

**UNIVERZITA KARLOVA**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra sociální a klinické farmacie**



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

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

Diplomová práce

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

Školitel: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2017

**MICHAELA KRIVOŠOVÁ**

### Čestné prehlásenie

Prehlasujem, že táto diplomová práca je mojím pôvodným autorským dielom a vypracovala som ju samostatne pod vedením školiteľky. Všetka použitá literatúra a ďalšie zdroje sú uvedené v zozname použitej literatúry. Táto práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové

Dňa:

Podpis

## Podakovanie

Týmto by som chcela poďakovať mojej školiteľke PharmDr. Daniele Fialovej, Ph.D. za odborné vedenie a cenné rady či pripomienky pri vypracovávaní tejto diplomovej práce. Ďakujem tiež pani doktorke za čas, ktorý mi venovala, trpezlivosť a podporu. Svojej rodine by som sa rada poďakovala za podporu počas celého štúdia a vytvárania vhodných študijných podmienok.

## ABSTRAKT

**Úvod:** Populácia vo veku nad 65 rokov v Európskej únii neustále narastá, a tým s každým rokom pribúda polymorbidných pacientov s predpísanou polyfarmakoterapiou, s obmedzením funkčných schopností a geriatrickým syndrómom krehkosti. Pre podporu kvality geriatrickej preskripcie a zníženie možných nežiaducich poliekových dopadov boli vytvorené explicitné kritériá liečiv a liekových postupov potenciálne nevhodných u seniorov (PIMs). Cieľom tejto diplomovej práce bolo zhodnotiť, koľko takýchto liečiv z 22 hodnotených explicitných kritérií je registrovaných v 6 krajinách (Česká republika, Maďarsko, Portugalsko, Srbsko, Španielsko, Turecko) zúčastnených I. fázy iniciatívy EU COST Action IS1402, a ktoré explicitné kritériá, poprípade ktoré skupiny regionálnych kritérií (európskych, amerických, ázijských) sú najšpecifickejšie a najvhodnejšie pre použitie v jednotlivých krajinách pre budúcu prospektívnu medzinárodnú štúdiu sledujúcu kvalitu predpisovania PIMs.

**Metodika:** Z 22 explicitných kritérií liečiv/liekových postupov validovaných a publikovaných v impaktovaných a recenzovaných časopisoch do roku 2015 bol vytvorený zoznam všetkých 345 doposiaľ známych potenciálne nevhodných liečiv (PIMs), bez zohľadnenia dávkovacej schémy, intervalu podávania či indikácie a pri zahrnutí retardovaných i neretardovaných liekových forem. Tento súbor bol aplikovaný na zoznamy registrovaných PIMs v 6 krajinách zúčastnených I. fázy sledovania v EU COST Action IS1402 projekte v období október – december 2016. Následne bola prevalenčnými analýzami vyhodnotená špecifickosť jednotlivých explicitných kritérií či setov kritérií pre farmakoepidemiologický výzkum PIMs v týchto krajinách.

**Výsledky:** V Španielsku bolo registrovaných 200 PIMs (57,97%) z celkového zoznamu, v Portugalsku 194 (56,23%), v Turecku 183 (53,04%), v Maďarsku 160 (46,38%), v Českej republike 145 (42,03%) a v Srbsku 111 PIMs (32,17%). Zo sledovaných explicitných kritérií boli vyhodnotené za najšpecifickejšie a zároveň dostatočne rozsiahle pre medzinárodné prospektívne sledovanie európske EU(7)

kritériá, avšak s počtom 76 PIMs ani z polovice nevystihovali všetky registrované PIMs v daných krajinách (vystihovali od 55 PIMs v Srbsku k 70 registrovaným PIMs v Maďarsku). Súbor všetkých európskych explicitných kritérií obsahoval 219 PIMs s tým, že vystihoval registrované liečivá v jednotlivých krajinách z takmer 80%. Záchyt PIMs by bol jednoznačne najvyšší pri použití celého súboru 345 PIMs, ale zároveň až polovica liečiv v ňom uvedených nie je v sledovaných krajinách registrovaná.

**Záver:** Európske kritériá EU(7)-PIM list boli najšpecifickejšie pre všetky sledované krajiny, čo sa týka počtu registrovaných PIMs. Pre budúcu multicentrickú epidemiologickú štúdiu by však bol záchyt potenciálne nevhodných liečiv v starobe iba z týchto explicitných kritérií nedostatočný. Vhodnejšie by bolo použitie zoznamu 219 PIMs zo súhrnu všetkých registrovaných explicitných kritérií publikovaných v Európe.

**Kľúčové slová:** Explicitné kritériá, potenciálne nevhodné liečivá, PIMs, registrácie, geriatrickí pacienti, seniori

## ABSTRACT

**Introduction:** Proportion of the population over the age of 65 is continuously increasing in the European Union, and therefore, the number of polymorbid patients with polypharmacy, limited functional capacities and syndrome of geriatric frailty is rising every year as well. In order to support the quality of geriatric prescribing and to lower possible adverse drug events, explicit criteria for potentially inappropriate drugs and drug procedures for elderly have been created. The aim of the diploma thesis was to evaluate how many potentially inappropriate medications (PIMs) for elderly out of 22 explicit criteria were registered in 6 countries (Czech Republic, Hungary, Portugal, Serbia, Spain and Turkey) participating at the 1st phase of the EU COST Action IS1402 initiative and which criterion or what group of regional criteria (European, American, Asian) would be the most specific and most suitable in individual countries for prospective international study following the quality of PIM prescribing.

**Methods:** Of 22 explicit criteria of drugs/drug procedures potentially inappropriate in the old age, validated and published in peer-review journals and journals with the impact factor by 2015 year, a list of all until now known 345 PIMs was created (disregarding the dosage scheme, interval of use or clinical indication and with regard to registered non-retard or retard drug forms). This summary has been applied on the list of registered PIMs in 6 countries participating at the first phase of EU COST Action IS1402 project in the period October – December 2016. Subsequently, using the prevalence analyses, specificity of each explicit criterion or group of explicit criteria has been evaluated for individual countries.

**Results:** There were 200 PIMs (57,97%) from the whole list registered in Spain, 194 (56,23%) in Portugal, 183 (53,04%) in Turkey, 160 (46,38%) in Hungary, 145 (42,03%) in the Czech Republic and 111 PIMs (32,17%) in Serbia. The EU(7)-PIM list was determined to be the most specific and broad enough for international prospective study, however, the number of 76 PIMs on the list in total hardly covers even the half of registered PIMs in evaluated countries (from 55 PIMs in Serbia to 70

in Hungary). The group of all European explicit criteria included 219 PIMs, which covers around 80% of registered PIMs in these countries. Detection of PIMs would be definitely the highest with the use of the entire list of 345 PIMs, but at the same time more than half of PIMs stated on this list is not registered in the evaluated countries.

**Conclusion:** Considering the number of registered PIMs for the elderly, the EU(7)-PIM list would be the most specific for evaluated countries. For the future multicentric pharmacoepidemiological study, however, the detection of PIMs using only this approach would be insufficient. More appropriate approach would be to apply the whole list of 219 PIMs included in all explicit criteria of PIMs published in Europe.

**Keywords:** explicit criteria, potentially inappropriate medications, PIMs, registration rates, geriatric patients, seniors

## Zoznam skratiek

ACE	angiotenzín konvertujúci enzým
angl.	angličtina
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia liečiv
CNS	centrálny nervový systém
COX-2	cyklooxygenáza 2
ČR	Česká republika
DRP	problémy navodené liekmi (z angl. drug-related problems)
EÚ	Európska Únia
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovej
Fe <sup>2+</sup>	železnaté ionty
HLY	zdravé roky života (z angl. healthy life years)
MRI	nežiaduci incident spojený s medikáciou (z angl. medication-related incident)
napr.	napríklad
NÚ(L)	nežiaduce účinky (liečiv)
OECD	Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj
PIM(s)	potenciálne nevhodné liečivo (liečivá)
PPI	inhibítory protónovej pumpy
USA	Spojené štáty americké
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia



## **Zoznam tabuliek v diplomovej práci**

Tabuľka č.1: Podiel populácie vo veku 65 a viac rokov (% z celkovej populácie) v roku 2006, 2016 a medziročný percentuálny nárast vo vybraných krajinách spracovávaných v diplomovej práci

Tabuľka č.2: Zdravé roky života (z angl. healthy life years, HLY) vo veku 65 rokov v nami sledovaných krajinách, rozdelenie podľa pohlavia

Tabuľka č.3: Očakávaná dĺžka dožitia pre ženy a mužov vo veku 65 rokov v nami sledovaných krajinách

Tabuľka č.4: Absolútny počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách

Tabuľka č.5: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách zo sumy európskych, amerických a ázijských kritérií

Tabuľka č.6: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z jednotlivých „zlatých štandardov“ explicitných kritérií v sledovaných krajinách

Tabuľka č.7: Zoznam 25 najčastejších PIMs v explicitných kritériách PIMs („top 25 PIMs“) a ich registrovanosť v sledovaných európskych krajinách

Tabuľka č.8: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.9: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.10: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.11: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.12: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.13: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.14: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.15: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.16: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.17: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.18: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.19: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.20: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.21: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.22: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.23: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Tabuľka č.24: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Tabuľka č.25: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Tabuľka č.26: Absolútna a relatívna početnosť zachytených registrovaných PIMs pre sledované krajiny podľa celkového zoznamu PIMs, najšpecifickejšieho explicitného kritéria EU(7) listu a setu európskych kritérií

## **Zoznam grafov v diplomovej práci**

Graf č.1a: Absolútny počet registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách

Graf č.1b: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách

Graf č.2: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v jednotlivých sledovaných krajinách pri využití európskych, amerických a ázijských setov explicitných kritérií

Graf č.3: Špecifickosť „zlatých štandardov“ explicitných kritérií PIMs (EU(7)-PIM listu, Beersových kritérií z roku 2015 a taiwanských kritérií z roku 2012) pri hodnotení registrovaných PIMs v sledovaných krajinách

Graf č.4: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.5: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.6: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Graf č.7: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.8: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.9: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Graf č.10: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.11: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.12: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Graf č.13: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.14: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.15: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Graf č.16: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.17: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.18: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

Graf č.19: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií

Graf č.20: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií

Graf č.21: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií

# OBSAH

1. ÚVOD.....	2
2. CIELE DIPLOMOVEJ PRÁCE.....	11
3. METODIKA.....	12
4. VÝSLEDKY.....	21
4.1. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách .....	21
4.1.1. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa celkového zoznamu explicitných kritérií.....	21
4.1.2. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa vybraných setov európskych, amerických a ázijských explicitných kritérií .....	23
4.1.3. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa „zlatých štandardov“ explicitných kritérií pre Európu, Severnú Ameriku a Áziu .....	25
4.1.4. TOP 25 najčastejších PIMs v hodnotených explicitných kritériách .....	27
4.2. Registrovanosť PIMs v jednotlivých krajinách podľa rôznych kritérií .....	30
4.2.1. Česká republika.....	30
4.2.2. Maďarsko .....	35
4.2.3. Španielsko .....	41
4.2.4. Portugalsko.....	46
4.2.5. Srbsko.....	51
4.2.6. Turecko .....	56
4.3. Porovnanie absolútnej početnosti registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách podľa celkového zoznamu a najšpecifickejších EU(7) kritérií .....	61
5. DISKUSIA .....	63
6. ZÁVER.....	70
7. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY.....	71

# 1. ÚVOD

Starší vek, teda vek nad 65 rokov podľa definície väčšiny geriatrických štúdií a demografických inštitúcií rozvinutých krajín alebo vek nad 60 rokov podľa definície WHO, patrí k neovplyvniteľným rizikovým faktorom v štúdiách zaoberajúcich sa polyfarmakoterapiou a rizikovou liekovou preskripciou (1,2). Neovplyvniteľné faktory sú také faktory, ktorých riziko nie je možné eliminovať, ovplyvniť či zanedbať, ba práve naopak, je treba brať na ne zvýšený ohľad. Presná definícia starších ľudí alebo staroby však neexistuje a odborníci sa zhodujú na tom, že skôr ako chronologický vek či univerzálna charakteristika, by mal byť pri zohľadnení kvality farmakoterapie určujúci vzťah medzi biologickým vekom, individuálnym klinickým stavom pacienta, individuálnymi potrebami a racionálnou voľbou predpísanej medikácie (3,4).

Podľa údajov Európskeho štatistického úradu z roku 2016 stúplo zastúpenie obyvateľstva nad 65 rokov za posledné desaťročie v Európskej únii (28 krajín) z 16,8% (2006) na 19,2% (2016). V Českej republike bola zaznamenaná populácia nad 65 rokov v roku 2016 18,3% z celkového počtu populácie oproti roku 2006, kedy to bolo 14,2%. Portugalsko patrí k jednej z európskych krajín s najväčším zastúpením obyvateľov nad 65 rokov (20,7%), kým naopak Turecko má medzi krajinami Európy najnižšie percentuálne zastúpenie seniorov (8,2%). Čo sa týka výraznejšej zmeny podielu starších osôb v populácii v priebehu desiatich rokov (od roku 2006 do roku 2016), v Českej republike pozorujeme nárast až o 4,1%. Demografický nárast zastúpenia seniorov v sledovaných európskych krajinách uvádza podrobnejšie tabuľka č. 1 nižšie (5).

Obyvateľstvo starne celosvetovo a Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) predpovedá, že počet 60 a viac ročných sa do roku 2050 zdvojnásobí (6). Za toto predlžovanie ľudského života vdáčieme lepším sociálnym a pracovným podmienkam, ale predovšetkým zdravotníckemu pokroku v terapii mnohých ochorení, lepšiemu prístupu k terapii a prevencii chorôb, kde všade hrá významnú úlohu práve farmakoterapia (7). So zvyšujúcim sa vekom, počet liečiv užívaných na jedinca stúpa

ako stúpa aj počet chronických a degeneratívnych ochorení - hovoríme o častej polymorbidite a polyfarmakoterapii práve vo vyššom veku (8). Starší pacienti nad 65 rokov predstavujú skupinu, ktorej spotreba liekov je nadpriemerná, a náklady na farmakoterapiu majú najvyšší podiel z celkových nákladov na zdravotnú starostlivosť v porovnaní s ostatnými vekovými skupinami (9). Český senior užíva približne 4-6 liečiv súčasne, seniori hospitalizovaní a umiestnení v zariadeniach dlhodobej starostlivosti dokonca 5-8 liečiv denne (10). Pri takomto počte liečiv (5 a viac so systémovou dostupnosťou podľa definície WHO) je už uvádzaný pojem polyfarmácia, polyfarmakoterapie či polypragmázia (jedná sa o synonymá). 10 a viac medikácií užívaných súčasne je definované ako excesívna (vystupňovaná) polyfarmakoterapia. Často môže ísť o podávanie viacerých liečiv v rizikovej kombinácii alebo liečiv bez jasnej indikácie, ktoré sú tzv. nadbytočné (10).

**Tabuľka č.1: Podiel populácie vo veku 65 a viac rokov (% z celkovej populácie) v roku 2006, 2016 a medziročný percentuálny nárast vo vybraných krajinách spracovávaných v diplomovej práci**

Krajina	Rok 2006 (%)	Rok 2016 (%)	Nárast v %
EÚ (28 krajín)	16,8	19,2	2,4
Česká republika	14,2	18,3	4,1
Maďarsko	15,8	18,3	2,5
Portugalsko	17,4	20,7	3,3
Srbsko	17,2	19,0	1,8
Španielsko	16,6	18,7	2,1
Turecko	6,7	8,2	1,5

Podľa najnovších údajov spoločného projektu Európskej komisie a Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (OECD) - „Health at a Glance: Europe 2016,“ presahuje dĺžka života ľudí vo väčšine krajín Európskej Únie vek 80 rokov. Avšak táto rekordná dĺžka života nie je vždy spojená s tzv. zdravými rokmi života (11). Zdravé roky života (skratka HLY z angl. „healthy life years“) vo veku 65 rokov sú ďalším zaujímavým ukazovateľom zdravotného stavu pre populáciu starších ľudí. Ukazovateľ vyjadruje počet ďalších rokov človeka vo veku 65 rokov, ktoré môže senior očakávať, že prežije v dobrom zdraví. Dobré zdravie je definované ako neprítomnosť obmedzenia funkčnej schopnosti či zdravotného postihnutia. Ukazovateľ je počítaný zvlášť pre ženy a zvlášť pre mužov. Údaje v tabuľke č. 2

nižšie sú z roku 2014. Pozitívnu správou je, že podľa tab. č. 2 sa i tento parameter v priebehu času zvyšuje. Napríklad v Českej republike stúpol ukazovateľ HLY od roku 2005 do 2014 zo 7 na 9,3 u žien a u mužov z 6,6 na 8,5 rokov. Priemer pre obe pohlavia v krajinách EÚ je 8,6 rokov s tým, že v krajinách na juhu (ako napríklad Malta, z krajín sledovaných v tejto diplomovej práci napríklad Španielsko – 9,4 rokov pre ženy a 10,1 pre mužov), severe (ide hlavne o škandinávské krajiny ako Nórsko, Švédsko, tiež Dánsko a Island) a západe Európy (Belgicko, Holandsko, Írsko a Veľká Británia) je toto číslo najvyššie. V tabuľke č. 2 sú uvedené dostupné štatistické údaje HLY v populácii ľudí nad 65 rokov pre krajiny, ktoré sledujeme v tejto diplomovej práci. Pre porovnanie s najzdravšou národnosťou podľa spomínaného ukazovateľa, parameter HLY z roku 2014 je pre nórske ženy 15,9 rokov a pre nórske mužov 15,3 rokov (12).

**Tabuľka č.2: Zdravé roky života (z angl. healthy life years, HLY) vo veku 65 rokov v nami sledovaných krajinách, rozdelenie podľa pohlavia**

<b>Krajina</b>	<b>Ženy (HLY)</b>	<b>Muži (HLY)</b>
EÚ (28 krajín)	8,6	8,6
Česká republika	9,3	8,5
Maďarsko	6,1	6,0
Portugalsko	5,6	6,9
Srbsko	-	-
Španielsko	9,4	10,1
Turecko	-	-

**Tabuľka č.3: Očakávaná dĺžka dožitia pre ženy a mužov vo veku 65 rokov v nami sledovaných krajinách**

<b>Krajina</b>	<b>Ženy (roky)</b>	<b>Muži (roky)</b>
EÚ (28 krajín)	21,6	18,2
Česká republika	19,8	16,1
Maďarsko	18,6	14,6
Portugalsko	21,9	18,1
Srbsko	16,9	14,4
Španielsko	23,5	19,3
Turecko	19,6	16,2



Čo sa týka očakávanej dĺžky prežitia u 65-ročných ľudí v Európe, ženy sa dožívajú stále viac rokov ako muži, a to konkrétne podľa Európskeho štatistického úradu v krajinách EÚ priemerne 21,6 rokov, kým muži 18,6 rokov podľa dát z roku 2014 (tab. č. 3). Tieto údaje platia za predpokladu, že sa po celú dobu ich ďalšieho života nezmení stupeň vymierania a celková chorobnosť populácie. Rovnako ako platilo v tabuľke číslo 2, najvyššiu nádej dožitia majú muži i ženy z krajín južnej, západnej a severnej Európy. Konkrétne údaje očakávaného dožitia v šiestich sledovaných európskych krajinách vrátane súhrnného údaju z Európskej Únie sú uvedené v tab. č. 3 (12).

Starší pacienti sú veľmi heterogénnou skupinou ľudí a samotný biologický vek nedokáže vystihnúť túto rôznorodosť (13). Starnutie nie je v rámci populácie proces uniformný, a to z dôvodu rozdielov v genetike, životnom štýle či celkovom zdraví (4). Farmakoterapia by vzhľadom k rozdielom vo farmakokinetike i farmakodynamike mala rešpektovať individuálny prístup pri voľbe účinnej a bezpečnej farmakoterapie a voľbe individualizovaných liekových režimov. S vývojom chronických chorôb, zdravotného stavu pacienta a pri zohľadnení všetkých faktorov ovplyvňujúcich v čase terapeutickú hodnotu liečiv, by sa mala aj liečba v čase pravidelne (u stabilizovaných chorých min. 1x za 6 mesiacov) revidovať a prispôbovať konkrétnemu stavu staršieho pacienta (10).

V starobe sú komplikácie navodené liekmi veľmi časté, napr. nežiaduce účinky liečiv patria medzi 4.-6. najčastejšiu príčinu mortality. Zo štúdií vyplýva, že až polovica prípadov nonadherencie u pacientov liečených antihypertenzívami, antidepresívami či hypolipidemikami môže byť spôsobená nežiaducimi účinkami (10). Rizikom u NÚ často býva, že nie sú správne rozpoznané, na ich zvládnutie bývajú predpisované ďalšie liečiva a vzniká tzv. preskripčná kaskáda. Je známe, že až 2/3 NÚ je závislých na dávke (nežiaduci účinok typu A) a vhodným znížením by bolo možné týmto nechceným udalostiam predísť (10,14).

Najčastejšie NÚL vo vyššom veku bývajú identifikované v oblastiach kardiovaskulárneho systému (ortostatická hypotenzia, arytmie, synkopy, pády),

gastrointestinálneho systému (hnačka, zápcha, nevoľnosť, zvracanie) a centrálného nervového systému (sedácia, delírium, zmätenosť, depresia, extrapyramídové príznaky). Nežiaduce liekové reakcie súvisia i so zhoršením charakteristík funkčného stavu, zhoršením sebestačnosti, atď (10). Sebestačnosť seniora úzko súvisí opäť s liekovou adherenciou pacientov, teda mierou zhody pacientov pri užívaní liekov s odporúčaniami doktora. U starších ľudí je lieková adherencia spravidla znížená, a to hlavne kvôli komplikovaným liekovým režimom, neschopnosti užívať liek správne či kvôli zníženým kognitívnym funkciám. Obmedzená mobilita, obratnosť, motorika, zhoršený zrak či poruchy pamäte a myslenia sú len príklady stavov, ktoré robia starších ľudí nesebestačnými (10,15). Problémom však je aj to, že až 31,4% seniorov v Európskej únii žije podľa najnovších údajov v domácnostiach sama, a teda im chýba niekto, kto by im v prípade nesprávneho užívania liečiv poradil a pomohol, niekto kto by na nich dohliadal (16).

U seniorov dochádza často k chybám v preskripcii. Sú to chyby v dávkovacej schéme, kedy pacient užíva nevhodnú dávku, a to príliš vysokú, ale i príliš nízku vzhľadom k preukázateľnému benefitu liečby, občas dokonca liečivá s dôkazmi o znižovaní morbidity a mortality predpísané ani nemá. V našich zemepisných šírkach sa stretávame s pacientmi s poruchou lipidového metabolizmu s ešte dlhou očakávanou dĺžkou prežitia bez toho, aby boli liečení hypolipidemikami, ďalej pacienti s fibriláciou siení bez antikoagulancií, bez beta-blokátorov po infarkte myokardu, s depresiou bez antidepresív či so silnou nádorovou bolesťou bez opioidných analgetík a bez inhibítorov cholinesteráz u Alzheimerovej choroby (10,17). Môže ísť aj o nesprávny dávkový interval a pacient môže užívať nevhodne dlho určitú medikáciu. To sa týka u nás napríklad hypnotík, špeciálne benzodiazepínových, či nesteroidných antireumatík. Tak hrozí predpísanie i veľmi rizikového liečiva pre geriatrického pacienta v rámci liekovej skupiny alebo iné prípady nevhodnej medikácie, ktoré sú bežné aj nezávisle od veku – liekové duplicity, liekové interakcie či kontraindikácie vzhľadom k pacientovmu stavu (17).

