

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



HODNOCENÍ RACIONALITY LÉKOVÉ PRESKRIPCE
VE STÁŘÍ (III.)

EVALUATION OF THE RATIONALITY
OF DRUG PRESCRIBING IN OLDER AGE (III.)

DIPLOMOVÁ PRÁCE

VEDOUCÍ KATEDRY: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

ŠKOLITEL: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Hrdličková Petra

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že tuto práci jsem vypracovala sama a je mým autorským dílem. Literatura a ostatní zdroje, které byly využity při zpracovávání této diplomové práce, jsou v práci důsledně odcitovány a následně uvedeny v závěru práce v seznamu použité literatury. Tato práce nebyla dále použita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala své školitelce PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za cenné rady a připomínky při zpracovávání informací pro účely této diplomové práce. Děkuji i Katedře sociální a klinické farmacie (KSKF) Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy (FaF UK) v Hradci Králové za možnost vypracování diplomové práce na toto téma. Ráda bych také poděkovala své rodině a přátelům za podporu během celého studia.

Abstrakt

Úvod

Během posledních desetiletí narůstá celosvětově podíl geriatrických pacientů. Tento fenomén je způsoben pokroky v lékařských vědách, sociální péči a ve zlepšení pracovních podmínek. Problém však stále spočívá ve velmi časté polyfarmakoterapii a polymorbiditě starších nemocných. S cílem snížit časté nežádoucí účinky u seniorů byla vytvořena explicitní kritéria PIMs (potenciálně nevhodných léčiv, z angl. „potentially inappropriate medications“).

Cílem této práce bylo zjistit registrovanost PIMs v několika zemích střední a východní Evropy dle všech dosud publikovaných 22 explicitních kritérií léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, dostupných v publikované literatuře.

Metodika

Soubor 345 PIMs získaný ze všech explicitních kritérií publikovaných v odborných recenzovaných nebo impaktovaných časopisech do roku 2015 v anglickém jazyce a zpracovaný v diplomové práci S. Grešákové (obhájena červen 2016) byl využit v této práci. Každý lék byl obsažen v analyzovaném seznamu pouze jednou, bez ohledu na ostatní podmínky nevhodnosti (např. interakce mezi dávkou – nemocí, specifické aspekty dávkování, atd.). Výjimkou byla PIMs, která jsou k dispozici v neretardované i retardované formě, protože každou z těchto lékových forem lze identifikovat podle zvláštního ATC kódu. K analýzám byly využity údaje získané v rámci aktivit EU COST Action IS1402 (2015-2018, pracovní skupiny WG1b), kde účastníci z různých zemí vyplňovali souhrnné údaje o registrovanosti rozličných přípravků s obsahem PIMs. V této diplomové práci jsou analyzována data zejména ze zemí střední a východní Evropy, tj. data získaná výzkumnými týmy ve spolupráci s registračními institucemi v České republice, na Slovensku, v Chorvatsku, Estonsku a v Polsku. V tabulkách a grafech jsou shrnuty údaje týkající se registrovanosti PIMs v těchto zemích.

Výsledky

Z celkového seznamu 345 PIMs, 145 PIMs (42,0 %) bylo registrováno v České Republice, 151 (43,8 %) na Slovensku, 135 (39,1 %) v Estonsku, 126 (36,5 %) v Chorvatsku a 176 (51,0 %) v Polsku. Nejvíce specifická kritéria pro většinu analyzovaných zemí střední a východní Evropy byla ze všech použitých explicitních kritérií EU- (7) kritéria. Registrovaná PIMs z celkového seznamu zpravidla nerepresentovala ve většině zemí kromě Chorvatska ani polovinu všech sledovaných PIMs. Použití pouze EU- (7) kritérií by mohlo vést v mezinárodním výzkumu k významným zkreslením. Dle našich výsledků je třeba ke srovnávacím výzkumům využít všechny seznamy PIMs, které jsou dostupné v publikované literatuře.

Závěr

Závěrem lze říci, že nejvíce specifickými kritérii pro střední a východní Evropu byla z analyzovaných kritérií EU-(7) kritéria. Pro zachování vyšší míry objektivity a dostatečné specifiity hodnocení v budoucím mezinárodním epidemiologickém výzkumu je podstatné využívat metodiku, která slučuje dosud publikované explicitní nástroje dohromady.

Klíčová slova:

Potenciálně nevhodná léčiva, geriatričtí pacienti, explicitní kritéria, registrovanost

Podpora:

Diplomová práce byla podpořena aktivitami výzkumné skupiny „Ageing and Changes in the Therapeutic Values of Drugs in the Aged” v programu PROGRESS Q42 na FaF UK (vedoucí PharmDr. Fialová D, PhD), probíhající iniciativou EU COST Action IS1402 (2015-2018) a SVV KSKF FaF UK 260 417. Práce byla prezentována na studentské vědecké konferenci FaF UK v roce 2017. Její výstupy budou využity i v začínajícím projektu EUROAGEISM H2020 (2017-2021).

Abstract

Introduction

During the last decades, proportion of geriatric patients in the world population increases. This phenomenon is caused particularly by advances in medical science, social care and working conditions. However, the problem still lies in a very frequent polypharmacotherapy and polymorbidity in older patients. With the aim to reduce the frequent adverse drug events in seniors, the explicit criteria of PIMs (potentially inappropriate medications) have been created.

The aim of this work was to determine the registration rates of PIMs in several Eastern and Central European countries using all until now published 22 explicit criteria of potentially inappropriate medications in older patients that are available in published scientific literature.

Methods

A set of 345 PIMs gained from all explicit criteria published in peer-reviewed or impact factor journals by 2015 year and summarized in diploma thesis of S . Grešáková, MSc (defended in June 2016) was used in this work. Every drug has been included in the list only once, disregarding the other conditions of inappropriateness (e.g. drug-disease interactions, dosing schedules, etc.). The exception were PIMs available in non-sustained and sustained-release forms, because each of this drug form can be identified under a specific ATC code. Analyses used data obtained in the EU COST Action IS 1402 initiative (2015-2018), where research teams of participating countries filled summary information about the registration rates of various products containing PIMs. In this diploma thesis are analysed data from Central and Eastern European countries, obtained in cooperation with national registration institutions in the Czech Republic,

Slovakia, Croatia, Estonia and Poland. In tables and figures are summarised data of the registration rates of PIMs in these countries.

Results

From the overall list of 345 PIMs, 145 (42,0 %) were registered in the Czech Republic, 151 (43,8 %) in Slovakia, 135 (39,1 %) in Estonia, 126 (36,5 %) in Croatia and 176 (51,0 %) in Poland. The most specific criteria of all explicit criteria were for the countries of Central and Eastern Europe the EU-(7) PIM criteria, but registered PIMs in the majority of these countries created maximally half of all known PIMs. The use of only single criteria could lead to significant discrepancies and according to our results, it's necessary to use for comparative international research rather the whole list of PIMs available in different explicit criteria

Conclusion

In conclusion, the most specific criteria for Central and Eastern EU region were the latest published EU- (7) PIM criteria. In order to maintain a high level of objectivity and sufficient specificity of instruments used in future international pharmacoepidemiological research, it's important to use the methodology combining all until now published instruments together.

Keywords

Potentially inappropriate medications, geriatric patients, explicit criteria, registration rate

Support

Diploma thesis was supported by activities of research groups “Ageing and Changes in the Therapeutic Values of Drugs in the Aged” of the Progress Programme Q42 at the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové (Chair: Fialová D , PharmD, PhD), by the EU COST Action IS1402 (2015-2018) and the Student Scientific and Research program of the Department of Social and Clinical Pharmacy FAF UK 260 417. The work has been presented in the pregraduate students’ scientific conference at FAF UK in 2017. Research outputs will be used also in newly starting the EUROGEISM H2020 project (2017- 2021).

Seznam zkratek

APOD. – A PODOBNĚ

ATC – ANATOMICKO-TERAPEUTICKO-CHEMICKÁ KLASIFIKACE LÉČIV

ATD. – A TAK DÁLE

BZD – BENZODIAZEPINY

COX 2 – CYKLOOXYGENÁZA 2

ČR – ČESKÁ REPUBLIKA

Č. – ČÍSLO

EU – EVROPSKÁ UNIE

FAF UK – FARMACEUTICKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY

GIT – GASTROINTESTINÁLNÍ TRAKT

IPP – INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY

KSKF – KATEDRA KLINICKÉ A SOCIÁLNÍ FARMACIE

KVS – KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

NAPŘ. - NAPŘÍKLAD

NSAID – NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

PIMS – POTENCIÁLNĚ NEVHODNÁ LÉČIVA

SSRI – INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU

SNRI – INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU
A NORADRENALINU

TCA – TRICYKlická ANTIDEPRESIVA

TJ. – TO JE

USA – SPOJENÉ STÁTY AMERICKÉ

WHO – SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE

Obsah

1. ÚVOD	11
1.1 Stárnutí světové populace	11
1.2 Stárnutí organismu, racionalita užití léků a význam preventivních opatření	14
1.3 Zásady racionální farmakoterapie ve stáří a prostředky pro minimalizaci rizik farmakoterapie.....	15
1.4 Explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří.....	19
2. CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE	23
3. METODIKA PRÁCE	24
4. VÝSLEDKY	30
4.1. Registrovanost PIMs ve sledovaných zemích	30
4.2. Registrovanost PIMs podle jednotlivých explicitních kritérií PIMs ve sledovaných zemích	39
4.2.1 Česká republika.....	39
4.2.2 Polsko.....	43
4.2.3 Slovensko	48
4.2.4 Chorvatsko	53
4.2.5 Estonsko.....	58
4.3. Porovnání absolutního počtu PIMs registrovaných v celkovém seznamu PIMs, EU- (7) kritériích a setu evropských kritérií ve sledovaných zemích.....	63
5. DISKUZE	65
6. ZÁVĚR.....	72
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	73

1. Úvod

1.1 Stárnutí světové populace

V současné době dochází k výrazným změnám ve věkové struktuře obyvatelstva na celém světě. Významně přibývá seniorů, hlavně starších občanů ve věku 90 let a více. Proto bývá 21. století označováno za “revoluci v dlouhověkosti“(1). To potvrzuje i skutečnost, že se počet osob starších 100 let v porovnání s 20. stoletím téměř ztricetinásobil. Osoby starší 60 let již nyní začínají převažovat nad dětskou populací a podle prognóz se očekává, že v roce 2063 bude v České republice na 100 narozených dětí připadat až 277 seniorů (2).

Problémem stáří a stárnutí světové populace se zabývá Světová zdravotnická organizace (WHO), která na konci května roku 2016 zveřejnila globální strategii a akční plán týkající se stárnutí a zdraví v letech 2016-2020 (3). Cílem tohoto projektu je podpořit zdravé stárnutí populace a zajistit tak starším lidem důstojné stáří. Mezi kroky, které mají napomoci naplnění těchto cílů, patří:

- zlepšení spolupráce jednotlivých složek států podílejících se na zdravém stárnutí populace
- zvýšení povědomí o celosvětovém stárnutí populace
- odstranění stereotypů a předsudků, které se ke stárnutí váží
- snaha působit proti ageismu a snaha podpořit začlenění seniorů do společnosti a společenských plánů, snaha přizpůsobit nabídku zdravotní péče potřebám seniorů (zajistit její kvalitní dostupnost v čase i místě)
- podpora výzkumu zabývajícího se zdravým stárnutím (4, 5)

Demografické stárnutí populace je zřejmě zejména v evropských zemích. V současnosti patří obyvatelé 18 států Evropy mezi 20 nejstarších národů na naší planetě. Dle údajů evropského statistického úřadu je nejvyšší zastoupení seniorské populace v Itálii, kde senioři zaujímají 22,00 % z celkového počtu obyvatel. Mezi další země s významným zastoupením starších občanů patří Řecko a Německo. Česká republika s 19,00 % se nachází mezi evropskými zeměmi přibližně ve středu statistik. Očekává se, že podíl seniorů v průběhu dalších let ještě výrazně vzroste. V některých státech se zastoupení osob starších 65 let bude pohybovat v roce 2030-2050 kolem 20- 30 % (6).

Trend stárnutí populace je způsoben poklesem porodnosti a úmrtnosti, a to nejen ve vyspělých zemích světa, ale i v rozvojových zemích.

Pokles porodnosti lze pozorovat již od 70. let minulého století. Na stárnutí populace se však významně podílejí i pokroky současné medicíny, průmyslový, kulturní a společenský rozvoj společnosti. Jedná se především o zlepšení podmínek, ve kterých žijeme, zlepšení zdravotních služeb, zvýšení životních standardů, apod. (7).

Tabulka 1 - Procentuální podíl populace ve věku 65 a více let v celkové národní populaci ve sledovaných evropských zemích (8)

země	2000	2017	2000	2017	2000	2017
	% celkem		% žen		% mužů	
EU	15,70	19,80	18,30	22,00	13,00	17,50
Česká republika	13,80	19,00	16,50	21,80	10,90	16,20
Chorvatsko	15,60	19,70	18,60	22,90	12,30	16,30
Estonsko	15,00	19,50	18,90	24,10	10,50	14,20
Polsko	12,00	16,80	14,60	19,70	9,30	13,60
Slovensko	11,30	15,10	13,60	17,80	8,80	12,10

Celosvětově se vyskytují obrovské rozdíly mezi jednotlivými státy, a to jak v životních podmínkách, tak v poskytování a kvalitě zdravotních služeb. S tímto úzce souvisí i průměrná délka života obyvatel. V zemích, kterým je věnována moje diplomová práce (tj. Česká republika, Slovensko, Polsko, Estonsko a Chorvatsko) je dle statistik z roku 2017 průměrná délka života obdobná (viz. tabulka č. 2). Nejvyššího věku se dožívají v těchto zemích lidé v České republice, kde byla v roce 2017 průměrná délka života 78,33 let (u žen 81,20 let, u mužů 75,60). Oproti roku 2000 je zde nárůst o 3,3 let. Nejkratší doba života ze srovnávaných zemí je dle statistických šetření doložena v Estonsku (9).

Stárnutí světové populace představuje velkou výzvu pro celou naši společnost, a to minimálně ze tří hledisek: (10)

- Sociální hledisko, které zahrnuje např. optimalizaci podmínek odchodu do důchodu a dalších podmínek
- Kulturní hledisko, které zahrnuje např. zajištění důstojného stárnutí a stárí, aktivity pro seniory, schopnost geriatrické populace využívat moderní technologie (např. internet), atd.
- Medicínské hledisko, které zahrnuje snahu o kvalitní zdravotní péči a snahu udržet co nejdéle vysokou mentální a fyzickou zdatnost jedince i ve vyšším věku

Tabulka 2 - Průměrná délka života obyvatel zemí sledovaných v diplomové práci (srovnání v letech 2000 a 2017) (8)

země	2000	2017	2000	2017	2000	2017
	průměrný věk		Ø věk ženy		Ø věk muži	
EU	77,20	80,60	80,50	83,40	74,00	78,00
Česká republika	74,97	78,33	78,40	81,20	71,70	75,60
Chorvatsko	72,81	78,02	76,68	81,30	69,12	74,90
Estonsko	70,42	77,74	76,00	82,50	65,10	73,20
Polsko	73,75	77,45	78,00	81,60	69,70	73,50
Slovensko	73,05	76,56	77,20	80,20	69,10	73,10

1.2 Stárnutí organismu, racionalita užití léků a význam preventivních opatření

Během stárnutí dochází v lidském organismu k řadě fyziologických i psychických změn. Snižuje se podíl svalové hmoty, stoupá podíl tukové tkáně, snižují se funkce jednotlivých orgánů, včetně mozkových změn. Vlivem změn v centrálním nervovém systému dochází ke snížení schopnosti učit se novým věcem, zhoršuje se paměť a často se také vyskytují i změny psychické, především demence, emoční poruchy, apod. Snížený příjem potravy u mnoha seniorů s sebou přináší další zdravotní problémy a rizika, která se mohou významně promítat do účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie. Více jsou fyziologické a farmakologické změny provázející stárnutí popsány v další části teoretické části. Tyto změny mohou být i zdrojem negativního postoje společnosti k seniorům, kteří patří k méně výkonné části obyvatelstva, vyžadující více nebo dokonce trvalou zdravotní a /nebo sociální péči (11).

Podle studií užívá v současnosti populace ambulantních seniorů v průměru 4-6 léčiv. Studie prováděné v letech 2000-2004 poukazují na nárůst finančních nákladů na léčbu až o 32,9 %. Seniori spotřebovávají až 1/3 nákladů na zdravotní péči. Polymorbidita a polyfarmakoterapie v geriatrické populaci s sebou nese značná úskalí a významným problémem je také skutečnost, že farmakoterapie ve stáří nebývá dostatečně individualizována (12).

Zohlednění změn farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv u seniorů a změn terapeutické hodnoty léků ve stáří by zásadním způsobem pomohlo zvýšit racionalitu geriatrické preskripce. Kromě fyziologických a farmakologických změn provázejících stárnutí je třeba zohlednit i další rizika a faktory přispívající k účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie ve stáří, adherence pacienta a jeho současnou ekonomickou situaci. Všechny tyto faktory mohou ovlivnit kvalitu léčby, její účinnost a bezpečnost, a tím i celkové náklady na zdravotní péči (12, 11).

K vysokým nákladům na zdravotní péči přispívá i současné nastavení zdravotní péče, které je spíše zaměřeno na potlačování již vzniklých problémů než na prevenci. To s sebou nese i zvýšení nákladů na léčbu seniorů. Do budoucna by mělo být snahou orientovat se spíše na preventivní opatření, mezi něž patří i časně řešení rizikových faktorů a potenciálních rizik farmakoterapie, které vedou v budoucnu k manifestaci onemocnění nebo klinicky významných rizik, jimž je možné se vyvarovat.

