxaminu již nejsou na tureckém trhu dostupné. Dále byla v Turecku registrována také řada starších antihypertenziv, například fixní kombinace methyldopa-hydrochlorthiazid, pindolol a reserpin. Reserpin je v Turecku též dostupný bez lékařského předpisu. Turecko je jediná hodnocená země, kde jsou stále registrovány amfetaminy, nicméně jejich předepsání je regulováno zvláštním povolením ministerstva zdravotnictví (82, 92, 93, 94).

Země byly také hodnoceny z hlediska dostupnosti lékových forem. Ve většině hodnocených zemí byla nejvíce dostupnou lékovou formou pevná forma pro perorální

podání, často dostupné byly rovněž injekce a infuze, případně tekuté formy pro perorální podání s obsahem PIMs. Čípky, náplasti pro transdermální podání se systémovým účinkem a prášky pro přípravu p.o., suspenze, nebo roztoku, byly zastoupeny pouze minimálně. Výjimku tvořilo Turecko, kde byl v případě registrovaných forem PIMs nejrozšířenější lékovou formou prášek pro přípravu suspenze nebo roztoku. Různorodost ve výběru lékových forem umožňuje předepisujícím lékařům upravovat dávkování léčiv pacientům individuálně, ale zároveň je u některých lékových forem zvýšená možnost chybného dávkování na úrovni pacienta. Ve většině hodnocených zemí byla obvykle k dispozici pouze jedna léková forma pro hodnocená PIMs, a to převážně pevná léková forma pro perorální podání. Výjimku opět tvoří Turecko, kde byla většina PIMs dostupných jak v pevné lékové formě, tak ve formě prášku pro přípravu roztoku, nebo suspenze, nebo v jiných lékových formách.

Některá PIMs byla hodnocena jako potenciálně nevhodná jen v konkrétní určené dávce. V této diplomové práci bylo vyhodnoceno, že řada PIMs, jejichž potenciální nevhodnost je determinována dávkovacím schématem, je v zemi, ve které jsou registrována, dostupná pro seniory ve vhodné síle jednotlivé dávky. Mezi PIMs, která byla dostupná v dávkovacích schématech vyšších (rizikových), patřila: kyselina acetylsalicylová (jednotlivá dávka < 325 mg), bromazepam (dávka < 1,5 mg za den), brotizolam (dávka < 0,125 mg za den), klometiazol (denní dávka 5-15 mg k léčbě behavio-psychiatrických příznaků demence), klotiazepam (denní dávka < 5 mg), klozapin (denní dávka 10-50 mg k léčbě BPSD - paranoi a halucinací), digoxin (denní dávka < 0,125 mg nebo při koncentraci v séru >1,2 ng.ml⁻¹), domperidon (denní dávka < 30 mg), doxepin (denní dávka < 6 mg), fumarát železnatý (denní dávka < 600 mg), glukonát železnatý (denní dávka < 1 800 mg), sulfát železnatý (denní dávka < 600 mg), haloperidol (jednotlivá dávka < 2 mg a zároveň denní dávka >5 mg), loprazolam (denní dávka < 0,5 mg), lorazepam (denní dávka < 3 mg), lormetazepam (denní dávka < 0,5 m), naproxen (dávkování < 2 x 250 mg denně po dobu delší než 1 týden), olanzapin (jednotlivá dávka < 10 mg), oxazepam (denní dávka < 30 mg), reserpin (denní dávka < 0,1mg), spironolakton (denní dávka < 25mg), temazepam (jednotlivá dávka < 15 mg), triazolam (jednotlivá dávka < 0,25 mg),

Zaleplon (>5 mg/d), zolpidem (denní dávka < 5 mg), zopiklon (denní dávka >3,75 mg). Jelikož však problematika PIMs není lékaři ve většině zemí paušálně známa a respektována, přetrvává riziko předepisování PIMs a dokonce jejich předepisování v nevhodných dávkách.

6. ZÁVĚR

Diplomová práce zhodnotila celkem 487 potenciálně nevhodných léčiv a léčivých postupů (PIMs) dosud publikovaných ve 20 expertních kritériích, vydaných v zahraničních impaktovaných nebo recenzovaných časopisech od roku 1991 do roku 2015. Registrovanost PIMs byla v této práci hodnocena v šesti zemích střední a jižní Evropy a v Turecku. Z výsledků diplomové práce vyplývá, že se hodnocené země od sebe odlišovaly jak množstvím registrovaných PIMs, tak charakterem registrovaných PIMs při zohlednění účinných látek, síly a lékových forem, které byly specifické pro podmínky konkrétního národního lékového trhu. Obdobné PIMs byly registrovány v zemích s obdobnou zeměpisnou polohou, např. ve střední a východní Evropě - České republice, Maďarsku a Srbsku – nebo v jihoevropských zemích – Španělsku a Portugalsku. Turecko se odlišovalo od všech ostatních hodnocených zemí velmi významně jak počtu a charakteru registrovaných PIMs, tak v lékových formách, silách a preskripčních omezeních, která regulují dostupnost těchto léčiv na farmaceutickém trhu.