Je treba prihliadať k faktu, že starnúci organizmus reaguje odlišne na liečivá podané v štandardných terapeutických dávkach a stretávame sa so zmenenou

terapeutickou hodnotou mnohých liečiv, kedy riziko výrazne prevyšuje benefit terapie (10). V geriatrickej farmakoterapii je tento jav popísaný v teórii liečiv a liekových postupov „potenciálne nevhodných v starobe,“ ktorých užitie je spojené s častejšími poliekovými udalosťami (z angl. drug-related problem, skratka DRP). Použitie týchto liečiv by malo byť obmedzené iba na prípady, kedy neexistujú na trhu ekonomicky dostupné bezpečnejšie alternatívy, poprípade ak u pacienta táto bezpečnejšia liečba neúčinkuje. Jedná sa o liečivá a liekové postupy, ktoré v čase významne zvyšujú prevalenciu výskytu geriatrických syndrémov a špecifických geriatrických poliekových reakcií. Podávanie takýchto liečiv by malo byť limitované a v prípade dlhodobého užitia by tieto liečivá mali byť pod dohľadom odborníkov (ideálne klinických farmaceutov). Účinnosť a bezpečnosť terapie by mali byť monitorované kvôli včasnému rozpoznaniu komplikácií. Medzi najčastejšie kategórie liečiv označované za potenciálne nevhodné u starších pacientov patria napr. niektoré sedatíva - hypnotika, sedatívne a anticholinergné antidepresíva alebo antidepresíva podávané v negeriatrických dávkach, sedatívne a anticholinergné antipsychotiká či antipsychotiká podávané v negeriatrických dávkach, silne gastrotoxické nesteroidné antiflogistiká, silne hypoglykemizujúce perorálne antidiabetiká, z analgetík napr. tramadol, vysokodávkové prípravky s obsahom  $Fe^{2+}$  iontov (v starobe je limitovaný ich aktívny transport), myorelaxanciá, gastrointestinálne a genitourinárne antispasmodiká s anticholinergným pôsobením, atď (17,18,19).

Ako nutnosť zohľadniť vek vo výbere liečiv, liekových postupov či dávkovania, boli vytvorené kritériá liečiv/liekových postupov potenciálne nevhodných u starších pacientov alebo ďalšie kritériá súvisiace s hodnotením nevhodnej geriatrickej farmakoterapie. Cieľom ich vytvorenia bolo zníženie počtu nežiaducich incidentov spojených s medikáciou (MRI = medication-related incident) i neplánovaných hospitalizácií pacientov vrátane ich predĺžovania (20).

Kritériá, ktoré slúžia ako základné nástroje pre prevenciu morbiditu a mortality spôsobenú liekmi, rozdeľujeme na dva typy – explicitné a implicitné. Tie prvé sú nemenné štandardy, odvodené z vedeckých publikácií, názorov odborníkov a výsledkov expertných konsenzov. Majú vysokú reprodukovateľnosť

a spoľahlivosť, ich aplikácia v praxi je jednoduchšia než aplikácia implicitných postupov. Naopak implicitné kritériá pracujú s informáciami od pacientov, sú založené na úsudku, zamerané na komplexnú klinickú revíziu medikácie pacienta ako jednotlivca, jeho klinický stav, výsledky laboratórne-diagnostických vyšetrení, ucelenú znalosť medikácie a osobnej anamnézy pacienta. Implicitné postupy sú vždy časovo náročné na použitie a závisia na zväžení odborníka, jeho skúsenostiach a vedomostiach, čo môže neraz znižovať spoľahlivosť a reprodukovateľnosť výsledkov pri užití týchto kritérií. Explicitné i implicitné kritériá by mali slúžiť ako praktická pomôcka pre hodnotenie liekového režimu v klinickej praxi na uľahčenie rozhodovania zdravotníkov v terapii jednotlivých pacientov. Je to aj nástroj posúdenia pomeru rizika verzus prínosu terapie. Implicitné kritériá sa vo väčšej miere zaoberajú aj komorbiditami či tzv. „life expectancy“ – predpokladanou dĺžkou života a jeho kvality (21,22).

Jedny z najcitovanejších a vôbec prvých publikovaných explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv boli vytvorené Dr. M. Beersom v roku 1991 a sú známe pod názvom Beersove kritériá. Prvá verzia bola vytvorená hlavne pre tzv. inštitucionalizovaných seniorov – pacientov v zariadeniach dlhodobej zdravotnej starostlivosti, neskôr vydané aktualizované publikácie v rokoch 1997, 2003, 2012 a najaktuálnejšie z roku 2015 sa už zameriavali na celú populáciu starších pacientov (17). Najčastejšou metódou ich vzniku bola tzv. Delfi metóda, čo je konsenzus viacerých expertov v danej oblasti. Najčastejšie táto metóda prebieha v dvoch prípadne v troch hodnotiacich kolách (23). Tím odborníkov podieľajúcich sa na tvorbe kritérií zahŕňal spravidla klinických farmakológov, klinických farmaceutov, odborníkov v geriatrickej či iných klinických odboroch (psychiatrii, atď.), ktorí anonymne vyplňali dotazníky vytvorené na základe publikovaných systematických prehľadov, meta-analýz, randomizovaných kontrolných štúdií či observačných štúdií. Do explicitných kritérií sú spravidla zahrnuté kritériá, u ktorých odborníci dospeli ku vzájomnej zhode. Limitáciou Delfi metódy je, že klasifikácia PIMs závisí (po sumarizácii príslušných evidencií) hlavne na hodnotení a konsenzu niekoľkých (spravidla národných) expertov v danej oblasti (24,25).

Kvôli nejednotnosti farmaceutických trhov v rôznych štátoch, tým pádom nepoužiteľnosti a slabej opore pri rozhodovaní zdravotníkov o terapii, si jednotlivé krajiny začali, po vzore Beersových kritérií, postupne vytvárať vlastné kritériá (26). Na úrovni európskeho sledovania PIMs vznikali teda postupne národné kritériá, a to vo Francúzsku vďaka autorke Laroche s kolektívom, Maio s ďalšími expertmi vytvorili kritériá pre Taliansko, v Nórsku vznikli NORGEF a NORGEF-NH kritériá, ďalej tiež vo Švédsku, Dánsku, Rakúsku i Českej republike skupina odborníkov zosumarizovala nevhodnosť liečiv v staršom veku podľa lokálneho farmaceutického trhu. V roku 2015 bol predstavený celoeurópsky zoznam potenciálne nevhodných kritérií pod názvom EU(7)-PIM list. Na jeho tvorbe sa podieľalo 30 expertov z oblasti geriatrickej preskripcie zo 7 európskych krajín – Nemecko, Estónsko, Fínsko, Francúzsko, Holandsko, Španielsko a Švédsko. Ako sami autori tvrdia, vytvorenie podobného zoznamu bolo v Európe nutnosťou, ide o vhodný vyšetrovací nástroj pre identifikáciu PIMs. Jeho použitie pre farmakoepidemiologické štúdie či bežnú klinickú prax je vysoko hodnotné. Krajiny boli vyberané tak, aby bolo zastúpených čo najviac európskych regiónov – od Škandinávie (Fínsko, Švédsko) až na juh (Španielsko), od západoeurópskych krajín (Francúzsko, Holandsko) cez strednú Európu (Nemecko) až k východnej (Estónsko) (27). Rozdiely medzi registrovanými liečivami v jednotlivých európskych krajinách sú samozrejme prítomné, niekedy nevýznamné, inokedy áno. Príbuznosť štátov v európskom prostredí je však stále bližšia než aká by bola interkontinentálne, uvádzajú odborníci poukazujúc najmä na rozdiely medzi európskym a americkým farmaceutickým trhom (28). Podobné zoznamy nevhodných liečiv u starších je nutné pravidelne aktualizovať, prispôbovať zmenám v registrácii liečiv či novým objaveným skutočnostiam pri podávaní farmakoterapie starším pacientom.

V tejto diplomovej práci sú prevažne využívané explicitné kritériá podrobne sumarizované v diplomovej práci Mgr. S. Grešákovej pod názvom „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripcie (I.)“, spracovanej pod vedením školiteľky PharmDr. Fialovej D., Ph.D. a obhájenej v júni 2016 na Katedre sociální a klinické farmacie FaF UK. Použitý je teda súhrn všetkých doposiaľ publikovaných explicitných kritérií pre zvýšenie

kvality metodiky práce. Táto diplomová práca nadväzuje na vyššie uvedenú diplomovú prácu a zameriava sa na sledovanie miery registrovanosti jednotlivých potenciálne nevhodných liečiv/liekových postupov, uvedených v rôznych doposiaľ publikovaných explicitných kritériách PIMs. Pri hodnotení sa zameriava na registrovanosť týchto PIMs na farmaceutických trhoch 6 európskych krajín, ktoré sa zúčastňujú aktivity EU COST Action IS1402 (2015 - 2018). Diplomová práca hodnotí najmä špecifickosť jednotlivých explicitných expertných kritérií, ktoré boli doteraz publikované, v sledovaných 6 európskych krajinách a v súhrne špecifickosť kompletných zoznamov európskych, amerických a ázijských explicitných kritérií alebo všetkých analyzovaných kritérií. Výsledky práce sú podstatné pre plánovanie, hodnotenie a interpretáciu prospektívnej štúdie európskej iniciatívy EU COST Action IS1402, ktorá prebehne v období 2017-2018.

## 2. CIELE DIPLOMOVEJ PRÁCE

Cieľom diplomovej práce bolo:

- Zhodnotiť, ktoré liečivá z celkového zoznamu doposiaľ známych PIMs (potenciálne nevhodných liečiv/liekových postupov v starobe), vypracovaného pre prospektívne štúdie iniciatívy EU COST Action IS1402, sú dostupné v rôznych krajinách zúčastňujúcich sa tejto iniciatívy v 1.kole sledovania, teda v Portugalsku, Španielsku (krajiny západnej Európy); Českej republike, Maďarsku, Srbsku (krajiny strednej Európy, popr. Balkánu) a Turecku (východná časť Európy).
- Zhodnotiť registrovanosť jednotlivých PIMs pre konkrétne explicitné kritériá či sety kritérií (európske, ázijské a severoamerické sety kritérií) v 6 sledovaných krajinách, posúdiť špecifickosť jednotlivých explicitných kritérií a súčasne všetkých 3 setov kritérií v rôznych krajinách a v regionálne odlišných oblastiach Európy. Zhodnotiť, či táto špecifickosť súvisí s krajinou pôvodu kritérií alebo len s rozsiahlosťou zoznamu PIMs uvedeného v konkrétnych kritériách.
- Zhodnotiť, či záchyt potenciálne nevhodnej preskripcie v prospektívnej štúdiu EU COST Action IS1402 je vhodné uskutočňovať čisto s využitím európskych kritérií EU(7), s využitím setu všetkých európskych štandardov alebo s využitím setu všetkých doposiaľ publikovaných explicitných kritérií (t.j. kritérií dostupných v európskych krajinách, v USA, Kanade a ázijských krajinách - Japonsku, Južnej Kórei, na Taiwane či v Thajsku).

### 3. METODIKA

Diplomová práca spracováva dáta projektu EU COST Action „Ageism – a multinational, interdisciplinary perspective“ (IS1402), ktorý predstavuje širokú iniciatívu výskumných európskych tímov orientovaných na rôzne aspekty tzv. ageizmu – procesu stereotypizácie a znevýhodňovania seniorov, a to konkrétne v poskytovaní zdravotnej a sociálnej starostlivosti v Európe. Riešenie iniciatívy bolo zahájené Európskou komisiou v apríli 2015 a potrvá minimálne do konca roku 2018. Iniciatíva združuje viac než 120 odborníkov z viac než 40 krajín sveta (29).

Jedna z pracovných skupín EU COST Action IS1402 s názvom „Healthy clinical strategies for healthy ageing“ (WG1b) pod vedením PharmDr. D. Fialovej, Ph.D. (Česká republika) sa zameriava na hodnotenie aspektov dostupnosti a terapeutického užitia liečiv potenciálne nevhodných v starobe v európskych krajinách. Zber dát má dve fázy – prvá je orientovaná na hodnotenie dostupnosti potenciálne nevhodných liečiv v zdravotníckych systémoch v zúčastňujúcich sa európskych štátoch a druhá na prospektívne hodnotenie kvality predpisovania liečiv potenciálne nevhodných u seniorov v dlhodobej ošetrovateľskej starostlivosti a komunitnej starostlivosti v krajinách Európy zúčastnených na iniciatíve.

Táto diplomová práca spracováva údaje z I. fázy štúdie EU COST Action IS1402. Ide o výstupy zo súborov krajín, ktoré poslali údaje o registrovanosti liečiv/liekových postupov potenciálne nevhodných u starších ľudí v prvej vlne hodnotenia, teda v období október - december 2016. Tieto údaje boli zaslané nasledujúcimi krajinami – Česká republika, Maďarsko, Portugalsko, Srbsko, Španielsko a Turecko. Výstupy boli spracovávané prostredníctvom národných databáz liečiv registrovaných v konkrétnych krajinách.

Celkovo bolo hodnotených 345 explicitných kritérií liečiv, ktoré boli vybrané na základe rešeršnej práce a vychádzali zo zoznamu liečiv spracovávaných v diplomovej práci S. Grešákovou pod názvom „Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I).“



obhájenej v júni 2016 na Katedre sociální a klinické farmacie FaF UK (školiťel PharmDr. Fialová Daniela, Ph.D., projekt iniciatíva EU COST Action IS1402). Tento zoznam bol vytvorený pre nadnárodnú štúdiu EU COST Action IS1402 zo všetkých dostupných explicitných kritérií publikovaných do konca r. 2015 a tvorilo ho 538 kategórií liečiv.

Medzi použité explicitné kritériá potenciálne nevhodných liečiv v starobe patrili:

- Z európskych kritérií:
  - EU(7)-PIM list – The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries (Renom-Guiteras A. et al., European Journal of Clinical Pharmacology, 2015)
  - Larochovej kritériá – Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list (Laroche M-L. et al, European Journal of Clinical Pharmacology, 2007)
  - Maiove kritériá – Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study (Maio V. et al., Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2009)
  - NORGEP kritériá – The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients (Rognstad S. et al., Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2009)
  - PRISCUS list – Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List (Holt S. et al., Deutsches Ärzteblatt International, 2010)
  - Rakúske kritériá – Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list (Mann E. et al., Wiener klinische Wochenschrift, 2012)
  - České explicitné kritériá - Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (Fialová D. et al., Klinická farmakologie a farmacie, 2013)

- Dánske kritériá – Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients (Jensen L.D. et al., International Journal of Clinical Pharmacy, 2014)
- NORGEP-NH kritériá – The Norwegian General Practice – Nursing Home criteria (NORGEP-NH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study (Nyborg G. et al., Scandinavian Journal of Primary Health Care, 2015).
- Zo severoamerických kritérií:
  - Beersove kritériá 1991 – Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents (Beers M.H. et al., Archives of Internal Medicine, 1991)
  - Beersove kritériá 1997 – Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly (Beers M.H., Archives of Internal Medicine, 1997)
  - Beersove kritériá 2003 – Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (Fick D.M. et al., Archives of Internal Medicine, 2003)
  - Beersove kritériá 2012 – American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, Journal of the American Geriatrics Society, 2012)
  - Beersove kritériá 2015 – American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, Journal of the American Geriatrics Society, 2015)
  - McLeodove kritériá – Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel (McLeod P.J. et al., CMAJ, 1997)
  - Zhanove kritériá - Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly: Findings from the 1996 Medical

Expenditure Panel Survey (Zhan Ch. et al., Journal of American Medical Association, 2001)

- Rancourtove kritériá – Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care (Rancourt C. et al., BMC Geriatrics, 2004).
- Z ázijských kritérií:
  - Thajské kritériá - Criteria for high-risk medication use in Thai older patients (Winit-Watjana W. et al., Archives of Gerontology and Geriatrics, 2008)
  - Japonské kritériá – Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Japanese Patients (Abazawa M. et al., The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2010)
  - Kórejské kritériá 2010 – Development of a List of Potentially Inappropriate Drugs for the Korean Elderly Using the Delphi Method (Kim D.S. et al., Healthcare Informatics Research, 2010)
  - Kórejské kritériá 2015 - Consensus Validated List of Potentially Inappropriate Medication for the Elderly and Their Prevalence in South Korea (Kim S.-O. et al., International Journal of Gerontology, 2015)
  - Taiwanské kritériá - Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan (Chang Ch-B. et al., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012).

Do sledovania boli zaradené iba explicitné kritériá. V niektorých publikáciách boli okrem explicitných zoznamov potenciálne nevhodných liečiv nezávislých na diagnóze pacienta, uvedené i kritériá uvádzajúce hlavné kontraindikácie, podávanie určitých liečiv pri konkrétnej diagnóze alebo za iných špecifických podmienok, napr. pri dlhodobom užívaní. Nakoľko tieto podmienky nesúvisia s registrovanosťou/dostupnosťou liečiva na farmaceutickom trhu, neboli v tejto práci zohľadnené a analyzovaný zoznam v konečnom počte obsahoval iba potenciálne nevhodné liečivá bez stanovených podmienok, t.j. celkom 345 PIMs.

Z kritérií neboli v tejto práci zaradené postupy, ktoré sú v diplomovej práci S. Grešákovej hodnotené ako explicitne-implicitné kritériá. V týchto kritériách je nevhodnosť potenciálne nevhodných liečiv v starobe v daných publikáciách posudzovaná pri stanovených klinických indikáciách, často sú zohľadnené výsledky základného laboratórneho a klinického vyšetrenia pacienta, či iné klinické testy, škály, atď. Preto boli nakoniec vylúčené z hodnotenia. Jednalo sa napr. o tieto explicitne-implicitné kritériá:

- Austrálske kritériá - Inappropriate Medication Use and Prescribing Indicators in Elderly Australians: Development of a Prescribing Indicators Tool (Basger B.J. et al., Drugs Aging, 2008)
- Írske STOPP/START kritériá - STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors do Right Treatment). Consensus validation (Gallagher P. et al., International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2008)
- FORTA - Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). (Wehling M., Dtsch Med Wochenschr, 2008).

V období október - december 2016 výskumné tímy EU COST Action IS1402 v jednotlivých krajinách vyplnili zoznamy týkajúce se registrovanosti liečiv, zahrnutých v celkovom zozname explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv u starších pacientov (vrátane registrovaných liekových foriem, retardovaných i neretardovaných prípravkov, s uvedením jednotlivých dávok v liekových formách a príkladov najčastejšie obchodovaných liečiv - „brand names“). Pre zhodnotenie registrovanosti jednotlivých PIMs v daných krajinách boli využité nasledujúce národné databázy:

ČR: SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

([www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php))

Maďarsko: OGYÉI – National Institute of Pharmacy and Nutrition

([www.ogyei.gov.hu/drug\\_database](http://www.ogyei.gov.hu/drug_database))

- Portugalsko: Infarmed – National Authority of Medicine and Health Products  
([www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines](http://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines))
- Srbsko: ALIMS - Medicines and Medical Devices Agency of Serbia  
([www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/?a=p](http://www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/?a=p))
- Španielsko: AEMPS - Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices  
([www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar))
- Turecko: TMMDA – Turkish Medicines and Medical Devices Agency  
([www.titck.gov.tr/KubKt/Index](http://www.titck.gov.tr/KubKt/Index))

Každé liečivo sa v zozname nachádzalo iba raz (bolo definované jedným ATC kódom). Jedinou výnimkou bolo, ak išlo o retardovanú/neretardovanú liekovú formu liečiva, ktorá každá podlieha inému registračnému rozhodnutiu, a kde rôzne explicitné kritériá uvádzajú rôzne podmienky nevhodnosti aj s ohľadom na retardáciu liečivého prípravku (napr. u nifedipínu, oxybutynínu, apod.). V niektorých krajinách boli dostupné buď iba retardované alebo iba neretardované liekové formy.

Naopak sa nebralo pri hodnotení do úvahy:

- v akej indikácii je liečivo v danej zemi povolené predpisovať (jednalo sa o zoznam liečiv potenciálne nevhodných u starších ľudí nezávisle na diagnóze)
- veľkosť dávky v registrovanej liekovej forme (liečivo mohlo byť predpisované v rôznych dávkovacích schémach alebo užívané samotným pacientom mimo predpísanú dávkovaciu schému), tá istá úvaha bola aplikovaná u PIMs, ktorých potenciálna nevhodnosť bola obmedzená dávkovacou schémou
- nevhodnosť PIM viazaná na dĺžku podávania liečiva (znova platí, že liečivo môže byť predpisované nezávisle na doporučení doktora, prípadne dostupné pacientovi od iného doktora pre dlhšiu dobu užívania než definujú explicitné kritériá).

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené príklady kategórií liečiv z jednotlivých hodnotených kritérií, ktoré boli upravované, aby sa eliminovali duplicity liečiv v zozname:

Kategórie liečiv	Kritérium	Výsledné kategórie
acemetacín acemetacín (dlhodobo)	PRISCUS list, Rakúske kritériá České kritériá	acemetacín
alprazolam  alprazolam (>2mg) alprazolam (>2mg/deň) alprazolam (>0,75 mg/deň) alprazolam (na noc >30 dní)	Beersove kritériá 2012, 2015, EU(7)-PIM list, Kórejské kritériá 2015, PRISCUS list, Thajské kritériá Beersove kritériá 2003, Kórejské kritériá 2010 České kritériá, Japonské kritériá, Francúzske kritériá Rancourtove kritériá Rancourtove kritériá	alprazolam
cyklobenzaprin  cyklobenzaprin (na liečbu svalových spazmov)	Beersove kritériá 2003, 2012, 2015, Kórejské kritériá 2010, Rancourtove kritériá, Taiwanské kritériá, Zhanove kritériá McLeodove kritériá	cyklobenzaprin
digoxín  digoxín (>0,125 mg/deň alebo sér. koncentrácia >1,2 ng.ml-1) digoxín (>0,125mg) okrem liečby arytmií predsiení digoxín (>0,125 mg/deň)  digoxín (>0,25 mg/deň)	Beersove kritériá 2015, EU(7)- PIM list, PRISCUS list, Rakúske kritériá, Thajské kritériá České kritériá, Francúzske kritériá Beersove kritériá 2003, Kórejské kritériá 2010 Beersove kritériá 2012, Japonské kritériá, Maiove kritériá, Taiwanské kritériá Rancourtove kritériá	digoxín
nifedipín  nifedipín (klasický)  nifedipín (retardovaný)	Francúzske kritériá, Thajské kritériá EU(7)-PIM list, Beersove kritériá 2003, 2012, 2015, Japonské kritériá, Kórejské kritériá 2010, Maiove kritériá, PRISCUS list, Rakúske kritériá EU(7)-PIM list	nifedipín (klasický) nifedipín (retardovaný)

Z tabuľky vyplýva, že pri sledovaní registrovanosti liečiva (dostupnosti účinnej látky na farmaceutickom trhu) bola buď zanedbaná dĺžka použitia (napr. acemetacín), dávka liečiva či jeho sérová koncentrácia (napr. digoxín), aj dávka aj interval podávania (napr. alprazolam), klinické použitie (napr. cyklobenzaprin) alebo bola vynechaná kategória liečiva bez uvedenia liekovej formy, pokiaľ bola bližšie špecifikovaná lieková forma v inej kategórii – v našom prípade klasické či retardované uvoľňovanie liečivej látky (napr. nifedipín). U liečiv, ktoré mali iba jednu kategóriu bez bližšej charakteristiky dávky, intervalu použitia či klinického použitia, pri ktorom je dané PIMs nevhodné, bolo toto liečivo použité v analýzach bez ďalších úprav.

