

Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří

Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů (Oddíl I.), interakce lék–nemoc ve stáří (Oddíl II.)

Daniela Fialová^{1,3}, Eva Topinková¹, Anna Ballóková¹, Hana Matějovská-Kubešová²

¹1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Geriatrická klinika

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Klinika interní, geriatry a praktického lékařství

³Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Koordinátoři: prof. MUDr. Eva Topinková, CSc., PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Expertní panel: prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc., MUDr. Ivo Bureš, doc. MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D., MUDr. Ivana Doleželová, MBA, MUDr. Božena Jurašková, Ph.D., prof. MUDr. Hana Matějovská-Kubešová, CSc., doc. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc., MUDr. Martina Nováková, MUDr. Jaroslava Laňková, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., doc. MUDr. Bohumil Seifert, CSc., MUDr. Josef Štolfa, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.

Explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří patří k základním nástrojům racionální geriatrické preskripce a bývají široce užívána v preskripčních programech, edukačních metodách a epidemiologických studiích. V posledních desetiletích byla publikována řada explicitních kritérií, zejména v oblasti racionální volby léčiva, geriatrického dávkování léčiv, základních interakcí lék–nemoc a v oblasti lékových postupů, které mají významný klinický přínos u starších nemocných, ale bývají často podužívány. Publikovaná zahraniční explicitní kritéria jsou vždy specifická pro farmaceutický trh dané země a nereflexují lékovou politiku v České republice (ČR). Zahrnují řadu v ČR neregistrovaných léčiv a některé lékové postupy, které jsou v našich podmínkách užívány, nejsou uvedeny. Cílem výzkumných prací bylo vytvořit explicitní kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří pro využití v podmínkách ČR (v lékové politice, klinické praxi a epidemiologických studiích). Kritéria byla vytvořena standardní 3kolovou Delfi metodou (nejčastěji užívanou k tvorbě explicitních kritérií) v rámci 3letých prací výzkumného týmu Geriatrické kliniky 1. LF UK Praha (2008–2011) ve spolupráci s multidisciplinární expertní komisí 15 expertů z oborů geriatry, interní medicíny, všeobecného praktického lékařství, klinické farmacie a klinické farmakologie. Kritéria k hodnocení expertním týmem byla získána literární rešerší explicitních kritérií publikovaných v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech mezi lety 1997–2011. Na základě konsenzu expertní skupiny bylo do českých explicitních kritérií zařazeno 121 kritérií – 74 kritérií z oblasti léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (Oddíl I.) a 46 kritérií z oblasti základních interakcí lék–nemoc u geriatrických nemocných (Oddíl II.). Článek předkládá ve zkrácené formě tabulky Expertních kritérií ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří – Oddíly I. a II. Současně uvádí komentáře k Oddílu I. z updatovaných Beersových kritérií publikovaných v roce 2012 Americkou geriatrickou společností (AGS) a diskutuje základní epidemiologické údaje týkající se hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří s využitím Beersových a STOPP/START kritérií v podmínkách České republiky.

Klíčová slova: léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, interakce lék–nemoc, Expertní konsenzus 2012 pro Českou republiku.

2012 CZ expert consensus for potentially inappropriate medication use in old age

Appropriate choice of drugs and drug dosing in geriatric patients (Section I.), drug-disease interactions in the old age (Section II.)

Explicit criteria for potentially inappropriate medication use in old age belong to the fundamental instruments of rational prescribing in geriatric patients and have been widely used in computerized prescribing softwares, educational materials and epidemiological studies. In the past decades, many explicit criteria were published, particularly with a special focus to rational selection of drugs in geriatric patients, geriatric dosing, main drug-disease interactions and medications having substantial benefit in geriatric patients and often being underused. The explicit criteria published are always specific for the pharmaceutical market of the home country and nonspecific for the drug policy of the Czech Republic (CZ). They include medications not approved in the Czech Republic and some inappropriate medications, widely used in our country, are not stated. The aim of our research was to develop explicit criteria for medications potentially inappropriate in old age applicable in the Czech Republic (in the national drug policy, clinical practice and epidemiological studies). The criteria were developed using a standard 3-round Delphi method, frequently used to create explicit criteria, during a 3-year research of a team of the Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic (2008–2011) and in a close cooperation with a multidisciplinary expert group of 15 experts from the fields of geriatrics, internal medicine, general practice medicine, clinical pharmacy and clinical pharmacology. The criteria for evaluation by the expert group were obtained by literature search of all explicit criteria of potentially inappropriate prescribing/medications published between 1997–2011 in peer-reviewed journals or jour-

nals with an impact factor. According to a consensus of the expert group, 121 criteria were finally included in the Czech explicit criteria: 74 criteria for medications potentially inappropriate in old age (Section I) and 46 criteria for drug-disease interactions (Section II). The article summarizes (in a short version) Section I and Section II of the new expert panel criteria for the Czech Republic. It also includes comments on Section I from the updated Beers criteria published by the American Geriatric Society (AGS) in 2012 and discusses the basic results of epidemiological studies implementing the 2003 Beers and STOPP/START criteria in the evaluation of rational drug prescribing in geriatric patients in the Czech Republic.

Key words: medications potentially inappropriate in the elderly, drug-disease interactions, 2012 Expert Consensus for the Czech Republic.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 18–28

Racionální preskripce léků ve stáří, polékové komplikace

Racionální užití léků ve stáří je významným ekonomickým a celospolečenským problémem v řadě vyspělých zemí včetně České republiky. S ohledem na častou polymorbiditu, polyfarmakoterapii a mnohočetnou symptomatologii ve stáří, provázenou změnami terapeutické hodnoty léků v závislosti na individuálních změnách farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, bývá geriatrická léčba často provázena polékovými komplikacemi a problémy souvisejícími s non-compliance a nedostatečně individualizovanou farmakoterapií (1, 2, 9, 10).

Nežádoucí účinky jsou u geriatrických nemocných zaznamenávány se 4–7krát vyšší prevalencí než ve středním věku. Výskyt nežádoucích účinků je uváděn u 20–30% pacientů ve věku 70–79 let ve srovnání s prevalencí 3–6% ve věkové skupině 20–29 let (3). Během hospitalizace se nežádoucí účinky léků v publikovaných studiích vyskytovaly až u 14% starších nemocných (5). V populaci starších pacientů často užívajících polyfarmakoterapii (hlavní rizikový faktor polékových komplikací) bývají nežádoucí účinky léčby častější (4, 6, 7).

Rada nežádoucích účinků ve vyšším věku může připomínat onemocnění typická pro seniorský věk nebo zhoršovat symptomatologii stávajících onemocnění (horšení kognitivních funkcí, demence, Parkinsonovy choroby, léky navozené ortostatické hypotenze, pády, apod.). Nežádoucí účinky léků u seniorů bývají často poddiagnostikovány (2, 8) a doporučuje se v klinické praxi kombinovat spontánní hlášení nežádoucích účinků s cílenou diagnostikou polékových reakcí (podrobným rozбором lékové anamnézy a cíleným dotazem pacientovi na očekávané nežádoucí účinky) během individuálně prováděné farmakoterapeutické anamnézy nebo vizit na lůžkových odděleních (8). V těchto činnostech se významně uplatňují i kliničtí farmaceuté (9).