1.3 Zásady racionální farmakoterapie ve stáří a prostředky pro minimalizaci rizik farmakoterapie

Podstata racionální terapie ve stáří je založena na zohlednění celkového stavu pacienta, všech individuálních změn provázejících stárnutí, soběstačnosti, stařecké křehkosti, stavu kognitivních funkcí a dalších komplexních charakteristik, které mohou významně ovlivnit chování léčiva v organismu a výsledek celé farmakoterapie (13).

Při zohlednění změn provázejících stárnutí mohou napomoci seznamy PIMs (potenciálně nevhodných léčiv ve stáří), kterými se výzkumná pracovní podskupina „Ageing and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged“ pod vedením PharmDr. Fialové D., PhD., na Farmaceutické fakultě UK zabývá již od roku 2006. Oblast racionální geriatrické preskripce a oblast potenciálně nevhodných léků a lékových postupů ve stáří propaguje tato výzkumná podskupina mezi lékaři, klinickými a dalšími farmaceuty a jinými zdravotnickými pracovníky.

V seznamech PIMs jsou obsažena léčiva, kterým bychom se měli u geriatrických nemocných v lékové preskripci raději vyvarovat, popř. pokud je nutné je podávat, neměla by být tato léčiva (při zohlednění individuálních výjimek) indikována dlouhodobě. Jedná se o alternativy v rámci lékových skupin, které jsou spojeny se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků u stárnoucího organismu, s rizikem zhoršování geriatrických symptomů a syndromů a s rizikem významných interakcí s procesy stárnutí a dalšími často podávanými léčivy. Prvními kritérii, která obsahovala ucelený koncept PIMs ve stáří, byla Beersova kritéria 1991 publikovaná na počátku 90. let v USA (12).

Nerespektování změn v organismu, které s sebou procesy stárnutí přinášejí, má za následek zvýšený výskyt nežádoucích účinků léčby. Tato skutečnost může zapříčinit vznik tzv. preskripční kaskády, kdy jsou k současné terapii přidávána další léčiva na zaléčení polékových reakcí. Často jde o léčiva, která byla nasazena za účelem léčby nově vzniklých symptomů, bez důkladné revize současné terapie s přihlédnutím na možnost výskytu daného symptomu jako nežádoucího účinku již užívaných léčiv. Podle studií byla indikace takových léčiv prokázána až u 30 % pacientů (10). Mnohdy namísto nasazení nového léčiva by stačila úprava stávající terapie (úprava dávky, záměna rizikového léčiva za jiné, změna dávkovacího schématu, atd.). Léčiva předepisovaná v preskripčních kaskádách představují další rizika farmakoterapie. Zvyšuje se riziko nových nežádoucích účinků, lékových interakcí, kontraindikací, nonadherence

pacienta a snižuje se tím i šance na úspěch celkové terapie, popř. mohou být v léčbě léčiva bez významného terapeutického efektu, tedy léčiva zbytečná (10).

Z doposud známých statistik je zřejmé, že s rostoucím počtem užívaných léčiv roste téměř lineárně i četnost nežádoucích účinků. U pacientů, kteří užívají jen 1 - 2 léčiva je pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků kolem 2 %, ale s přibývajícím počtem léčiv (3 - 5 léčiv) se četnost jejich výskytu zvyšuje na 7 %, u 6 - 10 užívaných léčiv je pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků už téměř dvojnásobná (13 % četnost výskytu). Nejvyšší riziko výskytu nežádoucích účinků je patrné u pacientů užívajících 10 a více léčiv. Zde je četnost nežádoucích účinků až 17 % (14). Proto je jedním z pravidel racionální geriatrické farmakoterapie léčit co nejmenším počtem užívaných léčiv a dále dodržovat některé další obecné zásady: (13)

1) základním stavebním kamenem pro správnou a bezpečnou farmakoterapii je správná diagnostika probíhajícího onemocnění. Tento krok není s ohledem na vysokou heterogenitu geriatrické populace vždy jednoduchý. Se vzrůstajícím věkem totiž stoupá i počet polymorbidních pacientů (trpících několika nemocemi) a polypragmatických nemocných (užívajících 4 a více léčiv najednou)

2) je třeba zvolit vhodné léčivo, ve vhodné dávce a vhodném dávkovacím schématu (s přihlédnutím na další farmakoterapii)

3) je třeba zohlednit změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv ve stáří

4) je nutné individuálně posuzovat délku terapie s ohledem na přínos, rizika léčby a prognózu nemocného

5) vždy zohlednit poměr rizik a přínosů u indikované terapie, zvážit možnost nefarmakologické léčby, která v některých případech může mít shodnou účinnost a nižší rizika

6) častěji využívat i doporučení START kritérií, která uvádějí postupy s významným přínosem i u geriatrických nemocných, na jejichž preskripci se v klinické praxi u seniorů často zapomíná. Jejich včasné nasazení by mohlo významně ovlivnit pozitivní výsledky léčby

7) při hodnocení farmakoterapie mít na mysli skutečnost, že léčiva mohou pozitivně ovlivnit i některé laboratorní výsledky

8) pravidelně monitorovat kvalitu užití léků pacientem. Předpokládá se, že:

- 30-50 % seniorů neužívá farmakoterapii tak, jak je třeba (neznají své léky, neví, proč jsou předepsány, neznají možné nežádoucí účinky, samovolně si mění dávkování).
- 10-15 % seniorů neužívá předepsanou farmakoterapii vůbec. Důvodem k tomuto chování může být nadměrné množství užívaných léčiv, samota, chudoba, nesoběstačnost, projevy nežádoucích účinků léčiv apod.

9) při úpravě dávkování je nutné zohlednit výskyt možných nežádoucích účinků a lékových interakcí

10) lékař by měl volit co nejjednodušší léčbu a vždy by měl pacienta důkladně seznámit se všemi předepsanými léčivy, včetně podrobného rozpisu dávkování a poučení o možných nežádoucích účincích léčby.

11) vyhýbat se indikacím rizikových léčiv (PIMs) a nahrazovat je bezpečnějšími alternativami

12) je vhodné využívat nízkodávkových lékových režimů, kdy začínáme terapii ½ dávky, která byla stanovena randomizovanými kontrolovanými studii za účinnou v terapii dospělých

Tabulka 3 - Příklady nízkodávkových režimů některých léčiv ve stáří (upraveno podle publikace 15)

Indikace	Léčivá látka	Terapeutická dávka ve stáří
terapie hyperlipidémie	atorvastatin	5 mg
terapie hypertenze	kaptopril	12,5 mg 1 -2x denně
	enalapril	2,5 mg/d
	hydrochlorthiazid	12,5 mg/d
	metoprolol	50-100 mg/d retardované formy 2x 25-50 mg/d neretardované formy
gastroprotekce	omeprazol	10 mg/d
	ranitidin	100 mg 2x denně
terapie bolesti	diklofenak	75 mg/d
	ibuprofen	200 mg 3 - 4x denně

Tabulka 4 Příklady léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, u nichž při dlouhodobém podávání převažují rizika nad přínosem léčby (upraveno podle citace 11)

Léková skupina	Rizika podávání	Vhodnější možnosti terapie
antiagregans-ticlopidin	nežádoucí účinky na organismus	klopidogrel, kyselina acetylsalicylová
nesteroidní antiflogistika-ketoprofen		jiná analgetika - ibuprofen, paracetamol, popřípadě slabé opioidy
benzodiazepiny	sedativní nežádoucí účinky	poloviční dávky, popř. v hypnotické indikaci alternativní hypnotika (např. mirtazapin, nízké dávky tiapridalu, atd.)
antipsychotika - chlorpromazin, haloperidol		léčiva ze skupiny atypických antipsychotik (př. quetiapin, melperon)
tricyklická antidepresiva	silné sedativní a anticholinergní účinky	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (př. citalopram)
antihistaminika 1. generace		antihistaminika 2. generace (př. cetirizin)
sedativní myorelaxancia		tizanidin
centrálně působící antihypertenziva - moxonidin, rilmenidin	nížší účinnost	jiné látky ze skupiny antihypertenziv, mimo krátkodobě působících blokátorů kalciových kanálů
kontaktní laxativa	riziko narušení defekačního reflexu a vzniku dráždivého tračníku	osmoticky aktivní laxativa

Racionalita terapie ve stáří je významná zejména z důvodu vysoké heterogenity stárnoucí populace. Až 80 % geriatrických pacientů trpí polymorbiditou (výskytem několika onemocnění současně) a polypragmázií (užívá 4 a více léčiv, často v rizikových kombinacích). Při indikaci léků na vyšší počet onemocnění a při indikace většího počtu léčiv se zvyšuje i riziko chyb v preskripci a v užití léků (podávání nevhodných kombinací léčiv, lékové duplicity, lékové interakce, nonadherence pacienta). Následkem těchto fenomenů jsou nežádoucí účinky léčiv na 3. - 4. místě v žebříčku nejčastějších příčin úmrtí (11).

1.4 Explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří

1.4.1 Americká explicitní kritéria PIMs

Prvními kritérii, která obsahovala ucelený koncept PIMs ve stáří, byla BEERSOVA kritéria 1991 publikovaná na počátku 90. let v USA. Obsahovala seznam PIMs, kterým bychom se měli ve stáří vyvarovat a nahradit je v terapii bezpečnějšími léčivy (12). Postupem času byla tato kritéria rozšiřována a doplňována o aktualizovaný seznam PIMs a byla publikována další kritéria- BEERSOVA kritéria z roku 1997. Tato kritéria byla také aktualizována mezi roky 1997-2002 a publikována jako BEERSOVA kritéria z roku 2003. Některá léčiva byla ze seznamu vyřazena (již nebyla na trhu dostupná), některá byla do seznamu naopak doplněna (na trh nově uvedená, pro seniory riziková léčiva) a u některých léčiv byla doplněna nevhodnost v závislosti na diagnóze (16). Nevýhodou těchto kritérií bylo úzké spektrum zemí, kde mohly být aplikovány do praxe. Na evropském trhu s léčivy byla většina PIMs ze seznamu nedostupná nebo předepisována velmi zřídka (17). Novější verze kritérií z roku 2012 měla za cíl zvýšit jejich využitelnost. Aktualizace seznamu PIMs byla spojena s důkladnou analýzou trhu a se získáváním důkazů o nevhodnosti těchto léčiv. Navíc byla tato kritéria rozšířena o seznamy PIMs nevhodné při konkrétním onemocnění a o seznamy léčiv, které bychom měli užívat s opatrností (18). Poslední verzi Beersových kritérií jsou BEERSOVA kritérií z roku 2015, která byla publikována Americkou geriatrickou společností. Oproti předchozí verzi byla kritéria rozšířena o dva specifické parametry. Mimo seznam PIMs byl doplněn seznam léčiv, u nichž je nutno upravit velikost dávkování s ohledem na renální funkce a aktuální seznam interakcí lék – lék.

Cílem Beersových kritérií bylo zvýšit bezpečnost farmakoterapie a omezit frekvenci výskytu nežádoucích účinků spojených s podáváním PIMs. Jednotlivá kritéria měla napomoci usnadnit rozhodování při analýze geriatrické preskripce. Výjimku tvořili pacienti podstupující paliativní léčbu, kde tato kritéria neplatí. Abychom dosáhli co nejlepších výsledků v terapii, bylo by vhodné při posuzování léčby vždy využít i jiné screeningové nástroje zabývající se PIMs (19). Vhodnou volbou jsou STOPP/START kritéria, která byla vyvinuta v Irsku. Studie poukazují na skutečnost, že tato kritéria vykazují vyšší specifitu než Beersova kritéria. STOPP kritéria informují lékaře o nevhodnosti předepisovaného léčiva, naopak START kritéria upozorňují lékaře na postupy, které bývají chybně „podindikovány“. Na rozdíl od ostatních kritérií, která obsahují seznamy jednotlivých PIMs, STOPP/START kritéria jsou členěna podle skupin onemocnění a lékových skupin (20).

ZHANOVA kritéria, jsou dalšími kritérii, která byla na americkém kontinentě publikována. Vycházela ze seznamu PIMs publikovaného v roce 1997 pod názvem Beersova kritéria, vznikla také s užitím Delfi metody a rozdělila PIMs do třech kategorií podle rizikovosti (21).

MCLEODOVA kritéria jsou dalšími kritérii, která byla vytvořena pro potřeby zvýšení bezpečnosti geriatrické preskripce. Publikováno bylo 71 kritérií rozdělených do tří kategorií: 1) PIMs, 2) interakce lék – nemoc, 3) interakce lék – lék. U jednotlivých kritérií byly uvedeny i vhodné alternativy a výše rizika při použití v klinické praxi (22).

RANCOURTOVA kritéria byla publikována v Kanadě na základě aktualizací McLeodových kritérií (původních kanadských kritérií) a Beersových kritérií. Byla v nich definována pouze léčiva dostupná na kanadském trhu s rozdělením do 4 kategorií: 1) PIMs, 2) nevhodné dávky PIMs, 3) nevhodná délka trvání terapie a 4) nevhodné kombinace lék – lék (23).

1.4.2 Evropská explicitní kritéria PIMs

PRISCUS list byl vytvořen roku 2010 v Německu jako reakce na velké rozdíly v registrovanosti PIMs v jednotlivých zemích. Rozdíly nejsou jen napříč kontinenty, ale i napříč Evropou. Jako předloha pro tvorbu těchto kritérií byla použita Beersova kritéria (1997, 2003), McLeodova kritéria a francouzská Laroche kritéria. (24, 25). Tento seznam PIMs není (obdobně jako ostatní seznamy PIMs) koncipován jako seznam „zakázaných léčiv“ ve stáří, ale obsahuje informace o možných rizicích léčby a terapeutických alternativách k 18 publikovaným lékovým skupinám. Mezi léky PIMs jsou nejčastěji uváděné benzodiazepiny, antipsychotika, sedativa, antidepresiva a digitalisové glykosidy (26).

RAKOUSKÁ kritéria byla sestavena s ohledem na charakteristiku rakouského lékového trhu. Vhodnost/nevhodnost léčiv byla hodnocena také prostřednictvím metody Delfi. Výsledkem byl celkový seznam 73 PIMs tvořený léčivy, u nichž rizika výrazně převažují přínos léčby a léčivy, která nemají dostatečně prokázanou účinnost (27).

LAROCHE kritéria byla publikována roku 2007 ve Francii. Vycházejí z amerických explicitních kritérií, která byla po prozkoumání francouzského lékového trhu upravena tak, aby co nejvíce odpovídala potřebám geriatrických pacientů ve Francii. V konečném seznamu bylo obsaženo 36 kritérií (28).

MAIO kritéria byla sestavena na základě preskripčních zvyklostí na území Itálie. Skupina devíti odborníků provedla retrospektivní studii, na jejímž podkladě zpracovala tento seznam PIMs. Základem pro tvorbu kritérií se stala Beersova kritéria z roku 2003, která byla hojně využívána k hodnocení racionality preskripce na americkém kontinentu (29).

NORGEK kritéria byla sestavena dle několika hledisek: nejnovějších poznatků vědy, Beersových kritérií, švédských doporučení a na základě norských studií. Výsledkem tříkolového procesu tvorby kritérií byl seznam 36 kritérií, které charakterizují nejdůležitější pravidla v oblasti geriatrické preskripce na území Norska (30).

NORGEK – NH kritéria byla vytvořena pro potřeby pacientů umístěných v ošetrovatelských institucích. Takto se daná kritéria liší od předchozích NORGEK kritérií, která byla určena pro praktické lékaře. Výstupem metody Delphi byl ucelený seznam 34 kritérií, která byla blíže specifikována do třech kategorií - na jednotlivá PIMs, nevhodné lékové kombinace léčiv a léčiva, která by v preskripci neměla být opomenuta a mají zásadní význam u těchto pacientů (31).

DÁNSKÁ kritéria byla publikována experty na Univerzitě v Kodani. Jejich cílem bylo zohlednit PIMs, ale i vztah PIMs s komorbiditami pacienta, zdravotním a sociálním stavem, stavem kognitivních funkcí atd. (32).

ČESKÁ kritéria potenciálně nevhodných léčiv vznikla z iniciativy odborníků z Geriatrické kliniky 1. LF UK Praze ve spolupráci s národním expertním panelem tvořeným odborníky z oborů klinická farmacie a klinická farmakologie, geriatric, interní medicíny a praktického lékařství. Cílem práce tohoto expertního týmu bylo vytvořit národní kritéria, která budou v souhrnném přehledu zobrazovat PIMs, jimž bychom se měli v geriatrické preskripci vyvarovat s ohledem na rizika, která s sebou jejich užívání u seniorů přináší. Ve svých výsledcích zohledňují nejen samotná PIMs (bez ohledu na důvod jejich indikace), ale i jejich vztah k ostatním komorbiditám pacienta (1).

EU- (7) kritéria představují souhrnný seznam PIMs, lépe použitelný v mezinárodních evropských hodnoceních. Na jeho tvorbě se podíleli odborníci zejména z oborů klinická farmakologie a geriatric z několika zemí Evropy. Země zapojené do tvorby tohoto seznamu byly: Francie, Nizozemí, Německo, Španělsko a severské země: Finsko, Švédsko a Estonsko. Jedná se o doposud nejrozsáhlejší kritéria, která byla v Evropě vytvořena. Zohledňují PIMs uvedená v kanadských McLeodových kritériích, amerických Beersových kritériích z roku 1997 a 2003, dále francouzská Laroche kritéria a německá PRISCUS kritéria. Spojením těchto seznamů vznikl univerzální seznam 184 PIMs, který může být využit pro hodnocení preskripce i v dalších

evropských zemích. Pro mezinárodní studie se doporučuje kombinovat tento seznam i s dalšími explicitními kritérii (33).