Do celkového zoznamu potenciálne nevhodných liečiv v starobe neboli zaradené súhrnné skupiny liečiv a to konkrétne ACE inhibítory, aminoglykozidy či COX-2 inhibítory (spomínané v thajských kritériách), všeobecne antibiotiká v dlhšej než stanovenej dĺžke užívania (z Beersových kritérií 1991), nesteroidné antiflogistiká (dánske kritériá, podľa Maia, McLeodove, NORGEP-NH a thajské kritériá) a inhibítory protónovej pumpy (Beersove kritériá 2015 a EU(7)-PIM list). Tieto súhrnné skupiny boli príliš všeobecné a keďže ide navyše o jedny z najčastejšie používaných skupín liečiv a to celosvetovo, bolo by pravdepodobné alebo isté, že z každej skupiny by sa našiel minimálne jeden zástupca registrovaný v každej krajine. Ďalším dôvodom ich nezahrnutia bol fakt, že častokrát sa niektoré účinné látky z daných skupín nachádzali v kritériách i samostatne. Napríklad zo skupiny PPI bol v kritériách uvedený omeprazol aj pantoprazol v dlhodobom podávaní.

V zozname sa nachádzajú liečivá prevažne v perorálnych liekových formách, zásadne tie, u ktorých je cielené systémové užitie. Napríklad oxymetazolín (používaný viac ako mesiac podľa Beersových kritérií 1991 a Rancourtových) bol preto vyradený, keďže u neho sa nepredpokladá významná systémová distribúcia (jedine pri chybnom použití prípravku, kedy pacient prehltá dávku nosného spreja).

Jednotlivé publikované kritériá boli využité ku stanoveniu, koľko liečiv uvedených v daných kritériách je registrovaných v každej krajine zúčastnenej v

1.kole hodnotenia EU COST Action IS1402, čím bola posúdená špecifickosť jednotlivých kritérií pre daný farmaceutický trh, a to

- európskych kritérií zvlášť alebo v celkovom súhrne (EU(7)-PIM list, Larochovej kritériá 2007, Maiove kritériá 2009, NORGEP 2009, PRISCUS list 2010, rakúske kritériá 2012, české 2013, dánske 2014 a NORGEP-NH kritériá z roku 2015)
- kritérií pochádzajúcich z USA alebo Kanady zvlášť alebo v celkovom súhrne ako sete severoamerických kritérií (Beersove kritériá z rokov 1991, 1997, 2003, 2012, 2015, McLeodove kritériá 1997, Zhanove kritériá 2001 a Rancourtove z roku 2004)
- kritérií pochádzajúcich z ázijských krajín samostatne alebo v celkovom zozname (thajské kritériá 2008, japonské 2010, kórejské kritériá z rokov 2010 a 2015 a taiwanské z roku 2012)
- a celkový zoznam dosiaľ identifikovaných PIMs bol tiež analyzovaný pri aplikácii na zoznamy registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách, zhodne bolo samostatne analyzované porovnanie registrovanosti PIMs v jednotlivých krajinách podľa najnovších alebo najreprezentatívnejších (najšpecifickejších) štandardov explicitných kritérií pre európske krajiny (EU-7 kritériá), severoamerické krajiny (Beers 2015 kritériá) a ázijské krajiny (taiwanské kritériá z roku 2012). Výsledky hodnotenia boli zaznamenané do súhrnných tabuliek a grafov.



## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách

V zozname potenciálne nevhodných liečiv u starších pacientov bolo hodnotených 345 explicitných kritérií potenciálne nevhodných liečiv nezávislých na diagnóze pacienta (bez zohľadnenia podmienok jednotlivých a denných dávok, dĺžky podávania a pri zohľadnení podmienok týkajúcich sa retardovaných a neretardovaných registrovaných liekových foriem). Celkom bolo hodnotených 345 rôznych liečiv.

#### 4.1.1. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa celkového zoznamu explicitných kritérií

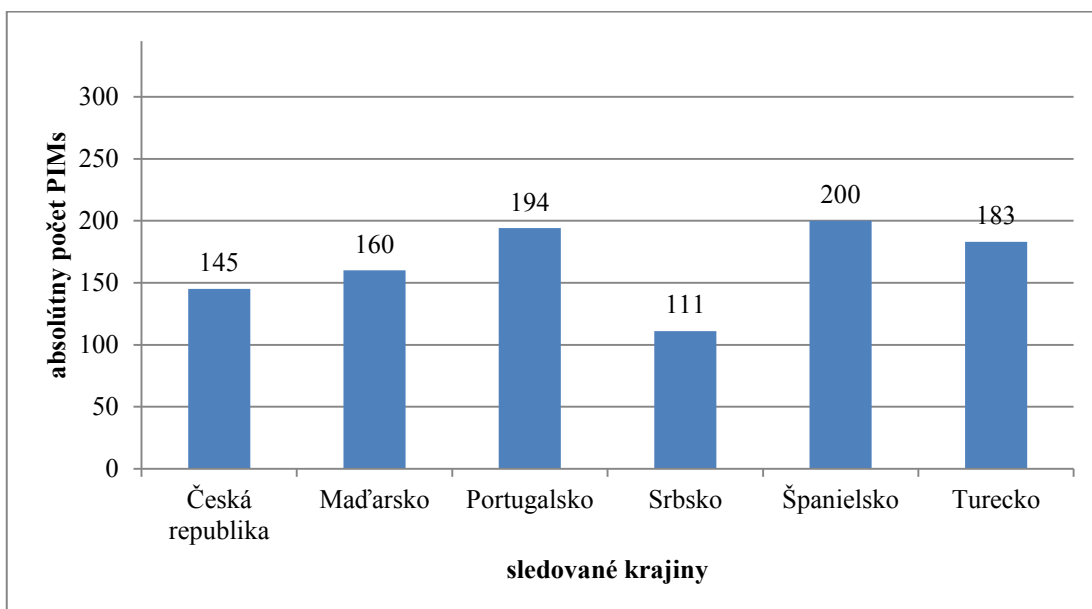
**Tabuľka č.4: Absolútny počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách**

<b>Krajina</b>	<b>Počet registrovaných liečiv (N z celkového zoznamu PIMs)</b>	<b>Percentuálne zastúpenie registrovaných liečiv (% z celkového zoznamu PIMs)</b>
Česká republika	145	42,03
Maďarsko	160	46,38
Portugalsko	194	56,23
Srbsko	111	32,17
Španielsko	200	57,97
Turecko	183	53,04
<b>Celkový zoznam PIMs</b>	<b>345</b>	<b>100,00</b>

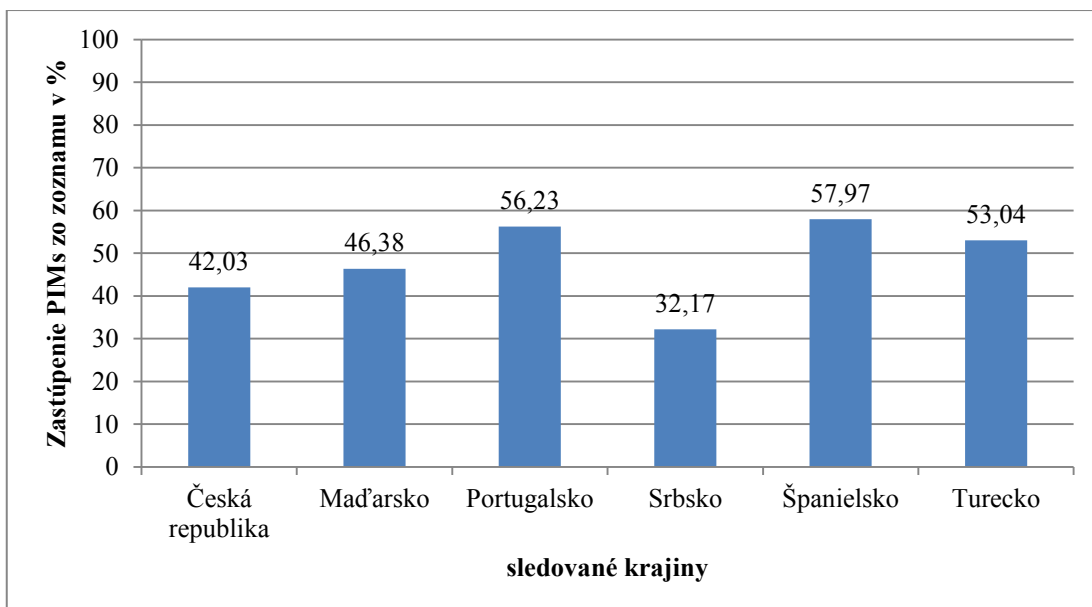
Po spracovaní dát z výstupov v šiestich európskych krajinách – Česká republika, Maďarsko, Portugalsko, Srbsko, Španielsko a Turecko bolo zistené, že najviac týchto PIMs z celkového zoznamu je registrovaných v Španielsku, a to presne 200 PIMs, čo tvorí 57,97%. Krajina s druhým najvyšším zastúpením PIMs bola Portugalsko, kde bolo registrovaných 194 PIMs (56,23%), ďalej Turecko so 183 PIMs (53,04%), potom Maďarsko so 160 PIMs (46,38%), Česká republika so 145 PIMs (42,03%). Najmenej registrovaných potenciálne nevhodných liečiv pre starších pacientov s využitím celkového zoznamu všetkých známych PIMs bolo zistených pri

hodnotení dát Srbska, kde bola registrovaná ani nie tretina hodnotených PIMs – presne 111 PIMs, čo je 32,17%. Tieto výstupy opisuje graf číslo 1a a 1b a tab.č. 4.

**Graf č.1a: Absolútny počet registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách**



**Graf č.1b: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z celkového hodnoteného zoznamu v sledovaných krajinách**



Zároveň platí, že až 74 PIMs (21,45%) z celkového zoznamu nie je registrovaných ani v jednej zo sledovaných európskych krajín.

#### 4.1.2. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa vybraných setov európskych, amerických a ázijských explicitných kritérií

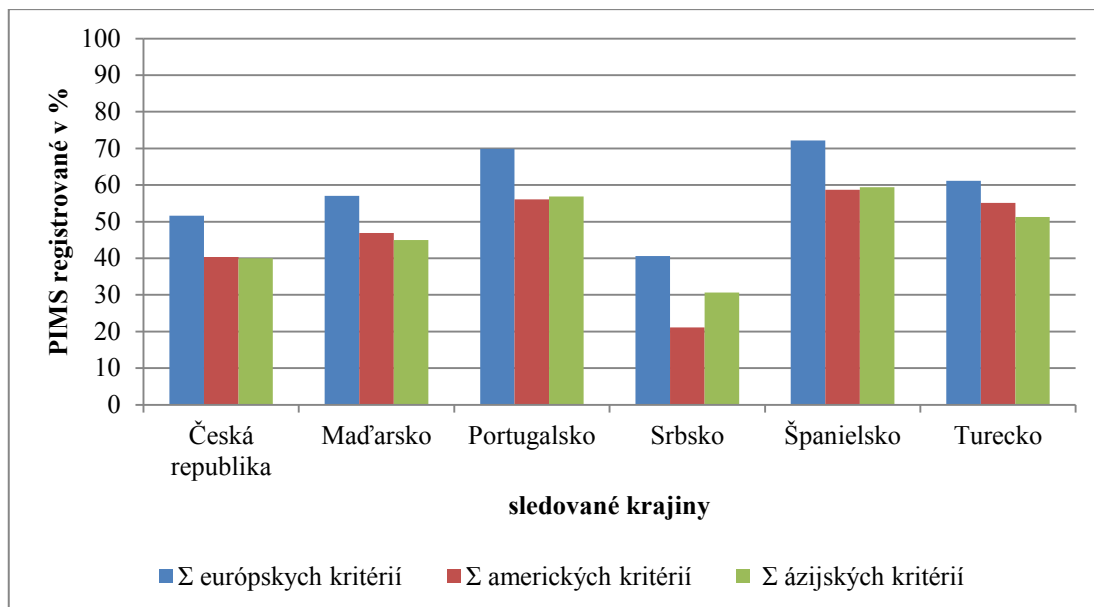
Explicitné kritériá boli rozdelené do 3 skupín podľa geografických regiónov na európske, americké a ázijské zoznamy kritérií. Európska skupina explicitných kritérií bola tvorená 9 rôznymi publikovanými zoznamami kritérií PIMs (EU(7)-PIM list z roku 2015, České kritériá 2013, Larochovej kritériá 2007, Maio kritériá 2009, NORGEP kritériá 2009, PRISCUS list 2010, rakúske kritériá 2012, dánske kritériá 2014 a NORGEP-NH kritériá 2015). Americká skupina kritérií zahŕňala 8 explicitných kritérií PIMs (Beersove kritériá z rokov 1991, 1997, 2003, 2012, 2015, McLeodove kritériá z roku 1997, Zhanove kritériá 2001 a Rancourtove kritériá 2004) a v ázijských súboroch kritérií bolo sledovaných 5 ázijských kritérií (thajské kritériá z roku 2008, japonské kritériá z roku 2010, kórejské kritériá z rokov 2010 a 2015 a taiwanské kritériá 2012).

Pripravené sety týchto PIMs definovaných podľa všetkých známych európskych, amerických a ázijských kritérií boli použité ku stanoveniu zastúpenia registrovaných PIMs z daných zoznamov v jednotlivých krajinách. Dané zastúpenie registrovaných PIMs v percentách je zobrazené v tab. č. 5 a grafe č. 2.

**Tabuľka č.5: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách zo sumy európskych, amerických a ázijských kritérií**

Sledované krajiny	PIMs registrované zo sumy európskych kritérií (%)	PIMs registrované zo sumy amerických kritérií (%)	PIMs registrované zo sumy ázijských kritérií (%)
Česká republika	51,60	40,31	40,00
Maďarsko	57,08	46,94	45,00
Portugalsko	69,86	56,12	56,88
Srbsko	40,64	21,12	30,63
Španielsko	72,15	58,67	59,38
Turecko	61,19	55,10	51,25

**Graf č.2: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v jednotlivých sledovaných krajinách pri využití európskych, amerických a ázijských setov explicitných kritérií**



Graf č. 2 potvrdzuje, že najšpecifickejšou skupinou kritérií pre vzorku európskych krajín bol celkový zoznam PIMs pochádzajúcich z kritérií vytvorených v Európe. Z 219 liečiv, uvedených v súhrne týchto kritérií, bolo najviac PIMs registrovaných v Španielsku – 158 (72,15%), v Portugalsku 153 (69,86%), Turecko malo registrovaných 134 PIMs (61,19%), Maďarsko 125 (57,08%), Česká republika 113 (51,60%) a v Srbsku bol počet opäť najnižší - 89 PIMs (40,64%).

Z grafu ďalej vyplýva, že nie je jednoznačné, či pre vzorku európskych krajín sú viac špecifické ázijské alebo americké kritériá. Pre polovicu krajín (Česká republika, Maďarsko a Turecko) boli pre hodnotenie o niečo viac špecifickejšie americké zoznamy explicitných kritérií PIMs, kým pre druhú polovicu (Portugalsko, Španielsko a Srbsko) ázijské. Zaujímavé je, že v zozname ázijských kritérií je o takmer 10% viac liečiv registrovaných v Srbsku ako zo zoznamu amerických kritérií. Môže to byť ale dané aj rozdielmi v rozsiahlosti hodnotených skupín kritérií – kým súbor amerických explicitných kritérií obsahuje 196 PIMs a európsky dokonca 219 PIMs, v sete ázijských kritérií je týchto PIMs iba 160. Srbsko bolo pri hodnotení vôbec krajinou, pre ktorú žiadne kritériá nie sú významne špecifické. Ďalším

zaujímavým faktom, ktorý sme zistili, bolo, že PIMs registrované v Turecku sú bližšie kritériám vyvinutým v severoamerických krajinách než v ázijských. Vyššie zastúpenie európskych PIMs v grafe pre Turecko je dané skôr najvyšším absolútnym počtom hodnotených PIMs v európskom zozname (EU(7) kritérií). Tieto kritériá pri svojom vzniku vyšli z Beersových kritérií a zaradili mnoho ďalších liečiv typickejších pre európsky trh (27).

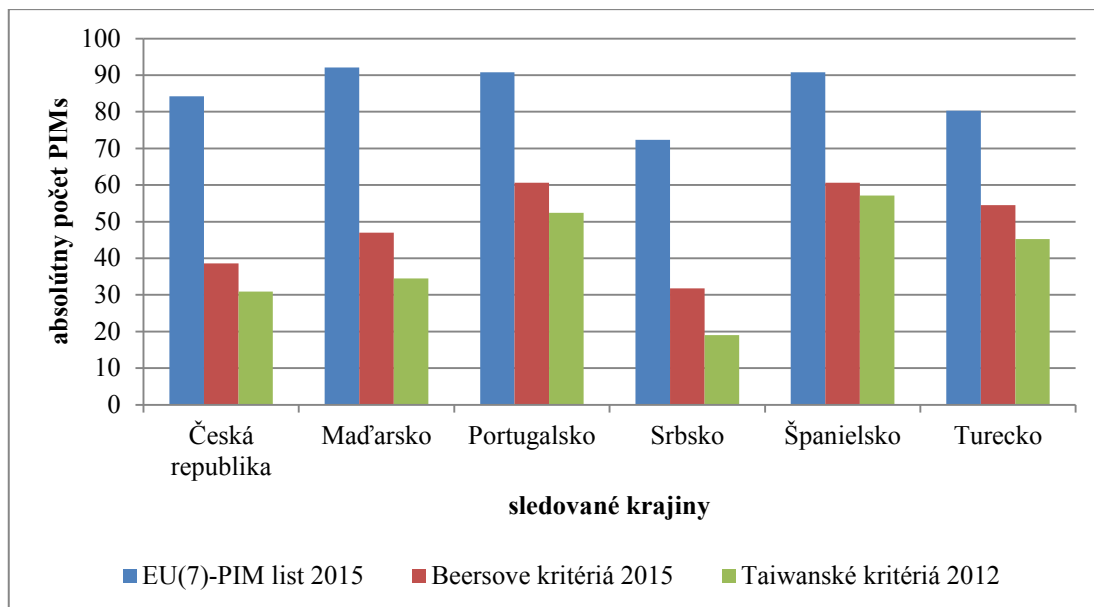
#### **4.1.3. Registrovanosť PIMs v sledovaných krajinách podľa „zlatých štandardov“ explicitných kritérií pre Európu, Severnú Ameriku a Áziu**

Ďalej bolo vyhodnotené, pre ktoré krajiny sú najšpecifickejšie štandardy jednotlivých explicitných kritérií, ktoré boli vytvorené ako „zlaté štandardy“ (najčastejšie používané a rešpektované kritériá) pre európsky, americký a ázijský trh - išlo súčasne o najrozsiahlejšie alebo najnovšie explicitné kritériá z Európy, Severnej Ameriky a Ázie. Z prostredia Európy boli hodnotené nadnárodné kritériá EU(7)-PIM list z roku 2015, z USA najnovšie Beersove kritériá z roku 2015 a z Ázie najpočetnejšie taiwanské kritériá z roku 2012. Výstupy tohto hodnotenia sa nachádzajú v tabuľke č. 6 a grafe č. 3.

**Tabuľka č.6: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs z jednotlivých „zlatých štandardov“ explicitných kritérií v sledovaných krajinách**

<b>Sledovaná krajina</b>	<b>Percentuálne zastúpenie PIMs z EU(7)-PIM listu 2015 (%)</b>	<b>Percentuálne zastúpenie PIMs z Beersových kritérií 2015 (%)</b>	<b>Percentuálne zastúpenie PIMs z taiwanských kritérií 2012 (%)</b>
Česká republika	84,21	38,64	30,95
Maďarsko	92,11	46,97	34,52
Portugalsko	90,79	60,61	52,38
Srbsko	72,37	31,82	19,05
Španielsko	90,79	60,61	57,14
Turecko	80,26	54,55	45,24

**Graf č.3: Špecifickosť „zlatých štandardov“ explicitných kritérií PIMs (EU(7)-PIM listu, Beersových kritérií z roku 2015 a taiwanských kritérií z roku 2012) pri hodnotení registrovaných PIMs v sledovaných krajinách**



Podľa grafu č. 3 sú jednoznačne pre 6 sledovaných európskych krajín najšpecifickejšie explicitné kritériá EU(7)-PIM list, vždy viac ako dve tretiny PIMs v nich sú registrované vo všetkých 6 krajinách. Špecifickosť amerických Beersových kritérií 2015 je nižšia, počet registrovaných PIMs v hodnotených krajinách sa pohybuje medzi jednou až dvomi tretinami a najmenej charakteristické sú vo všetkých krajinách taiwanské kritériá z roku 2012. Týmto boli potvrdené výsledky grafu č. 2 i pre jednotlivé „zlaté štandardy“ explicitných kritérií PIMs z rôznych regionálnych oblastí.

Explicitné kritériá EU(7)-PIM list sú najšpecifickejšie pre Maďarsko – až 92,11% liečiv v nich uvedených, je registrovaných na maďarskom farmaceutickom trhu (70 zo 76 PIMs v zozname). Vysoko špecifické sú tieto nadnárodné európske kritériá i pre Portugalsko a Španielsko, v oboch krajinách je registrovaných práve 90,79% liečiv zo zoznamu (69 zo 76 PIMs). Česká republika je štvrtá v poradí, so 64 registrovanými liečivami definovaných podľa EU(7)-PIM listu (84,21%). Najmenej špecifické sú európske explicitné kritériá EU(7) opäť v Srbsku, kde práve 55 liečiv zo zoznamu je na trhu registrovaných (72,37%). Pre Turecko, ako krajinu medzi

dvomi svetadielmi Európou a Áziou, je zoznam špecifický viac než zo štyroch pätín (80,26%), je tu registrovaných 61 PIMs.

Najnovšie explicitné kritériá na americkom kontinente sú aktualizované Beersove kritériá z roku 2015 so 132 potenciálne nevhodnými liečivami pre starších pacientov. U sledovaných európskych krajín je viditeľný pokles v špecifickosti pri použití týchto kritérií v epidemiologickom výskume oproti európskym kritériám. Najviac registrovaných liečiv zo zoznamu Beersových kritérií 2015 je v Portugalsku a Španielsku, a to 60,61% (80 zo 132 PIMs). Môže to byť vďaka prímorskej polohe v juhozápadnej Európe a tým pádom vyššiemu prenikaniu a spolupráci amerického trhu s portugalským a španielskym v oblasti farmácie. 55,45% liečiv v Beersových kritériách 2015 je registrovaných v Turecku, čo opäť môže byť vďaka vyššiemu obchodu medzi Tureckom a Spojenými štátmi americkými. Najmenej špecifické sú tieto kritériá pre Českú republiku (38,64%) a pre Srbsko (31,82%).

Taiwanské kritériá z roku 2012, najrozsiahlejšie explicitné kritériá v Ázii, s celkovým počtom 84 PIMs, sú najviac špecifické pre Španielsko (57,14%) a Portugalsko (52,38%). Pre Turecko, krajinu najbližšiu ázijskému svetadielu, sú špecifické z menej než polovice (45,24%). Pre krajiny strednej Európy (Česká republika a Maďarsko) a balkánskeho polostrova (Srbsko) sú taiwanské kritériá, ale aj celkovo vo všeobecnosti kritériá z iných ázijských krajín, málo špecifické – 34,52% liečiv z taiwanských kritérií je registrovaných v Maďarsku, 30,95% v Českej republike a iba 16 liečiv z 84 (19,05%) v Srbsku. Výnimkou vyššie špecifických ázijských kritérií pre európske krajiny sú iba tie s malou rozsiahlosťou zoznamu PIMs.