Nejvýznamnějším cílem této diplomové práce bylo porovnat hodnocené země na základě registrovaných PIMs a jejich dostupnosti v různých zemích účastnících se evropské iniciativy EU COST Action IS1402. Jedná se o hodnocení prozatím nejrozsáhlejšího souboru explicitních kritérií a jejich registrovanosti v různých evropských zemích (České republice, Srbsku, Maďarsku, Španělsku, Portugalsku) a v jedné mimoevropské zemi – Turecku. Výsledky tohoto hodnocení budou jedním z podkladů pro následující prospektivní epidemiologické studie projektu EU COST Action IS1402 zabývající se kvalitou předepisování PIMs (potenciálně nevhodných léčiv nebo lékových postupů ve stáří) v evropských zemích.

8. SEZNAM POUŽITÝCH INFORMAČNÍCH ZDROJŮ

1. Český statistický úřad [online]. 2016 [cit. 2017-03-10]. Senioři. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori>
2. Demografie [online]. 2016 [cit. 2017-03-10]. Analýzy, komentáře. Dostupné z: http://www.demografie.info/?cz_detail_clanku&artclID=824
3. Světová zdravotnická organizace [online]. 2016 [cit. 2017-03-10]. Dostupné z: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
4. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* 2002; 12(6): 434 – 440.
5. Topinková E, Fialová D. Geriatrická farmakoterapie – léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* 2006; 8 (mimořádná příloha): 28 - 35.
6. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. (Concept of medications potentially inappropriate in the aged- pharmacological and pharmacoepidemiological aspects). *Remedia* 2005; 15(4-5): 410 – 417.
7. Vinšová J, Fialová D, Topinková E, et al. Prevalence a vývojové trendy v preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u ambulantních seniorů v České Republice. *Praktický lékař* 2006; 8(12): 21 – 24.
8. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1564 – 1577.
9. Williams CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Phys* 2002; 66:1917 – 1924.
10. Cooper C, Carpenter I, et al. The AdHOC study of older adult's adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(12): 1067 – 1076.
11. Gallager P, Barry P, et al. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 113 – 121.
12. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 957 – 963.

13. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 :163 – 171.
14. Chaurasia RN, Singh AK, Gambhir IS. Rational drug therapy in elderly. *J Indian Acad Geriatr* 2005; 2: 82 – 88.
15. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 217 – 230.
16. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47: 871-875.
17. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45: 1045 – 1051.
18. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007; 45: 95 – 99.
19. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Kaboli PJ. Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1326 – 1332.
20. Lund BC, Steinmann MA; et al. Beers Criteria as a Proxy for Inappropriate Prescribing of Other Medications Among Older Adults. *Ann Pharmacother* 2011; 45(11): 363 – 1370.
21. Fialová D, Příhodová V, Topinková E. Explicitní kritéria hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. *Geriatrics* 2010; 16(3): 104 – 117.
22. Beers M, Ouslander J, et al. Explicit Criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residence. *Arch Intern Med.* 1991; 151 : 113 – 12.
23. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1531 – 1536.
24. Fick D, Cooper J, et al. Updating the Beer's criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 2716 – 2024.
25. 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.

26. 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.
27. Grešáková S. Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce. Hradec Králové, 2005. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 06/ 2016.
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. O'Railey V, Hartigan I, et al. A new screening tool of older person's prescriptions (STOPP) in the acute hospital setting. *Irish J Med Sci* 2004; 173, 3 – 12.
30. 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.
31. Askari M, Wierenga C, Eslami S, Medlock S, et al. Assessing Quality of Care of Elderly Patients Using the ACOVE Quality Indicator Set: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6(12): 1-7.
32. McLeod PJ, Huang AR, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156(3): 385-391
33. Laroche ML, Cahrmes JP, et al. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(8): 725 – 731
34. Holt S, Schmiedl S, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: the PRISCUS list. *Dtch Arztebl Int* 2010; 107: 543 - 551
35. Nyborg G, Straand J, et al. The Norwegian General Practice – Nursing home criteria (NORGEP – NH) for potentially inappropriate medication use. A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2015: Early Online: 1 – 8