Dle publikovaných studií jsou problémy navozené léky příčinou 4–41,3% hospitalizací u seniorů (4, 5, 6, 7, 10). Většinu z těchto problémů tvoří nežádoucí polékové reakce (z angl. ADR – adverse drug reactions), z nichž je možné se vyvarovat 32–69%

(9). V prospektivní multicentrické studii HARM (Hospital Admissions Related to Medications) bylo hodnoceno 13 000 neplánovaných přijetí k hospitalizaci a 5,6% z těchto přijetí souviselo kauzálně s užíváním medikací (11). Výsledky studie poukázaly na skutečnost, že hospitalizace související s nežádoucími polékovými reakcemi jsou významně častější u seniorů (průměrný věk 68 let ve srovnání s průměrným věkem 60 let ve skupině, kde nebyl identifikován lékový problém jako kauzální příčina hospitalizace). K rizikovým faktorům polékových hospitalizací patřily faktory vyskytující se ve vyšších věkových skupinách – zhoršené kognitivní funkce, polymorbidita, disabilita, zhoršené renální funkce a noncompliance. Kromě akutních hospitalizací patří k následkům polékových reakcí i častá akutní ošetření, opakované návštěvy v ambulancích praktických lékařů a nárůst nepřímých a celkových nákladů na léky. Kvalita lékové preskripce ve stáří tak představuje závažný problém etický i sociálně-ekonomický.

Význam nástrojů užívaných k posouzení racionality lékové preskripce ve stáří

Racionální předepisování léků u seniorů bývá v řadě případů komplikováno i nedostatkem evidencí nebo nedostatkem adekvátních evidencí z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT, z angl. Randomized Controlled Trials) o účinnosti a bezpečnosti léčiv u specifických skupin geriatrických nemocných, kteří v reálné praxi léčíva užívají. Seniori bývají často vyřazováni z RCT vzhledem k vysoké polymorbiditě, polyfarmakoterapii, farmakologickým změnám ve stáří nebo sociálními faktory (např. nemožnosti dojíždět na klinické oddělení k cíleným odběrům, vyšetřením, apod.) (12). „Seniori tak často užívají léčiva při absenci evidence o jejich účinnosti a bezpečnosti ve vyšších věkových skupinách, popř. jim nejsou indikována léčiva, která mohou být nákladově efektivní i ve vyšších věkových skupinách, neboť nebyla testována v těchto věkových kategoriích“ (13). Výsledky RCT prováděných na mladších populacích nemohou být vždy extrapolovány na geriatrické nemocné, i při zohlednění detail-

ních znalostí aplikované geriatrické farmakologie a farmakoepidemiologie, s užitím odhadů změněné terapeutické hodnoty léků ve stáří a při zohlednění rizikových faktorů provázejících seniorský věk (polymorbidita, polyfarmakoterapie, disabilita, nedostatečná adherence k léčbě, apod.) (12, 14).

Ve snaze přispět k racionálnější volbě léčiv ve stáří a omezit nevhodné předepisování léků v klinicky rizikových situacích byly vyvinuty různé nástroje a metody k posouzení základních oblastí racionálního užití léčiv u seniorů. Zpravidla zohledňují oblasti nadužívání léků, nedostatečného podávání vysoce účinných léčiv, užití léčiv nevhodných nebo potenciálně nevhodných pro geriatrické pacienty. Vyvinuty byly i nástroje k cílenému hodnocení compliance u geriatrických nemocných a racionální aplikace léčiv podávaných zdravotnickým personálem nebo pacienty samotnými. Při vývoji a aplikaci uvedených nástrojů jsou zpravidla užívány metody „implicitního“ nebo „explicitního“ hodnocení racionality farmakoterapie ve stáří (15, 30).

Explicitní a implicitní kritéria hodnocení lékové preskripce ve stáří

„Implicitní“ přístup k hodnocení lékové preskripce pacienta spočívá v podrobném individuálním posouzení kvality užívaných léků a komplexním zhodnocením všech faktorů klinických (polymorbidita, volby léčiv, lékových interakcí, nežádoucích účinků léčby, prognózy nemocného, apod.) a dalších faktorů (např. psychosociálních – ochoty užívat medikaci, role pečovatele, apod.), které mohou měnit terapeutickou hodnotu léčiv a lékového režimu. Jedná se o systematické a komplexní posouzení lékového režimu, při němž jsou užívány „implicitní“ nástroje hodnocení. Jedním z takových nástrojů je např. MAI – Medication Appropriateness Index (16), který obsahuje v originální verzi 10 otázek. Hodnotí u každého léku v lékovém režimu vhodnost indikace, individuální účinnost, vhodné dávkování (vč. časování léčiva), vhodnost aplikace/lékové formy, edukaci pacienta (zda byly pacientovi předány zásadní a praktické informace pro účinné a bezpečné užití léčiva), lékové interakce, interakce lék-nemoc, terapeutické duplikace (i preskripční

Tabulka 1. „Implicitní a explicitní“ kritéria – výhody a nevýhody

„Implicitní“ kritéria	
Výhody	Nevýhody
Dovolují flexibilitu při hodnocení individuální lékové anamnézy	Jsou významně závislé na znalostech, zkušenostech a schopnostech hodnotitele
Není třeba definovat preskripční problémy předem	Nekonzistentní užití
Problematické měření výstupů individuálních hodnocení	
„Explicitní“ kritéria	
Výhody	Nevýhody
Shodný přístup při hodnocení všech případů pacientů	Nedovolují flexibilitu v individuálních případech
Mohou být zpracovány formou softwarových nástrojů	Mohou vést k falešně pozitivním výsledkům
Mohou zahrnovat informace z publikované literatury i expertního konsenzu	Sledované problémy musí být předem definovány
Mohou být snadno užity v edukaci, epidemiologických studiích a studiích potřeb léčiv	Neumožňují hodnotit všechny problémy, které mohou být posouzeny při individuálním hodnocení lékového režimu

kaskády), vhodnost délky podávání a cenu léku. Mezi jinými nástroji je „MAI“ příkladem klasického nástroje, který je často užíván klinickými farmaceuty k hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. „Implicitní“ hodnocení je silně individuální a závisí na klinických znalostech a schopnostech odborníka, který index užívá (tabulka 1) (15).

K „explicitním“ metodám hodnocení lékové preskripce ve stáří patří dnes nejznámější Beersova kritéria vydaná Dr. Beersem a kol. poprvé v roce 1991 (17), dále v opakovaných vydáních v letech 1997 (18), 2003 (19) a 2012 (20) a irská STOPP/START kritéria publikovaná Dr. Galagherem a Dr. O'Mahonym v roce 2007 (21). „Explicitní“ kritéria k hodnocení racionality lékové preskripce vznikají zpravidla s užitím tzv. Delfi metody (22). Jedná se o 3kolové hodnocení seznamu kritérií generovaných a dále posuzovaných expertní multidisciplinární skupinou. Kritéria jsou stanovena na základě evidencí získaných z menších geriatrických studií (zpravidla prováděných na předem definovaných skupinách pacientů) a k vlastnímu hodnocení jsou jednotlivá kritéria definována formou tvrzení (např. „diclofenak by neměl být užíván u většiny seniorů v dávkách vyšších než 75 mg/den). Stanovená tvrzení posuzují členové expertní komise nezávisle na sobě s pomocí 5 nebo 6stupňové Likertovy škály (rozhodně souhlasím, souhlasím, spíše souhlasím, spíše nesouhlasím, nesouhlasím, rozhodně nesouhlasím). Odpovědi expertní skupiny jsou statisticky hodnoceny a kritéria, kde bylo dosaženo významného konsenzu, nepostupují do hodnocení dalšího kola a stávají se součástí kritérií.

Výhodou explicitních kritérií je jejich jednoduché užití a (v případě krátkých nástrojů) i snadné zapamatování si základních pravidel. Napomáhají tak edukovat negeriatrické odborníky v základních principech racionální geriatrické preskripce.

Nevýhodou uvedených nástrojů je skutečnost, že nemohou postihnout (na rozdíl od „implicitních“ kritérií) všechny aspekty individualizované léčby. Mohou existovat klinické situace, kdy nelze bezpečnější alternativu použít, a tehdy lze nevhodná léčiva/lékové postupy stanovené v explicitních kritériích indikovat oprávněně (19).

Výhody a nevýhody explicitních a implicitních postupů hodnocení racionality lékové preskripce uvádí tabulka 1. Obecně platí, že lékovým postupům „nevhodným ve stáří“ bychom se měli v základní preskripci geriatrickým nemocným vyvarovat, zejména v dlouhodobé léčbě, a volit bezpečnější a ekonomicky stejně dostupné alternativy.