#### **4.1.4. TOP 25 najčastejších PIMs v hodnotených explicitných kritériách**

V tabuľke č. 7 sa nachádza zoznam 25 PIMs u seniorov, ktoré sa najčastejšie vyskytovali v 22 sledovaných explicitných kritériách (nájdeme ich vo viac než polovici kritérií) a zároveň tabuľka uvádza, či sú dané liečivá registrované v 6 sledovaných európskych krajinách. Percentuálne zastúpenie týchto najčastejšie sa vyskytujúcich registrovaných PIMs („top 25 PIMs“) v daných krajinách je rovnaký

ako pomer všetkých registrovaných PIMs v sledovaných krajinách ku celkovému hodnotenému zoznamu 345 PIMs, ktorý je uvedený v tabuľke č. 4. Najviac liečiv zo zoznamu „top 25 PIMs“ bolo registrovaných v Španielsku a to 20 z 25 PIMs (80%), v Portugalsku ich je registrovaných 19 PIMs (76%), v Turecku 17 PIMs (68%), na českom a maďarskom trhu ich je zhodne 15 (60%). V Českej republike a Maďarsku ide o takmer totožný zoznam PIMs až na výnimku dvoch benzodiazepínových liečiv. V Srbsku je registrovaných iba 7 z 25 najfrekvencovanejších PIMs (28%).

Antidepresívum amitriptylín sa nachádzalo v úplne všetkých 22 hodnotených zoznamoch explicitných kritérií z Európy, Severnej Ameriky i Ázie. Zároveň bolo registrované vo všetkých 6 sledovaných európskych krajinách. Ďalšie často vyskytujúce sa liečivá boli anxiolytikum diazepam (takisto registrované vo všetkých krajinách), nesteroidné antiflogistikum indometacín (neregistrované iba v Srbsku) a dve liečivá pôsobiace na kardiovaskulárny systém – digoxín (registrovaný všade) a metyldopa (neregistrovaná akurát v Srbsku a Turecku).

Podľa ATC kódov týchto PIMs bolo vyhodnotené, ku ktorým ATC skupinám patria dané nevhodné liečivá. Viac než polovica z „top 25 PIMs,“ až 13 PIMs (52%), sú liečivá ovplyvňujúce centrálny nervový systém, a to hlavne liečivá zo skupiny psycholeptík a podskupiny anxiolytík (8 liečiv), 3 nevhodné liečivá sú antidepresíva a 2 sú analgetiká – anodyná. 4 PIMs zo zoznamu „top 25 PIMs“ ovplyvňujú muskuloskeletálny systém – sú to myorelaxanciá a nesteroidné antiflogistiká, 3 pôsobia na kardiovaskulárny systém, 2 sú systémovo používané antihistaminiká. Antidiabetiká, antitrombotiká a urologiká majú po jednom zástupcovi.



**Tabuľka č.7: Zoznam 25 najčastejších PIMs v explicitných kritériách PIMs („top 25 PIMs”) a ich registrovanosť v sledovaných európskych krajinách**

Liečivo	ATC kód	Počet hodnotených kritérií, v ktorých sa liečivo vyskytuje	ČR	Maďarsko	Portugalsko	Srbsko	Španielsko	Turecko
amitriptylín	N06AA09	22	x	x	x	x	x	x
diazepam	N05BA01	19	x	x	x	x	x	x
indometacín	M01AB01	17	x	x	x		x	x
digoxín	C01AA05	16	x	x	x	x	x	x
metyldopa	C02AB01	16	x	x	x		x	
chlórdiazepoxid	N05BA02	15	x	x	x		x	x
triazolam	N05CD05	15			x			
alprazolam	N05BA12	14	x	x	x	x	x	x
doxepín	N06AA12	14					x	
hydroxyzín	N05BB01	14	x	x	x		x	x
tiklopidín	B01AC05	14	x	x	x	x	x	x
flurazepam	N05CD01	13			x		x	
chlórfeniramín	R06AB02	13			x		x	x
oxazepam	N05BA04	13	x		x			
oxybutynín	G04BD04	13	x	x	x		x	
piroxikam	M01AC01	13	x	x	x		x	x
prometazín	R06AD02	13	x	x	x		x	x
rezerpín	C02AA02	13						x
karisoprodol	M03BA02	12						
chlórpropamid	A10BB02	12						x
imipramín	N06AA02	12	x	x	x		x	x
lorazepam	N05BA06	12		x	x	x	x	x
metokarbamol	M03BA03	12					x	x
pentazocín	N02AD01	12					x	
petidín	N02AB02	12	x	x	x	x	x	x
<b>SÚČET</b>			<b>15</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>20</b>	<b>17</b>

## 4.2. Registrovanosť PIMs v jednotlivých krajinách podľa rôznych kritérií

### 4.2.1. Česká republika

V grafoch č. 4, 5 a 6 je zobrazené percentuálne zastúpenie liečiv označených ako PIMs registrovaných na českom farmaceutickom trhu z celého počtu hodnotených PIMs podľa jednotlivých európskych kritérií PIMs (graf č. 4), amerických kritérií PIMs (graf č. 5) a ázijských kritérií PIMs (graf č. 6) publikovaných do roku 2015. V tabuľkách č. 8, 9 a 10 je pri každom kritériu z Európy (tabuľka č. 8), Ameriky (tabuľka č. 9) i Ázie (tabuľka č. 10) uvedený navyše aj počet všetkých PIMs, ktoré sa v danom kritériu nachádzajú a vypočítaný pomer medzi liečivami registrovanými v Českej republike, celkovým počtom PIMs v konkrétnom kritériu a v ďalšom stĺpci pomer ku celkovému počtu doposiaľ identifikovaných PIMs (celkový zoznam PIMs v našom hodnotení).

**Tabuľka č.8: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	64	<b>84,21</b>	18,55
České kritériá 2013	75	58	<b>77,33</b>	16,81
Dánske kritériá 2014	27	20	<b>74,07</b>	5,80
NORGEP-NH 2015	20	14	<b>70,00</b>	4,06
Rakúske kritériá 2012	75	52	<b>69,33</b>	15,07
Maio kritériá 2009	25	17	<b>68,00</b>	4,93
NORGEP kritériá 2009	21	12	<b>57,14</b>	3,48
PRISCUS list 2010	83	44	<b>53,01</b>	12,75
Laroche kritériá 2007	113	41	<b>36,28</b>	11,88

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.9: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

Americké explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
McLeodove kritériá 1997	21	9	<b>42,86</b>	2,61
Beersove kritériá 2015	132	51	<b>38,64</b>	14,78
Beersove kritériá 2012	139	53	<b>38,13</b>	15,36
Beersove kritériá 1991	37	14	<b>37,84</b>	4,06
Zhanove kritériá 2001	35	13	<b>37,14</b>	3,77
Beersove kritériá 1997	54	19	<b>35,19</b>	5,51
Rancourtove kritériá 2004	62	21	<b>33,87</b>	6,09
Beersove kritériá 2003	78	26	<b>33,33</b>	7,54

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

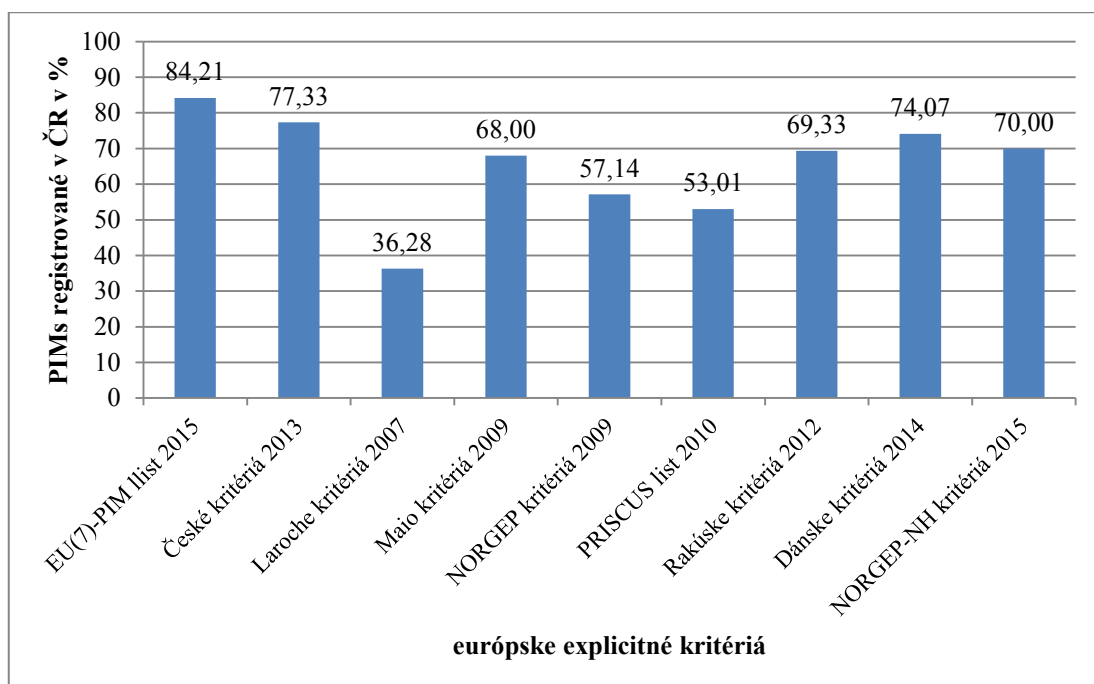
**Tabuľka č.10: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Thajské kritériá 2008	47	30	<b>63,83</b>	8,70
Kórejské kritériá 2015	27	17	<b>62,96</b>	4,93
Kórejské kritériá 2010	62	27	<b>43,55</b>	7,83
Japonské kritériá 2010	70	29	<b>41,43</b>	8,41
Taiwanské kritériá 2012	84	26	<b>30,95</b>	7,54

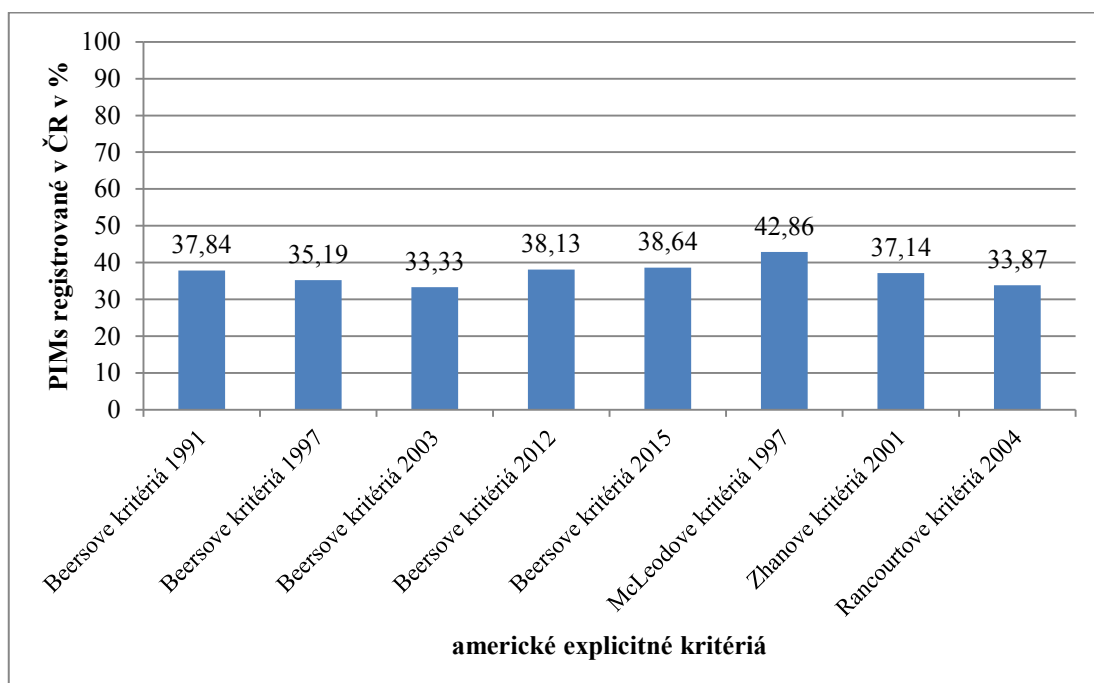
<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

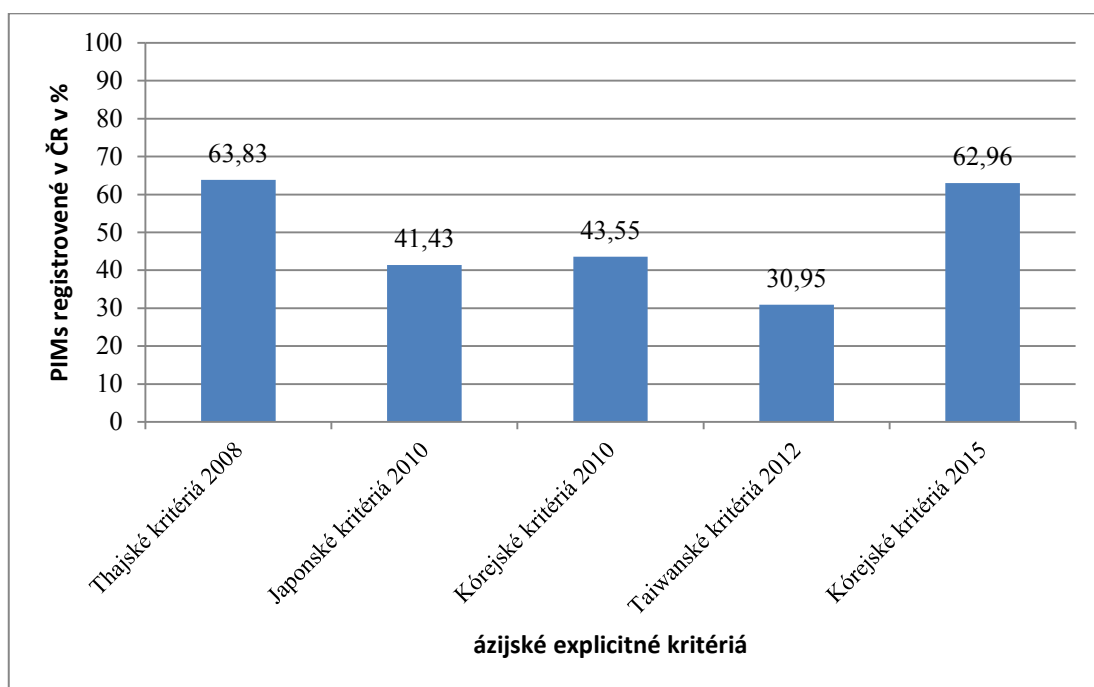
**Graf č.4: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**



**Graf č.5: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.6: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Českej republike podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**



Z grafu č. 4 vychádzajú ako najviac špecifické pre Českú republiku európske explicitné kritériá EU(7)-PIM list – 84,21% v nich spomínaných liečiv je zároveň registrovaných v Českej republike. Druhé najšpecifickejšie kritériá boli “Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti liečiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří,” národné kritériá vytvorené pred 5 rokmi, z ktorých je 77,33% PIMs registrovaných. Tieto české kritériá publikované v roku 2013 a zostavené podrobnou literárnou rešeršou z explicitných kritérií publikovaných v impaktovaných či recenzovaných zahraničných časopisoch do roku 2011 (s neskorším zahrnutím Beersových kritérií z roku 2012) samozrejme ešte nezahŕňajú postupy označované za potenciálne nevhodné u starších ľudí v roku 2013 a neskorších rokoch, ktoré sú uvedené v EU(7) kritériách. V súčasnej dobe je pripravovaný „update“ českých národných kritérií na základe explicitných kritérií vydaných do r. 2017. Z celkového počtu 75 PIMs v českých kritériách bolo v súčasnej dobe označených za registrované 58 liečiv, viaceré potenciálne nevhodné postupy už od publikácie týchto kritérií nie sú po 4 rokoch registrované na českom farmaceutickom trhu. Medzi 17 liečiv, ktoré dnes už na farmaceutickom trhu ČR nie sú registrované, patria napr. acemetacín, dihydroergokristín či tetreazepam.

Talianske Maio kritériá (25 PIMs), NORGEP (21 PIMs) a NORGEP-NH (20 PIMs) či dánske kritériá (27 PIMs) sú hoci podľa našich výsledkov celkom špecifické pre hodnotenie v českých štúdiách, avšak čo sa týka počtu PIMs v nich uvedených, sú najmenej rozsiahle spomedzi všetkých hodnotených európskych explicitných kritérií.

Súčasťou tejto práce bolo zhodnotenie, či je pre zachytenie potenciálne nevhodnej preskripcie v epidemiologických štúdiách v daných národných podmienkach možné využiť i explicitné kritériá vytvorené na americkom kontinente a v ázijských krajinách. V tab. č. 9 a grafe č. 5 je zhrnutie percentuálneho zastúpenia PIMs pochádzajúcich zo zoznamov vytvorených v Severnej Amerike na farmaceutických trhoch sledovaných krajín. V tabuľke je hodnotených 5 postupne aktualizovaných verzií Beersových kritérií potenciálne nevhodných liečiv pre pacientov staršieho veku, a ďalej Zhanove kritériá z USA vychádzajúce z Beersových kritérií z roku 1997. Z Kanady sú v tejto tabuľke a grafe porovnávané 2 doteraz známe explicitné kritériá – staršie McLeodove a novšie Rancourtove kritériá.

Takmer priamo úmerne ako stúpa počet PIMs v jednotlivých novších vydaniach Beersových kritérií, stúpa aj počet PIMs z konkrétneho zoznamu, ktoré sú registrované v ČR. Z grafu č. 5 vychádza, že počet PIMs registrovaných v Českej republike predstavuje približne iba tretinu všetkých PIMs uvedených na jednotlivých zoznamoch severoamerických kritérií. Z tohto vyplýva, že hoci v celosvetových štúdiách sú Beersove kritériá najčastejšou metodikou využívanou v epidemiologických štúdiách, nie sú úplne optimálnou voľbou v klinickej praxi pri identifikácii všetkých pacientov užívajúcich PIMs v ČR. Dôležité je však spomenúť, že viaceré európske národné kritériá boli vytvorené s využitím Beersových kritérií (tieto kritériá boli najčastejšie používanou predlohou pre vytvorenie iných explicitných kritérií) a boli prispôsobené národným požiadavkám jednotlivých krajín tak, že boli doplnené o ďalšie PIMs neregistrované v USA. Napríklad konkrétne české kritériá PIMs z roku 2013 boli vytvorené po vzore Beersových kritérií z rokov 1991, 1997 a 2003, doplnené o ďalšie národné kritériá publikované celosvetovo do roku 2011 a o liekové postupy publikované v Beersových kritériách v roku 2012.

Čo sa týka pomeru počtu registrovaných PIMs v Českej republike a celkovom počte PIMs v jednotlivých ázijských kritériách, najviac špecifické pre ČR by boli thajské kritériá z roku 2008 a kórejské kritériá z roku 2015. Tieto zoznamy však nie sú tak rozsiahle, aby ich porovnávanie malo dostatočnú výpovednú hodnotu oproti napr. európskym kritériám. Japonské kritériá, kórejské z roku 2010 a taiwanské kritériá majú vyššie zastúpenie PIMs, ale počet registrovaných PIMs v ČR v týchto zoznamoch je (rovnako ako v súhrne amerických kritérií) iba o niečo vyšší než tretina PIMs uvedená v celkovom zozname.

Zo všetkých spracovávaných 22 kritérií PIMs by pre Českú republiku boli najviac špecifické tieto európske kritériá:

- EU(7)-PIM list - registrovaných 64 zo 76 PIMs (84,21%). Kritériá sú najaktuálnejšou verziou kritérií (publikované v roku 2015) vydaných až po publikácii českých kritérií PIMs (publikované v roku 2013)
- České kritériá potenciálne nevhodných liečiv a liekových postupov publikované v roku 2013 – momentálne je registrovaných 58 PIMs zo 75 PIMs uvedených v týchto kritériách (77,33%) a
- Rakúske kritériá uvádzajúce 52 PIMs registrovaných v ČR z celkového počtu 75 PIMs (69,33%).

#### **4.2.2. Maďarsko**

Ako bolo spomínané v prvej časti výsledkov tejto diplomovej práce, Maďarsko je krajinou, pre ktorú sú štandardné európske kritériá EU(7)-PIM list úplne najšpecifickejšie zo všetkých sledovaných krajín a zároveň už neexistujú iné kritériá spomedzi zoznamu 22 explicitných kritérií hodnotených v tejto práci, ktoré by boli viac charakteristickejšie pre maďarský farmaceutický trh.

Zo 76 PIMs uvedených v EU(7) zozname je až 70 registrovaných v Maďarsku (92,11%). Medzi týchto 6 PIMs neobchodovaných na maďarskom trhu patria 2 staršie benzodiazepínové liečivé látky – flunitrazepam a lormetazepam alebo ďalšie benzodiazepínové liečivo s anxiolytickým pôsobením, bežné napríklad v Českej republike, bromazepam. Zaujímavosťou je, že kodeín nie je registrovaný samostatne v Maďarsku, vždy iba v kombinácii s inými liečivami, ako napr.

v prípravkoch pri nachladnutí s efedrínom, alebo s efedrínom a kofeínom, či iné perorálne liekové formy v kombinácii s paracetamolom. Ďalšie dve neregistrované liečivá zo zoznamu EU(7)-PIM list sú antidepressívum nortriptylín a antianemikum ferroglycin-sulfát.

Z grafu č. 7 je zrejmé, že, okrem kritérií EU(7) sú vysoko špecifické pre Maďarsko aj dánske kritériá, z ktorých je registrovaných 22 liečiv z 27 (81,48%). Tretie najšpecifickejšie kritériá z európskeho setu explicitných kritérií sú české kritériá publikované v roku 2013, kde zo zoznamu 75 liečiv nájdeme na trhu v Maďarsku 58, teda rovnaký počet ako v Českej republike (77,33%). Talianske Maio kritériá sú štvrté najšpecifickejšie, pretože z nich je na maďarskom trhu 76% - avšak nie sú také rozsiahle – z 25 PIMs tieto vyše tri štvrtiny tvorí 19 liečiv. V tabuľke č. 11 sú presné počty potenciálne nevhodných liečiv v starobe registrovaných v Maďarsku z 9 národných a nadnárodných explicitných kritérií hodnotených v tejto diplomovej práci.

Graf č. 8 a tabuľka č. 12 predstavujú registrovanosť PIMs v Maďarsku s využitím 8 explicitných kritérií pochádzajúcich zo Spojených štátov amerických a Kanady. Najšpecifickejšie z tohto setu severoamerických kritérií by boli McLeodove kritériá publikované v kanadskom recenzovanom časopise Canadian Medical Association Journal v roku 1997. Avšak v týchto stručných kritériách je uvedených iba 21 PIMs, z ktorých je 12 registrovaných v Maďarsku (57,14%). Tiež je nevýhodou, že tieto kritériá sú už 20 rokov staré. Druhé najšpecifickejšie kritériá by boli americké Zhanove kritériá z roku 2001, kde nájdeme 18 liečiv registrovaných v Maďarsku z celkového počtu 35 (51,43%). Dvoje najnovšie Beersove kritériá z rokov 2012 a 2015 nie sú pre maďarský farmaceutický trh špecifické ani z jednej polovice - v praxi to znamená, že zo 139 PIMs v zozname Beers 2012 je registrovaných iba 64 PIMs (46,04%) a v zozname Beers 2015 je zo 132 PIMs na maďarskom trhu iba 62 PIMs (46,97%).

V poslednom grafe z grafov týkajúcich sa zastúpenia PIMs v zoznamoch 22 explicitných kritérií na maďarskom trhu, v grafe č. 9, je znázornená špecifickosť 5 ázijských kritérií z východnej Ázie pre maďarskú liekovú politiku. Hoci z prvej časti



výsledkov, kde sme skúmali špecifickosť celého súboru ázijských kritérií v porovnaní so súborom európskych a amerických to tak nevyzerá, jednotlivé ázijské explicitné kritériá sa zdajú byť vo viacerých prípadoch bližšie liekovému trhu v Maďarsku než tie americké. Čo sa týka porovnania s európskymi, EU(7)-PIM list je najšpecifickejší. Skupina najšpecifickejších ázijských kritérií by bola tvorená thajskými kritériami z roku 2008 – 34 registrovaných PIMs zo 47 (72,34%), ďalej najnovšími kórejskými kritériami z roku 2015 – 18 PIMs z 27 (66,67%) a z presne z 50% sú špecifické dvojce explicitné kritériá a to staršie kórejské z roku 2010 s registrovanými 31 PIMs zo 62 a japonské kritériá s 35 liečivami potenciálne nevhodnými u chorých starších ľudí registrovanými v Maďarsku z celkového počtu 70 PIMs. V tabuľke č. 13 nižšie je zastúpenie a presný počet PIMs z jednotlivých ázijských kritérií registrovaných v Maďarsku.