36. 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.
37. 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.
38. Gallagher P, Lang P, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11): 1175 – 88.
39. Fialová, D; Topinková, E; et al. Expertní konsenzus 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
40. Niwata, S; Yamada, Y; et al. Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatr* 2006; 6: 1
41. Chirn-Bin C, Jen-Hau Ch, 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.
42. Limpawatana P, Kamolchai N, et al. Potentially inappropriate prescribing of Thai older adults in an internal medicine outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Afr J Pharm* 2013; 7(34): 2417 – 2422.
43. Pannoi T, Chapman RS, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) and factors associated with PIM in elderly outpatient prescriptions at a district hospital in the southern region of Thailand. *J Health Res* 2014; 28(2): 101 – 108.
44. Jirón M, Pate V, et al. Trends in Prevalence and Determinants of Potentially Inappropriate Prescribing in the United States: 2007 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(4): 788 – 797.
45. Brown JD, Hutchinson LC, et al. Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Person's Inappropriate Prescription (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 22 – 30.

46. Zhang Y-J, Liu W-W, et al. Potentially inappropriate medication use among older adults in the USA in 2007. *Age Aging* 2011; 0: 1 – 4.
47. Ryan C, O'Mahony D, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(6): 936 – 947.
48. Schubert I, Küpper-Nybelen J, et al. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(7): 719 – 727.
49. Reich O, Rosemann T, et al. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization. *PLoS one* 2014; 9(8): 1 – 9.
50. Nyborg G, Straand J, et al. Inappropriate prescribing for the elderly-a modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(7): 1085 – 1094.
51. Bor A, Matuz M, Doro P, Viola R, Soos G.: Drug-related problems in the elderly. *Orv Hetil.* 2012 Dec 9; 153(49): 1926 – 36.
52. Vezmar Kovačević S, Simisić M, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Older Primary Care Patients. *PLoS One* 2014; 9(4): 1 – 7.
53. Ubeda A, Ferrándiz L, et al. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm Pract* 2012; 10(2): 83 – 91.
54. Conejos MMD, Cuervo SM, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *Eur Geriatr Med* 2009; 1(1): 9 – 14.
55. Retamal CG, Fernández RG; et al. Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria. *Farm Hosp* 2014 1;38(4): 305 – 16.
56. Ay P, Akici A; et al. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(4): 195 – 202.
57. Yayla EM, Uğur B; et al. The Use of START/STOPP Criteria for Elderly Patients in Primary Care. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 1 – 4.

58. De Oliveira MS, Soares MA, Foppe van Mill JW, Cabrita J.: Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients-effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci.* 2006; 28(5): 296 – 301.
59. Winit-Watjana W, Sakulrat P, et al. Criteria for high-risk medication use in Thai older patient. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47: 35 – 51.
60. 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.
61. Rognstad S, Brekke M, et al. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions for elderly patients. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27(3): 153 – 159.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Kuhn-Thiel MA, Weiss Ch, Wehling et al. 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.
66. 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.
67. Apatyka Servis[online]. 2016 [Cit. 11.7.2016]. Číselník VZP pro červen. 2015. Dostupné z: <http://www.apatykaservis.cz/get.php?relpath=free%2Fvzp>
68. . Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2010 [cit. 2016-06-15]. Databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

69. EU COST Action IS1402 scientific meeting „ European Perspectives on Ageism: Science and Policy“. Jagellonian University and Collegium Maius, Cracow, Poland, Feb 15-17th, 2017
70. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [online]. 2014 [cit. 2017-03-20]. Dostupné z: <https://www.aemps.gob.es/en/home.htm>
71. Zákon č. 176/ 2006 Sb., Régime jurídico dos medicamentos de uso humano
72. Servico Nacional de Saude [online] 2016. [cit. 2017-03-20]. Dostupné z: <http://www.infarmed.pt>
73. Zákon č. 261/2007 Sb. o stabilizaci veřejných rozpočtů, vyhláška č. 63/2007 Sb. o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní zdravotnické účely
74. T.C. Sanglik Bakanligi [online]. 2010 [cit. 2017-04-22]. YEŞİL REÇETE İLE VERİLMESİ GEREKEN PSİKOTROP İLAÇLAR. Dostupné z: http://www.asm.gov.tr/UploadGenelDosyalar/Dosyalar/143/FORMLAR/22_07_2010_14_43_03.pdf
75. Inonu Universitesi [online] 2011. [cit. 2017-03-20] KIRMIZI REÇETEYE TABİ İLAÇ LİSTESİ. Dostupné z: <http://totm.inonu.edu.tr/kalite/L%C4%B0STELER/TOTM-LST-016%20K%C4%B1rm%C4%B1z%C4%B1%20Re%C3%A7eteyeTabi%20%C4%B0la%C3%A7%20Listesi.pdf>
76. Racková S, Janů L. Iloperidon. Prakt. Lékáren. 2011; 7(3): 103 – 105
77. Šimon J. Novější antiarytmika III. Třídy. Remedia 2003; 13: 131 – 134
78. Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the elderly: Pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. Psychopharmacology 1990; 100(4):477 - 84.
79. Sannidhya V, Himanshu S, Trivedi JK. The Geriatric Population and Psychiatric Medication. Mens Sana Monogr. 2010; 8(1): 30 – 51.
80. McCue RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. Clin Geriatr Med. 1992;8(2): 323-34.
81. Rosen J, Pollock BG, Altieri LP, Jonas LA. Treatment of nortriptyline's side effects in elderly patients: a double-blind study of bethanechol. Am J Psychiatry. 1993; 150(8): 1249-51.