1.4.3 Asijská explicitní kritéria PIMs

THAJSKÁ kritéria byla vytvořena na základě tříkolové metody Delfi v roce 2008. (34)

JAPONSKÁ kritéria vznikla v Japonsku v roce 2010 modifikací Beersových kritérií (35).

KOREJSKÁ kritéria z roku 2010 vychází z modifikace Beersových, Zhanových a kanadských kritérií a léčiva v nich zařazená jsou rozčleněna do tří skupin na základě závažnosti rizika, které je s jejich použitím spojeno (36).

Novější KOREJSKÁ kritéria z roku 2015 shrnují informace publikované v Beersových kritériích z roku 2012, STOPP kritériích a německého PRISCUS listu. Pro odlišnost trhů s léčivy na americkém, evropském a asijském trhu byly seznamy přizpůsobovány potřebám pacientů využívajících dlouhodobě zdravotní péči v Jižní Korey (37).

TAIWANSKÁ kritéria vznikla na základě dvoukolové metody Delfi a v konečném výsledku tato kritéria obsahují 36 PIMs, která vznikla revizí Beersových kritérií (38).

Výše jmenované soubory explicitních kritérií byly používány pro zpracování této diplomové práce, jejímž cílem je zhodnocení registrovanosti PIMs v jednotlivých zemích střední a východní Evropy. Práce navazuje na výstupy diplomové práce S. Grešákové (39) na téma „VYUŽITÍ EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ LÉČIV POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ V HODNOCENÍ KVALITY LÉKOVÉ PRESKRIPCE (I.)“. Tato práce byla zpracovávána s cílem podrobně charakterizovat explicitní kritéria a vytvořit jejich souhrnný seznam. Dále tato diplomová práce navazuje na diplomovou práci Michaely Krivošové (40) na téma: „HODNOCENÍ POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH LÉČIV A LÉKOVÝCH POSTUPŮ VE STÁŘÍ (I.)“, která ve své práci popisuje registrovanost PIMs na území Španělska, Portugalska, Maďarska, Srbska, České republiky a Turecka. Obě práce byly zpracovávány pod vedením PharmDr. D. Fialové, Ph.D. pro probíhající evropskou iniciativu EU COST Action IS1402 (2015-2018) a začínající evropský projekt EUROAGEISM H2020 (2017-2021).

2. Cíle diplomové práce

Cílem této diplomové práce bylo:

- seznámit se se studii popisujícími význam PIMs a jejich využití v posouzení racionality lékové preskripce ve stáří a zpracovat teoretický úvod diplomové práce
- zhodnotit registrovanost PIMs v zemích střední a východní Evropy, které se zapojily do iniciativy EU COST Action IS1402 (2015-2018). V této diplomové práci byla hodnocena registrovanost PIMs v Chorvatsku, Estonsku, na Slovensku, v České Republice a v Polsku. Hodnocení registrovanosti PIMs probíhalo
 - na úrovni celkové registrovatelnosti všech PIMs v dané zemi s užitím celkového seznamu dosud známých PIMs ve světové (anglicky publikované) literatuře
 - byl analyzován i počet registrovaných PIMs v jednotlivých kritériích a v setech evropských, asijských a severoamerických kritérií.

Po vyhodnocení těchto výsledků jsme se snažili poukázat na specifičnost jednotlivých kritérií s ohledem na jejich využití v národním a mezinárodním epidemiologickém výzkumu.

3. Metodika práce

Metodika diplomové práce byla založena na datech EU COST Action IS1402 a tabulkách, která byla zpracována v diplomové práci S. Grešákové (39) na téma „VYUŽITÍ EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ LÉČIV POTENCIONÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ V HODNOCENÍ KVALITY LÉKOVÉ PRESKRIPCE (I.)“. Tato diplomová práce byla zpracovávána na Katedře sociální a klinické farmacie pod vedením školitelky PharmDr. D. Fialové, Ph.D. a následně obhájena v červnu roku 2016.

Explicitní kritéria PIMs, využívaná při zpracování této diplomové práce, byla rozdělena do tří skupin, a to na evropská, severoamerická a asijská.

Evropská kritéria PIMs:

- **Laroche kritéria** - publikována ve Francii roku 2007 (Laroche M -L . et al.) (28)
- **PRISCUS list** - publikován v Německu roku 2010 (Holt S . et al.) (26)
- **EU (7) kritéria** - publikována v roce 2015 (Renom-Guitera A . et al.) (33)
- **Česká kritéria** - publikována v roce 2013 v rámci „EXPERTNÍHO KONSENSU ČR 2012 V OBLASTI LÉČIV A LÉKOVÝCH POSTUPŮ POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ“ (Fialová D. et al.) (1)
- **Rakouská kritéria** - publikována v roce 2012 (Mann E . et al.) (27)
- **Dánská kritéria** - publikována v roce 2014 (Jensen L. D. et al.) (32)
- **Maio kritéria** - publikována v roce 2009 (Maio V. et al.) (29)
- **NORGEP kritéria** - publikována v Norsku roku 2009 (Rognstad S . et al.) (30)
- **NORGEP NH kritéria** - publikována v roce 2015 (Nyborg G. Et al.) (31)

Severoamerická kritéria PIMs:

- **Beersova kritéria 1991-** která byla publikována v roce 1991 v USA (**Beers M. et al.) (12).** Tato kritéria byla postupně modifikována
- **Beersova kritéria 1997** - publikována v roce 1997 (Beers M. et al.) (17)

- **Beersova kritéria 2003** – publikována v roce 2003 (Fick D. M. et al.) (16)
- **Beersova kritéria 2012** - publikována v roce 2012 Americkou geriatrickou společností (18)
- **Beersova kritéria 2015**, která byla publikována v roce 2015 Americkou geriatrickou společností (19)
- **McLeodova kritéria** - publikována v roce 1997 v Kanadě (McLeod P. J. et al.). (22)
- **Zhanova kritéria** - publikována v roce 2001 v USA (Zhan Ch. et al.) (21)
- **Rancourtova kritéria** - publikována v roce 2004 v Kanadě (Rancourt C. et al.) (23)

Asijská kritéria PIMs

- **Thajská kritéria** - publikována v roce 2008 (Winit-Watjana W. et al.) (34)
- **Korejská kritéria 2015** - publikována v roce 2015 (Kim S.-O. et al.) (37)
- **Korejská kritéria 2010** - publikována v roce 2010 (Kim D. S. et al.) (36)
- **Japonská kritéria** - publikována v roce 2010 (Imai H. et al.) (35)
- **Taiwanská kritéria** - publikována v roce 2012 (Chang Ch-B. et al.) (38)

Celkový seznam PIMs uvedených v diplomové práci S. Grešákové, vzniklý pro potřeby mezinárodní iniciativy EU COST Action IS1402, vycházel ze všech explicitních kritérií, publikovaných v zahraniční literatuře v letech 2004-2015.

Cílem této diplomové práce bylo zjistit registrovanost PIMs v zemích střední a východní Evropy účastnících se iniciativy EU COST Action IS1402, a to PIMs obsažených v seznamu potenciálně nevhodných léčiv ve stáří v diplomové práci Mgr. Silvie Grešákové. Tyto seznamy byly dále upravovány v diplomové práci Mgr. Michaely Krivošové obhájené v roce 2017 na Katedře sociální a klinické farmacie (diplomová práce na téma: „HODNOCENÍ POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH LÉČIV A LÉKOVÝCH POSTUPŮ VE STÁŘÍ (I.)“ (40), zpracovaná pod vedením školitelky PharmDr. D. Fialové, Ph.D.

a ve spolupráci s projektem EU COST Action IS1402. Také tyto úpravy byly zohledněny v této diplomové práci.

V použitém seznamu byla brána v potaz všechna dosud identifikovaná PIMs. Současně jsme se nezabývali tím, pro jakou indikaci, dávkování či s jakou délkou podávání byla PIMs uvedena, jelikož cílem práce bylo sledovat registrovanost léčiv. Z tabulek byla vyřazena explicitně-implicitní kritéria, která zohledňovala více klinické parametry nevhodnosti (př. klinické využití léčiva, výsledky klinických testů, atd.). Z tabulek byly vyňaty i celé skupiny léčiv (př. ACE inhibitory, nesteroidní antiflogistika, inhibitory protonové pumpy, COX-2 inhibitory a antibiotika), které podléhají screeningovému hodnocení, ale neuvádějí potenciálně nevhodné alternativy v rámci lékových skupin, ale celé lékové skupiny. (40)

Konečná podoba tabulky byla postupně upravována na základě jednání výzkumných týmů, které byly zapojeny do iniciativy EU COST Action IS1402. Jednání probíhala v letech 2015-2017. Tabulka týkající se registrovanosti PIMs byla jednotlivými týmy vyplňována v roce 2017. Sběr dat probíhal v období od června 2016 do července 2017 prostřednictvím lékových databází příslušné země. V zemích sledovaných v této diplomové práci se jednalo o databáze následujících institucí spravujících údaje o registrovaných léčivech/lékových formách:

- **Česká republika - Státní ústav pro kontrolu léčiv (41)**

data dostupná na: <http://www.sukl.cz>

- **Slovensko - Štátni ústav pre kontrolu liečiv (42)**

data dostupná na: <http://www.sukl.sk>

- **Estonsko - The State Agency of Medicines (43)**

data dostupná na: <http://www.sam.ee>

- **Polsko - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (44)**

data dostupná na: <http://www.urpl.gov.pl>

- **Chorvatsko - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (45)**

data dostupná na: <http://www.halmed.hr>

Pro vlastní analýzu dat byla pro každou zemi zpracována pomocná tabulka (viz níže), kde registrovaná léčiva byla uvedena dle jednotlivých kritérií. Uvedená tabulka je příkladem dat z Chorvatska. Pro snadnou orientaci byly pro hodnocení použity dva symboly – 0 (přípravek je neregistrován v dané zemi) a 1 (přípravek je registrován v dané zemi).

inappropriate medication	ATC code	active substance	Approved for clinical use	Austrian Criteria	Beers Criteria 1991	Beers Criteria 1997	Beers Criteria 2003	Beers Criteria 2012	Beers Criteria 2015	Czech criteria	Danish Criteria	EU (7) Criteria	Laroche Criteria	Japanese Criteria	Korean Criteria 2010	Korean Criteria 2015	Maio Criteria	McLeod Criteria	PRISCUS list	NORGEP Criteria	NORGEP NH Criteria	Rancourt Criteria	Taiwan Criteria	Winit-Watjana Criteria	Zhan Criteria
acemetacin	M01AB11	acemetacin	1	1						1									1						
acenocoumarol	B01AA07	acenocoumarol	0									1													
aceprometazine	N05AA04	aceprometazine	0										1												
acetyldigoxin	C01AA02	acetyldigoxin	0																1						
acetylsalicylic acid	N02BA01	acetylsalicylic acid	1	1				1	1		1														
alimemazine (trimeprazine)	R06AD01	alimemazine (trimeprazine)	0										1								1	1		1	
Alizapride	A03FA05	alizapride	0										1												
aloe	no code	aloe	0										1												
alprazolam	N05BA12	alprazolam	1		1			1	1			1	1	1	1	1				1			1		1
amantadine	N04BB01	amantadine	1											1											
amiodarone	C01BD01	amiodarone	1					1	1			1		1	1	1									
amitriptyline	N06AA09	amitriptyline	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
amoxapine	N06AA17	amoxapine	0						1				1												

V rámci diplomové práce jsem formou souhrnných tabulek a grafů zpracovala pro každou zemi:

- celkovou registrovanost všech dosud známých PIMs v dané zemi (z celého seznamu všech identifikovaných PIMs)
- registrovanost PIMs v dané zemi dle jednotlivých explicitních kritérií
- registrovanost PIMs v dané zemi při použití jednotlivých setů evropských, amerických a asijských kritérií
- registrovanost PIMs v dané zemi při použití „zlatých standardů“ explicitních kritérií pro Evropu, Ameriku a Asii, ke kterým patří EU-(7) kritéria pro evropské země, Beersova kritéria 2015 pro severoamerické země a Taiwanská kritéria pro asijské země.

4. Výsledky

Výsledky této práce hodnotí registrovanost potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) v několika zemích střední a východní Evropy. V následujících podkapitolách jsou vyjádřeny prevalence dle:

- (1) všech dosud známých explicitních kritérií, tj. s využitím celkového seznamu 345 PIMs z 22 dosud publikovaných explicitních kritérií
- (2) dle jednotlivých explicitních kritérií, kdy je ověřena jejich specifita pro epidemiologický výzkum v dané zemi
- (3) dle setů evropských, asijských a amerických kritérií, které zpravidla mají vyšší citlivost
- (4) dle „zlatých standardů“ explicitních kritérií pro země evropské - EU- (7) kritéria, americké - Beersova 2015 kritéria a země asijské - taiwanská kritéria.

4.1. Registrovanost PIMs ve sledovaných zemích

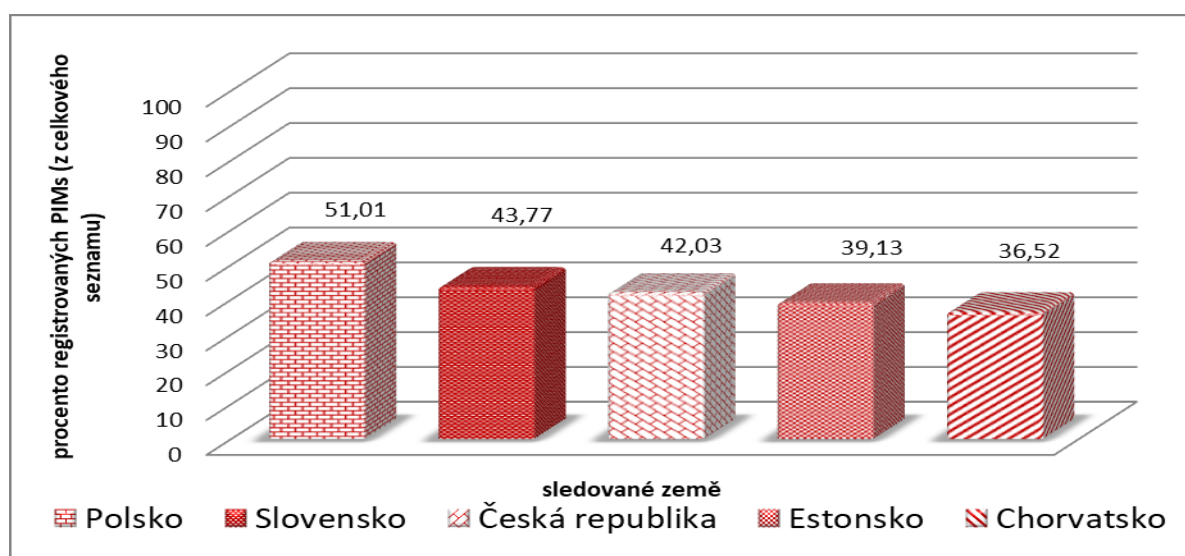
4.1.1 Počet a procentuální zastoupení PIMs v jednotlivých zemích při využití celkového seznamu

Tabulka 5 – Registrovanost PIMs ve sledovaných zemích dle celkového seznamu PIMs

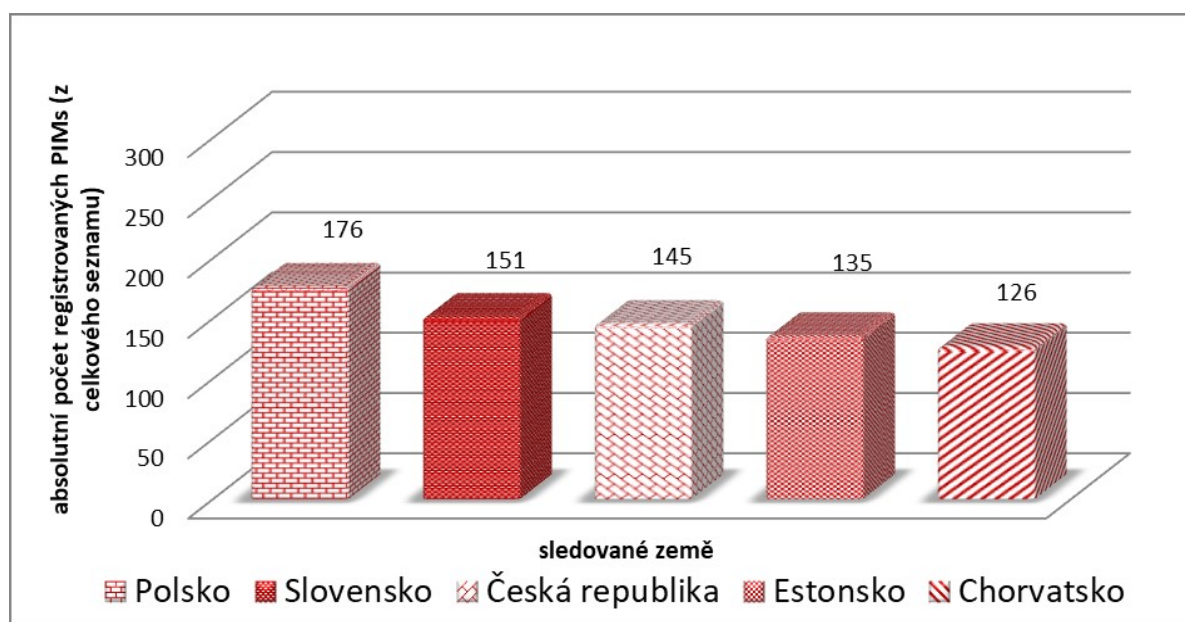
země	absolutní počet registrovaných PIMs (z celkového seznamu)	procento registrovaných PIMs (z celkového seznamu)
Polsko	176	51,01
Slovensko	151	43,77
Česká republika	145	42,03
Estonsko	135	39,13
Chorvatsko	126	36,52

Z přehledové tabulky č. 5 uvádějící celkový počet PIMs registrovaných ve sledovaných zemích je jisté, že nejvíce PIMs z celkového seznamu bylo registrováno v Polsku a to 51,01 % (N = 176) a na Slovensku- 43,77 %, (N = 151). Výsledky České republiky se nacházely v porovnání s ostatními zeměmi uprostřed pořadí zemí a poukázaly na 145 registrovaných PIMs (42,03 %) Nejméně PIMs bylo registrováno v Chorvatsku- 36,52 % (N = 126).