Vo všetkých tabuľkách týkajúcich sa počtu PIMs registrovaných v Maďarsku, je aj percentuálne zastúpenie týchto PIMs v rámci zoznamu všetkých 345 PIMs hodnotených v diplomovej práci.

Z celého súboru 22 explicitných kritérií PIMs hodnotených v tejto diplomovej práci by pre Maďarsko boli najšpecifickejšie a najviac vhodné v epidemiologickej štúdii (pre vysoké zastúpenie rôznych PIMs) tieto explicitné kritériá:

- EU(7)-PIM list – registrovaných 70 zo 76 PIMs (92,11%)
- České kritériá publikované v roku 2013 – registrovaných 58 PIMs zo 75 PIMs (77,33%) a
- Rakúske kritériá – 53 PIMs registrovaných zo zoznamu 75 PIMs (70,67%).

**Tabuľka č.11: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	70	<b>92,11</b>	20,29
Dánske kritériá 2014	27	22	<b>81,48</b>	6,38
České kritériá 2013	75	58	<b>77,33</b>	16,81
Maio kritériá 2009	25	19	<b>76,00</b>	5,51
Rakúske kritériá 2012	75	53	<b>70,67</b>	15,36
PRISCUS list 2010	83	52	<b>62,65</b>	15,07
NORGEPEP-NH 2015	20	12	<b>60,00</b>	3,48
NORGEPEP kritériá 2009	21	12	<b>57,14</b>	3,48
Laroche kritériá 2007	113	48	<b>42,48</b>	13,91

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.12: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

<b>Americké explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
McLeodove kritériá 1997	21	12	<b>57,14</b>	3,48
Zhanove kritériá 2001	35	18	<b>51,43</b>	5,22
Beersove kritériá 2015	132	62	<b>46,97</b>	17,97
Beersove kritériá 2012	139	64	<b>46,04</b>	18,55
Beersove kritériá 1997	54	24	<b>44,44</b>	6,96
Rancourtove kritériá 2004	62	27	<b>43,55</b>	7,83
Beersove kritériá 2003	78	32	<b>41,03</b>	9,28
Beersove kritériá 1991	37	14	<b>37,84</b>	4,06

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

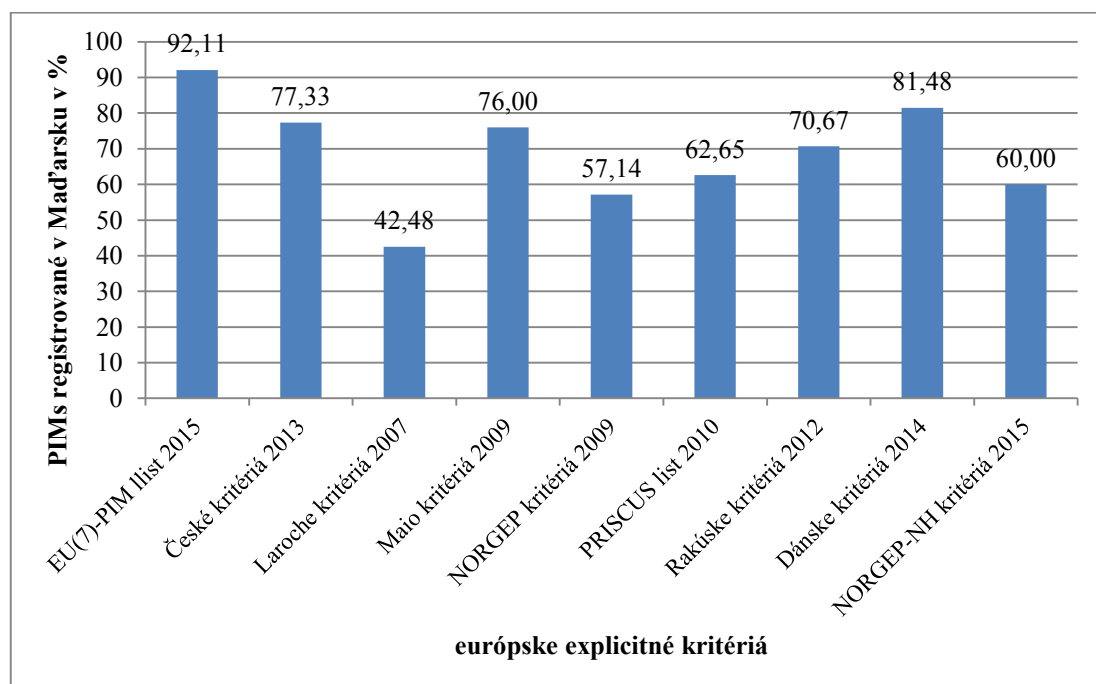
**Tabuľka č.13: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Thajské kritériá 2008	47	34	<b>72,34</b>	9,86
Kórejské kritériá 2015	27	18	<b>66,67</b>	5,22
Japonské kritériá 2010	70	35	<b>50,00</b>	10,14
Kórejské kritériá 2010	62	31	<b>50,00</b>	8,99
Taiwanské kritériá 2012	84	29	<b>34,52</b>	8,41

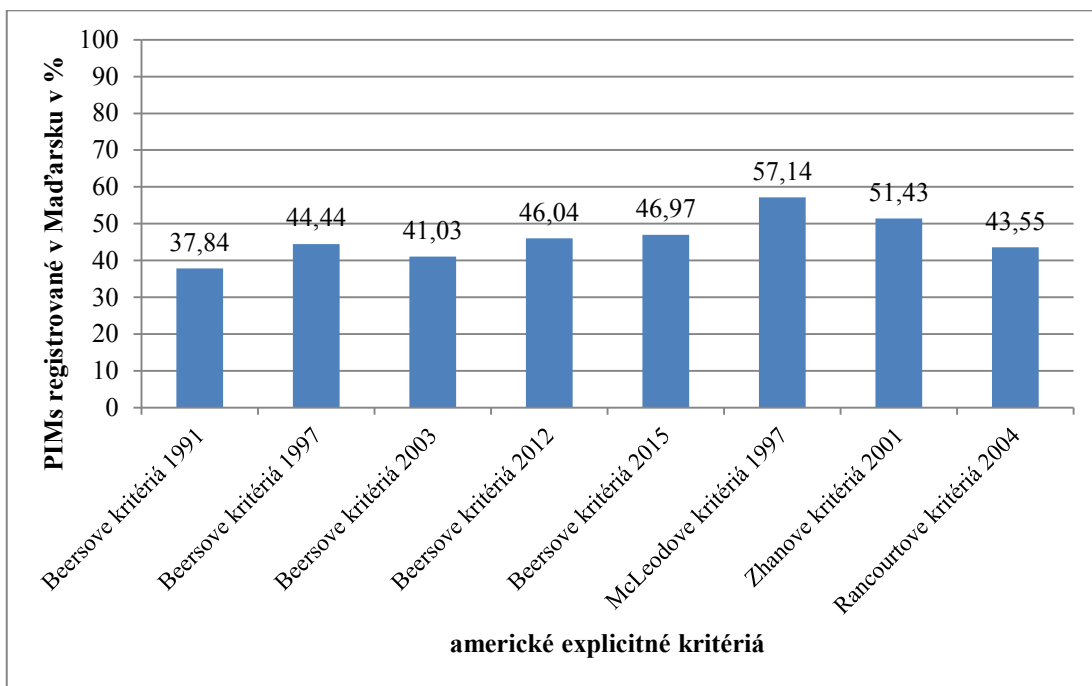
<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

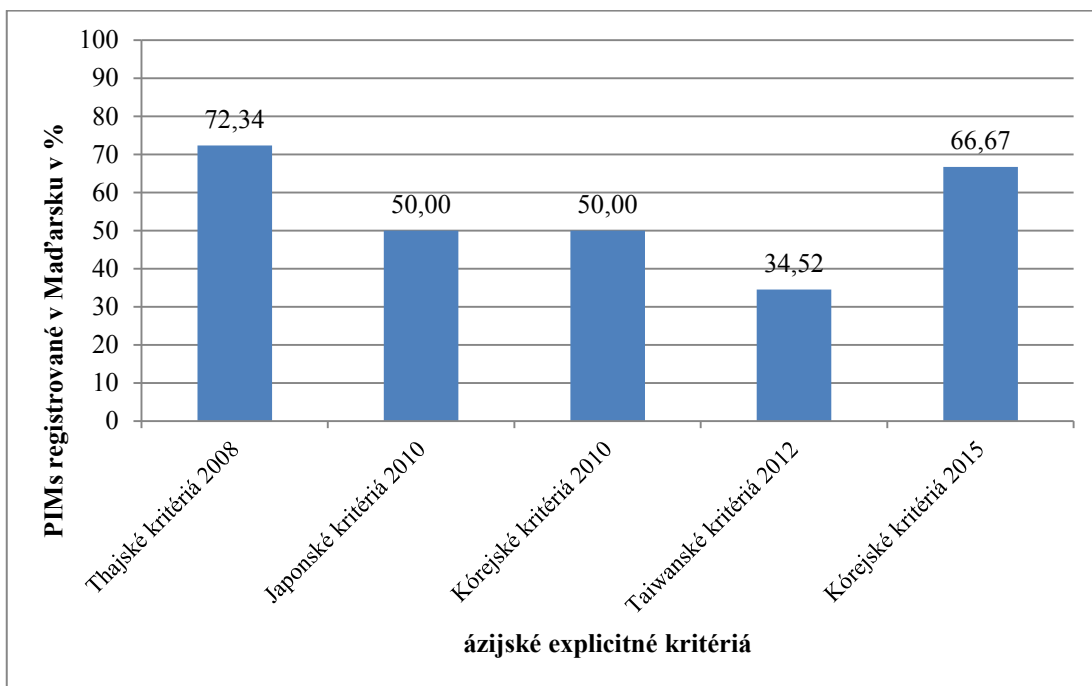
**Graf č.7: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**



**Graf č.8: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.9: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Maďarsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**



### 4.2.3. Španielsko

Španielsko je krajinou, kde je registrovaných najviac z celkového zoznamu PIMs spomedzi sledovaných krajín (200 z 345). Zo sumy všetkých európskych, amerických i ázijských kritérií je vždy najviac liečiv na trhu v Španielsku.

Vysoko špecifická pre španielsky liekový trh je trojica rozsiahlych európskych kritérií – z EU(7) zoznamu je registrovaných 69 zo 76 PIMs (90,79%), z českých kritérií a rakúskych narovnať po 64 PIMs z celkových 75 (obe kritériá sú špecifické z 85,33%). Jednou z krajín spolupracujúcich na kritériách EU(7)-PIM list bolo i Španielsko, preto nie je prekvapením táto vysoká prevalencia registrovaných PIMs. Naopak najmenej špecifické pre Španielsko z celého setu európskych kritérií sú explicitné kritériá vytvorené v susednej krajine – francúzske Larochovej kritériá. Obsahujú rozsiahly počet PIMS – 113 a z nich je v Španielsku registrovaných 72 (63,72%). Keď sa na to pozrieme obrátene, pravdepodobne práve vďaka susednej polohe, francúzske Larochovej kritériá sú zo všetkých sledovaných krajín práve najviac špecifické pre španielsky farmaceutický trh. Ale kvôli svojmu rozsahu nie sú v žiadnej zo sledovaných krajín viac reprezentatívnejšie ako z dvoch tretín. Práve v týchto Larochovej kritériách je až 39 PIMs, ktoré nie sú uvedené v žiadnych iných európskych kritériách. Graficky znázornené percentuálne zastúpenie v Španielsku registrovaných PIMs z jednotlivých zoznamov európskych explicitných kritérií je v grafe č. 10 a presné sumy sú uvedené v tabuľke č. 14.

Z grafu č. 2, kde je porovnávanie špecifickosti troch setov kritérií pre jednotlivé krajiny, vyčítame, že americké explicitné kritériá sú najmenej špecifické pre inak široký španielsky farmaceutický trh. V grafe č. 11, zobrazujúcom prevalenciu PIMs v Španielsku zo súboru amerických a kanadských explicitných kritérií, je zrejmé, že ani jedny z týchto jednotlivých severoamerických kritérií nie sú výrazne špecifickejšie oproti ostatným – všetky vystihujú španielsky liekový trh zhruba na 60%. Keby sme mali vybrať percentuálne najšpecifickejšie kritérium z tohto setu, boli by to Zhanove kritériá z roku 2001 so 65,71% (23 z 35 PIMs) a potom Beersove kritériá z roku 1997 so 62,96% (34 z 54 PIMs). Je to aj logické, nakoľko Beersove kritériá z roku 1997 boli predlohou k vytvoreniu Zhanových kritérií v Spojených štátoch amerických. Ako tretie by boli McLeodove kritériá

s 61,9% prevalenciou (13 z 21 PIMs). Ako ale už bolo uvedené a ako je aj možné nájsť v tabuľke č. 15, percentuálne zastúpenie rozličných kritérií je zhruba rovnaké, a tieto tri kritériá vyšli s najvyššou prevalenciou v percentách podľa všetkého iba kvôli malému rozsahu PIMs. Hoci McLeodove kritériá obsahujú iba 21 PIMs, až 4 PIMs z nich nie sú uvedené v žiadnych iných amerických kritériách a z týchto 4 až 2 nie sú uvedené v žiadnom inom zozname explicitných kritérií hodnotenom v tejto diplomovej práci. Ide o tieto 4 liečivá – niacín a nylidrin (synonymum bufenín) – nenachádzajú sa v žiadnom inom zozname PIMs; metylfenidát a pentoxifylín – nenachádzajú sa v žiadnom inom explicitnom kritériu zo setu severoamerických kritérií.

Najšpecifickejšie ázijské kritériá, ako je znázornené v grafe č. 18, sú najnovšie kórejské kritériá 2015 s prevalenciou PIMs 88,89% (24 PIMs z 27). V roku 2008 publikované thajské kritériá sú špecifické z 85,11%, z 47 v nich uvedených PIMs je na španielskom farmaceutickom trhu registrovaných 40. Tretie najšpecifickejšie kritériá z ázijského setu sú staršie kórejské kritériá s prevalenciou 64,52% (40 zo 62 PIMs).

Vybrať spomedzi všetkých hodnotených explicitných kritérií tie najšpecifickejšie pre Španielsko bolo najjednoduchšie, pretože množstvo národných i tie medzinárodné kritériá zahŕňajú liečivá, ktoré nájdeme na španielskom trhu liečiv. Nasledujúce troje európske kritériá sú jednak vysoko špecifické a tiež aj dostatočne rozsiahle na to, aby mohli byť reálne použité v klinickej praxi i v epidemiologickej štúdií:

- EU(7)-PIM list – registrovaných 69 zo 76 PIMs (90,79%)
- a s prevalenciou 85,33% ďalšie dvojce európske kritériá – české a rakúske – registrovaných 64 PIMs zo 75.

Hoci vysoko špecifické sú aj najnovšie kórejské kritériá - registrovaných 24 z 27 PIMs (88,89%), nie sú tak rozsiahle, a tým pádom nie sú tak optimálnou pomôckou na použitie v epidemiologických štúdiách v tejto krajine.

**Tabuľka č.14: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	69	<b>90,79</b>	20,00
České kritériá 2013	75	64	<b>85,33</b>	18,55
Rakúske kritériá 2012	75	64	<b>85,33</b>	18,55
NORGEP-NH 2015	20	17	<b>85,00</b>	4,93
Maio kritériá 2009	25	21	<b>84,00</b>	6,09
Dánske kritériá 2014	27	22	<b>81,48</b>	6,38
PRISCUS list 2010	83	65	<b>78,31</b>	18,84
NORGEP kritériá 2009	21	14	<b>66,67</b>	4,06
Laroche kritériá 2007	113	72	<b>63,72</b>	20,87

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.15: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

<b>Americké explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
Zhanove kritériá 2001	35	23	<b>65,71</b>	6,67
Beersove kritériá 1997	54	34	<b>62,96</b>	9,86
McLeod kritériá 1997	21	13	<b>61,90</b>	3,77
Beersove kritériá 2015	132	80	<b>60,61</b>	23,19
Beersove kritériá 2003	78	47	<b>60,26</b>	13,62
Beersove kritériá 1991	37	22	<b>59,46</b>	6,38
Beersove kritériá 2012	139	82	<b>58,99</b>	23,77
Rancourt kritériá 2004	62	35	<b>56,45</b>	10,14

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

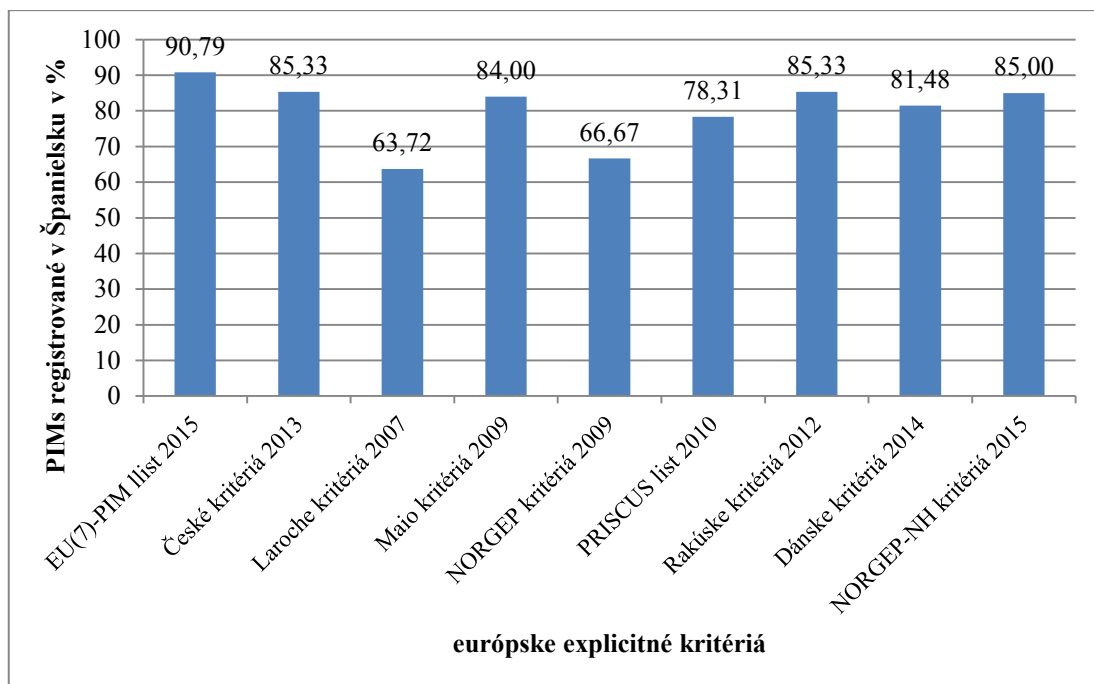
**Tabuľka č.16: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Kórejské kritériá 2015	27	24	<b>88,89</b>	6,96
Thajské kritériá 2008	47	40	<b>85,11</b>	11,59
Kórejské kritériá 2010	62	40	<b>64,52</b>	11,59
Japonské kritériá 2010	70	42	<b>60,00</b>	12,17
Taiwanské kritériá 2012	84	48	<b>57,14</b>	13,91

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

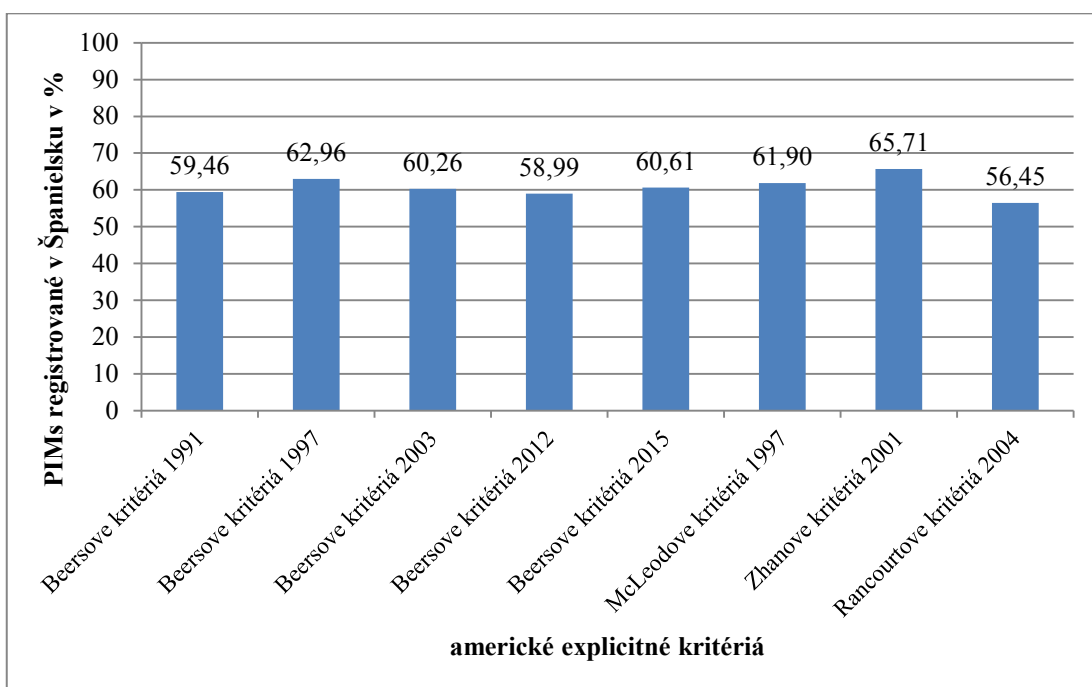
<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Graf č.10: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

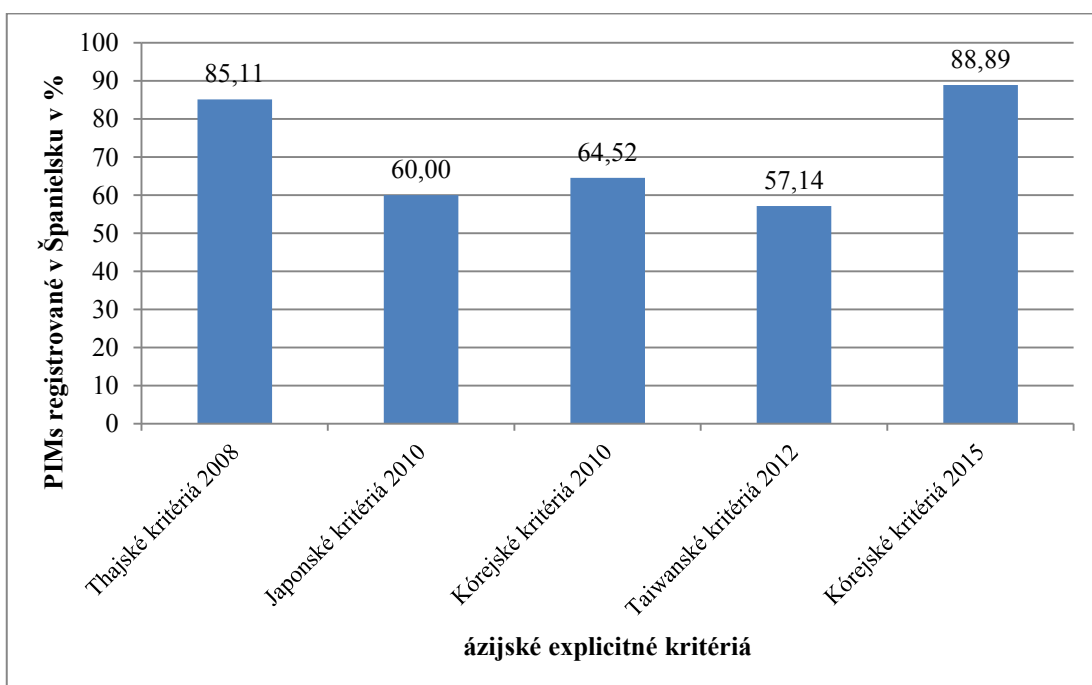




**Graf č.11: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.12: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Španielsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**



#### 4.2.4. Portugalsko

Portugalsko bolo ďalšou krajinou, ktorá sa zúčastnila I. fázy iniciatívy EU COST Action IS1402 a poskytla údaje o registrovanosti liečiv, prípadne liekových postupov zo zoznamov explicitných kritérií potenciálne nevhodných u starších pacientov. Z 345 liečiv označených ako PIMs bolo v Portugalsku registrovaných 194, čo znamenalo, že ide o krajinu s druhým najvyšším zastúpením PIMs na farmaceutickom trhu zo sledovaných krajín. V Španielsku, kde PIMs bolo registrovaných úplne najviac, bolo z celkového počtu iba o 6 potenciálne nevhodných liečiv u starších chorých pacientov registrovaných viac (tieto zoznamy sa ale nelíšili iba v týchto 6 PIMs).