82. Gareiri P, Manfredi VGL, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1363 – 1373.
83. Maguire GA. Impact of Antipsychotics on Geriatric Patients: Efficacy, Dosing, and Compliance. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2(5): 165 – 172.
84. Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics: experience and utility in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12 :115 – 127.
85. Perry N. Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relaps following amitriptyline. *Postgrad Med J* 2000; 76(894): 254 – 256.
86. . Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*. 2008; 31: 391 – 396.
87. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009 ;11: 804 – 812.
88. Schwartz AV. TZDs and Bone: a review of the recent clinical evidence. *PPAR Res*. 2008; 1: 1 - 6.
89. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 820 – 825.
90. Roever C, Ferrante J, Gonzales EC, et al. Comparing the toxicity of digoxin and digitoxin in a geriatric population: should an old drug be rediscovered?. *South Med J*. 2000; 93(2): 199-202.
91. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004 12;164(7): 697 - 705.
92. McCue JD. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients. *Arch Fam Med* 1996; 5(8): 464 - 8.
93. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine and desipramine disposition in the elderly. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232(1): 183 - 8.
94. Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression-a review and clinical approach. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 10: 1007 – 17.

95. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially Inappropriate Medications defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2011; 171(11): 1013 – 1019.

PŘEHLED TABULEK

Tabulka 1 – Náhled vyplněné záznamové tabulky ze Srbska

Tabulka 2 - Tabulka ke grafu 1- registrovanost PIMs a účinných látek v zemích účastnících se projektu EU COST Action

Tabulka 3 - Zdrojová tabulka pro graf 2- Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin (projekt)

Tabulka 4 - Absolutní počet a procento registrovaných PIMs a účinných látek dle počtu zemí, ve kterých jsou registrována.

Tabulka 5 - Účinné látky, které nejsou registrovány v žádné zemi účastnící se hodnocení

Tabulka 6 - Účinné látky, které jsou registrovány v pouze jedné zemi účastnící se hodnocení

Tabulka 7 – Účinné látky PIMs, které jsou registrovány ve všech šesti zemích účastnících se hodnocení

Tabulka 8 – Zdrojová tabulka pro graf 3 - Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích

Tabulka 9 – Zdrojová tabulka pro graf 4 - rozložení registrovaných účinných látek mezi poptávané lékové formy

Tabulka 10 - Tabulka hodnotící vhodná a nevhodná dávkovací schémata PIMs, která jsou registrovaná v zemích účastnících se hodnocení

Tabulka 11 – Zdrojová tabulka pro graf 5 - Dostupnost registrovaných PIMs na předpis, ve volném prodeji nebo obojím způsobem

Tabulka 12 - Účinná léčiva ze skupiny PIMs, jejichž předepsání je vázano na specializací předepisujícího lékaře nebo jiné preskripční omezení

PŘEHLED GRAFŮ

Graf 1 - registrovanost PIMs a účinných látek v zemích účastnících se projektu EU COST Action IS1402

Graf 2 - Absolutní počet registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs vyjádřený dle ATC skupin (projekt EU COST Action IS1402)

Graf 3 - Procentuální zastoupení lékových forem u registrovaných účinných látek ze skupiny PIMs v jednotlivých zemích

Graf 4 - Rozložení registrovaných účinných látek mezi poptávané lékové formy

Graf 5 - Dostupnost registrovaných PIMs na předpis, ve volném prodeji nebo obojím způsobem