Graf 1 – Absolutní četnost PIMs registrovaných v jednotlivých zemích dle celkového seznamu



Graf 2 – Procento registrovaných PIMs v jednotlivých zemích dle celkového seznamu



4.1.2 Registrovanost PIMs ve sledovaných zemích dle setů evropských, amerických a asijských kritérií

Při hodnocení četnosti a procentuálního zastoupení registrovaných PIMs s užitím setů evropských, amerických a asijských kritérií byly výsledky registrovanosti PIMs podobné jako v předchozí analýze. Nejvíce registrovaných PIMs bylo potvrzeno za využití setů evropských kritérií - v Polsku (N = 141, 64,38 %), dále na Slovensku (N = 120, 54,79 %), v České republice (N = 113, 51,60 %), Estonsku (N = 108, 49,32 %) a v Chorvatsku (N = 99, 45,21 %).

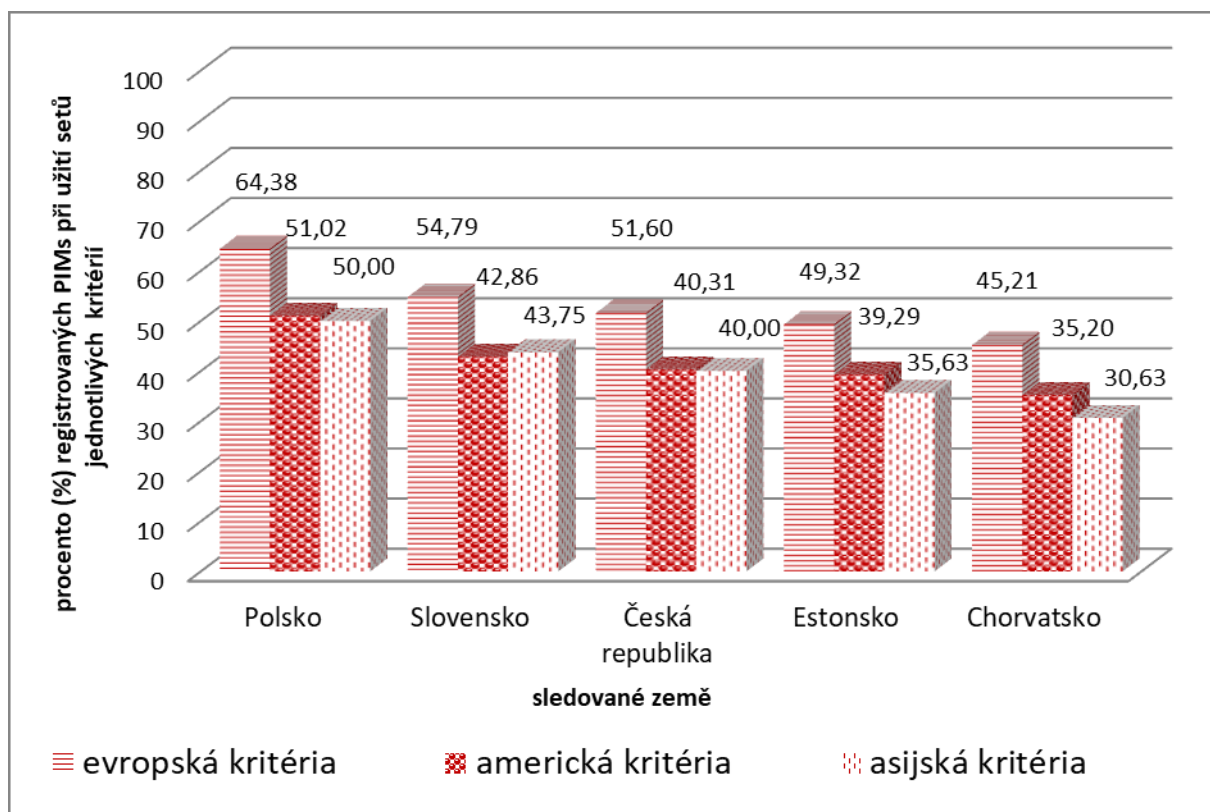
Hodnocené seznamy se ale významně lišily počtem a typem zastoupených PIMs. V setu evropských explicitních kritérií bylo analyzováno celkem 219 PIMs obsažených v 9 explicitních seznamech, které zahrnovaly - Maio kritéria, NORGEP kritéria, Laroche kritéria, PRISCUS list, česká explicitní kritéria, rakouská kritéria, NORGEP – NH kritéria, dánská kritéria a nejnovější EU- (7) kritéria z roku 2015.

Při srovnání výsledků získaných aplikací setů asijských a amerických kritérií bylo zjištěno vyšší zastoupení registrovaných PIMs při užití amerických setů kritérií. V setu amerických kritérií se jednalo o seznam 196 léčiv, které byly získány z 8 explicitních kritérií publikovaných v USA nebo v Kanadě. Jednalo se o McLeodova kritéria, Beersova kritéria z roku 1991, 1997, 2003, 2012 a 2015, Zhanova kritéria a Rancourtova kritéria. Set explicitních asijských kritérií (thajská, japonská kritéria, korejská kritéria z roku 2010 a 2015 a taiwanská kritéria) ale obsahoval podstatně méně léčiv než je tomu u amerických kritérií. Tato léčiva byla ale pravděpodobně méně specifická pro evropský trh než PIMs definovaná v amerických kritériích. Celkem bylo v asijských kritériích uvedeno 160 PIMs. Pořadí zemí dle registrovanosti PIMs bylo shodné jako v předchozích analýzách.

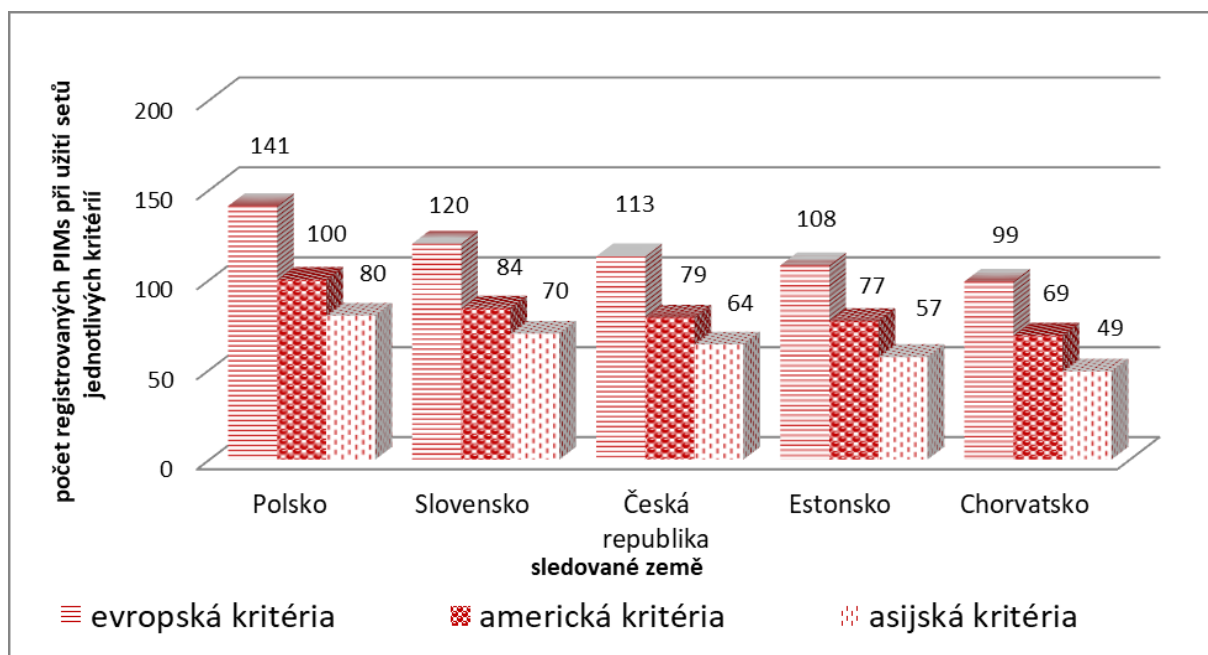
Tabulka 6 – Absolutní počty a procentuální zastoupení registrovaných PIMs ve sledovaných zemích při užití setů evropských, asijských a amerických explicitních kritérií

země	PIMs registrovaná v setu evropských kritérií		PIMs registrovaná v setu amerických kritérií		PIMs registrovaná v setu asijských kritérií	
	počet PIMs	procento (%) PIMs	počet PIMs	procento (%) PIMs	počet PIMs	procento (%) PIMs
Polsko	141	64,38	100	51,02	80	50,00
Slovensko	120	54,79	84	42,86	70	43,75
Česká republika	113	51,60	79	40,31	64	40,00
Estonsko	108	49,32	77	39,29	57	35,63
Chorvatsko	99	45,21	69	35,20	49	30,63

Graf 3 – Procento registrovaných PIMs v jednotlivých zemích při hodnocení s pomocí setů evropských, asijských a amerických kritérií



Graf 4 – Počet registrovaných PIMs v jednotlivých zemích při hodnocení s pomocí setů evropských, asijských a amerických kritérií



4.1.3 Procentuální zastoupení PIMs v jednotlivých zemích při využití „zlatých standardů“ explicitních kritérií

Další sledovanou charakteristikou této diplomové práce bylo vyjádření absolutní četnosti a procentuálního zastoupení registrovaných PIMs při hodnocení s pomocí „zlatých standardů“ explicitních kritérií.

Z 22 doposud známých explicitních kritérií byla mezi „zlatými standardy“ analyzována za evropské země – EU- (7) kritéria, pro americké země poslední verze Beersových kritérií z roku 2015 a pro asijské země nejobsaženější taiwanská kritéria.

Z tabulky č. 7 a grafu č. 5 vyplývá, že pro hodnocené evropské země mají ze zlatých standardů explicitních kritérií skutečně nejvyšší specifitu evropská EU- (7) kritéria, která obsahují 77 PIMs. Registrovanost PIMs dle těchto kritérií se pohybovala mezi 69,74 - 86,84 % PIMs v hodnocených zemích. Nejvyšší registrovanost byla opět zaznamenána v Polsku, kde získaný údaj byl shodný s údajem registrovanosti PIMs dle seznamu evropských kritérií 86,84 %. Následovalo Slovensko (85,53 % registrovaných PIMs), Česká republika (84,20 %), Chorvatsko (75,00 %) a Estonsko (69,74 %). Estonsko bylo zemí, kde EU- (7) kritéria vykázala nejnižší specifitu (ta však stále dosahovala téměř 70,00 %). Česká republika se ve všech sledovaných parametrech (počtu PIMs registrovaných na území ČR, % zastoupení PIMs v sumě evropských kritérií, v rámci evropských „zlatých standardů“) umístila v pořadí zemí opět uprostřed.

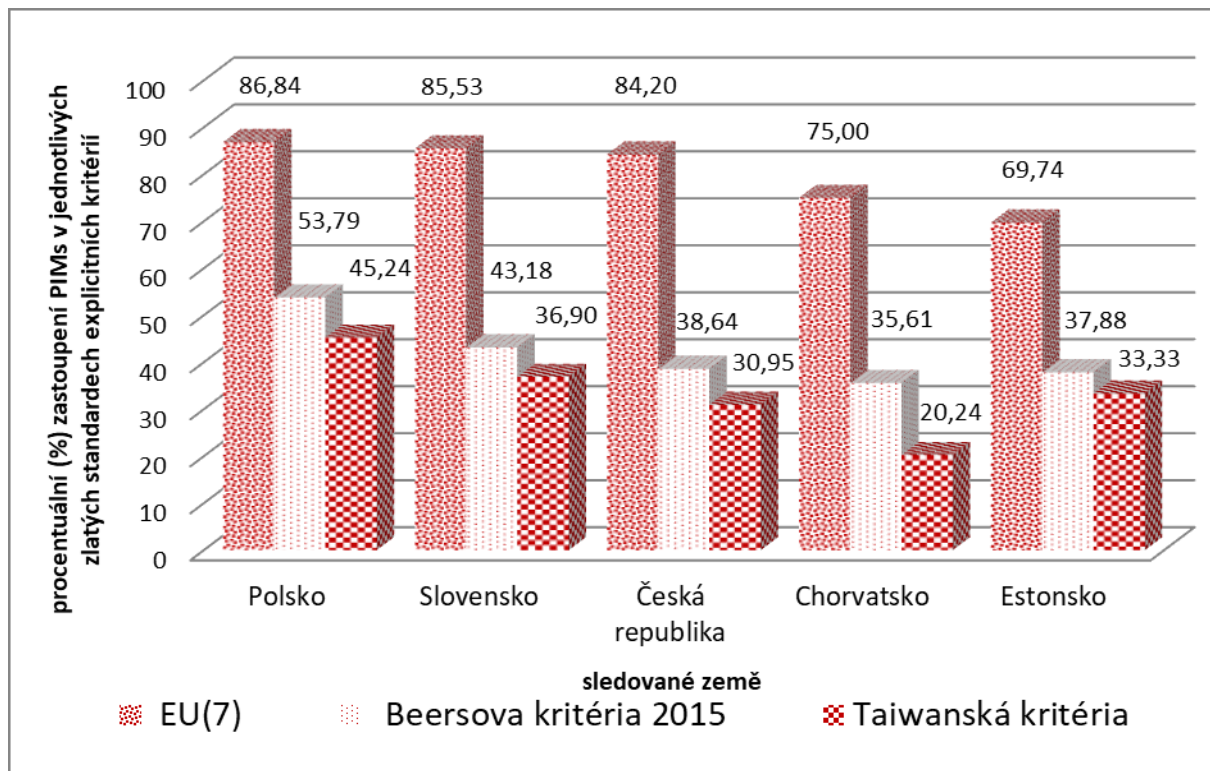
Specifita amerických Beersových kritérií z roku 2015 byla ve srovnání s evropskými EU- (7) kritérii o více jak polovinu nižší. Ve většině sledovaných zemí nevykazovala Beersova kritéria z roku 2015 ani 50% shody s lékovým trhem dané země. Výjimkou bylo Polsko, kde procento registrovaných PIMs z hodnoceného seznamu bylo 53,79 % PIMs. Nejnižší specifitu vykázala Beersova 2015 kritéria v Chorvatsku (35,61 %).

Nejnižší specifitu prokázala v evropských zemích taiwanská kritéria, kde se výsledky pohybovaly u všech sledovaných zemí pod 50,00 % registrovaných PIMs. Nejvyšší hodnoty byly zjištěny opět v Polsku, kde bylo registrováno 45,24 % PIMs obsažených v seznamu těchto kritérií. Naopak nejnižší výsledné hodnoty byly zjištěny v Chorvatsku, kde registrovanost PIMs dosáhla pouhých 20,24 %.

Tabulka 7 – Registrovanost PIMs ve sledovaných zemích při využití „zlatých standardů“ explicitních kritérií - uvedeno v %

země	% registrovanost PIMs dle EU (7)	% registrovanost PIMs dle Beersových kritérií 2015	% registrovanost PIMs dle Taiwanských kritérií
Polsko	86,84	53,79	45,24
Slovensko	85,53	43,18	36,90
Česká republika	84,20	38,64	30,95
Chorvatsko	75,00	35,61	20,24
Estonsko	69,74	37,88	33,33

Graf 5 - Procentuální zastoupení registrovaných PIMs při užití „zlatých standardů“ explicitních kritérií



4.1.4 „Top 20“ registrovaných PIMs dle celkového seznamu explicitních kritérií

V tabulce č. 8 je uvedeno „top 20“ registrovaných PIMs při využití celkového seznamu explicitních kritérií PIMs. Mezi třemi nejčastějšími PIMs se vyskytoval amitriptylin, diazepam a indometacin. Amitriptylin je dokonce obsažen ve všech 22 doposud známých explicitních kritériích, která byla publikována v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech. Druhý v pořadí diazepam se vyskytuje v celkem 19 kritériích (nevyskytuje se pouze v evropských Maio kritériích a ve dvou severoamerických kritériích - Rancourtových a McLeodových kritériích). Indometacin se nevyskytuje ve skupině 4 evropských kritériích (dánských kritériích, EU- (7) kritériích, NORGEP a NORGEP-NH kritériích a pouze v jedněch asijských kritériích, kterými jsou japonská kritéria). Celkem 7 PIMs (amitriptylin, diazepam, digoxin, alprazolam, oxazepam, oxybutynin a piroxikam) bylo registrováno ve všech sledovaných zemích této diplomové práce. K dalším PIMs, které byly registrovány téměř ve všech sledovaných zemích, patřil indometacin, methyldopa a tiklopidin. Z tabulky č. 8 je zřejmé, že tři z 20 nejčastěji se vyskytujících PIMs v explicitních kritériích, jmenovitě triazolam, karisoprodol a chlorpropamid, nejsou registrovány ani v jedné z analyzovaných zemí.

Mezi nejčastěji registrovaných 20 PIMs patřila v tabulce č. 8 léčiva z následujících ATC skupin: psychoanaleptika, psycholeptika, protizánětlivá a protirevmatická léčiva, kardiaka, antihypertenziva, antikoagulancia, antitrombotika, antihistaminika pro systémovou aplikaci, urologika, myorelaxancia a léčiva užívaná v terapii diabetu.