Ako znázorňuje graf č. 13 nižšie, až 90,79% PIMs v zozname kritérií EU(7)-PIM list je registrovaných na liekovom trhu v Portugalsku (69 PIMs z 76). Preto sú aj tieto medzinárodné európske kritériá najšpecifickejšie pre portugalský trh z celého setu európskych kritérií. Najnovšie kórejské kritériá, rovnako z roku 2015, sú tiež podľa percentuálneho výpočtu veľmi špecifické na tomto liekovom trhu - 92,59%, ale jedná sa o malý počet PIMs (iba 25 z 27 PIMs).

Čo sa týka ďalších európskych explicitných kritérií, v grafe č. 13 a tabuľke č.17 vidíme, že vysoko špecifická pre Portugalsko je aj dvojica kritérií, kde každé sú charakteristické na 84% - ide o Maio kritériá z roku 2009 a novšie rakúske kritériá z roku 2012. Rozdiel medzi nimi je ale v rozsahu zoznamu PIMs – Maiove kritériá ich obsahujú iba 25 (z čoho v Portugalsku je registrovaných 21), kým rakúske kritériá ich opisujú až 75 a 63 z nich nájdeme na trhu liečiv v tejto juhozápadnej európskej krajine. S 82,67% zastúpením sú ďalšie vysoko špecifické kritériá pre portugalský trh aj české kritériá (62 liečiv zo 75). Vyplýva z toho, že české kritériá, vytvorené odborným konsenzom expertov v Českej republike v roku 2012, sú o niečo viac v dnešnej dobe špecifickejšie pre Portugalsko ako pre Českú republiku. Z grafu č. 10 rovnako vidno, že všetky európske kritériá sú vždy z minimálne polovice zastúpené na portugalskom trhu, ale väčšinou ešte o dosť viac. Vysoká miera špecifickosti v Portugalsku je aj s rozsiahlymi francúzskymi Larochovej kritériami a to 61,06% (69 PIMs zo 113).

V grafe č. 14 a tabuľke č. 18 je znázornené zastúpenie PIMs z amerických kritérií na portugalskom trhu liečiv. Najreprezentatívnejšie zo severoamerických

kritérií pre Portugalsko sú Beersove kritériá 2015 s 60,61% špecifickosťou (80 PIMs zo 132). Beersove staršie kritériá z roku 2012 sú špecifické na 59,71% (83 PIMs zo 139). Tretími kritériami zo setu severoamerických kritérií sú kanadské McLeodove kritériá, z ktorých v Portugalsku nachádzame registrovaných 12 PIMs z 21 (57,14%). Z McLeodových kritérií je až 11 PIMs v našej tabuľke „top 25 PIMs“ v 22 sledovaných explicitných kritériách. Podľa grafu č. 11 sa dá tiež usudzovať, že jednotlivé americké či kanadské explicitné kritériá zo severoamerického setu sú celkovo málo špecifické pre portugalský trh – špecifickosť je v rozmedzí od 46,77% (29 zo 62 PIMs) s Rancourtovými kritériami z roku 2004 ku spomínaným 60,61% Beersových kritérií 2015.

V grafe č. 15 sa nachádzajú percentuálne najšpecifickejšie explicitné kritériá pre portugalský farmaceutický trh, a to kórejské kritériá z roku 2015, v ktorých sa nachádza 27 PIMs a 25 z nich je v Portugalsku registrovaných (92,59%). Vysoko špecifické sú aj v roku 2008 publikované thajské kritériá a to z 80,85% (38 PIMs zo 48). So 62,9% špecifickosťou sú tretie najvhodnejšie kritériá z ázijského setu 5 explicitných kritérií kórejské kritériá z roku 2010, kde je v celom súbore 62 PIMs a v Portugalsku je z nich na trhu 39. Zastúpenie ďalších dvoch ázijských explicitných kritérií opisuje tabuľka č. 19.

Pre Portugalsko platí, že pri porovnaní celej sumy európskych, amerických a ázijských explicitných kritérií sú síce najšpecifickejšie európske (ako vo všetkých sledovaných európskych krajinách), ale druhé najšpecifickejšie sú ázijské a až potom americké.

Najvhodnejšie a vysoko špecifické explicitné kritériá pre epidemiologické štúdie uskutočňované v Portugalsku sú v súčasnej dobe nasledujúce explicitné kritériá:

- EU(7)-PIM list – registrovaných 69 zo 76 PIMs (90,79%)
- Rakúske kritériá so špecifickosťou 84% (63 zo 75 PIMs) a
- České kritériá – registrovaných 62 zo 75 PIMs (82,67%).

**Tabuľka č.17: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	69	<b>90,79</b>	20,00
Maio kritériá 2009	25	21	<b>84,00</b>	6,09
Rakúske kritériá 2012	75	63	<b>84,00</b>	18,26
České kritériá 2013	75	62	<b>82,67</b>	17,97
Dánske kritériá 2014	27	21	<b>77,78</b>	6,09
PRISCUS list 2010	83	63	<b>75,90</b>	18,26
NORGEF-NH 2015	20	14	<b>70,00</b>	4,06
Laroche kritériá 2007	113	69	<b>61,06</b>	20,00
NORGEF kritériá 2009	21	12	<b>57,14</b>	3,48

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.18: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

<b>Americké explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
Beersove kritériá 2015	132	80	<b>60,61</b>	23,19
Beersove kritériá 2012	139	83	<b>59,71</b>	24,06
McLeod kritériá 1997	21	12	<b>57,14</b>	3,48
Beersove kritériá 2003	78	43	<b>55,13</b>	12,46
Beersove kritériá 1997	54	29	<b>53,70</b>	8,41
Zhanove kritériá 2001	35	18	<b>51,43</b>	5,22
Beersove kritériá 1991	37	18	<b>48,65</b>	5,22
Rancourt kritériá 2004	62	29	<b>46,77</b>	8,41

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

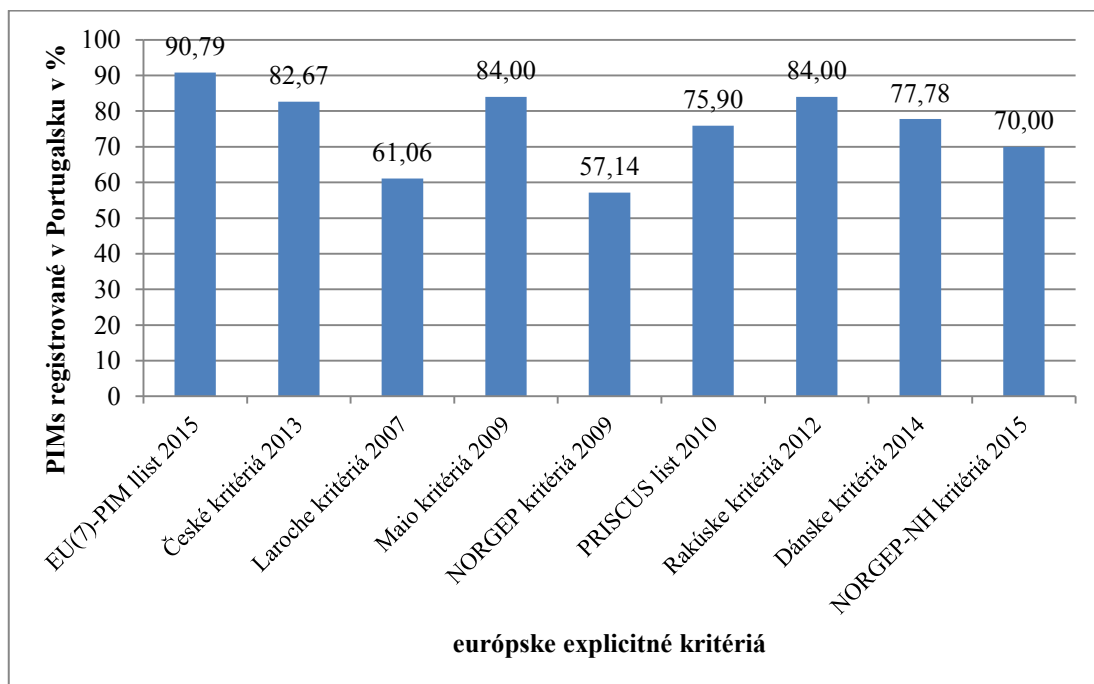
**Tabuľka č.19: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Kórejské kritériá 2015	27	25	<b>92,59</b>	7,25
Thajské kritériá 2008	47	38	<b>80,85</b>	11,01
Kórejské kritériá 2010	62	39	<b>62,90</b>	11,30
Japonské kritériá 2010	70	42	<b>60,00</b>	12,17
Taiwanské kritériá 2012	84	44	<b>52,38</b>	12,75

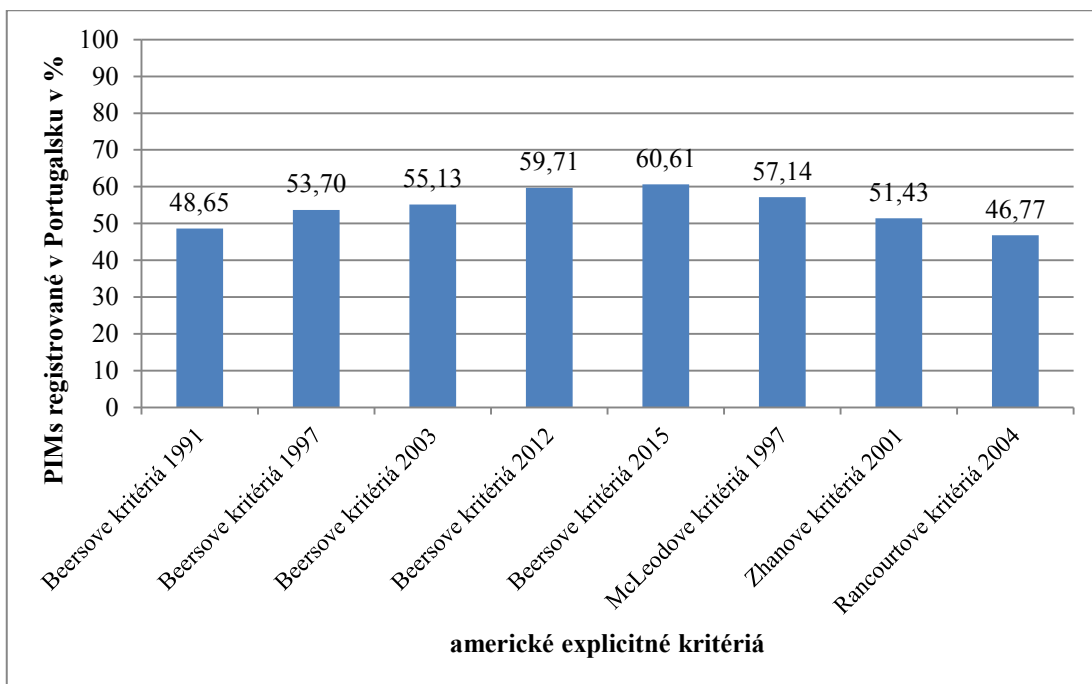
<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

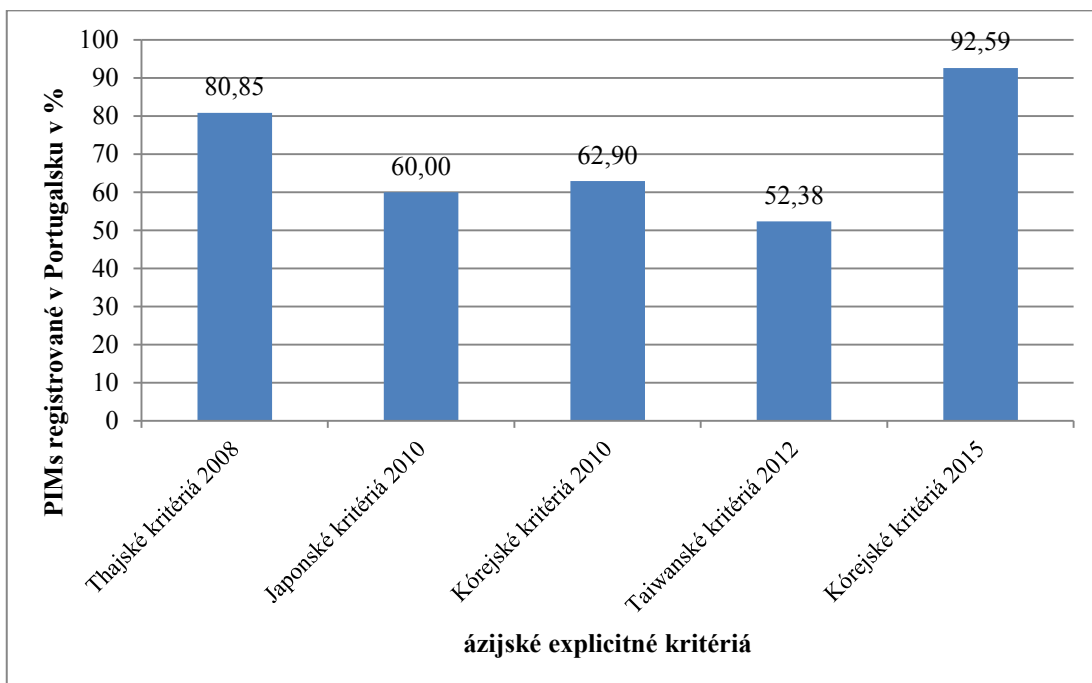
**Graf č.13: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**



**Graf č.14: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.15: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Portugalsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**



#### 4.2.5. Srbsko

Pre srbský farmaceutický trh sú najmenej špecifickejšie všetky hodnotené explicitné kritériá (viz graf č. 1a,1b). Len 111 PIMs z celého zoznamu 345 PIMs je registrovaných v Srbsku a z toho 81 liečiv je registrovaných aj vo všetkých ďalších 5 krajinách. V tabuľkách č. 20, 21 a 22 vidíme, že liečivá registrované v Srbsku predstavujú len malé percento zo všetkých PIMs hodnotených v tejto práci. Z troch setov kritérií rozdelených podľa geografických oblastí sú najviac špecifické pre Srbsko európske kritériá, potom ázijské a najmenej americké explicitné kritériá.

V grafe č. 16 nižšie sú znázornené jednotlivé európske explicitné kritériá a pomer zastúpenia v nich obsiahnutých PIMs registrovaných v Srbsku. Podľa spomínaného grafu i podľa tabuľky č. 20 vidno, že najreprezentatívnejšie explicitné kritériá sú opäť aj pre Srbsko štandardné európske kritériá EU(7) – 72,37% PIMs z týchto kritérií je registrovaných v Srbsku, čo tvorí 55 zo 76 PIMs. Z európskych kritérií sú druhé najšpecifickejšie pre Srbsko dánske kritériá (16 z 27 PIMs, 59,26%) a s 56% zastúpením PIMs sú málo špecifické ďalšie dvojice kritériá, a to talianske Maiove kritériá, u ktorých je registrovaných 14 PIMs z 25 PIMs, a rakúske kritériá z roku 2012, kde v Srbsku nájdeme na liekovom trhu len 42 PIMs zo 75.

Percentuálne zastúpenie PIMs registrovaných v Srbsku zo setu 8 amerických kritérií je graficky znázornené v grafe č. 17. Všetky jednotlivé americké i kanadské kritériá nie sú pre túto balkánsku krajinu charakteristické ani z jednej tretiny. Najviac špecifické zo všetkých severoamerických kritérií sú staršie Beersove kritériá z roku 2012 a to z 33,09%, pričom, ako je uvedené v tabuľke č. 21, 46 PIMs zo zoznamu 139 PIMs je registrovaných na srbskom trhu. Beersove kritériá z roku 2015 sú charakteristické na 31,82%, kde zo zoznamu 132 PIMs je v Srbsku registrovaných iba 42. Troje staršie Beersove kritériá sú špecifické len zo zhruba 20%. Kanadské McLeodove a Rancourtove kritériá nie sú pre Srbsko špecifické ani z jednej pätiny (19,05% PIMs z McLeodových kritérií a 19,35% z Rancourtových kritérií je registrovaných v Srbsku).

Viac ako polovicu PIMs (55,32%) uvedených v thajských kritériách z roku 2008 nájdeme na srbskom liekovom trhu (teda 26 PIMs zo 47 PIMs) a 44,44% liečiv

z kórejských kritérií z roku 2015 sú registrované v Srbsku (12 z 27 PIMs). Tretie najšpecifickejšie ázijské kritériá by pre Srbsko boli japonské z roku 2010, z ktorých je na srbskom trhu zastúpených 28,57% (20 PIMs zo 70). Počet PIMs vo všetkých hodnotených ázijských kritériách a počet PIMs z nich registrovaných na srbskom trhu nájdeme v tabuľke č. 22. Grafické znázornenie pomeru zastúpenia PIMs podľa tabuľky č. 22 je v grafe č. 18.

Aj v tabuľke č.7 na začiatku prvej časti výsledkov, kde sa nachádza 25 najčastejších PIMs podľa 22 hodnotených explicitných kritérií je znázornené, že hodnotené explicitné kritériá sú málo charakteristické pre srbský trh – len 7 z „top 25 PIMs“ nájdeme v Srbsku registrovaných.

Až 21 potenciálne nevhodných liečiv pre starších pacientov z hodnotených explicitných kritérií, ktoré sú registrované vo všetkých ostatných sledovaných krajinách, nie sú registrované v Srbsku. Ide o liečivá rôznych ATC skupín, napr. 3 liečivá z ATC skupiny s kódom M (muskuloskeletárny systém) - myorelaxans baklofen a 2 bežné protizápalové liečivá indometacín a piroxikam. Až 9 potenciálne nevhodných liečiv ovplyvňujúci centrálny nervový systém, ktoré sú v ostatných 5 krajinách registrované, v Srbsku nie sú – napr. buprenorfín, fluvoxamín, chlórdiazepoxid, imipramín či dokonca fenytoín. Naopak, nie sú žiadne liečivá, ktoré by boli registrované iba v Srbsku a vo všetkých iných krajinách by neboli. Ale v Srbsku je napr. 16 liečiv zo zoznamu PIMs, ktoré nenájdeme na tureckom trhu, 13 liečiv, ktoré nie sú registrované v Českej republike, 10, ktoré nie sú v Španielsku a takmer úplne odlišných 10, ktoré sú v Srbsku, ale nie sú v Maďarsku a iba 7, ktoré nenájdeme v Portugalsku.

Keby sme mali vybrať najšpecifickejšie zoznamy explicitných kritérií použiteľné pre ďalšie epidemiologické štúdie pre Srbsko, bolo by to tieto:

- EU(7)-PIM list – registrovaných 55 zo 76 PIMs (72,37%)
- Dánske kritériá – registrovaných 16 z 27 PIMs (59,26%), tieto kritériá majú ale veľmi nízke celkové zastúpenie PIMs a
- so špecifickosťou 56% dvojica kritérií – Maio (14 z 25 PIMs, teda bohužiaľ s nízkym zastúpením PIMs) a rozsiahlejšie rakúske kritériá (42 zo 75 PIMs).