Explicitní kritéria léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří

V posledních desetiletích byla publikována řada explicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Jejich vznik podnítila potřeba racionalizovat předepisování léků geriatrickým nemocným a více respektovat pravidla geriatrické preskripce v běžné klinické praxi (volbu bezpečného léčiva, bezpečné geriatrické dávky, zohlednit komorbidity pacienta (interakce lék-nemoc) a vyvarovat se duplicitní preskripce) (23).

Existující kritéria uvádějí zpravidla:

1) léčiva potenciálně nevhodná ve stáří nezávisle na diagnózách pacienta (léčiva, popř. maximální dávkovací schémata) včetně léčiv s nedostatečnou účinností (léčiva zbytná v uvedených indikacích s ohledem na dostupné evidence a alternativy léčiv) a/nebo

2) léčiva nevhodná při zohlednění komorbidit pacienta a vybraných laboratorních a klinických výsledků (nejčastěji se jedná o základní interakce „lék-nemoc“ ve stáří).

Publikovaná kritéria se liší významně počtem zařazených kritérií v jednotlivých oblastech i hodnocenými oblastmi, některá uvádějí pouze léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, jiná i interakce lék-nemoc, duplicitu, apod. (23). Z uvedených kritérií byla v posledních desetiletích publikována např. kritéria Beersova a kol. (v USA 1991 (17), updatována 1997 (18), 2001 (Zhan a kol.) (24), 2003 (Fick a kol.) (19) a uveřejněna v nejnovější verzi Americkou geriatrickou společností v roce 2012 (20)), dále McLeodova kritéria a kol. (Kanada, 1997) (25), Rancourtova kritéria a kol. (Kanada, 2004) (26), Larochova kritéria a kol. (Francie, 2007) (27), apod. Byla publikována i kritéria zohledňující diagnózy pacienta, základní oblasti lékových interakcí a duplicitu, např. kritéria STOPP/START O'Mahonyho (Irsko, 2007) (21). Uvedené nástroje vyžadují k širšímu užití dostupnost nemocničních informačních systémů (kritéria STOPP/START) nebo jsou užívána pro primární screening starších pacientů s potenciálně rizikovým léčivem v lékové preskripci. Explicitní kritéria vždy odrážejí farmaceutický trh příslušné země, kde byla vytvořena (15, 23).

Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří

Za podpory Interní grantové agentury IGA MZ NT 10029-4/2008 byly v letech 2008–2011 provedeny grantové výzkumné práce související s hodnocením explicitních kritérií potenciálně nevhodných léčiv dostupných v publikované literatuře. Cílem bylo vytvořit s pomocí Delfi metody (nejčastěji užívané při vývoji obdobných instrumentů) národní kritéria potenciálně nevhodné preskripce ve stáří pro Českou republiku zohledňující zejména tyto oblasti:

1) léčiva potenciálně nevhodná ve stáří nezávisle na diagnózách pacienta (vč. dávkovacích schémat) a

2) základní interakce lék-nemoc časté ve stáří (při zohlednění hlavních komorbidit pacienta).

Nástroje publikované v zahraničí byly revidovány a doplněny o kritéria (nevhodné léky a lékové postupy) s očekávanou (shodnou) nízkou terapeutickou hodnotou, specifické pro podmínky ČR. Po dobu 3letých grantových prací ve spolupráci s 15člennou multidisciplinární expertní komisí tak byla vytvořena (revizí a doplněním zahraničních explicitních nástrojů) česká explicitní kritéria k hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří, jejichž užití je plánováno v národních lékových programech. První článek věnovaný českým kritériím potenciálně nevhodných léčiv byl publikován v časopise Praktický lékař v roce 2012 a podrobně uvádí metodiku práce (28). Cílem tohoto článku je

Tabulka 2. Oddíl I. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří (nezávisle na diagnózách pacienta) – riziko závažných NÚ při dlouhodobé léčbě převyšuje benefit léčby, popř. účinnost těchto léčiv je u seniorů nedostatečná nebo nedostatečně prokázána (doplněno o komentáře z Beersových kritérií z roku 2012)

Farmakol. skupina	Potenciálně nevhodné léčivo	Důvod nevhodnosti ve stáří	Bezpečné alternativy
Antidepresiva	amitriptylin	TCA s častými ACH NÚ – zácpa, sucho v ústech, ortostatická hypotenze, arytmie, riziko pádů, ospalost, zmatenost, deliria, kognitivní dysfunkce	SSRI – citalopram, sertralin; IV. generace antidepresiv
	dosulepin		
	imipramin		
	klomipramin		
	fluoxetin (v dávk. int. 1 x denně)	excesivní stimulace CNS, poruchy spánku, agitace. Dlouhý el. poločas a kumulace parentní látky a aktivních metabolitů, metabol. lékové interakce	
Beersova kritéria 2012 neuvádějí mezi potenciálně nevhodnými antidepresivy maprotilin. Doxepin je dle těchto kritérií nevhodný pouze v dávce 6 a více mg/den, jinak je jeho bezpečnostní profil roven placebu.			
Antipsychotika	klozapin	Riziko agranulocytózy při dlouhodobém podávání.	Atypická antipsychotika (risperidon, olanzapin v nízkých dávkách, quetiapin, melperon); haloperidol při podávání < 3 dny lze užít i vyšší dávky.
	chlorpromazin, chlorprotixen	Extrapramidové a ACH NÚ; riziko polékové parkinsonizmu, hypotenze, sedace, pádů, vyšší riziko CMP a mortality u pacientů s demencí.	
	haloperidol (> 2 mg/den dlouhodobě)		
	levomepromazin		
	olanzapin (> 10 mg)		
Beersova kritéria 2012 uvádějí potenciální nevhodnost všech antipsychotik (konvenčních i atypických) u pacientů s demencí pro vyšší riziko CMP a mortality. Doporučují neužívat antipsychotika u pacientů s demencí k dlouhodobému tlumení behaviorálních problémů, pokud nebyly vyzkoušeny nefarmakologické postupy, popř. pokud behaviorální problémy neohrožují pacienta nebo pečující osoby.			
Sedativní antihistaminika (1. generace)	hydroxyzin, promethazin	Silné ACH a sedativní NÚ, snížená clearance ve vyšším věku. Při užití v indikaci hypnotik se rozvíjí tolerance.	Nesedativní antihistaminika (cetirizin, loratadin, desloratadin)
	bromfeniramin, chlorfeniramin		
	klemastin, cyproheptadin, dimetinden		
	dimenhydrinat	sedativní a ACH NÚ	
Dle Beersových 2012 kritérií je třeba se vyvarovat zejména prometazinu a hydroxyzinu. Lze použít difenhydramin ve specifických situacích při akutní léčbě těžkých alergických reakcí.			
Barbituráty	fenobarbital (dlouhodobé podávání), lze užít při akutní léčbě epileptického záchvatu	Vysoký návykový potenciál, riziko toxicity u nízkých dávek.	Kognitivně behaviorální terapie, nízké dávky neBZD hypnotik, mirtazapinu, trazodonu a melperonu (popř. volit jiná sedativní psychofarmaka dle psychiatrické nemoci ve snaze pokrýt více diagnóz).
Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem (> 5 mg/dávka)	Neprokázané zvýšení účinku při podání vyšších dávek, některé NÚ ve stáří obdobné BZD (deliria, pády, fraktury), dle Beersových 2012 kritérií nepodávat déle jak 90 dní bez ohledu na dávku.	
	zopiclon (> 3,75 mg/dávka, > 7,5 mg/24 h)		
Benzodiazepiny	alprazolam (> 2 mg/den)	Prodloužení eliminačního poločasu ve stáří u všech BZD, riziko kumulace zejména u dlouhodobě působících BZD, vyšší citlivost ve stáří k sedativnímu působení a dalším NÚ BZD: svalová slabost, riziko pádů a fraktur (prodloužený reakční čas, myorelaxační efekt). Psychiatrické NÚ – kognitivní dysfunkce, deliria, agitace, iritabilita, halucinace, psychózy.	U seniorů indikovat poloviční a nižší dávky. Terapie insomnií viz nebenzodiazepinová hypnotika.
	bromazepam (> 1,5 mg)		
	oxazepam (> 30 mg/den)		
	medazepam		
	midazolam		
	klobazam		
	diazepam		
	chlordiazepoxid		
Dle Beersových 2012 kritérií je doporučeno neužívat žádné BZD v dlouhodobé léčbě, v terapii insomnií, u delirií a agitací. Lze užít BZD jako antiepileptika (diazepam), u syndromu z vysazení BZD, při alkoholovém abstinčním syndromu, u těžké generalizované anxiety, v předoperační anestezii a paliativní péči.			
Vazodilatancia a nootropika (dlouhodobá léčba)	dihydroergokristin	Diskutabilní účinnost v dlouhodobé léčbě, nepříznivý poměr riziko/benefit. Riziko pádů a ortostatické hypotenze ve vyšším věku, při polyfarmakoterapii často zbytná léčiva.	Terapeutická zdrženlivost. Alzheimerova nemoc: inhibitory acetylcholinesterázy, memantin.
	dihydroergotoxin		
	ginkgo-biloba		
	naftidrofuryl		
	nicergolin		
	pentoxyfyllin		
	piracetam		