Tabulka 8 – „Top 20“ nejčastěji registrovaných PIMs při užití celkového seznamu explicitních kritérií

Léčivo	ATC kód	Počet kritérií obsahující léčivo	registrovanost PIMs				
			ČR	ESTONSKO	CHORVATSKO	SLOVENSKO	POLSKO
AMITRIPTILIN	NO6AA09	22	X	X	X	X	X
DIAZEPAM	NO5BA01	19	X	X	X	X	X
INDOMETACIN	MO1AB01	17	X	X	X		X
DIGOXIN	CO1AA05	16	X	X	X	X	X
METHYLDOPA	CO2AB01	16	X	X		X	X
CHLORDIAZEPOXID	NO5BA02	15	X			X	X
TRIAZOLAM	NO5CD05	15					
ALPRAZOLAM	NO5BA12	14	X	X	X	X	X
DOXEPIN	NO6AA12	14					X
HYDROXYZIN	NO5BB01	14	X			X	X
TIKLOPIDIN	BO1AC05	14	X		X	X	X
FLURAZEPAM	NO5CD01	13			X		
CHLORFENIRAMIN	RO6AB02	13					X
OXAZEPAM	NO5BA04	13	X	X	X	X	X
OXYBUTYNIN	GO4BD04	13	X	X	X	X	X
PIROXIKAM	MO1AC01	13	X	X	X	X	X
PROMETHAZIN	RO6AD02	13	X			X	X
RESERPIN	CO2AA02	13		X			
KARISOPRODOL	MO3BA02	12					
CHLORPROPAMID	A10BB02	12					
SOUČET			13	10	10	12	15
„x“ - léčivo je registrováno alespoň v jednom léčivém přípravku v dané zemi							

4.2. **Registrovanost PIMs podle jednotlivých explicitních kritérií PIMs ve sledovaných zemích**

4.2.1 **Česká republika**

Následující grafy vyjadřují registrovanost PIMs v České republice podle jednotlivých známých explicitních kritérií, kdy výsledky jsou rozděleny do tabulek a grafů, které vyjadřují pro danou zemi registrovanost PIMs podle jednotlivých evropských amerických a asijských kritérií.

Jak již bylo zřejmé z předchozích výsledků, nejvíce specifická byla ve všech sledovaných zemích EU- (7) kritéria. V České republice z celkového počtu 76 PIMs uvedených v těchto kritériích bylo registrováno 64 PIMs, což představuje 84,21 %. Pokud zohledníme celkový seznam všech PIMs, jednalo se pouze o 18,55 % PIMs uvedených v tomto seznamu. Naopak, nejméně specifickými kritérii z pohledu procentuálního zastoupení registrovaných PIMs byla francouzská Laroche kritéria z roku 2007. Z tabulky č. 9 zjistíme, že velmi dobře v tomto hodnocení dopadla česká explicitní kritéria PIMs, publikovaná v roce 2012. Z celkového počtu 75 PIMs bylo 58 registrováno v ČR. Tímto bylo 77,33 % registrovaných PIMs co se týče specifičnosti pro epidemiologické hodnocení na 2. místě po nově vydaných EU- (7) kritériích.

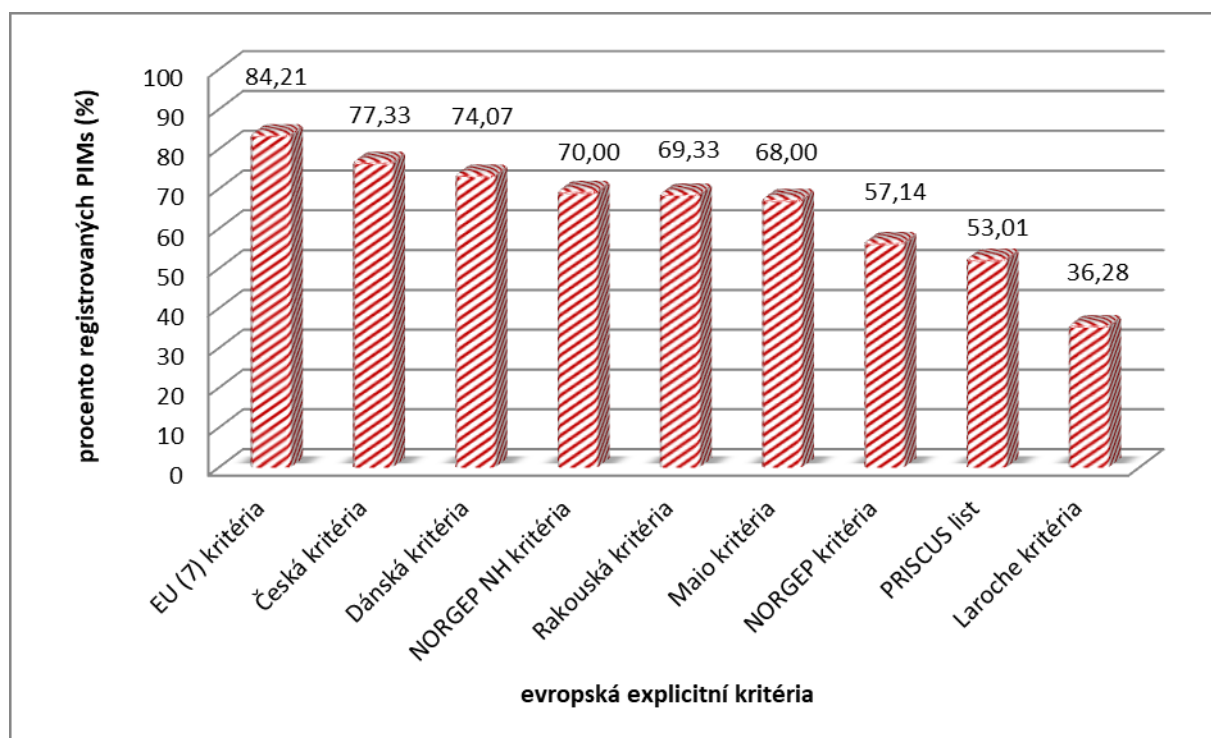
V tabulce č. 10 hodnotíme výsledky registrovanosti léčiv v České republice při užití jednotlivých amerických kritérií, nejvýše postavena jsou v tomto hodnocení McLeodova kritéria publikovaná v Kanadě roku 1997. PIMs registrovaná v ČR tvoří 42,86 % z celkového počtu PIMs v daných kritériích. Na druhém místě byla identifikována Beersova kritéria 2015 s hodnotou 38,64 %. Beersova kritéria z roku 2015 ale obsahují téměř 4x delší seznam léčiv, než je tomu u McLeodových kritérií, z tohoto důvodu vycházejí procentuální údaje v zastoupení PIMs v celém seznamu velmi rozdílně (McLeodova kritéria – 2,61 % proti Beersova kritéria 2015 14,78 %).

Při užití kritérií publikovaných na asijském kontinentě, která jsou uvedena v tabulce č. 11, vyšla jako nejvíce specifická kritéria thajská kritéria s celkem 30 registrovanými PIMs v České republice. Registrovaná PIMs představují 63,83 % z registrovaných PIMs v daném kritériu. Z grafu č. 8 je patrné, že nejméně specifická asijská kritéria jsou taiwanská kritéria. Procentuální zastoupení PIMs je poloviční s ohledem na thajská kritéria, obsahuje pouze 30,95 % PIMs registrovaných v České republice.

Tabulka 9 – Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v České Republice

evropská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
EU- (7) kritéria	76	64	84,21	18,55
Česká kritéria	75	58	77,33	16,81
Dánská kritéria	27	20	74,07	5,80
NORGEP NH kritéria	20	14	70,00	4,06
Rakouská kritéria	75	52	69,33	15,07
Maio kritéria	25	17	68,00	4,93
NORGEP kritéria	21	12	57,14	3,48
PRISCUS list	83	44	53,01	12,75
Laroche kritéria	113	41	36,28	11,88

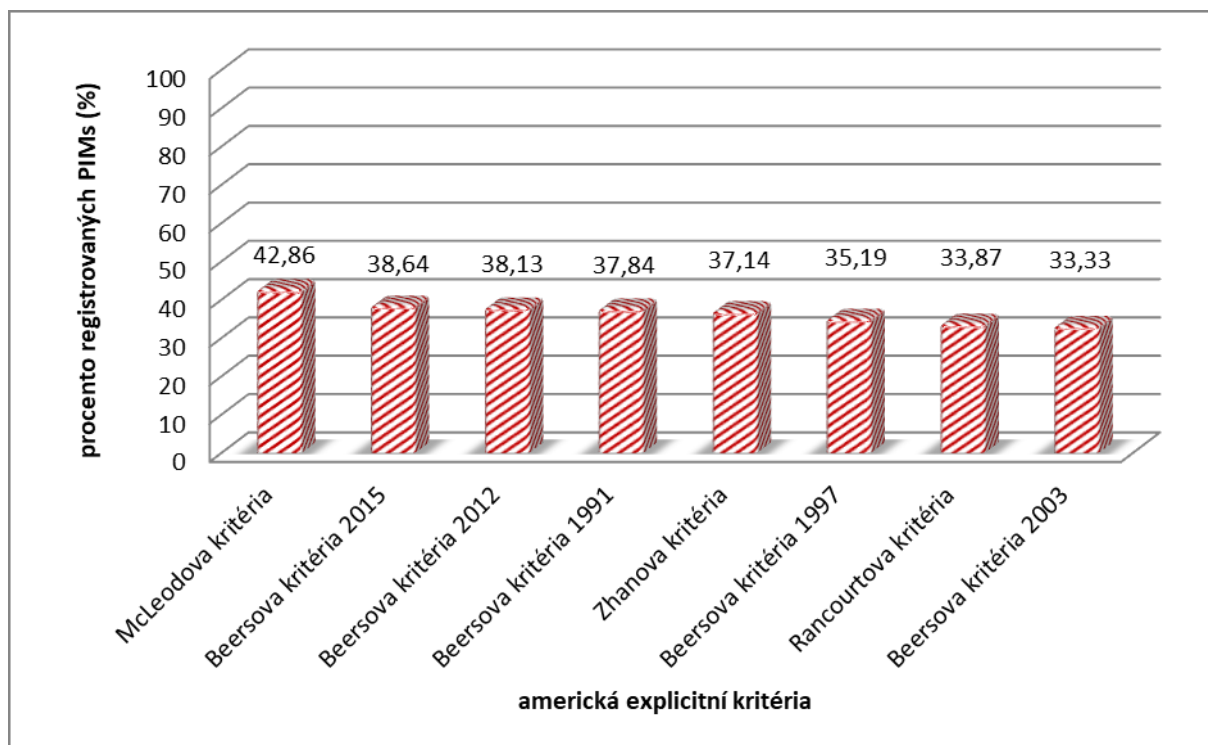
Graf 6 – Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v České Republice



Tabulka 10 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v České Republice

americká explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
McLeodova kritéria	21	9	42,86	2,61
Beersova kritéria 2015	132	51	38,64	14,78
Beersova kritéria 2012	139	53	38,13	15,36
Beersova kritéria 1991	37	14	37,84	4,06
Zhanova kritéria	35	13	37,14	3,77
Beersova kritéria 1997	54	19	35,19	5,51
Rancourtova kritéria	62	21	33,87	6,09
Beersova kritéria 2003	78	26	33,33	7,54

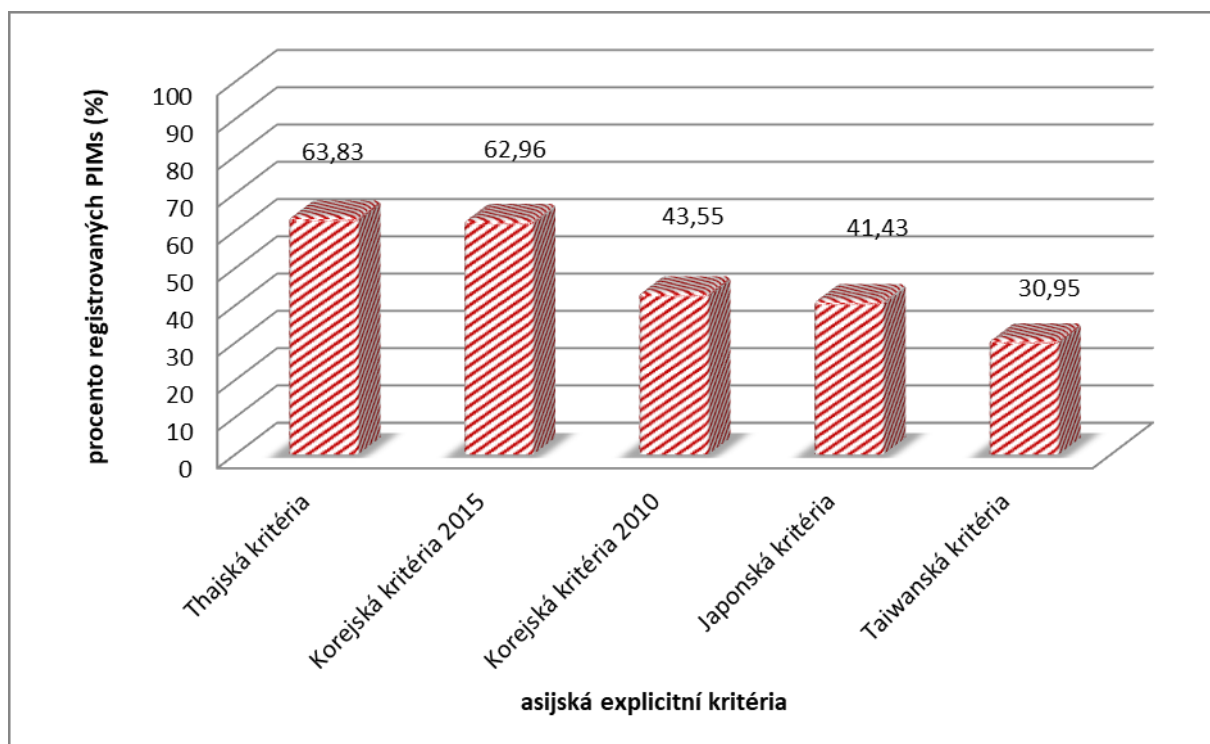
Graf 7 – Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v České Republice



Tabulka 11 – Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v České Republice

asijská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Thajská kritéria	47	30	63,83	8,70
Korejská kritéria 2015	27	17	62,96	4,93
Korejská kritéria 2010	62	27	43,55	7,83
Japonská kritéria	70	29	41,43	8,41
Taiwanská kritéria	84	26	30,95	7,54

Graf 8 – Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v České Republice



4.2.2 Polsko

Z tabulky č. 12 a z grafu č. 9 popisujících registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských kritérií i z předchozích analýz je zřejmé, že také v Polsku jsou nejvíce specifickými kritérii evropská kritéria a z nich zejména EU- (7) kritéria. Jedná se v současné době o nejnovější explicitní kritéria, která byla publikována zahraničními odborníky. To je také jedním z mnoha důvodů, proč tato kritéria vykazují nejvyšší shodu seznamu PIMs s léčivy registrovanými na farmaceutickém trhu dané země. Míra specifiity amerických kritérií je vyšší než na českém farmaceutickém trhu. Ze všech analýz je patrné, že polský trh s léčivy obsahuje velké množství PIMs, která jsou součástí mnoha dalších explicitních kritérií, bez ohledu na kontinent ve kterém byla publikována.

Co se týče jednotlivých evropských kritérií a jejich specifiity pro užití ve výzkumu a klinické praxi, je míra jejich specifičnosti velmi vysoká. Pohybuje se mezi 71,43 % až 86,84 %. Výjimku tvoří Laroche kritéria, která vykazují nejnižší registrovanost PIMs nejen v Polsku, ale i v ostatních zemích.

Tabulka č. 13 udává, že vysoká specifita amerických kritérií v Polsku je dána i tím, že většina evropských kritérií vychází z amerických Beersových kritérií. Odlišnost seznamů PIMs je způsobena odlišnostmi na evropském a americkém trhu s léčivy. I přes tyto odlišnosti trhů s léčivy vykazují Beersova kritéria z roku 2015 poměrně vysokou specifitu pro hodnocení v Polsku. Ze 132 PIMs obsažených ve zmíněných kritériích je 71 PIMs registrováno i v Polsku, tj. 53,79 %. Z grafu č. 10 procenta registrovanosti PIMs dle amerických kritérií je také patrné, že jednotlivá kritéria se od sebe v procentuálním zastoupení PIMs příliš neliší. Rozdíl mezi nejméně a nejvíce specifickými kritérii je pouze 5,40 % a Beersova kritéria 1991, 2003 a Rancourtova kritéria mají téměř na desetiny procenta shodné hodnoty. Mezi nejméně specifická kritéria však patří právě nejstarší explicitní kritéria, tj. Beersova kritéria z roku 1991. Obsahují pouze 37 PIMs z celkového seznamu 345 identifikovaných PIMs. Později publikovaná Beersova kritéria mají již seznamy PIMs značně obsáhlejší, proto umožňují získat oproti Beersovým kritériím z roku 1991 relevantnější informace.