**Tabuľka č.20: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	55	<b>72,37</b>	15,94
Dánske kritériá 2014	27	16	<b>59,26</b>	4,64
Maio kritériá 2009	25	14	<b>56,00</b>	4,06
Rakúske kritériá 2012	75	42	<b>56,00</b>	12,17
České kritériá 2013	75	39	<b>52,00</b>	11,30
NORGEK-NH 2015	20	9	<b>45,00</b>	2,61
PRISCUS list 2010	83	37	<b>44,58</b>	10,72
NORGEK kritériá 2009	21	8	<b>38,10</b>	2,32
Laroche kritériá 2007	113	28	<b>24,78</b>	8,12

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.21: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

<b>Americké explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
Beersove kritériá 2012	139	46	<b>33,09</b>	13,33
Beersove kritériá 2015	132	42	<b>31,82</b>	12,17
Beersove kritériá 2003	78	17	<b>21,79</b>	4,93
Rancourt kritériá 2004	62	12	<b>19,35</b>	3,48
McLeod kritériá 1997	21	4	<b>19,05</b>	1,16
Beersove kritériá 1991	37	7	<b>18,92</b>	2,03
Beersove kritériá 1997	54	10	<b>18,52</b>	2,90
Zhanove kritériá 2001	35	5	<b>14,29</b>	1,45

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

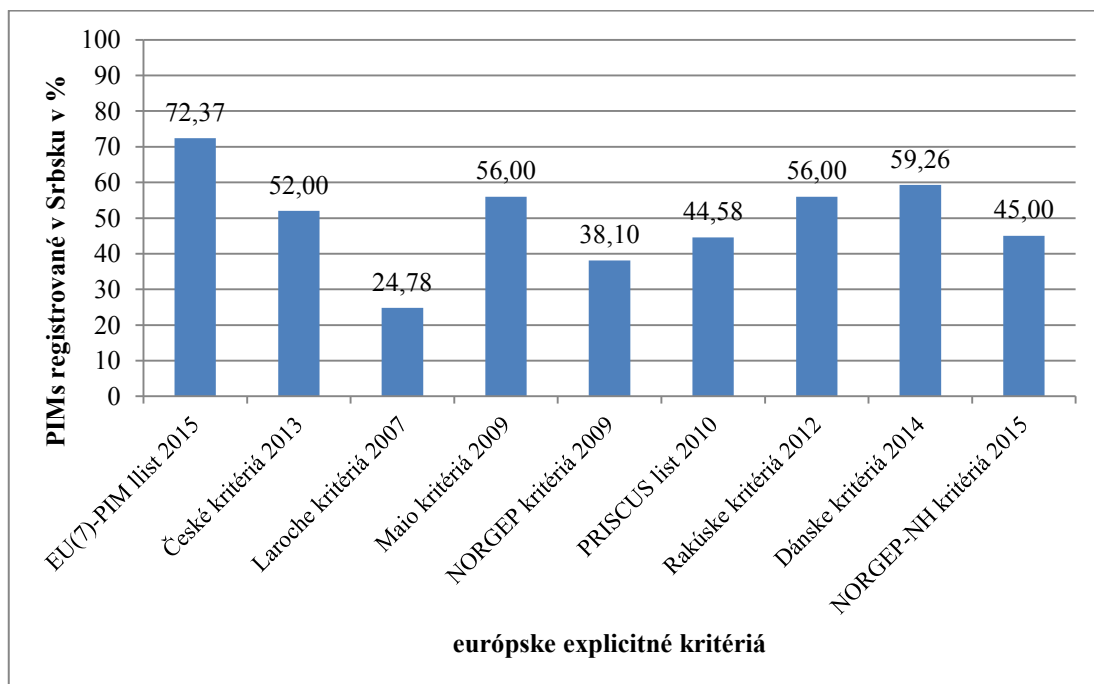
**Tabuľka č.22: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Thajské kritériá 2008	47	26	<b>55,32</b>	7,54
Kórejské kritériá 2015	27	12	<b>44,44</b>	3,48
Japonské kritériá 2010	70	20	<b>28,57</b>	5,80
Kórejské kritériá 2010	62	17	<b>27,42</b>	4,93
Taiwanské kritériá 2012	84	16	<b>19,05</b>	4,64

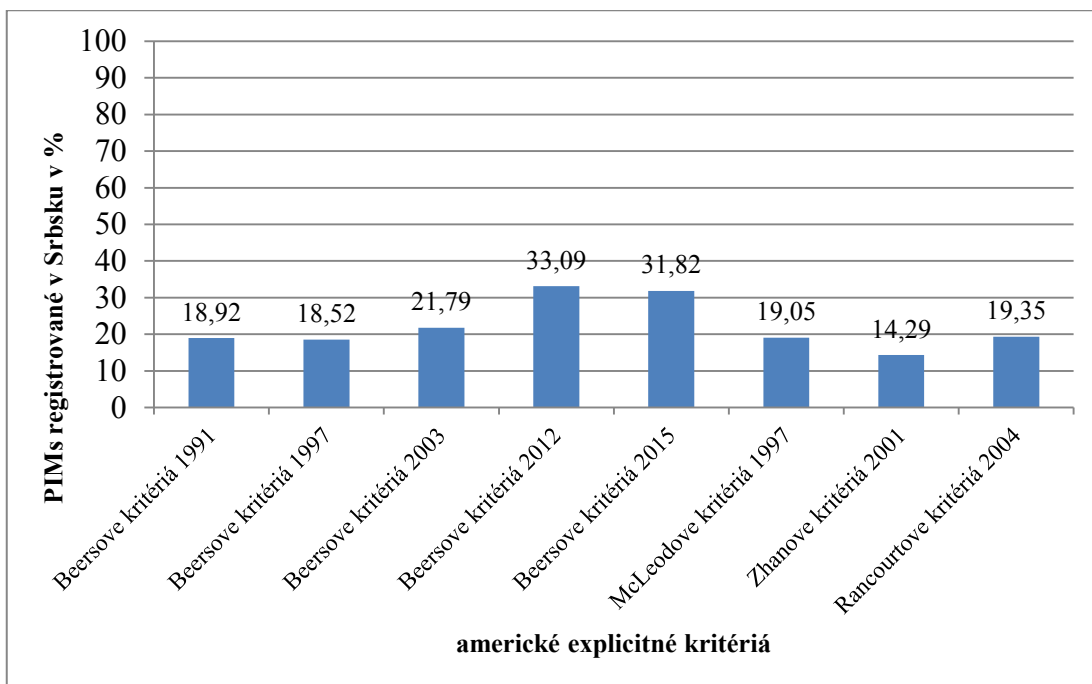
<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

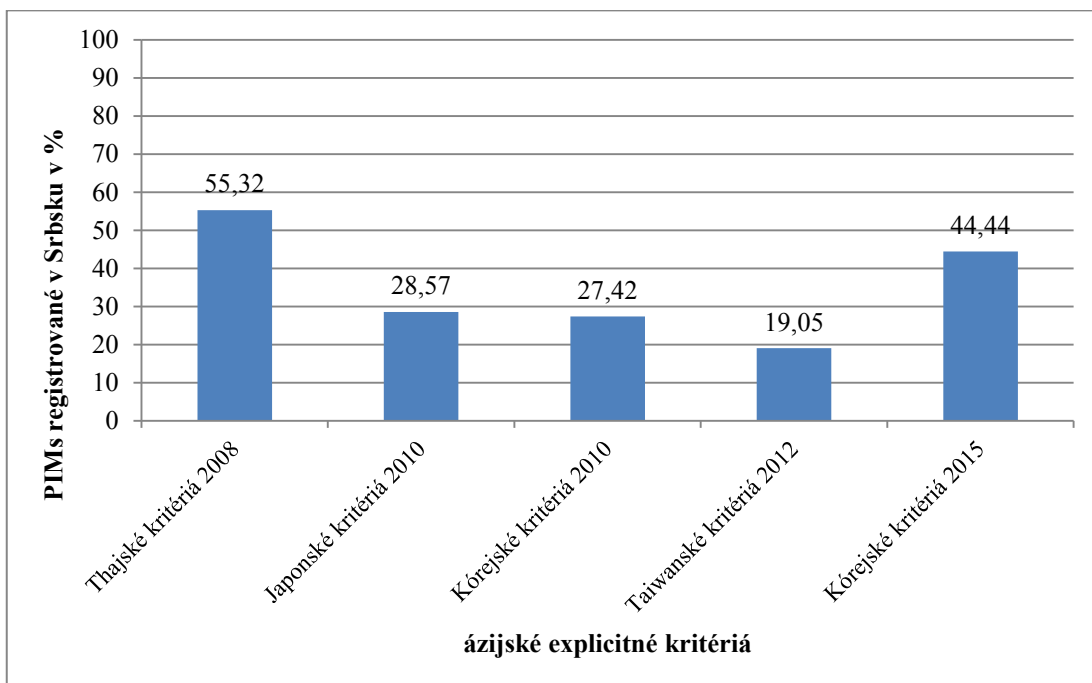
**Graf č.16: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**



**Graf č.17: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.18: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Srbsku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**



#### 4.2.6. Turecko

Na tureckom farmaceutickom trhu sa nachádza momentálne 183 liečiv zaradených do zoznamu PIMs z 345 sledovaných v tejto diplomovej práci. Pre Turecko sú najcharakteristickejšími tak isto európske explicitné kritériá, trochu menej set amerických kritérií a najmenej set ázijských kritérií (viz graf č. 2).

Z európskych explicitných kritérií majú najvyššiu prevalenciu PIMs registrovaných na trhu práve EU(7)-PIM list a to 80,26%, čo znamená, že na tureckom trhu je 61 zo 76 PIMs. Druhé najšpecifickejšie sú s počtom 20 PIMs z 27 dánske kritériá (74,07%) a tretie a súčasne štvrté české a rakúske kritériá s prevalenciou 73,33% (v oboch je z počtu 75 PIMs na tureckom trhu registrovaných 55). Prevalenciu v percentách ďalších európskych explicitných kritérií zobrazuje graf č. 19 a presný počet PIMs registrovaných z každého kritéria je v tabuľke č. 23. V grafe tiež vidno, že nie všetky európske kritériá sú vysoko špecifické a použiteľné pre Turecko, ako to bolo napríklad v prípade Španielska a Portugalska.

Zo zoznamu amerických explicitných kritérií je najšpecifickejším pre Turecko zoznam kritérií od autora McLeoda, z ktorého sú presne dve tretiny registrované na tunajšom trhu (14 z 21 PIMs, t.j. 66,67%). Medzi severoamerické kritériá s vyššou špecifickosťou u Turecka patria aj Beersove kritériá a to najstaršie, publikované v roku 1991, a potom tie najaktuálnejšie – z roku 2015. Z 37 PIMs v Beersových kritériách 1991 je v Turecku registrovaných 22 (59,46%) a z roku 2015 je registrovaných 72 liečiv potenciálne nevhodných u starších pacientov z celkových 132 (54,55%). Oboje kanadské kritériá – staršie McLeodove a novšie Rancourtove obsahujú z viac než polovice zhodu v liečivách registrovaných na tureckom trhu (Rancourtove majú prevalenciu 53,23%, čo znamená registrovaných 33 PIMs zo 62). Toto percentuálne zastúpenie PIMs v sete amerických kritérií zobrazuje graf č. 20 a podrobnejšie uvádza tabuľka č. 24.

Zo všetkých 22 hodnotených explicitných kritérií, patria medzi druhé najšpecifickejšie kórejské kritériá z roku 2015 s prevalenciou 77,78%, z ktorých je na tureckom trhu 21 PIMs z 27 (graf č. 21 a tabuľka č. 25 zobrazujúce set ázijských kritérií). Thajské explicitné kritériá patria medzi druhé najcharakteristickejšie pre

Turecko spomedzi ázijských kritérií - na lokálnom trhu je 33 PIMs zo 47 (70,21%). Z ďalších ázijských krajín patria explicitné kritériá PIMs z Japonska medzi tie špecifickejšie – 38 PIMs zo 70 nájdeme na farmaceutickom trhu v Turecku (54,29%).

Zo zoznamu 345 PIMs sledovaných v tejto diplomovej práci je práve 19 nevhodných liečiv, ktoré nenájdeme na inom trhu, len v Turecku, a to: acetyldigoxín, amoxapín, benztropín, bornaprín, dexbrómfeniramín, dezipramín, diflunisal, eszopiklon, fenprobamát, chlórpropamid, karbinoxamín, mebhydroolín, metyldopa-hydrochlórotiazid, metyltestosterón, rezerpín, tioridazín, tolmetín, trifluoperazín a trimetobezamid.

Zo všetkých 22 hodnotených zoznamov kritérií, by boli najvhodnejšie pri použití v epidemiologických štúdiách v Turecku, nasledujúce explicitné kritériá:

- EU(7)-PIM list – registrovaných 61 zo 76 PIMs (80,26%)
- Kórejské kritériá 2015 – registrovaných 21 z 27 PIMs (77,78%), ale celkovo tieto kritériá uvádzajú nízky počet PIMs a
- Rakúske a české kritériá vďaka svojej rozsiahlosti – z oboch je Turecku registrovaných 55 zo 75 PIMs (73,33%).

**Tabuľka č.23: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**

<b>Európske explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
EU(7)-PIM list 2015	76	61	<b>80,26</b>	17,68
Dánske kritériá 2014	27	20	<b>74,07</b>	5,80
České kritériá 2013	75	55	<b>73,33</b>	15,94
Rakúske kritériá 2012	75	55	<b>73,33</b>	15,94
Maio kritériá 2009	25	18	<b>72,00</b>	5,22
PRISCUS list 2010	83	50	<b>60,24</b>	14,49
Laroche kritériá 2007	113	57	<b>50,44</b>	16,52
NORGE-P-NH 2015	20	10	<b>50,00</b>	2,90
NORGE-P kritériá 2009	21	9	<b>42,86</b>	2,61

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

**Tabuľka č.24: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**

<b>Americké explicitné kritériá</b>	<b>Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu</b>	<b>PIMs registrované v ČR</b>	<b>Percento registrovaných PIMs (%)<sup>1</sup></b>	<b>Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%)<sup>2</sup></b>
McLeod kritériá 1997	21	14	<b>66,67</b>	4,06
Beersove kritériá 1991	37	22	<b>59,46</b>	6,38
Beersove kritériá 2015	132	72	<b>54,55</b>	20,87
Rancourt kritériá 2004	62	33	<b>53,23</b>	9,57
Beersove kritériá 2012	139	72	<b>51,80</b>	20,87
Beersove kritériá 2003	78	37	<b>47,44</b>	10,72
Beersove kritériá 1997	54	25	<b>46,30</b>	7,25
Zhanove kritériá 2001	35	16	<b>45,71</b>	4,64

<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

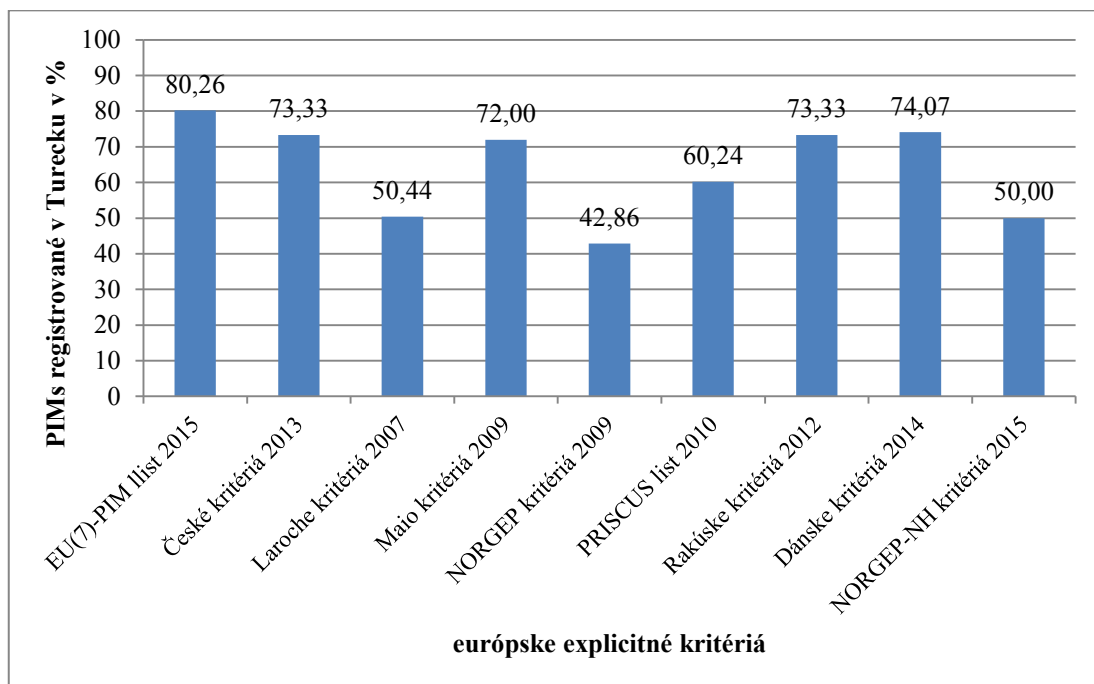
**Tabuľka č.25: Počet a percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**

Ázijské explicitné kritériá	Celkový počet PIMs v explicitnom kritériu	PIMs registrované v ČR	Percento registrovaných PIMs (%) <sup>1</sup>	Zastúpenie registrovaných PIMs v celom zozname (%) <sup>2</sup>
Kórejské kritériá 2015	27	21	<b>77,78</b>	6,09
Thajské kritériá 2008	47	33	<b>70,21</b>	9,57
Japonské kritériá 2010	70	38	<b>54,29</b>	11,01
Kórejské kritériá 2010	62	31	<b>50,00</b>	8,99
Taiwanské kritériá 2012	84	38	<b>45,24</b>	11,01

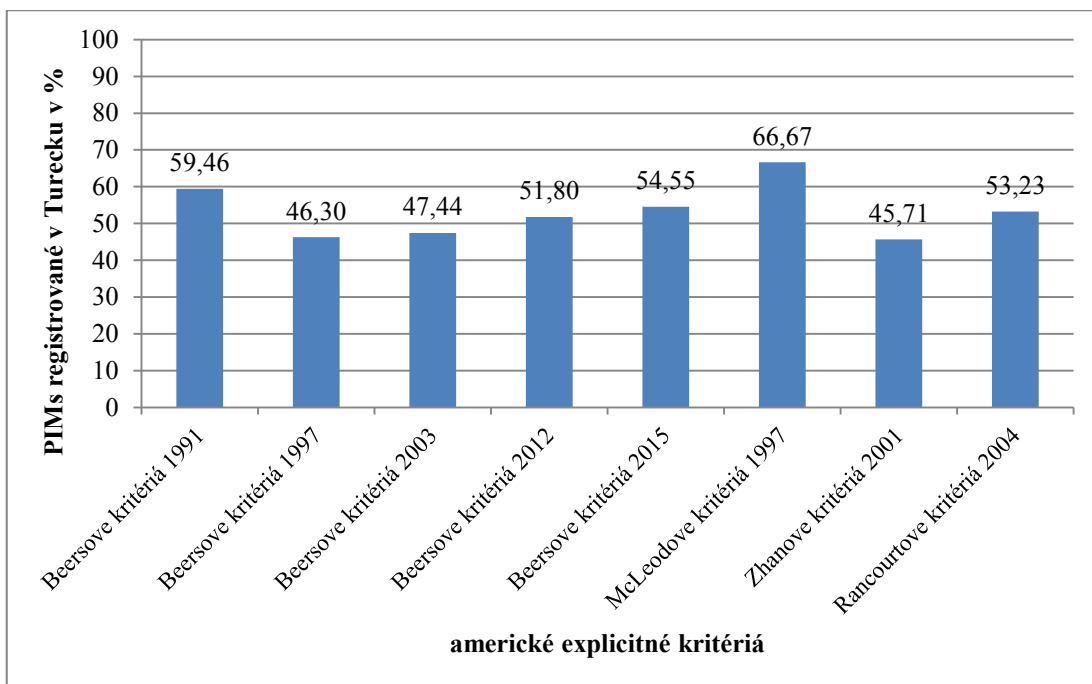
<sup>1</sup> z počtu PIMs v konkrétnom kritériu

<sup>2</sup> z celého zoznamu 345 PIMs

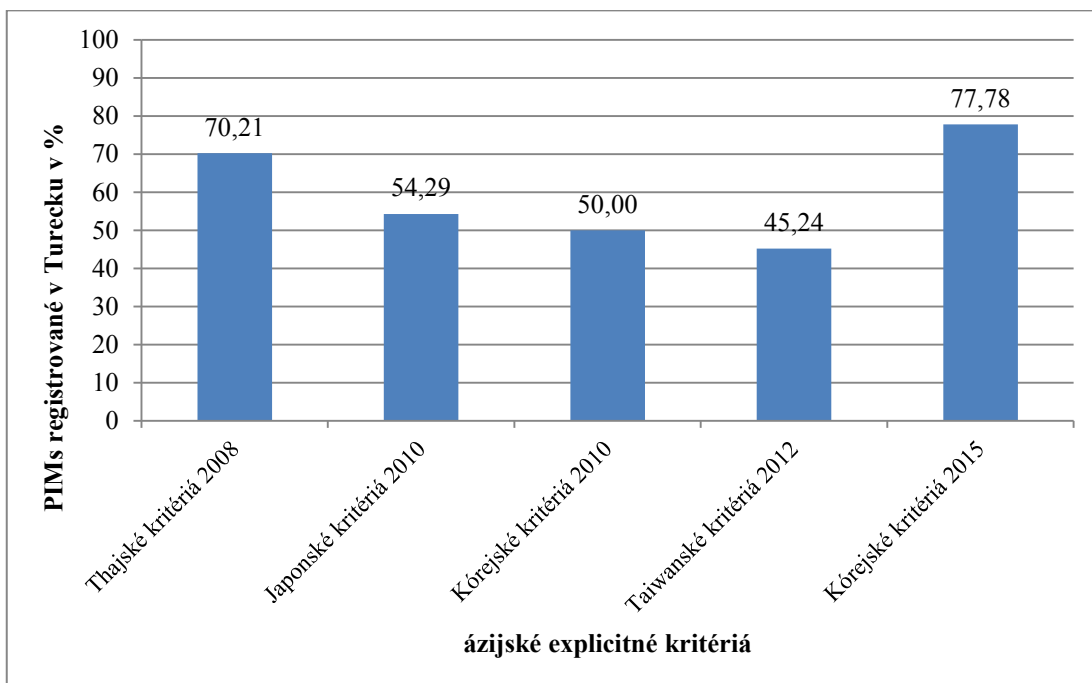
**Graf č.19: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých európskych explicitných kritérií**



**Graf č.20: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých amerických explicitných kritérií**



**Graf č.21: Percentuálne zastúpenie registrovaných PIMs v Turecku podľa jednotlivých ázijských explicitných kritérií**





### 4.3. Porovnanie absolútnej početnosti registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách podľa celkového zoznamu, najšpecifickejších EU(7) kritérií a setu európskych kritérií

**Tabuľka č.26: Absolútna a relatívna početnosť zachytených registrovaných PIMs pre sledované krajiny podľa celkového zoznamu PIMs, najšpecifickejšieho explicitného kritéria EU(7) listu a setu európskych kritérií**

Krajina	Absolútna početnosť registrovaných PIMs z celkového zoznamu (celkom 345 PIMs)	EU(7)-PIM list (celkom 76 PIMs)		Set európskych kritérií (celkom 219 PIMs)	
		Abso-lútna počet-nosť registro-vaných PIMs v krajine	Percento zachy-tených registro-vaných PIMs v kraji-ne (%) <sup>1</sup>	Abso-lútna počet-nosť registro-vaných PIMs v krajine	Percento zachy-tených registro-vaných PIMs v kraji-ne (%) <sup>1</sup>
Česká republika	145	64	44,14	113	77,93
Maďarsko	160	70	43,75	125	78,13
Portugalsko	194	69	35,57	153	78,87
Srbsko	111	55	49,55	89	80,18
Španielsko	200	69	34,5	158	79,00
Turecko	183	61	33,33	134	73,22

<sup>1</sup> denominátorom pre výpočet bol vždy počet registrovaných PIMs v jednotlivých krajinách (t.j. pre Maďarsko 145, atď.)

Na záver bola porovnaná absolútna početnosť PIMs registrovaných v jednotlivých krajinách v celom zozname (345 PIMs) s registrovanosťou PIMs podľa najšpecifickejšieho zoznamu explicitných kritérií pre všetky sledované krajiny, a to EU(7)-PIM listu (celkom 76 PIMs). Pre porovnanie bola uvedená aj absolútna početnosť registrovaných PIMs zo setu všetkých európskych kritérií. V tabuľke č. 26 je tiež uvedené percento zachytených registrovaných PIMs z EU(7) a z európskeho setu kritérií pre každú sledovanú krajinu. Podľa uvedenej tabuľky bolo vyhodnotené, či je vhodné, aby pre budúcu prospektívnu štúdiu projektu EU COST Action IS1402 bol použitý celý zoznam 345 liečiv potenciálne nevhodných u geriatrických pacientov, či by stačilo použiť najšpecifickejšie kritériá podľa tejto diplomovej práce (EU(7)-PIM list) alebo celý set európskych kritérií. EU(7)

explicitné kritériá boli u všetkých sledovaných krajín relatívne vysoko špecifické, v prípade troch krajín až nad 90% (v Maďarsku 92,11%, v Portugalsku a Španielsku 90,79%). Ako ukazuje tabuľka č. 26, rozsiahlosť EU(7) kritérií nie je tak veľká a tieto explicitné kritériá nepokrývajú ani polovicu všetkých registrovaných PIMs v jednotlivých sledovaných krajinách. Keby boli pre pripravovanú epidemiologickú štúdiu použité iba tieto jedny explicitné kritériá, viac než polovica PIMs, registrovaných v každej krajine, by nebola zachytená. Keby však pre budúcu štúdiu bol použitý set všetkých európskych kritérií, zachytených by bolo vždy viac než tri štvrtiny registrovaných PIMs (s výnimkou Turecka, kde by bolo zachytených len 73,22%) v sledovaných krajinách.

## 5. DISKUSIA

V roku 2025 má zastúpenie Európanov starších 65 rokov presiahnuť až 20% z celej populácie (v niektorých krajinách dokonca 30% a viac), pričom sa predpokladá špeciálne nárast populácie vyššieho seniorského veku, teda vo veku 80 rokov a viac (54). Predlžujúca sa dĺžka života je významným úspechom dnešnej doby a moderných postupov v medicíne a farmácii, ale súvisí i s vyšším zastúpením populácie polymorbidnej, užívajúcej polyfarmakoterapiu, trpiacej častejším obmedzením funkčných schopností a vyšším stupňom stareckej krehkosti. Cieľom viacerých európskych inštitúcií, kampaní a projektov, na čele s Európskou komisiou, je znižovať morbiditu rastúcej geriatrickej populácie a zaistiť čo najvyššiu, poprípade aspoň dostatočnú kvalitu života starších ľudí, čo najdlhšiu dobu ich nezávislosti a zvyšovať šancu na aktívny život v spoločnosti a v rodinách (54).