Farmakol. skupina	Potenciálně nevhodné léčivo	Důvod nevhodnosti ve stáří	Bezpečné alternativy
Antivertiginóza	dihydroergokryptin	Zbytná léčiva v dlouhodobém podávání, nepříznivý poměr riziko-benefit, námelové alkaloidy – závažné NÚ u seniorů.	Terapeutická zdrženlivost.
	dihydroergotoxin		
	flunarizin	Riziko polékového parkinsonizmu.	
	cinnarizin		
V Beersových 2012 kritériích jsou z registrovaných vazodilatancí uvedeny jako potenciálně nevhodné pouze ergotamin mesylát a isoxsuprin.			
Antiagregancia	ticlopidin v dlouhodobé léčbě	Léčivo může být významně hematotoxické (ireverzibilní poškození), nelze předvídat monitorováním hladin léčiva a metabolitů, symptomy se projevují až v době ireverzibilních změn.	klopidogrel, aspirin v antiagregační dávce
Antiarytmika	amiodaron (v ČR není k dispozici bezpečnější alternativa)	Závažné nežádoucí účinky (hepatotoxicita, tyreotoxicita, pleuritidy, prodloužení QT intervalu, atd.), lékové interakce, eliminační poločas významně prodloužen u seniorů, kumulace v organizmu.	V ČR není k dispozici bezpečnější alternativa.
	digoxin ≥ 0,125 mg/den nebo sérové koncentrace vyšší než 1,2 ng/ml	Riziko toxicity u seniorů vyšší než u pacientů středního věku (snížená renální eliminace, vyšší citlivost sodno-draselné pumpy k působení digoxinu, nižší depozice ve svalové tkáni, nižší distribuční objem).	jiná antiarytmika – betablokátory, amiodaron
	sotalol	Riziko arytmií, nízký bezpečnostní profil.	Kardioselektivní betablokátory (metoprolol, bisoprolol, karvedilol), jako antiarytmika amiodaron, propafenon (v závislosti na typu arytmie).
	flekainid	Riziko arytmií, vyšší výskyt nežádoucích účinků (arytmií) ve srovnání s terapeutickými alternativami.	Jiná antiarytmika – betablokátory, amiodaron.
Beersova kritéria z roku 2012 doporučují vyvarovat se u seniorů všem antiarytmikům ze třídy Ia, Ic a III jako lékům 1. volby u fibrilace síní ve stáří. Kontrola tepové frekvence je v terapii fibrilace síní u seniorů upřednostňována před antiarytmickou léčbou. Terapii dronedaronem je třeba se vyvarovat u seniorů s permanentní fibrilací síní a srdečním selháním.			
Antihypertenziva	moxonidin	Nižší účinnost centrálních antihypertenziv, primárně snaha korigovat hypertenzi jinými terapeutickými postupy	Ostatní antihypertenziva kromě krátkodobě působících Ca-blokátorů; terapeutická zdrženlivost.
	rilmenidin		
	metyldopa	Sedace, ortostatické hypotenze, bradykardie a synkopy u seniorů.	
V Beersových 2012 kritériích není uveden moxonidin a rilmedin mezi potenciálně nevhodnými léčivy (je uvedena pouze metyldopa a další centrálně působící antihypertenziva – klonidin, guanfacin, atd.). Naopak jsou mezi nevhodnými antihypertenzivy pro vysoké riziko ortostatické hypotenze ve stáří uvedena léčiva doxazosin a terazosin, která se v ČR jako antihypertenziva nepoužívají.			
Myorelaxancia	baklofen	Centrální nežádoucí účinky (amnézie, zmatenost), ACH NÚ, riziko sedace, pádů a fraktur. Efektivita nízkých dávek je diskutabilní, špatně tolerovány seniory.	tizanidin, fyzioterapie, krátkodobé užití krátké a středně dlouze působících benzodiazepinů s myorelaxačním účinkem
	karisoprodol		
	tetrazepam		
Spasmolytika	tolterodin	Léčiva mají anticholinergní nežádoucí účinky (zácpa, sucho v ústech, centrální anticholinergní účinky, zhoršují retenci moči u pacientů s BHP).	Jiné – méně ACH alternativy, cvičení svaloviny pánevního dna, behaviorální terapie
	solifenacin		
	oxybutynin (krátk. působící)		
	difenoxylat		
	skopolamin		
Nesteroidní antiflogistika	indometacin a acemetacin (dlouhodobé podávání)	Indometacin vykazuje nejzávažnější CNS NÚ ve srovnání s ostatními NSA, vysoké riziko gastrotoxicity.	Vyvarovat se dlouhodobému podávání. Alternativy: paracetamol, jiná NSA (ibuprofen), slabé opioidy v kombinaci (např. dihydrokodein)
	piroxicam	Vysoké riziko gastrotoxicity, GIT krvácení, ulcerací a perforací.	Vyvarovat se dlouhodobému podávání. Alternativy: paracetamol, jiná NSA (ibuprofen), slabé opioidy v kombinaci (dihydrokodein, kodein)
	naproxen		
	ketoprofen		
	meloxicam	Vyšší riziko hepatotoxicity.	
	etorikoxib	Řada kardiovaskulárních kontraindikací ve stáří.	
Beersova kritéria 2012 uvádějí doporučení vyvarovat se podávání indometacinu pro nejčastější NÚ mezi NSA. U neselektivních NSA (aspirin v dávce 325 mg a více/den, diklofenak, diflunisal, etodolak, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, meklofenamát, mefenamová kyselina, meloxicam, nabumeton, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindak a tolmetin) uvádějí jako společné doporučení vyvarovat se dlouhodobému užití pokud pacient může užívat bezpečnější alternativy léčby, užívat vždy s PPI – významně se zvyšuje riziko GIT krvácení u rizikových skupin nemocných (pacienti nad 75 let věku nebo nemocní užívající p. o. nebo parenterálně kortikosteroidy, antikoagulancia nebo antiagregancia). Vředová choroba gastroduodenální, krvácení a perforace způsobené NSA se vyskytují přibližně u 1 % pacientů léčených 3–6 měsíců a přibližně u 2–4 % pacientů léčených po dobu 1 roku. Tento trend pokračuje s délkou užití a věkem.			