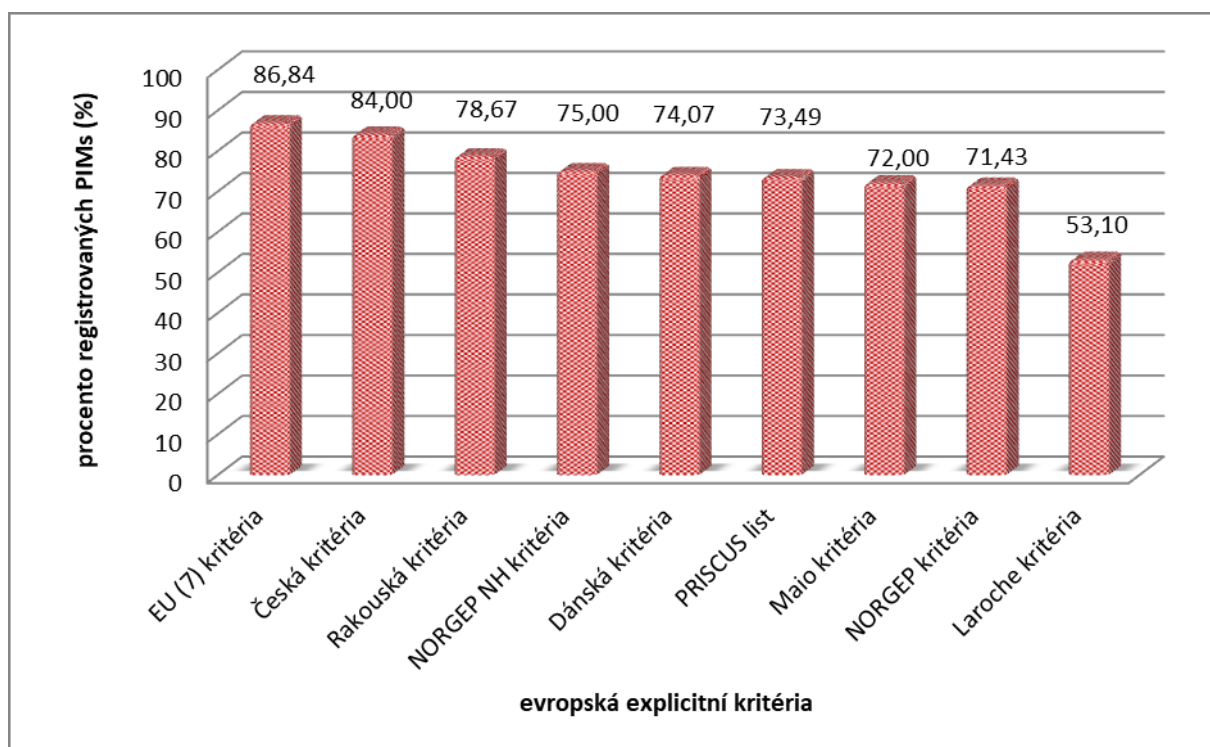
Při hodnocení některých asijských kritérií, která jsou uvedena v tabulce č. 14, byla v procentuálních údajích zjištěna vysoká míra spolehlivosti, ale jak již bylo uvedeno, je to způsobeno především nízkým počtem PIMs obsažených v seznamech těchto kritérií. Korejská kritéria z roku 2015 obsahují 77,78 % PIMs registrovaných v Polsku a i druhá nejspecifičtější kritéria vykazují 74,47 % registrovanost PIMs (35 PIMs z 47 je na polském trhu s léčivy registrováno). Jinak vycházejí hodnocení při užití

celkového seznamu PIMs, kdy jako nejspecifičtější asijská kritéria pro polský trh vycházejí taiwanská kritéria, PIMs v nich uvedená jsou ale v Polsku registrována pouze v 11,01 %. Vzhledem k obsáhlosti seznamu PIMs a k tomu, že asijský trh léčiv je od evropského značně odlišný, vychází asijská kritéria v hodnoceních jako nejméně specifická.

Tabulka 12 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Polsku

evropská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
EU- (7) kritéria	76	66	86,84	19,13
Česká kritéria	75	63	84,00	18,26
Rakouská kritéria	75	59	78,67	17,10
NORGEP NH kritéria	20	15	75,00	4,35
Dánská kritéria	27	20	74,07	5,80
PRISCUS list	83	61	73,49	17,68
Maio kritéria	25	18	72,00	5,22
NORGEP kritéria	21	15	71,43	4,35
Laroche kritéria	113	60	53,10	17,39

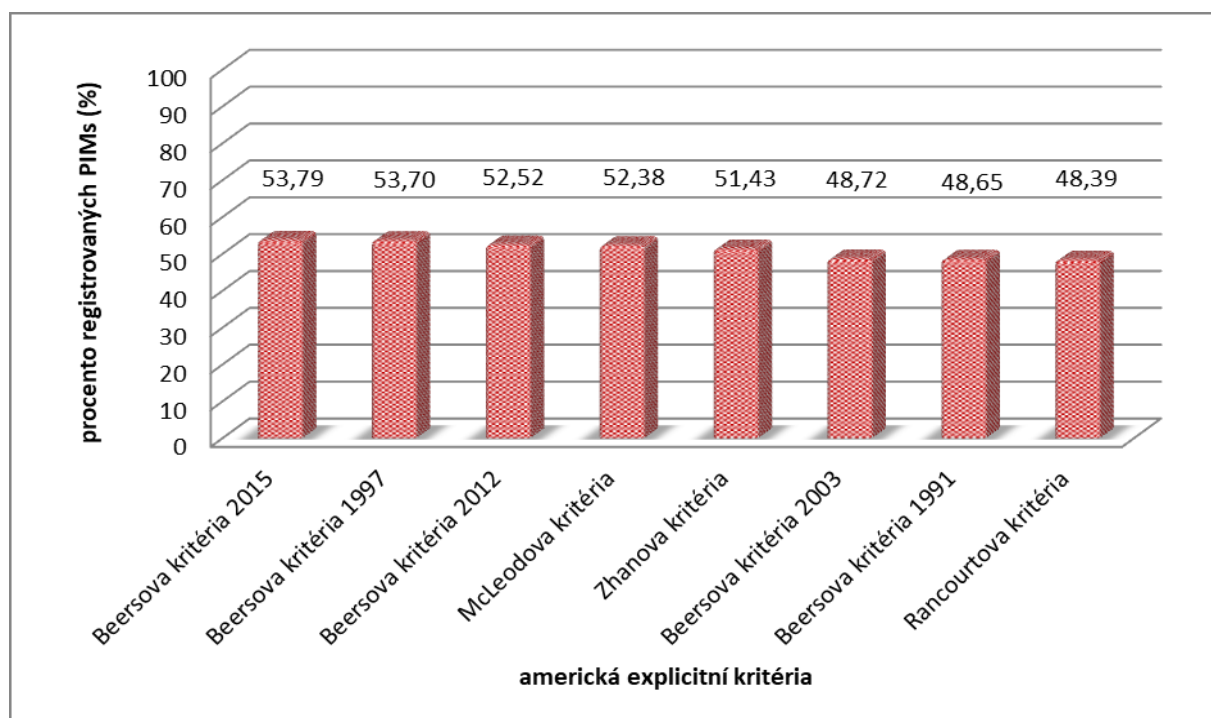
Graf 9 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Polsku



Tabulka 13 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Polsku

americká explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Beersova kritéria 2015	132	71	53,79	20,58
Beersova kritéria 1997	54	29	53,70	8,41
Beersova kritéria 2012	139	73	52,52	21,16
McLeodova kritéria	21	11	52,38	3,19
Zhanova kritéria	35	18	51,43	5,22
Beersova kritéria 2003	78	38	48,72	11,01
Beersova kritéria 1991	37	18	48,65	5,22
Rancourtova kritéria	62	30	48,39	8,70

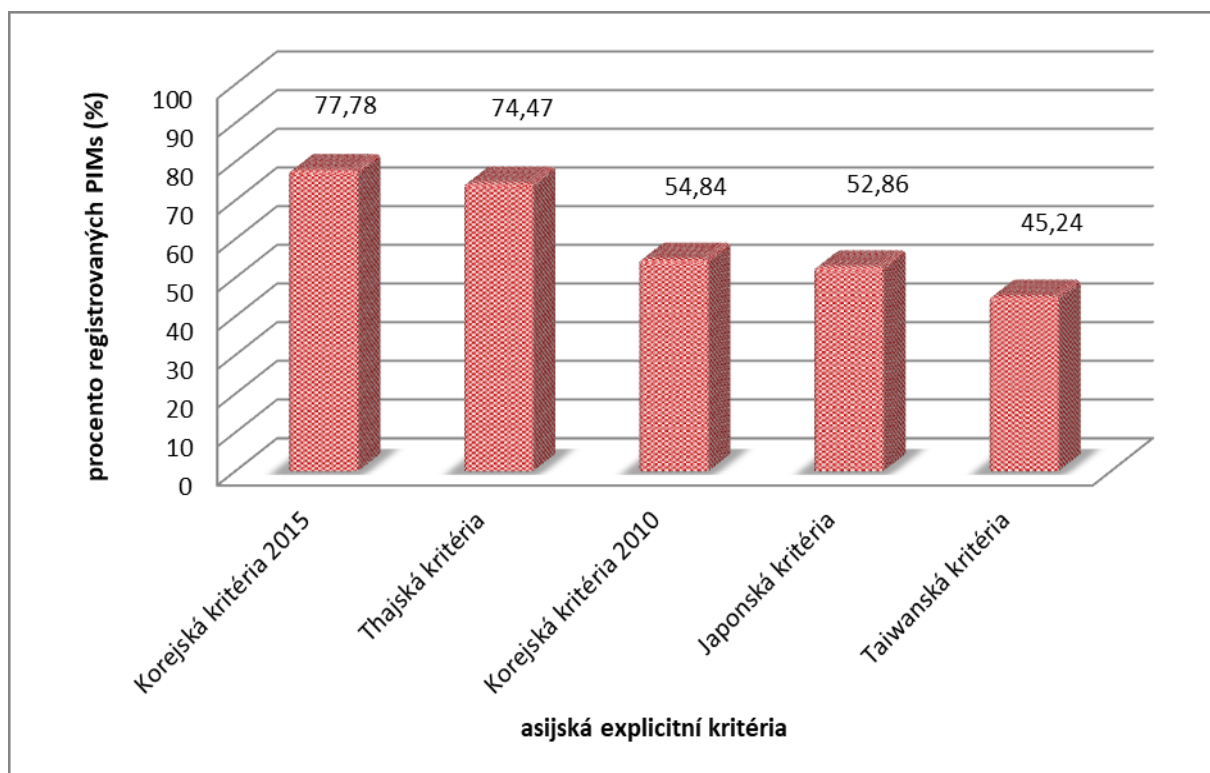
Graf 10 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Polsku



Tabulka 14 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Polsku

asijská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Korejská kritéria 2015	27	21	77,78	6,09
Thajská kritéria	47	35	74,47	10,14
Korejská kritéria 2010	62	34	54,84	9,86
Japonská kritéria	70	37	52,86	10,72
Taiwanská kritéria	84	38	45,24	11,01

Graf 11 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Polsku



4.2.3 Slovensko

I Slovensko je jednou z hodnocených zemí, která se zapojila do epidemiologické studie zabývající se potenciálně nevhodnými léčivy a jejich použitím v terapii gerontologické populace. Z hlediska počtu registrovaných PIMs na Slovensku zjistíme, že Slovensko je v pořadí druhou zemí s nejvyšším obsahem PIMs v seznamu PIMs publikovaného zahraničními časopisy. Léčiva registrovaná na Slovensku tvořila 43,77 % z celkového počtu 345 PIMs.

Z jednotlivých setů hodnocených kritérií (evropské, americké, asijské) zjistíme, že nejvíce specifickými sety kritérií jsou evropská explicitní kritéria. Zde se zastoupení PIMs v celkovém seznamu pohybuje v průměru kolem 70,00 %. Výjimku tvoří Laroche kritéria, která vykazují shodu pouze z 39,82 %. Vysokou specifitu můžeme pozorovat i u asijských explicitních kritérií, kde se průměrné zastoupení PIMs v jednotlivých kritériích pohybuje okolo 50,00 %.

Z tabulky č. 15 a z grafu č. 12 znázorňující zastoupení PIMs v jednotlivých evropských kritériích, je daná skutečnost, že na prvních třech příčkách se stejně jako v ČR objevují EU- (7) kritéria, Česká kritéria a dánská kritéria. Míra specifity těchto kritérií je značně vysoká. Ve všech třech případech jsou hodnoty vyšší než 75,00 %: EU- (7) kritéria – 85,53 %, česká kritéria – 78,67 %, dánská kritéria – 77,78 %. Při pohledu na tabulku zaregistrujeme, že třetí zmiňovaná kritéria obsahují pouze 27 léčiv z celkových 345 známých PIMs. Podle této skutečnosti můžeme za více specifická kritéria považovat rakouská kritéria. Z grafu i tabulky je patrné, že PIMs registrovaná na Slovensku tvoří asi jen 70,67 %, ale obsahují 3x více léčiv než dánská kritéria. Nejméně specifickými kritérii byla Laroche kritéria, která vyšla nejhůře ve všech sledovaných zemích této diplomové práce.

Dalšími z 22 publikovaných kritérií byla americká kritéria zastoupena 8 jednotlivými kritérii (Beersova kritéria 1991, 1997, 2003, 2012 a 2015, Zhanova kritéria, Rancourtova kritéria a McLeodova kritéria). Z grafu č. 13 a z přiložené tabulky č. 16 zjistíme, že zmíněná kritéria se od sebe nijak výrazně neliší. Procentuální zastoupení PIMs registrovaných na Slovensku se pohybuje v rozmezí od 35,90 % (Beersova kritéria 2003) až do 48,57 % (Zhanova kritéria) z celkového počtu PIMs v daném kritériu. Z grafů jednotlivých setů kritérií je patrné, že nejméně specifickými kritérii na Slovensku jsou právě ty americká, kde hodnoty nedosahují ani 50,00 %.

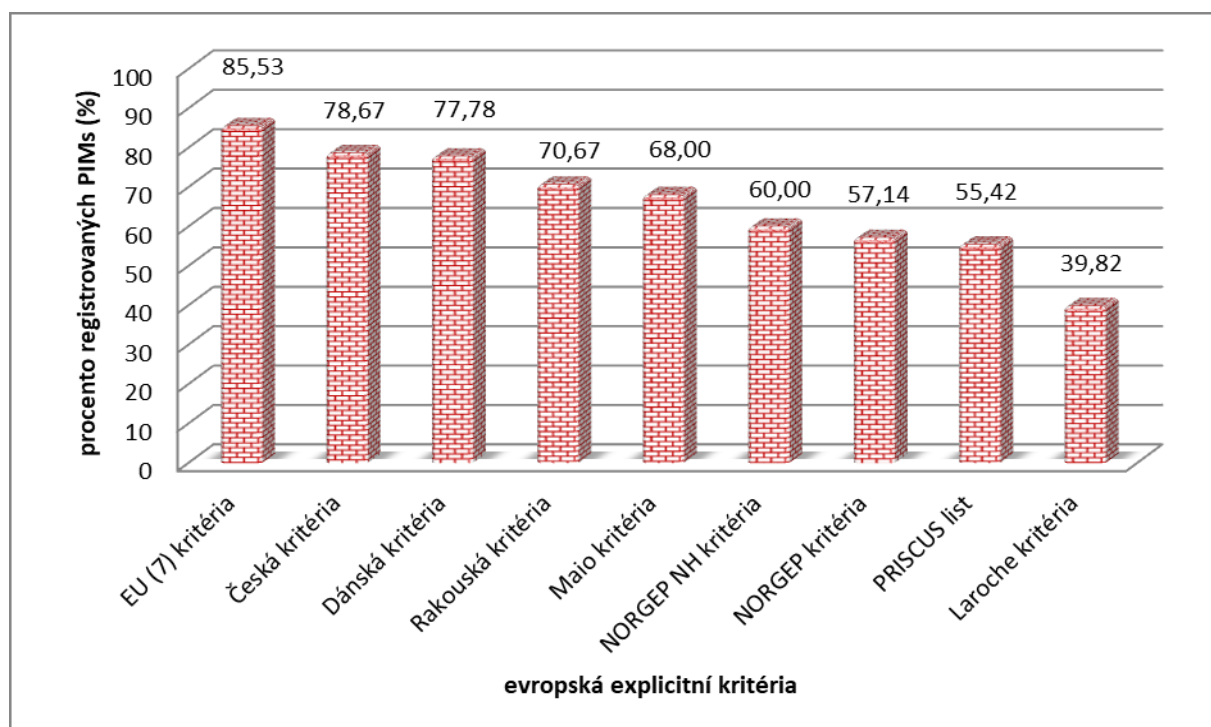
V grafu č. 14 a v tabulce č. 17 jednotlivých asijských kritérií jsou uvedeny poměrně vysoké hodnoty specifčnosti. Obzvláště u prvních dvou explicitních kritérií. Například nejvíce specifická asijská kritéria (korejská

kritéria z roku 2015) obsahují 27 PIMs a 19 (70,37 %) z nich je registrováno na Slovensku. I v pořadí druhá kritéria (thajská kritéria) vykazují vysoké procentuální zastoupení PIMs. Celkem 32 léčiv registrovaných na slovenském trhu s léčivy je obsaženo v seznamu PIMs těchto kritérií. I přes to, že výše zmíněná asijská kritéria vykazují vysoké hodnoty specifičnosti, je nutno si uvědomit, že počet PIMs obsažených v těchto kritériích je poměrně nízký (27, 47 PIMs) v porovnání s celkovým počtem dosud známých PIMs. S přihlédnutím k této skutečnosti bychom za nejvíce specifické a vhodné pro použití v klinické praxi vybrali EU- (7) kritéria z roku 2015 a česká kritéria, která byla publikovaná pracovní skupinou pod vedením PharmDr. Daniely Fialové Ph.D. v rámci Expertního konsensu ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří.