V tejto diplomovej práci bola sledovaná registrovanosť liečiv označených za potenciálne nevhodné pre starších ľudí (PIMs) v šiestich európskych krajinách – Českej republike, Maďarsku, Portugalsku, Srbsku, Španielsku a Turecku. Diplomová práca predovšetkým popisuje, ako sú jednotlivé zoznamy potenciálne nevhodných liečiv, vydané v rôznych severoamerických, európskych a ázijských krajinách, špecifické pre uskutočňovanie epidemiologických štúdií v podmienkach Českej republiky i v ďalších sledovaných krajinách projektu EU COST Action IS1402.

V úvode práce bola načrtnutá súčasná situácia zastúpenia seniorov z celej populácie v jednotlivých krajinách Európy a bola porovnávaná s európskym priemerom. Z vyššie uvedených prehľadov vyplýva, že Španielsko, kde parameter predpokladanej dĺžky života bol najvyšší spomedzi nami sledovaných krajín, má aj jedno z najvyšších zastúpení starších nad 65 rokov v Európskej únii. Zároveň však títo seniori prežívajú najviac zdravých rokov života v svojom veku (viz parameter HLY v porovnávacíj tabuľke č. 2). Pre porovnanie, napríklad Portugalsko má najvyšší podiel seniorov v populácii, ale ukazovateľ zdravé roky života, ktorý je v tabuľke č. 2 jeden z tých nižších údajov, nasvedčuje, že v Portugalsku je medzi seniormi vyššia morbidita a portugalská populácia seniorov je v tomto ohľade polymorbidnejšia, s vyššou chorobnosťou. Turecko má veľmi nízky podiel staršej

populácie, ale môže to súvisieť s tým, že podľa tabuľky č. 3 je doba prežitia mužov a žien vo veku 65 rokov v tejto zemi jedna z nižších. Srbskí seniori sa v priemere rovnako dožívajú menej rokov života v porovnaní so seniormi zo Španielska či Portugalska. Čo sa týka Maďarska a Českej republiky, podiel staršej populácie bol zhodný k roku 2016, ale Česi sa dožívajú vyššieho veku a zároveň prežívajú aj viac zdravých rokov života od veku 65 rokov v porovnaní s maďarskou populáciou (4,7).

Do dnešného dňa bolo publikovaných viacero prác pojednávajúcich o liečivách a liekových postupoch potenciálne nevhodných vo vyššom veku. Boli vytvorené zoznamy explicitných, implicitných či kombinovaných kritérií k hodnoteniu kvality farmakoterapie v starobe, ktoré majú pomôcť znížiť chorobnosť a komplikácie vyplývajúce z často užívaných liečiv potenciálne nevhodných v starobe, liečiv zvyšujúcich výskyt geriatrických symptómov a syndrómov (užitie „negeriatrických“ liekových postupov). Akýmsi synonymom pre explicitné kritériá potenciálne nevhodných liečiv sa stali Beersove kritériá (13). Tieto americké kritériá od autora Dr. M.Beersa a kol. (a ich jednotlivé aktualizované verzie) boli citované mnohými špecialistami v geriatrickej preskripcii a stali sa podkladom pre vytvorenie národných kritérií v rôznych krajinách celosvetovo. V rámci epidemiologického výzkumu patrili v národných štúdiách v rôznych štátoch i v medzinárodných štúdiách k najčastejšie používaným kritériám.

Cieľom tejto práce bolo mimo iné aj zhodnotiť, nakoľko sú špecifické jednotlivé verzie Beersových kritérií pre vybrané európske krajiny zúčastnené v I. fáze projektu EU COST Action IS1402. Registrovanosť PIMs (potenciálne nevhodných liečiv) a špecifickosť jednotlivých explicitných nástrojov bola sledovaná pre všetky doposiaľ publikované explicitné kritériá liečiv/liekových postupov potenciálne nevhodných v starobe, ktorá bola ďalej zaradená do skupín európskych, severoamerických a ázijských explicitných kritérií. Prevalencia registrovaných potenciálne nevhodných liečiv pre seniorov podľa jednotlivých kritérií a skupín kritérií bola sledovaná na českom, maďarskom, portugalskom, srbskom, španielskom a tureckom farmaceutickom trhu.

Španielsko vyšlo zo 6 sledovaných krajín ako krajina s najvyššou prevalenciou registrácie PIMs podľa celkového zoznamu PIMs generovaného

spojením všetkých 22 doteraz publikovaných explicitných kritérií (graf č. 1). Táto najvyššia registrovanosť potenciálne nevhodných liečiv či liekových postupov, zdá sa, nemusí znamenať za každú cenu i vyššiu prevalenciu potenciálne nevhodnej preskripcie a poliekových komplikácií u seniorov a rozhodne nekoreluje nijako s mortalitou španielskych pacientov – seniorov. Nakoľko ako bolo vyššie spomenuté, u týchto pacientov je zo sledovaných zemí najvyššia nádej dožitia a aj najvyšší ukazovateľ zdravých rokov života vo veku 65 rokov zo všetkých sledovaných národností Európskej Únie. Čo sa týka naopak krajiny s najmenej registrovanými PIMs zo zoznamu vytvoreného pre účely tejto práce – Srbska – očakávaná dĺžka dožitia pre ženy a mužov vo veku 65 rokov je tu najnižšia zo všetkých hodnotených krajín, ale zároveň i spomedzi všetkých krajín Európy. Parameter „očakávané zdravé roky života (HLY)“ vo veku 65 rokov pre srbskú populáciu nie je dostupný, tento faktor teda nie je možné porovnať. Registrovanosť PIMs, sledovaná v tejto práci, teda ešte neznamená aj zlú kvalitu liekovej preskripcie a vyššiu chorobnosť seniorov z dôvodu častých poliekových komplikácií. Závisí totiž ako sú tieto liečivá v daných krajinách často predpisované a u ako rizikových seniorov.

Cieľom tejto práce bolo zisťovať registrovanosť sledovaných PIMs podľa rôznych zoznamov explicitných kritérií pre správne rozhodnutie, ktoré explicitné kritériá by mali byť zvolené k prospektívnej multicentrickej štúdiu, ktorá bude sledovať mieru a kvalitu predpisovania PIMs u seniorov v dlhodobej ošetrovateľskej starostlivosti a u seniorov v komunite.

Jednotlivé porovnávanie prevalencií registrovaných potenciálne nevhodných liečiv, dostupných pre seniorov na sledovaných európskych trhoch, vyžadovalo súčasné sledovanie registrovanosti iba jednej účinnej látky zo skupiny PIMs (výnimku tvorili retardované a neretardované formy, kedy oba typy foriem boli zahrnuté do hodnotenia, pretože podľa rôznych kritérií sú potenciálne nevhodné v starobe buď len neretardované formy liečiv alebo neretardované i retardované formy). Súčasne bola sledovaná registrovanosť len systémových liekových foriem, nie lokálnych bez systémovej účinnosti. Za účelom sledovania len registrovanosti daných liekových postupov nebola sledovaná dávka v uvedenej liekovej forme (lieková forma môže byť indikovaná v rôznych dávkovacích režimoch alebo môže

byť užívaná nonadherentným pacientom v neočakávaných dávkovacích režimoch) a nebola hodnotená ani schválená indikácia podávania PIMs. Vychádzalo sa čisto z toho, či liečivo a liekový postup, spomínané v aspoň jedných z hodnotených explicitných kritérií, sú registrované v danej liekovej forme a dostupné (zo strany preskripčných obmedzení) seniorom. Vychádzali sme z predpokladu, že súčasné zoznamy PIMs slúžia ako prvé skriningové nástroje k identifikácii pacientov, kde by správnosť indikácie PIMs (s ohľadom na cieľovú diagnózu, komorbidity, komedikácie, funkčný stav a ďalšie klinické parametre) mala byť pravidelne kontrolovaná. Potenciálne nevhodné liečivo, hoci v určitej indikácii či v určitej dávke a dĺžke používania, môže znamenať riziko významných poliekových komplikácií pre starších pacientov, môže však v určitých prípadoch byť indikované bezpečne a dokonca optimálne. Súčasný stav kvality užívania PIMs (podmienky, za ktorých sú predpisované ktoré PIMs v rôznych systémoch zdravotnej starostlivosti) nie je úplne známy, štúdie chýbajú hlavne z krajín strednej a východnej Európy. Očakáva sa, že prvé objasnenie prinesie práve prospektívna štúdia EU COST Action IS1402, pre ktorú bola špecifickosť jednotlivých nástrojov v tejto diplomovej práci zisťovaná.

Pri celkovom hodnotení v našej štúdiu u väčšiny jednotlivých explicitných kritérií platilo, že zoznam registrovaných liečiv potenciálne nevhodných u starších pacientov popísaných v jednom zvolenom kritériu (pri porovnaní európskych, ázijských a amerických kritérií) by bol ľahko nahradený iným explicitným kritériom z danej regionálnej oblasti, teda, že jedinečnosť v ňom obsiahnutých PIMs bola malá. Zväčša vysoké prevalencie registrovaných PIMs samozrejme súviseli s rozsiahlosťou kritérií (najšpecifickejšie boli často EU(7)-PIM list, české a rakúske kritériá). Naopak medzi explicitné kritériá, ktoré často vychádzali percentuálne vysoko špecifické, ale rozsah obsiahnutých PIMs bol malý (do 30 PIMs), patrili napríklad talianske Maio kritériá z roku 2009, dánske kritériá z roku 2012 a kórejské kritériá z roku 2015. Kanadské McLeodove kritériá z roku 1997 a nórske NORGEP-NH z roku 2015 sú tiež zoznamy s malým počtom PIMs, ale sú špecifické iba pre niektoré krajiny, napríklad Španielsko. Práve kvôli rozdielnej rozsiahlosti rôznych hodnotených explicitných kritérií, boli v tabuľkách u každej krajiny uvádzané aj prevalencie vzťahnuté na celkový zoznam PIMs, t.j. na 345 liečiv.

Liečivom, ktoré sa bez výnimky vyskytovalo v každom jednom explicitnom kritériu hodnotenom v tejto práci bolo antidepresívum amitriptylín. Medzi ďalšie liečivá označované za potenciálne nevhodné v staršom veku a často spomínané v kritériách patrili diazepam (celkovo sa nachádzal v 19 kritériách, 86,36%), indometacín (spomínaný v 17 kritériách, 77,27%), digoxín a metyldopa (oboje uvedené v 16 kritériách, 72,73%). Tieto nevhodné liečivá patria hlavne do ATC skupín ovplyvňujúcich centrálny nervový systém (sedatívne liečivá, kde hrozí útlm, pády, fraktúry), svalovokosterný systém (s rizikom CNS sedácie a straty svalovej sily) a kardiovaskulárny systém (riziko hypotenzie, synkop, pádov, fraktúr).

Pri porovnávaní špecifickosti súhrnu európskych explicitných kritérií (celkom 9 rôznych explicitných kritérií), amerického (8 rôznych kritérií) a ázijského súhrnu (5) vyšiel ako najviac špecifický pre všetky sledované krajiny súhrn európskych kritérií. Tento súhrn obsahoval aj najmenej liečiv, ktoré neboli registrované ani v jednej zo sledovaných krajín (22 PIMs z celkových 219, 10,05%). Počet PIMs zo severoamerických a ázijských kritérií, neregistrovaných ani v jednej krajine, bol vyšší než u súboru európskych kritérií. U súhrnu amerických i ázijských kritérií bol takmer zhodný napriek tomu, že rozsah počtu PIMs je výrazne vyšší u amerických explicitných kritérií (zo setu amerických kritérií nebolo registrovaných v sledovaných krajinách 38 zo 196 PIMs, 19,39% a v súbore ázijských kritérií 34 zo 160 PIMs, 21,25%). Tieto údaje opäť potvrdzujú, že v sledovaných európskych krajinách by pri rozvahe nad geriatrickou farmakoterapiou v klinickej praxi bolo najvýhodnejšie použiť ideálne súhrn všetkých existujúcich európskych explicitných kritérií.

Pre vyhodnocovanie predpisovania doposiaľ známych PIMs v liekovej preskripcii v Českej republike by podľa výsledkov tejto diplomovej práce bolo najvýhodnejšie použitie trojice týchto explicitných kritérií, a to zostupne v poradí EU(7)-PIM list, domáce české kritériá PIMs publikované v roku 2013 a rakúske kritériá z roku 2012. Nakoľko boli české kritériá pripravené v roku 2013, sú neskôr publikované EU(7) kritériá (z roku 2015) v tejto dobe špecifickejšie. V domácich podmienkach je pripravovaný zoznam nových českých kritérií na základe rozsiahlej

práce všetkých explicitných kritérií v krajinách EÚ. Táto trojica explicitných kritérií z Európy by bola rovnako vhodná aj pre ostatné sledované krajiny. V Portugalsku a Turecku by boli využiteľné i nástroje z regionálne odlišných oblastí.

Všeobecne by sa dalo povedať, že hoci EU(7)-PIM list je dobre použiteľný pre európske podmienky, stále sú rozdiely a špecifiká na liekovom trhu jednotlivých krajín (28). Situácia je iná na balkánskom polostrove, iná v Škandinávii či na juhu Európy v Španielsku a Portugalsku. Pre niektoré regióny, ako práve napríklad balkánsky polostrov či stredná a východná Európa, by bolo zaujímavé vytvoriť explicitné kritériá plne charakteristické pre danú oblasť alebo i jednotlivé štáty. Vytvorenie špecifických kritérií by malo byť práve výstupom všetkých štúdií EU COST Action IS1402. Rovnako by mal byť kladený dôraz na neustálu aktualizáciu už vytvorených kritérií, pretože s časom sa často mení lieková politika štátov, liečivá sa z registračných či kvalitatívnych dôvodov sťahujú z trhu, ale tiež na trh prichádzajú nové a je potreba tento trend sledovať a prispôbovať sa mu. Naopak je ale pravdou, že kontinuálna aktualizácia explicitných kritérií v jednej krajine, znižuje uplatnenie týchto kritérií v medzinárodnom rozmere. Nakoľko neobnovené kritériá, obsahujúce v danej krajine už neregistrované liečivá, umožňujú zvýšiť záchyt PIMs v iných krajinách, kde dané liečivá registrované ešte nájdeme.

V poslednej časti výsledkov bola porovnávaná absolútna početnosť registrovaných PIMs, získaných z jednotlivých zemí, v celkovom zozname PIMs, absolútna početnosť registrovaných PIMs podľa najšpecifickejšieho kritéria a podľa setu európskych kritérií (tabuľka č. 26). Z tabuľky vyplýva, že aby bolo zachytených čo najviac PIMs, vhodnejšie by bolo využitie celého vytvoreného zoznamu PIMs (345 liečiv) než iba jedného, hoci najšpecifickejšieho explicitného kritéria. V prípade využitia len EU(7)-PIM listu, by nebola zachytená viac než polovica potenciálne nevhodných liečiv u geriatrických pacientov uvedených v 22 hodnotených explicitných kritériách (EU(7) kritérium zahŕňa iba 44,14% registrovaných PIMs z celkového zoznamu v ČR, 43,75% v Maďarsku, 35,57% v Portugalsku, 49,55% v Srbsku, 34,50% v Španielsku a 33,33% v Turecku). Avšak keby bol pre záchyt PIMs použitý celý set európskych kritérií (s počtom 219 PIMs),



tento zoznam by zachytil 77,93% registrovaných PIMs v Českej republike, 78,13% v Maďarsku, 78,87% v Portugalsku, 80,18% v Srbsku, 79% V Španielsku a 73,22% v Turecku.

Táto diplomová práca bola vytvorená pre účely výskumného projektu iniciatívy EU COST Action IS1402 „Ageism – a multinational, interdisciplinary perspective“ z dát I. fázy pracovnej skupiny WG1b EU COST Action s názvom „Healthy Clinical strategies for healthy ageing“ (vedúca PharmDr. Fialová D., Ph.D). V rámci pokračovania I. fázy budú zasielať údaje o registrovanosti potenciálne nevhodných liečiv u seniorov aj ďalšie európske krajiny, hlavne krajiny strednej a východnej Európy, a i pre ne bude následne vyhodnocovaná špecifickosť jednotlivých explicitných kritérií. V druhej fáze bude v zúčastnených krajinách prospektívne hodnotená kvalita predpisovania liečiv potenciálne nevhodných u seniorov v dlhodobej ošetrovateľskej a komunitnej starostlivosti a bude sa vychádzať aj z výstupov tejto diplomovej práce.

## 6. ZÁVER

Táto diplomová práca spracovala údaje I. fázy iniciatívy EU COST Action IS1402 z obdobia október – december 2016 v rámci pracovnej skupiny s názvom „Healthy Clinical strategies for healthy ageing“ (WG1b) pod vedením PharmDr. Daniely Fialovej, Ph.D. (Česká republika). Výstupy o registrovanosti liekov či liekových postupov boli zatiaľ zozbierané zo 6 európskych krajín – Česká republika, Maďarsko, Portugalsko, Srbsko, Španielsko a Turecko a v tejto práci bola zhodnotená vhodnosť použitia explicitných kritérií publikovaných v rokoch 1991 - 2015 pre jednotlivé krajiny a vhodnosť použitia 3 setov explicitných kritérií podľa regiónov vzniku – európskeho, severoamerického a ázijského.

Za najšpecifickejšie jednotlivé kritériá boli vyhodnotené recentne publikované EU(7) explicitné kritériá so súborom 76 PIMs. Vzhľadom k tomu, že v spracovávanom zozname bolo celkovo 345 PIMs, EU(7)-PIM list nedokáže vystihnúť všetky potenciálne nevhodné liečivá pre geriatrických pacientov v tomto súbore. Pre budúcu prospektívnu multicentrickú štúdiu v rámci projektu EU COST Action IS1402 by bolo preto vhodnejšie použiť súbor všetkých PIMs uvedených vo všetkých európskych explicitných kritériách (219 PIMs), prípadne dokonca súbor všetkých 345 PIMs zo všetkých 22 explicitných kritérií, ak by mal byť záchyt stopercentný.

Pokračovaním tejto práce bude sledovanie registrovanosti potenciálne nevhodných liečiv v starobe aj pre ďalšie krajiny, ktoré sa zúčastnia na iniciatíve EU COST Action IS1402. Hlavným výstupom tejto iniciatívy potom bude druhá fáza - prospektívne hodnotenie kvality predpisovania liečiv potenciálne nevhodných u seniorov v dlhodobej ošetrovateľskej starostlivosti a komunitnej starostlivosti v zúčastnených krajinách Európy.

## 7. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. World Health Organisation. Ageing. 2017 [online]. Dostupné z: <http://www.who.int/topics/ageing/en/> [cit. 2017-04-22].
2. World Health Organization. Health statistics and information systems. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. 2002 [online]. Dostupné z: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/> [cit. 2017-04-11].
3. Sieber CC. [The elderly patient--who is that?]. Internist (Berl). 2007; 48(11): 1190, 1192-4.
4. Singh S. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. Pharm Pract (Granada). 2014; 12(4): 489.
5. Český statistický úřad. Podíl populace ve věku 65 a více let (% z celkové populace). 2017 [online]. Dostupné z: <http://apl.czso.cz/pll/eutab/html.h?ptabkod=tps00028> [cit. 2017-04-11].
6. World Health Organisation. 10 facts on ageing and the life course. [online]. Dostupné z: [http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing\\_facts/en/](http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/en/) [cit. 2017-05-11].
7. Ministerstvo práce a sociálních věcí. Příprava na stárnutí v České republice. 2015 [online]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/2856> [cit. 2017-04-11].
8. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. UpToDate. 2016 [online]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults> [cit. 2017-04-11].
9. Dúbrava M. Účinná a bezpečná farmakoterapia seniorov. Via Pract. 2006; 7/8: 327–332.
10. Červený R, Topinková E. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP . Geriatrie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. [online]. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>. [cit. 2017-04-11].
11. European Commission. State of Health in the EU. 2016 [online]. Dostupné z: <http://ec.europa.eu/avs-services/video/player.cfm?ref=I129434> [cit. 2017-04-19].

12. Český statistický úřad. Zdravá délka života a naděje dožití ve věku 65 let, v členění podle pohlaví (roky). 2017 [online]. Dostupné z: <http://apl.czso.cz/pll/eutab/html.h?ptabkod=tsdph220> [cit. 2017-04-11].
13. Holmerová I, Baumanová M, Vaňková H, Wija P. Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Praktické lékárenství* 2013; 9(3): 114-119.
14. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Co jsou nežádoucí účinky léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv> [cit. 2017-04-11].
15. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia*. 2009 [online]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Management-v-medicine/Adherence-k-medikamentozni-lecbe-znama-neznama/8-1b-Gb.magarticle.aspx> [cit. 2017-04-11].
16. Eurostat. A look at the lives of the elderly in the EU today. [online]. Dostupné z: <http://ec.europa.eu/eurostat/cache/infographs/elderly/index.html> [cit. 2017-04-11].
17. Topinková E, Fialová D. Geriatrická farmakoterapie – léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* 2006; 8 (mimořádná příloha): 28-35.
18. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
19. Wawruch M, Foltánová T, Žikavská M, et al. Indikátory kvality farmakoterapie v geriatrii. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 135-139.
20. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-631.
21. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(5-6): 160-169.
22. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.

23. GREŠÁKOVÁ, Silvia. Využití explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v hodnocení kvality lékové preskripce (I.). Hradec Králové, 2016. Diplomová práce (Mgr.). Karlova univerzita, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2006.
24. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Br Med J* 1995; 311: 376–80.
25. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11): 2227-2246.
26. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klinická farmakologie a farmacie* 2013; 27(1): 18-28.
27. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann 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.
28. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(8): 725-731.
29. COST European Cooperation in Science & Technology. ISCH COST Action IS1402. [online]. Dostupné z: [http://www.cost.eu/COST\\_Actions/isch/IS1402](http://www.cost.eu/COST_Actions/isch/IS1402) [cit. 2017-05-11].
30. 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: 219-229.
31. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Bruun Wyller T, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2009; 27: 153-159.
32. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010; 107(31-32):543-551.

33. Jensen LD, Andersen O, Hallin M, Petersen J. Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(3): 570-580
34. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M. The Norwegian General Practice – Nursing Home criteria (NORGEP-NH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2015; 33: 134-141.
35. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163(22): 2716-2724.
36. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156(3): 385-391.
37. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001; 286(22): 2823-2829.
38. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics* 4: 9.
39. Winit-Watjana W, Sakulrat P, Kespichayawattana J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2008; 47: 35-51.
40. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(2): 146-160.
41. 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.
42. 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.

43. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, Hwang SJ, Chan DC. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012; 21(12): 1269-79.
44. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging* 25(9): 777-793.
45. 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.
46. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr.* 2008; 133: 2289-2291. [in German]
47. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31(2): 131-140.
48. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: [www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php) [cit. 2017-05-11].
49. National Institute of Pharmacy and Nutrition. [online]. Dostupné z: [www.ogyei.gov.hu/drug\\_database](http://www.ogyei.gov.hu/drug_database) [cit. 2017-05-11].
50. National Authority of Medicine and Health Products. [online]. Dostupné z: [www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines](http://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/human-medicines). [cit. 2017-05-11].
51. Medicines and Medical Devices Agency of Serbia. [online]. Dostupné z: [www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/?a=p](http://www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/?a=p). [cit. 2017-05-11].
52. Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices. [online]. Dostupné z: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar) [cit. 2017-05-11].
53. Turkish Medicines and Medical Devices Agency. [online]. Dostupné z: [www.titck.gov.tr/KubKt/Index](http://www.titck.gov.tr/KubKt/Index) [cit. 2017-05-11].
54. European Commission – PUBLIC HEALTH. Elderly. [online]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/population\\_groups/elderly\\_en](http://ec.europa.eu/health/population_groups/elderly_en) [cit. 2017-04-25].