Farmakol. skupina	Potenciálně nevhodné léčivo	Důvod nevhodnosti ve stáří	Bezpečné alternativy
Opioidní analgetika	pentazocin	Způsobuje častější CNS NÚ ve stáří než jiná opioidní analgetika.	jiné opioidy s nižším rizikem deliria (např. morfin, oxykodon a dal.), NSA (ibuprofen).
	petidin	Zvýšené riziko delirií a pádů, v běžně podávaných dávkách nemusí vykazovat dostatečnou účinnost.	
Kontaktní laxativa (dlouhodobé podávání)	bisakodyl	Nevhodné dlouhodobé podávání. Léčiva mohou způsobit zhoršení střevní funkce, navození syndromu dráždivého tračníku a vyhasínání defekačního reflexu.	Upřednostnit osmoticky aktivní laxativa: laktulóza.
	pikosulfát sodný		
	senný list		
	dokusat		
Pozn. Beersova kritéria 2012 již neuvádějí kontaktní laxativa mezi nevhodnými léčivy			
Ostatní léčiva	Sulfát železnatý > 325 mg/den	Vyšší dávka způsobuje u seniorů závažné GIT potíže a není dostatečně vstřebávána.	Podání nižších dávek.
	urapidil	Závažné CNS nežádoucí účinky.	Jiná antihypertenziva.
	nitrofurantoin u pacientů s Cl _{kr} < 60 ml/min (neúčinnost)	Léčivo může způsobit renální insuficienci, periferní neuropatii, alergické reakce a bakteriální rezistenci v případě dlouhodobého podávání. Léčivo má nepříznivý poměr riziko/benefit.	Antibiotika (cefalosporiny, kotrimoxazol, trimetoprim – pokud je to možné, antibiotikum se volí podle citlivosti). Asymptomatické bakteriurie se u seniorů primárně neléčí.
	glipizid	Vysoké riziko hypoglykemií u seniorů.	Jiná p. o. antidiabetika.
	glibenclamid		
Beersova kritéria 2012 již neuvádějí urapidil, sulfát železnatý v dávkách nad 325 mg/den, glipizid a glibenklamid mezi nevhodnými léčivy. Uvádějí naopak glyburid (pro vyšší riziko protražovaných hypoglykemií ve stáří) a spironolakton v dávkách nad 25 mg/den (evidence častých hyperkalemií).			
TCA – tricyklická antidepresiva; NÚ – nežádoucí účinky; ACH NÚ – anticholinergní nežádoucí účinky; CNS – centrální nervový systém; CMP – cévní mozková příhoda; SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; BZD – benzodiazepiny; neBZD hypnotika – nebenzodiazepinová hypnotika; Ca-blokátory – kalciové blokátory; NSA – nesteroidní antiflogistika; GIT – gastrointestinální; BHP – benigní hyperplazie prostaty			

představit ve shrnujících tabulkách část expertních kritérií z Oddílu I. s doplněním o komentáře nově publikovaných Beersových kritérií z roku 2012 a publikovat Oddíl II. expertních kritérií pro ČR. V diskuzi jsou shrnuty základní údaje o preskripci potenciálně nevhodných léčiv v epidemiologických studiích ČR v rámci evropských projektů ADHOC (29), SHELTER (30) a v rámci srovnávací studie STOPP/START kritérií v 6 evropských zemích (32).

Metodika práce, statistické zhodnocení

Podrobnou literární rešerši byla identifikována explicitní kritéria v oblasti racionální geriatrické preskripce u geriatrických nemocných, publikovaná v impaktovaných nebo recenzovaných zahraničních časopisech v letech 1997–2011. Byl zpracován seznam doporučení (položek, kritérií) relevantních pro českou klinickou praxi – vyřazena byla léčiva již neregistrovaná v našich podmínkách a seznam byl doplněn o další obdobné postupy/léky registrované v ČR a neuváděné v publikovaných kritériích (12 položek). Z rešeršních podkladů byl zpracován dotazník pro expertní komisi, rozdělený do 3 hlavních oddílů:

Oddíl I. Obsahoval 36 kritérií a byl zaměřen na „Léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří, které jsou u seniorů (65 let a více) spojené s významně vyšším rizikem polékových komplikací ve srovnání s očekávaným přínosem léčby a neměly by být paušálně předepisovány, ne-

boť na farmaceutickém trhu existují bezpečnější a ekonomicky srovnatelně dostupné alternativy“. Oddíl II. obsahoval 68 kritérií se zaměřením na „Léčiva/lékové skupiny nevhodné u seniorů při specifických situacích, zejména komorbiditách (kritéria z oblasti interakcí lék-nemoc) a 1 kritérium z oblasti lékových duplicit“. Oddíl III. zahrnoval 22 kritérií týkajících se „Doporučených léčiv/lékových postupů u seniorů, tj. léčiv/lékových postupů s významným terapeutickým přínosem u geriatrických pacientů, které jsou často opomíjeny a měly by být podávány všem seniorům, pokud neexistují závažné kontraindikace léčby“.

Otázky dotazníku byly formulovány a hodnoceny na základě modifikované Delfi metody (Rand korp.[®]) (22) s využitím 6stupňové Likertovy škály hodnocení. Multidisciplinární expertní komise ČR byla sestavena po vzoru zahraniční metodiky z 15 expertů z oborů geriatric, klinické farmakologie a klinické farmacie, interní medicíny a všeobecného praktického lékařství (geriatric – prof. MUDr. Topinková Eva, CSc., prof. MUDr. Kubešová Hana, CSc., doc. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc., prim. MUDr. Bureš Ivo, prim. MUDr. Doleželová Ivana, MBA, prim. MUDr. Jurašková Božena, Ph.D.; klinická farmacie – PharmDr. Fialová Daniela, Ph.D.; klinická farmakologie – prof. MUDr. Švihovec Jan, DrSc., prof. MUDr. Perlík František, DrSc., doc. MUDr. Doležal Tomáš, Ph.D.; interní medicína – prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc., prim. MUDr. Nováková Martina; všeobecné praktic-

ké lékařství – doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., MUDr. Josef Štolfa, MUDr. Laňková Jaroslava).

První kolo šetření proběhlo korespondenčně v období říjen–prosinec 2010, výsledky byly zpracovány pro 1., 2. a 3. kolo expertního šetření kvantitativní i kvalitativní metodou. V kvantitativním statistickém hodnocení bylo požadováno souhlasné stanovisko u více jak 60% expertů, pokud dolní hranice 95% CI (konfidenčního intervalu) neklesla pod 50% hladinu expertního souhlasu ($p < 0,05$) (viz příklad graf 1). Po kvantitativním i kvalitativním zhodnocení odpovědí 1. kola byl připraven dotazník 2. kola s upřesněním formulací u položek (kritérií) nepřijatých expertní komisí v 1. kole. Zařazena byla i nová kritéria navrhovaná členy expertní komise a identifikovaná v nové literární rešerši. Dotazník 2. kola byl rozeslán expertní komisi v dubnu 2011 se 100% návratností do května 2011. Po zhodnocení byli členové komise vyzváni k osobní účasti na konečném expertním panelu na Geriatrické klinice 1. LF UK Praha (3. kolo Delfi metody). Následně byly připraveny finální tabulky českých kritérií doplněné o výčty obchodních názvů léčivých přípravků u Oddílu I., které byly registrovány v ČR ke dni tvorby kritérií – prosinec 2011 (byly zahrnuty pouze systémově dostupné lékové formy (kromě injekčních lékových forem – v této publikaci je uveden Oddíl I. ve zkrácené verzi bez obchodních názvů registrovaných přípravků)). Tabulky expertních kritérií byly zpracovány tak, aby byly uživatelsky přátelské pro klinickou praxi. Pro