Tabulka 15 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií na Slovensku

evropská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
EU- (7) kritéria	76	65	85,53	18,84
Česká kritéria	75	59	78,67	17,10
Dánská kritéria	27	21	77,78	6,09
Rakouská kritéria	75	53	70,67	15,36
Maio kritéria	25	17	68,00	4,93
NORGEP NH kritéria	20	12	60,00	3,48
NORGEP kritéria	21	12	57,14	3,48
PRISCUS list	83	46	55,42	13,33
Laroche kritéria	113	45	39,82	13,04

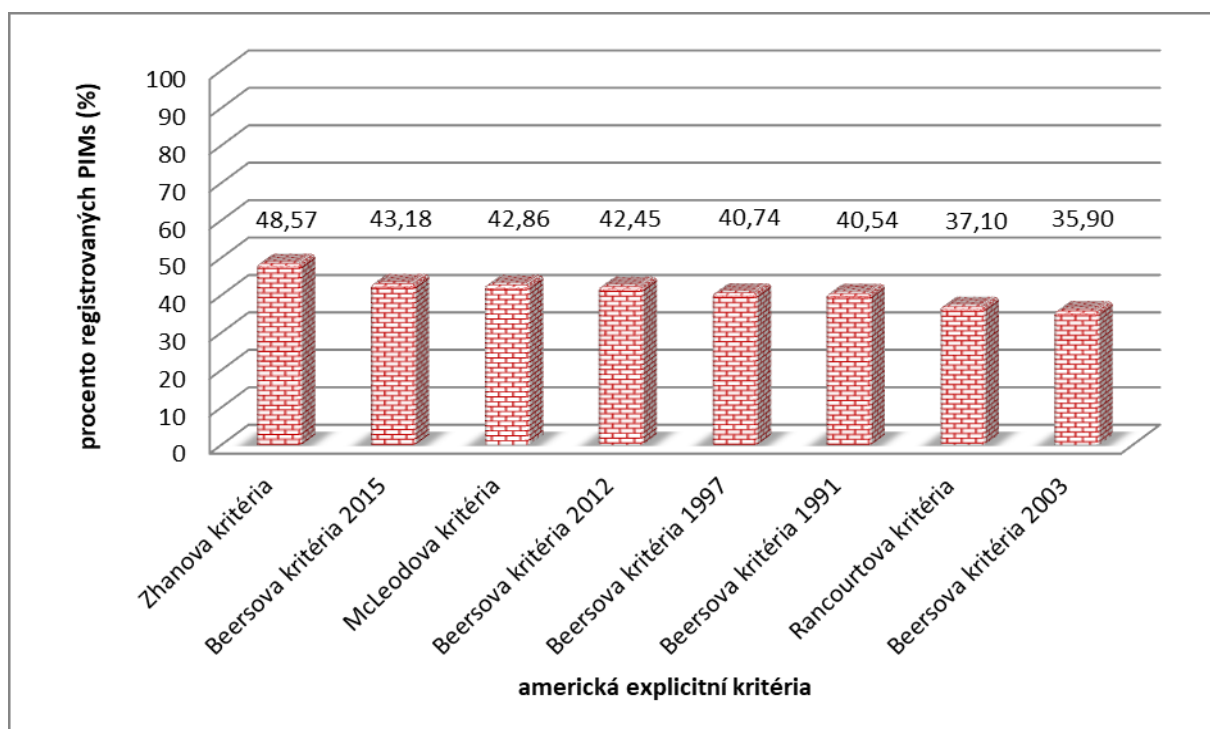
Graf 12 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií na Slovensku



Tabulka 16 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií na Slovensku

americká explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Zhanova kritéria	35	17	48,57	4,93
Beersova kritéria 2015	132	57	43,18	16,52
McLeodova kritéria	21	9	42,86	2,61
Beersova kritéria 2012	139	59	42,45	17,10
Beersova kritéria 1997	54	22	40,74	6,38
Beersova kritéria 1991	37	15	40,54	4,35
Rancourtova kritéria	62	23	37,10	6,67
Beersova kritéria 2003	78	28	35,90	8,12

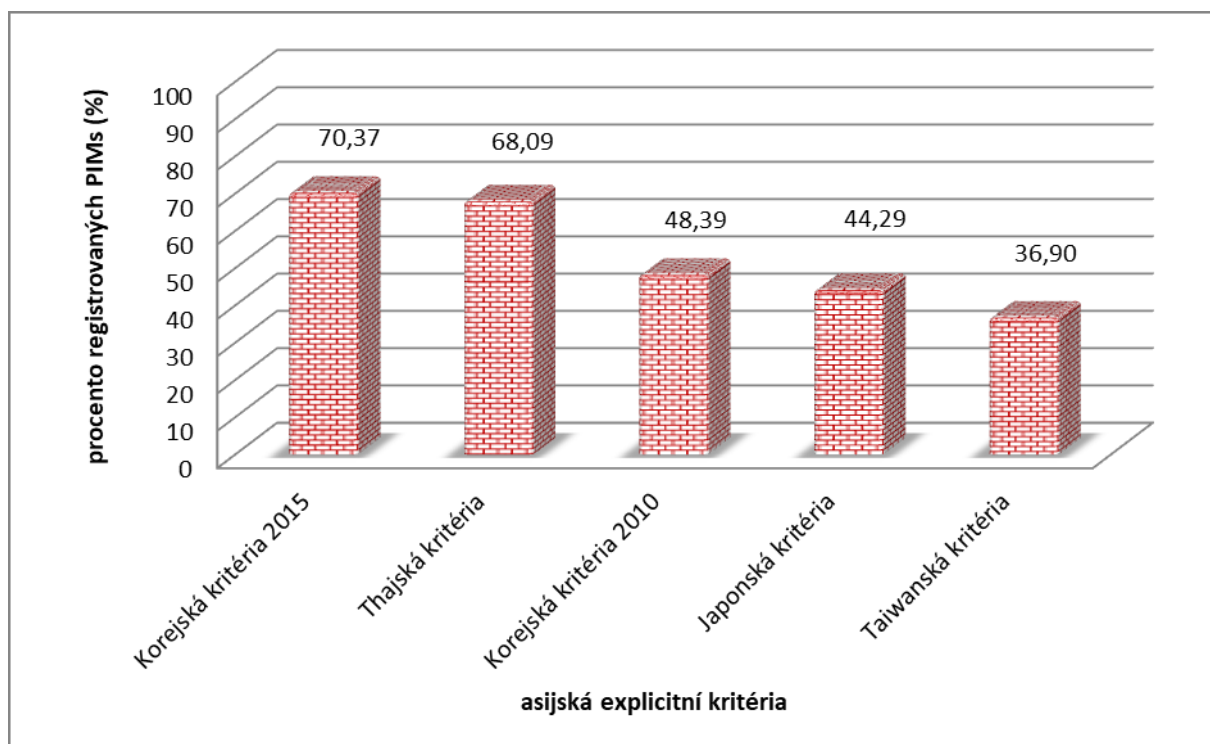
Graf 13 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií na Slovensku



Tabulka 17 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií na Slovensku

asijská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Korejská kritéria 2015	27	19	70,37	5,51
Thajská kritéria	47	32	68,09	9,28
Korejská kritéria 2010	62	30	48,39	8,70
Japonská kritéria	70	31	44,29	8,99
Taiwanská kritéria	84	31	36,90	8,99

Graf 14 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií na Slovensku



4.2.4 Chorvatsko

Chorvatsko bylo další zemí, která se zapojila do iniciativy EU COST Action a poskytla nám údaje o registrovanosti PIMs na jejich území. Po vyhodnocení těchto dat, jsme došli k závěru, že Chorvatsko je zemí s nejnižším počtem registrovaných PIMs ve sledovaných zemích střední a východní Evropy. Je zde registrováno pouze 126 PIMs z celkového seznamu, který byl publikován vědeckou obcí v impaktovaných a recenzovaných časopisech. Pokud porovnáme Chorvatsko se zemí s největším počtem registrovaných PIMs (Polsko – 176 PIMs) je zde registrováno o 50 PIMs méně. Podle specifity jednotlivých setů kritérií, se průměrné hodnoty pohybují v rozmezí 30,63 % (asijská explicitní kritéria) až 45,21 % (evropská explicitní kritéria) PIMs. Těmito hodnotami se společně s Estonskem, kde evropská kritéria vykazují průměrnou specifitu 49,32 %, dostávají na poslední místa tabulky znázorňující porovnání jednotlivých zemí s ohledem na počet registrovaných PIMs.

Stejně jako tomu bylo v předchozím vyjádření této diplomové práce, nejvíce specifická kritéria pro tuto zemi jsou EU- (7) kritéria, která byla publikována roku 2015 jako výsledek spolupráce odborníků z oblasti geriatrické preskripce. Celkem 57 PIMs registrovaných v Chorvatsku je současně obsaženo i v seznamu PIMs EU (7). Vysoká míra specifity je způsobena tím, že tento seznam vychází z kritérií, která byla publikována před rokem 2015. Z evropských kritérií se předlohou staly francouzská Laroche kritéria a PRISCUS list publikovaný v Německu roku 2010. Seznamy PIMs těchto kritérií byly postupně rozšiřovány až do konečné podoby. Další velmi specifická kritéria byla rakouská kritéria, kde z celkového seznamu 75 PIMs bylo 47 PIMs (62,67 %) registrováno na chorvatském trhu s léčivy. Na druhé straně grafu a tabulky zobrazující zastoupení PIMs v jednotlivých kritériích, byla NORGEP kritéria a francouzská Laroche kritéria. Registrovanost PIMs se zde pohybovala okolo 30,00 % (Laroche kritéria 26,55 % PIMs, NOGREP kritéria 33,33 % PIMs).

Podle grafu č. 16 a tabulky č. 19 amerických explicitních kritérií, zjistíme, že se míra jejich specifity příliš neliší. Výjimku tvoří jen poslední dvě vydání Beersových kritérií (Beersova kritéria 2012 a 2015), která obsahují 37,41 % a 35,61 % PIMs chorvatského trhu. Ostatní kritéria se od sebe liší pouze o jednotky procent. Rozpětí je od 29,73 % do 25,93 % PIMs. Nejhuře postavena jsou Beersova kritéria z roku 1997. Také zjistíme, že pouhých 14 PIMs je shodných s publikovaným seznamem. Pokud chceme dosáhnout co nejlepších výsledků v geriatrické preskripci a snížit tak riziko zvýšeného výskytu nežádoucích účinků spojených s předepisováním potenciálně nevhodných ve stáří, měli bychom se vyhnout používání amerických

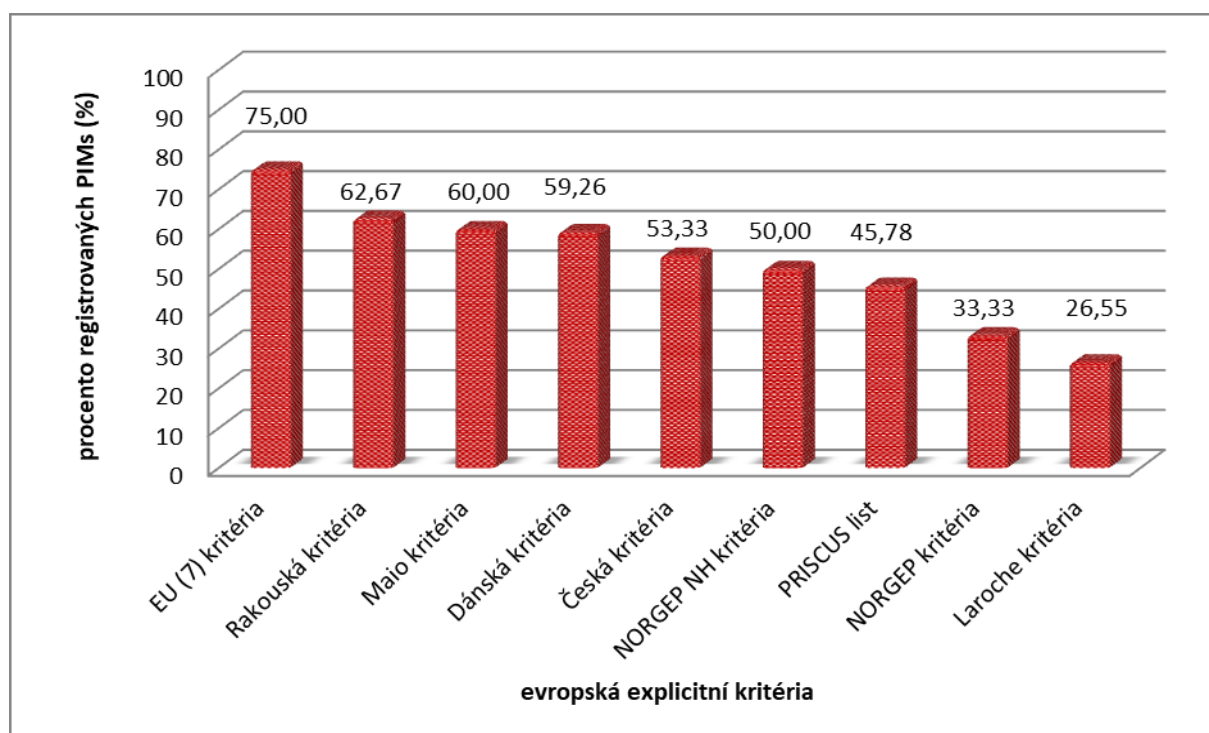
explicitních kritérií. Nejlepší volbou by byla některá z vysoce postavených evropských kritérií (Např. EU- (7) kritéria, rakouská kritéria či Maio kritéria). Důvodem, proč vycházejí americká kritéria poměrně nepřesvědčivě je i značná odlišnost na trhu s léčivy.

Z 5 doposud známých asijských explicitních kritérií znázorněných v souhrnné tabulce č. 20, vykazují nejvyšší specifitu thajská kritéria. Obsahují celkem 59,57 % PIMs registrovaných v Chorvatsku. Celkem je v tomto seznamu, publikovaného roku 2008, obsaženo 47 léčiv. Nejméně specifickými byla taiwanská kritéria z roku 2012. Z uvedených výsledků taiwanských kritérií v ostatních sledovaných zemích této diplomové práce, zjistíme, že tato kritéria jsou nejméně specifickými explicitními kritérii, publikovanými na asijském kontinentu, i v ostatních zemích (Polsku, České republice, Slovensku a Estonsku). Do určité míry je tato skutečnost způsobena i obsáhlostí těchto kritérií (84 PIMs).

Tabulka 18 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Chorvatsku

evropská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
EU- (7) kritéria	76	57	75,00	16,52
Rakouská kritéria	75	47	62,67	13,62
Maio kritéria	25	15	60,00	4,35
Dánská kritéria	27	16	59,26	4,64
Česká kritéria	75	40	53,33	11,59
NORGEP NH kritéria	20	10	50,00	2,90
PRISCUS list	83	38	45,78	11,01
NORGEP kritéria	21	7	33,33	2,03
Laroche kritéria	113	30	26,55	8,70

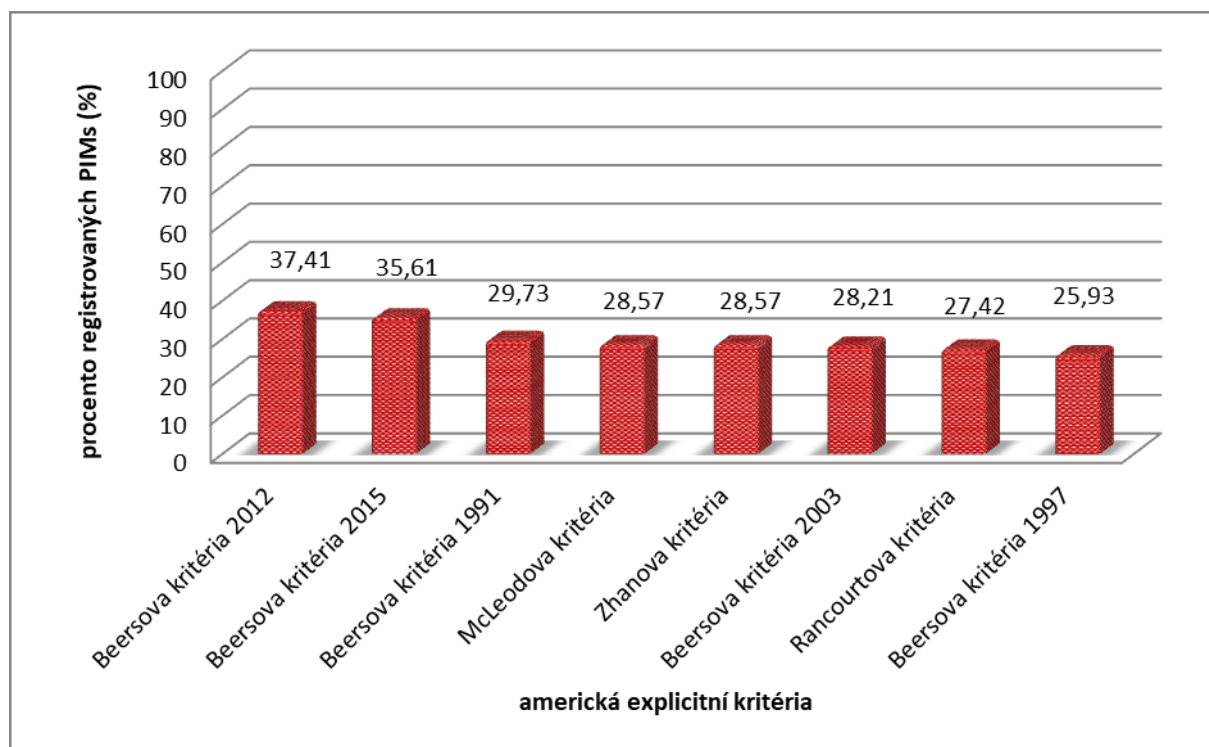
Graf 15 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Chorvatsku