Tabulka 3. Oddíl II. Základní interakce lék–nemoc u geriatrických pacientů

Farmakol. skupina	Interakce lék–nemoc	Důvod nevhodnosti
Antidepresiva	I-MAO, fluoxetin	při nespavosti nebo jiných poruchách spánku
	SSRI	při klinicky významné hyponatremii (hyponatremie < 130 mmol/l v posl. 2 měs.)
	fluoxetin	při anorexii a malnutrici
	TCA a ostatní anticholinergně působící léčiva – anticholinergní antihistaminika, antipsychotika, spasmolytika, dekongestiva	při benigní hyperplazii prostaty, problémech s retencí moči a/nebo při obstrukci moč. cest
	kombinace léčiv s anticholinergním působením	při stresové inkontinenci
		při diagnóze demence
		při onemocnění glaukomem s uzavřeným úhlem
		při poruchách srdečního rytmu, synkopách
		při častých pádech (> 1 pád za 3 měsíce)
		při chronické zácpě nebo kombinaci s léčivy navozujícími zácpu (opioidy, verapamil, atd.)
Antihistaminika (1. generace)		anticholinergika v léčbě extrapyramidových symptomů po antipsychotikách
		užití déle než 1 týden
Antiemetika	metoklopramid	při onemocnění Parkinsonovou chorobou
Antipsychotika	všechna antipsychotika	podávání u pacientů s Parkinsonovou chorobou > 1 měsíc (příznivější bezpečnostní profil u quetiapinu ve srovnání s ostatními antipsychotiky)
		u insomnie > 1 měsíc
		u pacientů s častými pády (≥ 1 pád za 3 měsíce)
	fenotiaziny	u epileptiků
		u pacientů s častými pády (≥ 1 pád za 3 měsíce)
CNS stimulancia	metylfenidát	při anorexii a malnutrici
		při kognitivních poruchách nebo v léčbě deprese
		při insomnii
	fenylpropanolamin, pseudoefedrin, dekongestiva a centrální anorektika	při hypertenzi
		při insomnii
Sedativa a hypnotika	benzodiazepiny s dlouhým eliminačním poločasem	u pacientů s CHOPN
		při stresové inkontinenci
	benzodiazepiny	u pacientů s depresí
		při synkopách a/nebo u pacientů trpících častými pády (≥ 1 pád za 3 měsíce)
Antiagregancia	antiagregancia/antikoagulancia (kys. acetylsalicylová, klopidoogrel, dipyridamol, tiklopidin a/nebo warfarin)	při poruše krevní srážlivosti nebo krvácivých příhodách a/nebo při užívání antikoagulační terapie. Užití kombinace antiagregancií a warfarinu vyžaduje podání inhibitorů protonové pumpy. U seniorů s vyšším rizikem krvácivých příhod vyžaduje podání inhibitorů protonové pumpy i léčba nízkodávkovou kys. acetylsalicylovou
	kys. acetylsalicylová (nízkodávkové režimy)	nepoužívat při vředové chorobě gastroduodenální v anamnéze bez použití inhibitorů protonové pumpy. Kontraindikována při aktivní vředové chorobě gastroduodenální

Farmakol. skupina	Interakce lék-nemoc		Důvod nevhodnosti
Antiagregancia (pokračování)	kys. acetylsalicylová (nízkodávkové režimy) (pokračování)	u pacientů bez koronárních, cerebrálních nebo periferních arteriálních symptomů a/nebo bez okluzivní arteriální příhody v OA (např. v terapii závratí, apod.)	bez indikace
		v antiagregační léčbě nepoužívat dávky nad 150 mg/den	vyšší riziko krvácení bez zvýšené účinnosti léčby
Antikoagulancia	warfarin	při léčbě NSA	vysoké riziko gastrointestinálního krvácení
	heparin nebo nízkomolekulární hepariny	užití u pacientů s trombocytopenií	riziko těžké trombocytopenie
Antihypertenziva, antiarytmika	beta-blokátory (obecně)	při léčbě verapamilem a dalšími léčivými s negativně inotropním efektem (digoxin, amiodaron, fluorochinolony, antibiotika, apod.)	riziko srdeční blokády
		u pacientů s DM a častými hypoglykemickými epizodami ($\geq 1/\text{měsíc}$)	riziko maskování příznaků hypoglykemie
		při hypotyreóze	bradykardie se synkopálními stavy
		při srdeční frekvenci pod 50 tepů/min nebo A-V blokáde	riziko A-V bloku nebo zhoršení
	neselektivní betablokátory	při CHOPN	riziko bronchospasmu
	verapamil, diltiazem	při chronickém srdečním selhání	zhorší srdeční selhání, obtížná volba individuální dávky
	Ca-blokátory (zejména verapamil)	při chronické zácpě	mohou exacerbovat zácpu
	ACE-I	při stenóze renální arterie, při kombinaci s NSA	ve stáří vystupňované riziko renálního selhání
		při hyperkalemii nebo kombinaci s hyperkalemizujícími léčivými (K^+ šetřící diuretika)	riziko klinicky významné hyperkalemie
	vazodilatancia	u pacientů s perzistující posturální hypotenzí (opakující se snížení systolického tlaku $> 20 \text{ mmHg}$)	prohlubují hypotenzi, riziko synkopálních stavů a pádů
	thiazidová diuretika	u pacientů s dnou artritidou v osobní anamnéze nebo rizikem dny	exacerbace dny
	diuretika	pokud nejsou vhodně monitorovány hladiny elektrolytů (min. do 1 týdne od zahájení léčby a pravidelně u chronických uživatelů)	riziko poruch elektrolytové rovnováhy
		u pacientů s inkontencí	horšení inkontinence
	kličková diuretika	v terapii edémů dolních končetin bez klinických symptomů srdečního selhání	neprokázána účinnost, vhodnější léčba kompresními punčochami
		v monoterapii hypertenze	nepatří k lékům volby
	léčiva s vysokou koncentrací sodíku	při chronickém srdečním selhání	riziko horšení chronického srdečního selhání, retence vody, pozitivně inotropní efekt
Hypolipidemika	statiny	při hypotyreóze, při závažné sarkopenii, kachexii	riziko myopatií
Analgetika	NSA	nevhodné podávat při vředové chorobě gastroduodenální v anamnéze nebo při gastrointestinálním krvácení v anamnéze bez současné terapie inhibitory protonové pumpy (PPI). Nepodávat při aktivní vředové chorobě gastroduodenální.	riziko zhoršení nebo relapsu vředové choroby gastroduodenální
		při těžké hypertenzi ($\geq 180/110 \text{ mmHg}$), u středně těžké hypertenze ($150/100 \text{ mmHg}$ – $179/109 \text{ mmHg}$) je nezbytné zvážit poměr přínosu a rizika terapie	riziko zhoršení hypertenze
		nepodávat při těžších stupních srdečního selhání (NYHA III a IV), při nižších stupních CHSS je třeba zvážit poměr přínosu a riziko léčby	riziko exacerbace srdečního selhání
		při chronickém renálním selhání ($\text{CI} = 20\text{--}50 \text{ ml/min}$)	riziko akutního zhoršení renálních funkcí, zejména při současně léčbě ACE inhibitory
		Rizikové je podávání při poruchách krevní srážlivosti a/nebo při antiagregační a antikoagulační léčbě. Nevhodné je podávání kombinace NSA a ASA bez krytí inhibitory protonové pumpy. Warfarin a NSA lze podat v ojedinělých případech při monitorování INR a současném podávání inhibitorů protonové pumpy.	mohou prodloužit srážení krve, zvýšit hodnoty INR a/nebo inhibovat shlukování krevních destiček a zvyšovat riziko krvácení

Farmakol. skupina	Interakce lék-nemoc	Důvod nevhodnosti
Analgetika (pokračování)	NSA (pokračování)	nevhodné je dlouhodobé užití NSA u osteoartrózy (nutno hledat jiné terapeutické možnosti – alternativní léčba, kombinace analgetik, atd., které snižují expozici NSA)
		NSA nebo kolchicin v chronické terapii dny, pokud není kontraindikován allopurinol
	metamizol	při chronickém renálním selhání (Cl = 20–50 ml/min)
	opioidní analgetika (obecně)	dlouhodobá léčba (>2 týdny) u seniorů trpících chronickou zácpou bez terapie osmoticky aktivními laxativy
	fentanyl, morfin	použití opioidů u lehké až středně těžké bolesti jako analgetik první volby bez předchozí analgetické terapie nižších stupňů
Léčiva pohybového aparátu		pravidelné užití u pacientů s demencí, pokud nejsou podávány jako paliativní léčba při středně těžké/těžké chronické bolesti
		u pacientů s opakujícími se pády zvážit poměr riziko/benefit
	myorelaxancia a spazmolytika	při kognitivních poruchách
	kolchicin v neredukovaných dávkách	u pacientů s chronickým renálním selháním nebo u pacientů léčených inhibitory CYP3A4
	bisfosfonáty	u pacientů s ezofagitidou
Léčiva respiračního systému	teofylin	v monoterapii CHOPN nebo vysoké dávky
		při insomnii
	systémové kortikosteroidy	(místo inhalačních kortikosteroidů) v udržovací léčbě středně těžké CHOPN
	ipratropium (nebul.)	při glaukomu
	mukolytika a antitusika	u pacientů s astmatem a CHOPN
Léčiva gastrointestinálního systému	difenoxylát, loperamid, kodein	nevhodné v terapii průjmu z neznámých příčin (nebo dlouhodobě), neindikovány v léčbě těžkých infekčních gastroenteritid (krvavý průjem, vysoká horečka a/nebo závažná systémová toxicita)
	inhibitory protonové pumpy	ve vysokých dávkách po dobu > 8 týdnů
		při insomnii
Léčiva urogenitálního systému	α-blokátory	u mužů s častou inkontinencí (≥ 1 epizoda denně)
		u osob s dlouhodobě zavedeným močovým kate-trem (> 2 měsíce)
Léčiva endokrinního systému	kortikosteroidy	dlouhodobé používání kortikosteroidů (> 3 měsíce) v monoterapii revmatoidní artritidy nebo osteoartrózy
	estrogeny bez gestagenů	u pacientek s intaktní dělohou
	estrogeny	u pacientek s karcinomem prsu nebo žilním tromboembolizmem v osobní anamnéze
Antidiabetika	metformin	u pacientů s deficitem vitamínu B12
		vysoké dávky u pacientů s renální nebo respirační insuficiencí

Nevhodná duplicitní léčba – např. 2 opioidy, NSA, SSRI, kličková diuretika, ACEI, atd. Výjimkou je duplicitní terapie, která může být doporučována k akutní a dlouhodobé léčbě, např. 2 inhalační beta-2-mimetika (krátkodobě a dlouhodobě působící) v léčbě astmatu, 2 opioidy (retardovaný a neretardovaný – chronická terapie bolesti a léčba průlomové bolesti).

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; TCA – tricyklická antidepressiva; NÚ – nežádoucí účinky; ACH NÚ – anticholinergní nežádoucí účinky; CNS – centrální nervový systém; SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; Ca-blokátory – kalciové blokátory; CHOPN – chronická obstrukční pulmonální nemoc; DM – diabetes mellitus; NSA – nesteroidní antiflogistika; A-V – atrioventrikulární; ACE-I – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu; CYP3A4 – cytochrom P450 izoforma 3A4; DMARDS – léčiva modifikující revmatoidní artritidu

účely tohoto článku prezentujeme výsledné tabulky ve zkrácené formě s doplněním komentářů z Beersových kritérií z roku 2012 v Oddíle I.

Výsledky

Explicitní kritéria ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří

Oddíl I. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří (nezávisle na diagnózách pacienta) – riziko závažných NÚ při dlouhodobé léčbě převyšuje benefit léčby, popř. účinnost těchto léčiv je u seniorů nedostatečná nebo nedostatečně prokázána (tabulka 2).

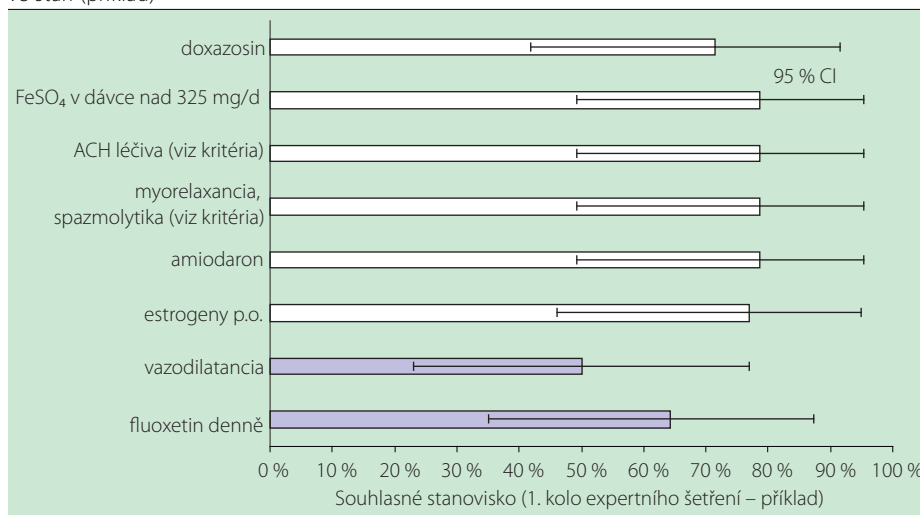
Oddíl II. Základní interakce lék-nemoc u geriatrických nemocných (tabulka 3).

Diskuze

V České republice jsme publikovali první práci v oblasti užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v roce 2001–2005 (2, 29, 31, 34). Byly věnovány změně terapeutické hodnotě léků u geriatrických nemocných a významu Beersových kritérií – jako základního nástroje, který uvádí hlavní kritéria v oblasti racionální volby léků ve stáří v rámci lékových skupin a u řady léčiv maximální geriatrické dávky. V rámci evropského projektu ADHOC (AgeD in HOme Care, 2001–2003, 5. rámcový program Evropské komise) jsme provedli epidemiologické šetření u více jak 2 700 geriatrických nemocných domácí péče v 8 evropských zemích (29). Užití potenciálně nevhodných léčiv v České republice patřilo v dané době k nejvyššímu v této studii (41 % ve srovnání s průměrem 15,8 % v ostatních evropských zemích, rozmezí prevalencí 5,8 % v Dánsku a 26,5 % v Itálii). Vysoká byla zejména preskripce pentoxyfyllinu (20,3 %) a ve srovnání s ostatními evropskými soubory i diazepam (5,6 %), chlórdiazepoxidu (3,3 %), digoxinu v dávkách vyšších než 0,125 mg/den (3,5 %), amiodaronu (3,0 %) a fluoxetinu v dávkování denně (2,1 %). Ačkoliv diazepam byl předepisován i v ostatních zemích (UK, Finsko, Island), byl zde na rozdíl od ČR užíván v nízkodávkových režimech (2,5–5 mg/den) a výjimečných indikacích (zpravidla k terapii nočních křečí u seniorů) (29).

Výsledky šetření po téměř deseti letech v dalším evropském projektu SHELTER (Services and Health for the Elderly in Long Term Care, 7th FP, 2009–2011, 4 156 geriatrických nemocných dlouhodobé péče ze 7 evropských zemí a Izraele) poukázaly na skutečnost, že se užití nevhodných léčiv v ČR významně snížilo. Ve srovnání s průměrnou prevalencí v ostatních zemích projektu SHELTER byly v České republice statisticky významně méně ($p < 0,05$) předepisovány dlouhodobě působící

Graf 1. Kvantitativní hodnocení expertního stanoviska v oblasti nevhodnosti léků/lékových postupů ve stáří (příklad)



benzodiazepiny (1,7 % ČR versus 10,7 % ostatní země projektu SHELTER), haloperidol v dávce > 2 mg/den (1,7 % versus 3,5 %) a silně sedativní léky (zejména fenobarbital, baklofen a hydroxyzin – 1,5 % versus 4,8 %). Při užití rozšířených kritérií bylo naopak zaznamenáno častější podávání vazodilancií (23,4 % v souboru ČR versus 3,5 % v ostatních zemích projektu SHELTER), krátkodobě působících benzodiazepinů v nevhodné dávce nebo při nevhodné volbě léčiva (zejména alprazolam, 9,1 % ČR versus 4,9 % projekt SHELTER) a moxonidinu a rilmenidinu (3,2 % versus 0,7 %). Ve všech zemích účastnících se projektu se předepisovala častěji nebenzodiazepinová hypnotika ve vyšších dávkovacích schématech (4,6 % uživatelů v ČR, 6,5 % v souborech ostatních zemí projektu SHELTER). Z vazodilancií byly nejčastěji předepisovány pentoxyfyllin (3,2 %), rutosid v kombinovaných přípravcích (5,5 %), naftidrofuryl a ginkgo biloba, dále z nootropních léčiv piracetam (6,5 %). Významně pokleslo ve srovnání s rokem 2001 podávání pentoxyfyllinu. Vazodilatancia, dříve často předepisovaná v ČR, jsou od srpna roku 2012 preskripčně vázána a nemohou být předepisována praktickými lékaři. Celková prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv byla v českém souboru projektu SHELTER druhá nejnižší (8,2 %) po německém souboru (7,8 %) (30). Výsledky poukazují na skutečnost, že oblast I. potenciálně nevhodné preskripce (léčiva potenciálně nevhodná ve stáří) je v našich podmínkách již více respektována klinickou praxí.

STOPP/START kritéria byla v našich podmínkách poprvé přeložena, publikována v českém jazyce a validizována pro potřeby domácí klinické praxe v letech 2006–2008 (32). Ve studii publikované v časopise European Journal of Clinical Pharmacology v roce 2011 Gallagherem a kol. byla s užitím STOPP kritérií zjištěna prevalence výskytu základních interakcí lék-nemoc v pražském souboru

u akutně hospitalizovaných seniorů 34,7 % a prevalence související s užitím START kritérií (nepodání léčiva s významným přínosem) u 54 % pacientů. Výsledky byly srovnatelné s výsledky v ostatních 5 zemích účastnících se studie, v ČR patřily u STOPP kritérií k nejnižším (rozmezí 22,7–45,3 %), u START kritérií k třetím nejnižším (rozmezí 51,3–77,3 %). Mezi doporučeními uvedenými v kritériích STOPP nebylo v lékové preskripci v ČR respektováno zejména dlouhodobé užití benzodiazepinů u pacientů trpících opakovaně pády (5,3 %), dále byly užívány inhibitory protonové pumpy v plné terapeutické dávce po dobu déle než 8 týdnů (u 6 % pacientů) a častěji byla podávána silně anticholinergní léčiva nebo verapamil u pacientů trpících chronickou zácpou (4,7 %). Ze START kritérií bylo nejčastěji opomenuto podání kalcia a vitamínu D u pacientů s diagnostikovanou osteoporózou (14,6 %), statiny u diabetiků s > 1 závažným kardiovaskulárním rizikovým faktorem (11,3 %) a podání metforminu u diabetiků II. typu trpících metabolickým syndromem (10,0 %) (32).

Česká kritéria potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů byla vytvořena na základě revize kritérií publikovaných mezi lety 1997–2011 a zahrnují více klinických kritérií než výše zmíněná Beersova a STOPP/START kritéria. Těmto oblastem by v základní geriatrické preskripci měla být věnována pozornost. Užití kritérií je plánováno v následných epidemiologických studiích, je v současné době představováno odborné veřejnosti a připraveno k tisku ve formě plachet pro předepisující lékaře. Obdobně jako všechna ostatní explicitní kritéria byla i tato kritéria vytvořena Delfi metodou expertního konsenzu. Delfi metoda má své známé limity, je však akceptovanou metodou při tvorbě explicitních kritérií, jež jsou určena k základní orientaci v hlavních terapeutických doporučeních v oblasti racionální

lékové preskripce ve stáří (15, 19, 23). Srovnávací studie s užitím národních kritérií potenciálně nevhodných léčiv by dále měly prokázat frekvenci výskytu jednotlivých preskripčních problémů.

Závěrem

Kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří patří ke standardním a zpravidla jednoduchým nástrojům, s pomocí nichž lze zvýšit povědomí o základních postupech racionálního užití léků ve stáří (volby léčiva, dávky a respektování základních kontraindikací). S ohledem na tuto skutečnost jsou široce užívána v klinické praxi, v edukaci klinických pracovníků, preskripčních programech a epidemiologických studiích. Česká kritéria potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů respektují specifika lékové preskripce v našich podmínkách a jsou připravena k využití v oblasti lékové politiky ČR, klinické praxe a v národních epidemiologických studiích. Pevně věříme, že napomohou v následujících letech k dalšímu prosazování principů racionálního předepisování léků ve stáří a ke zlepšení péče o seniory.

Poděkování

Autoři článku děkují Interní grantové agentuře MZ ČR za grantovou podporu výzkumných prací (IGA MZ NT 10029–4/2008), expertní komisi a všem kolegům, kteří se podíleli na přípravě, sběru a zpracování dat při tvorbě expertních kritérií. Práce koordinátorů projektu byla dále podpořena granty a výzkumnými záměry: MID-FRAIL-HEALTH-F2-2012-278803, MŠMT-7E12078, PRVOUK P25/If1/2, PRVOUK FaF UK č. 40 a SHELTER HP7-HEALTH-F4-2008-201917.

Literatura

1. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 75–87.
2. Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie. I – Změna terapeutické hodnoty léku ve stáří. Praha 2007, Karolinum, 90 s.
3. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992; 2(4): 356–367.
4. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review

of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7): 1017–1025.

5. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29(6): 453–462.
6. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46–54.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15–19.
8. Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(10): 707–714.
9. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of pharmacists in Optimizing Pharmacotherapy in Older People. *Drugs Aging* 2012; 29(6): 495–510.
10. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21(4): 294–300.
11. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008; 168(17): 1890–1896.
12. Beswick A, Burke M, Shlomo YB, Dieppe P. PREDICT. Increasing the participation of elderly in clinical trials. Workpackage 1. Literature review. Medical Research Council (MERCUS), Nov 2008: 143.
13. Godlovitch G. Age discrimination in trials and treatment: old dogs and new tricks. *Monash Bioeth Rev* 2003; 22: 66–77.
14. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–72.
15. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007; 370(9582): 173–184.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45(10), 1045–1051.
17. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825–1832.
18. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An Update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531–1536.
19. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724.
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. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). *Int J Clin Pharm and Therapeutics* 2007; 45: 1–12.
22. Daley N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates. Santa Monica, California: Rand Corp; November 1969. Publication RM-6115-PR.
23. Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27(12): 947–957.
24. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. *JAMA* 2001; 286: 2823–2829.
25. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385–391.
26. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr* 2004; 4: 9.
27. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725–731.
28. Topinková E, Fialová D, Matějovská Kubešová H. Potenciálně nevhodná (riziková) léčiva u seniorů: Expertní konsensus pro Českou republiku 2012. *Praktický lékař* 2012; 92(1): 11–22.
29. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348–1358.
30. Final conference of the SHELTER project: Long Term Care of Europe's Older Citizens: Policy and Fact. Providing data to support the relationship between care practice and quality of care in long term care facilities in Europe. International Press Centre, Brussels 2011 (Dec 5th).
31. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Re-media* 2005; 15(4–5): 410–417.
32. Topinková E, Mádllová P, Fialová D, Klán J. [New evidence-based criteria for evaluating the appropriateness of drug regimen in seniors. Criteria STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment)]. *Vnitř Lek* 2008; 54(12): 1161–1169.
33. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11): 1175–1188.
34. Vinšová J, Fialová D, Topinková E, Vlček J, Wawruch M, Vitásek Z. Prevalence a vývojové trendy v preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v ČR. *Praktik* 2006; 86(12): 722–728.

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2013

PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

1. LF UK a VFN v Praze, Geriatrická klinika
Londýnská 15, 120 00 Praha 2
FaF UK, Hradec Králové,
Katedra sociální a klinické farmacie
daniela.fialova@lf1.cuni.cz