Tabulka 19 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Chorvatsku

americká explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Beersova kritéria 2012	139	52	37,41	15,07
Beersova kritéria 2015	132	47	35,61	13,62
Beersova kritéria 1991	37	11	29,73	3,19
McLeodova kritéria	21	6	28,57	1,74
Zhanova kritéria	35	10	28,57	2,90
Beersova kritéria 2003	78	22	28,21	6,38
Rancourtova kritéria	62	17	27,42	4,93
Beersova kritéria 1997	54	14	25,93	4,06

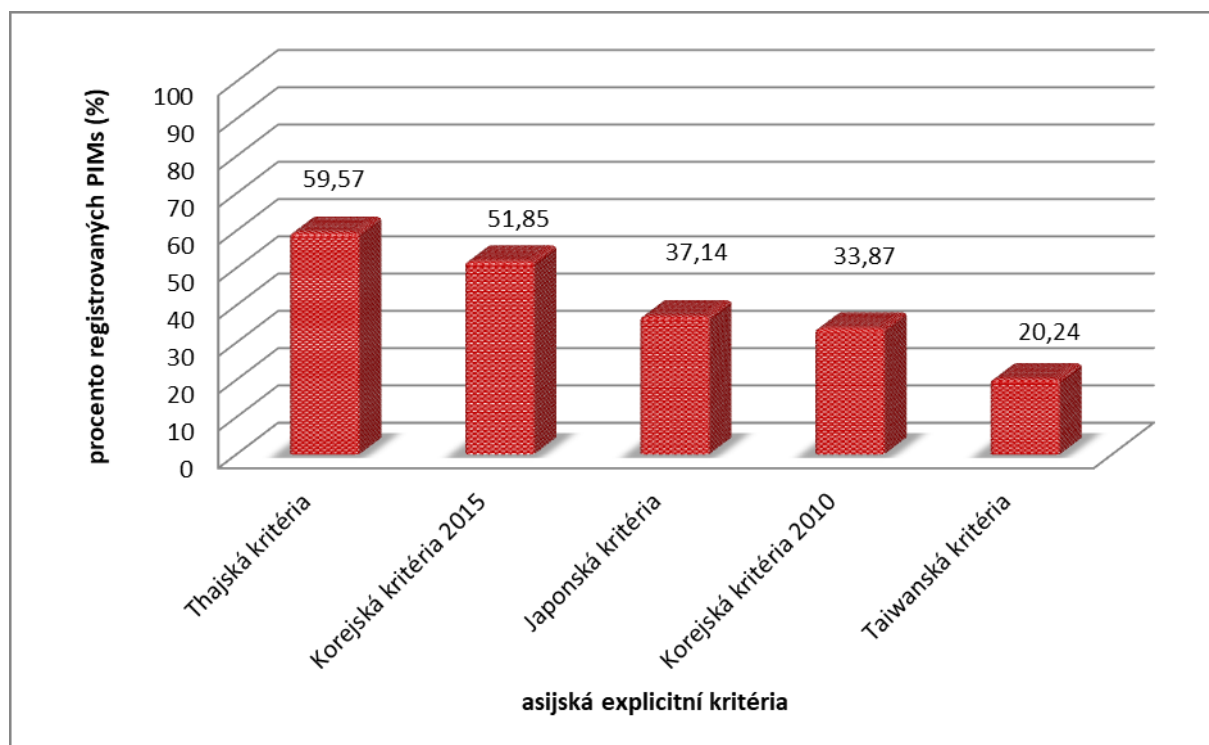
Graf 16 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Chorvatsku



Tabulka 20 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Chorvatsku

asijská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Thajská kritéria	47	28	59,57	8,12
Korejská kritéria 2015	27	14	51,85	4,06
Japonská kritéria	70	26	37,14	7,54
Korejská kritéria 2010	62	21	33,87	6,09
Taiwanská kritéria	84	17	20,24	4,93

Graf 17 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Chorvatsku



4.2.5 Estonsko

Poslední sledovanou zemí v této diplomové práci je Estonsko, které se společně s ostatními zeměmi zapojilo do iniciativy, jejímž cílem je zvýšit bezpečnost a racionalitu geriatrické preskripce. Mimo jiné jde o zemi, která se společně se zástupci zemí skandinávského poloostrova, jižní, střední a východní Evropy (Německo, Francie, Nizozemí, Švédsko, Finsko a Španělsko) podílela na tvorbě EU- (7) kritérií, publikovaných roku 2015. Jde o nejnovější a nejvíce specifická kritéria, obsahující seznam potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, která byla na území Evropy publikována.

Podle specifiky evropských explicitních kritérií ve sledovaných zemích, dojdeme k závěru, že nejvíce specifickými kritérii pro oblast střední a východní Evropy, jsou EU- (7) kritéria. Výjimku ve sledovaných zemích tvořilo Estonsko. V tabulce č. 21 a grafu č. 18 zobrazující výsledky evropských explicitních kritérií, zjistíme, že nejvíce specifická jsou Maio kritéria, která byla publikována v roce 2009. Problémem při použití těchto kritérií v klinické praxi je jejich obsahová stránka. Je zde obsaženo pouze 25 léčiv, zhruba 5,22 % PIMs z celkového seznamu 345 PIMs publikovaného vědeckými odborníky (lékaři, lékárníky, klinickými farmaceuty a geriatry) v zahraniční literatuře. Další v pořadí jsou EU- (7) kritéria. S výjimkou francouzských Laroche kritérií vykazují ostatní kritéria poměrně vysokou specifitu (52,38 % - 72,00 % PIMs). Pokud chceme dosáhnout co nejvyšší racionality geriatrické preskripce na území Estonska, je potřeba využít EU- (7) kritéria, popřípadě rakouská či česká kritéria. Nejenže vykazují vysokou specifitu, ale současně obsahují i dostatečný vzorek PIMs.

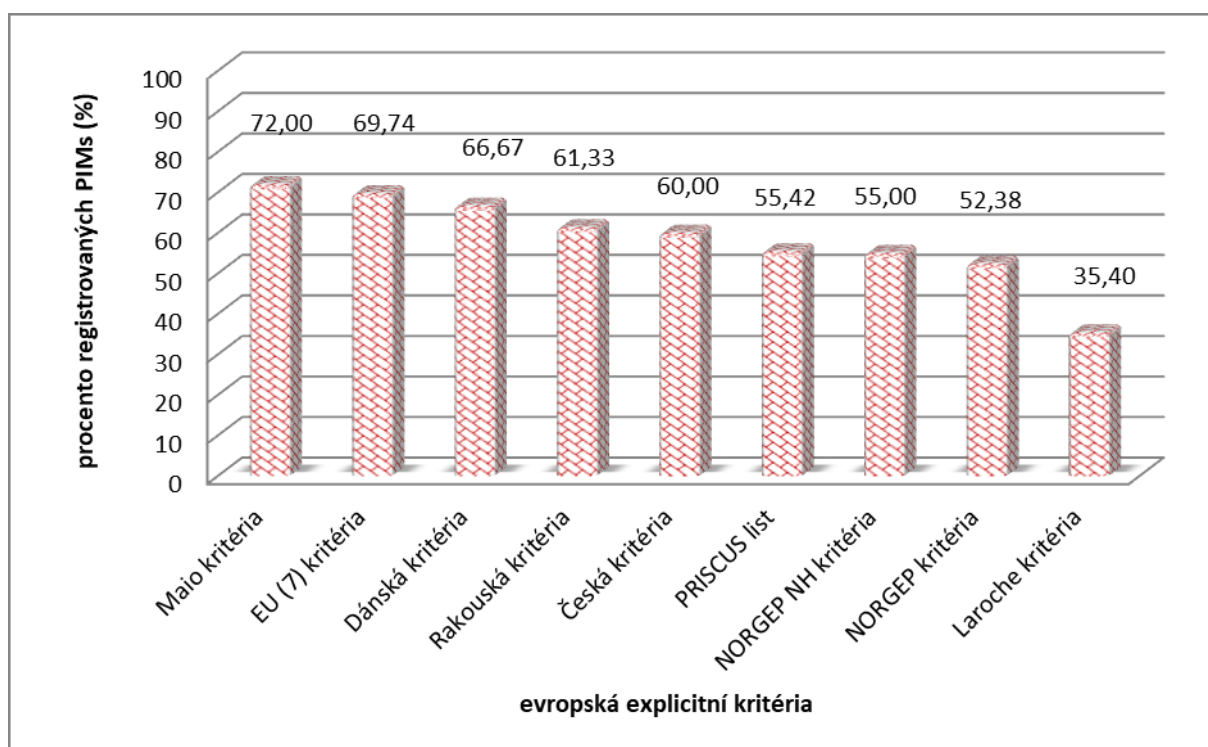
Americká explicitní kritéria, která byla publikovaná od roku 1991 do roku 2015 na území amerického kontinentu, bychom pro použití v klinické praxi určitě nevolili. Vykazují velmi nízkou specifitu pro evropský trh s léčivy. Nejvýše postavená McLeodova kritéria z roku 1997 obsahují sice 57,14 % potenciálně nevhodných léčiv registrovaných v Estonsku, ale celkový seznam PIMs obsažených v těchto kritériích tvoří jen 21 léčiv. Z grafu č. 19 amerických explicitních kritérií je zřejmé, že další tři kritéria v pořadí se od sebe nijak výrazně neliší. Rozdíl v jejich účinnosti je 1,30 % - Beersova kritéria 1991 (43,24 %) a Rancourtova kritéria (41,94 %). Nejnižší specifitu v Estonsku vykazují Zhanova kritéria a to nejen s ohledem na americká explicitní kritéria. Nejnižší procentuální zastoupení PIMs mají i v porovnání s ostatními kritérii publikovanými na území evropského a asijského kontinentu.

Podle výsledků 5 doposud známých asijských explicitních kritérií, označili bychom za nejvíce charakteristická korejská kritéria 2015. Celkem je zde obsaženo 27 PIMs, z nichž 19 je současně registrováno i v Estonsku. Zastoupení PIMs na estonském farmaceutickém trhu tvoří ale jen 5,51 % z celkového seznamu 345 PIMs. Lépe z tohoto pohledu vycházejí jakákoliv jiná explicitní kritéria publikovaná v Asii. Zde se procentuální zastoupení PIMs pohybuje okolo 8,00 %. Podle tabulky č. 23 a grafu č. 20 tohoto setu kritérií je jisté, že na posledním místě se umístila taiwanská kritéria. Estonský trh obsahuje celkem 33,33 % PIMs uvedených v tomto seznamu.

Tabulka 21 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Estonsku

evropská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Maio kritéria	25	18	72,00	5,22
EU- (7) kritéria	76	53	69,74	15,36
Dánská kritéria	27	18	66,67	5,22
Rakouská kritéria	75	46	61,33	13,33
Česká kritéria	75	45	60,00	13,04
PRISCUS list	83	46	55,42	13,33
NORGEP NH kritéria	20	11	55,00	3,19
NORGEP kritéria	21	11	52,38	3,19
Laroche kritéria	113	40	35,40	11,59

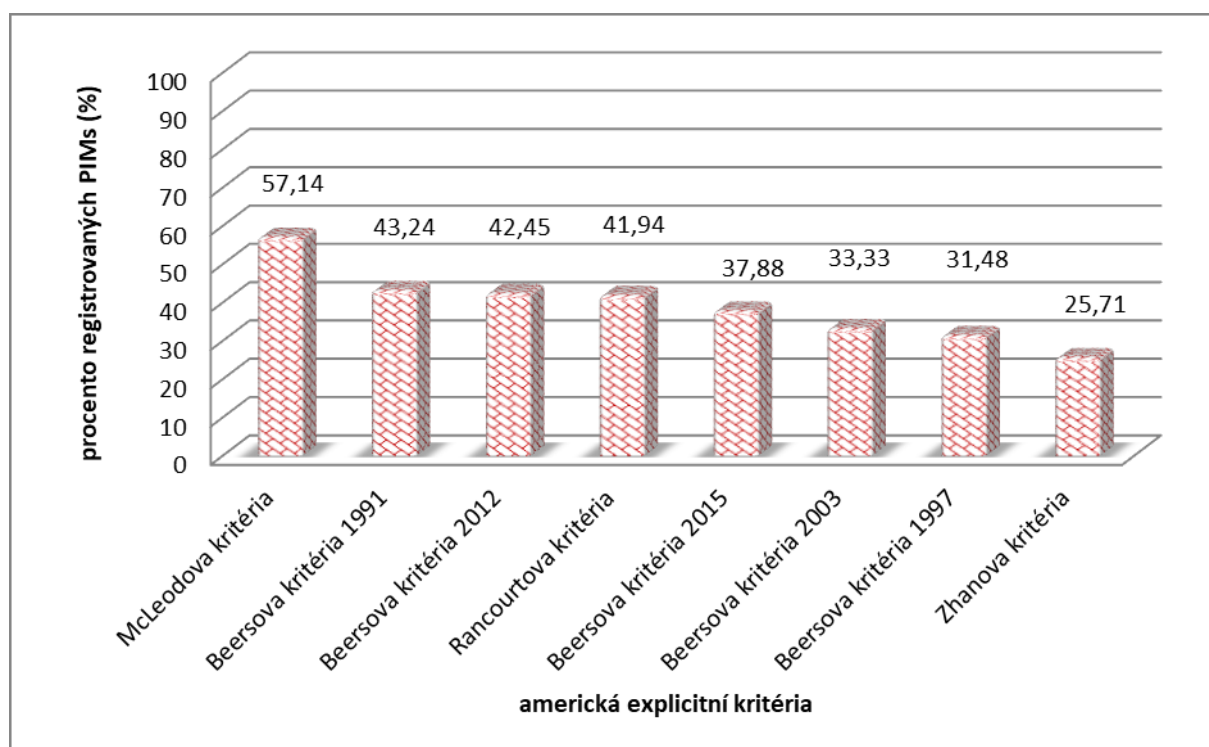
Graf 18 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých evropských explicitních kritérií v Estonsku



Tabulka 22 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Estonsku

americká explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
McLeodova kritéria	21	12	57,14	3,48
Beersova kritéria 1991	37	16	43,24	4,64
Beersova kritéria 2012	139	59	42,45	17,10
Rancourtova kritéria	62	26	41,94	7,54
Beersova kritéria 2015	132	50	37,88	14,49
Beersova kritéria 2003	78	26	33,33	7,54
Beersova kritéria 1997	54	17	31,48	4,93
Zhanova kritéria	35	9	25,71	2,61

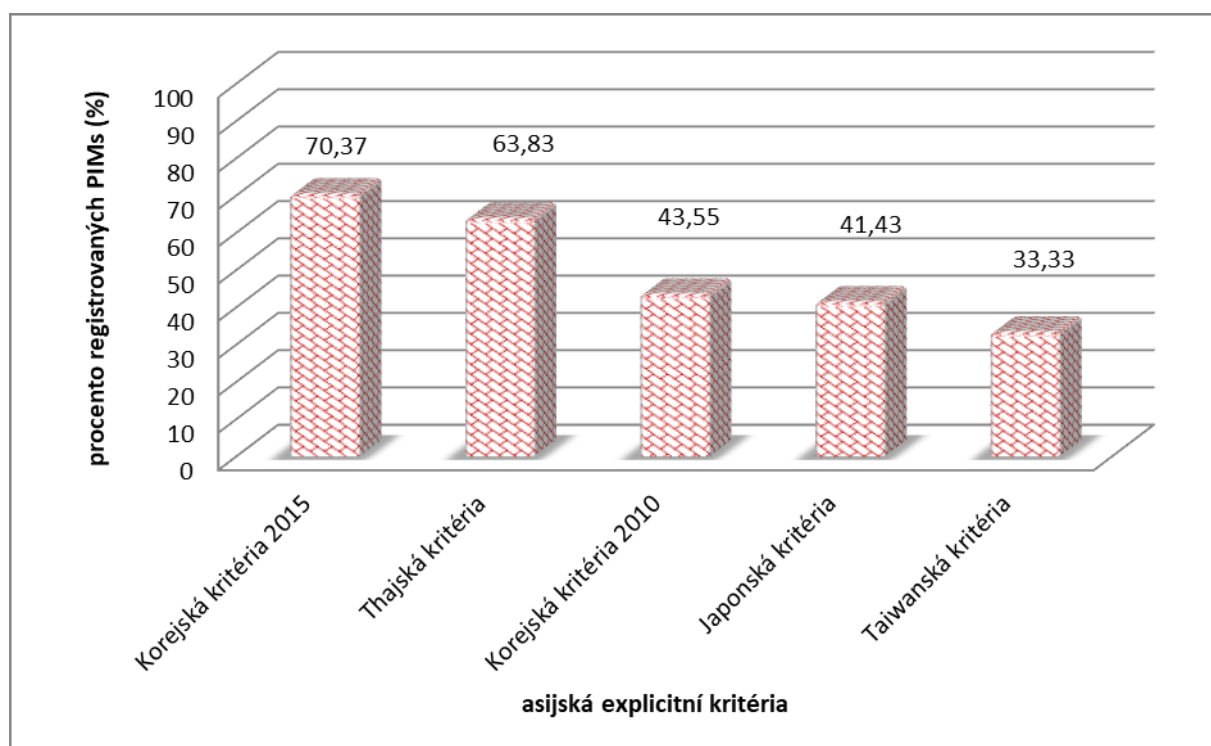
Graf 19 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých amerických explicitních kritérií v Estonsku



Tabulka 23 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Estonsku

asijská explicitní kritéria	celkový počet PIMs v explicitním kritériu	absolutní počet registrovaných PIMs	procento registrovaných PIMs (%)	zastoupení registrovaných PIMs v celém seznamu (%)
Korejská kritéria 2015	27	19	70,37	5,51
Thajská kritéria	47	30	63,83	8,70
Korejská kritéria 2010	62	27	43,55	7,83
Japonská kritéria	70	29	41,43	8,41
Taiwanská kritéria	84	28	33,33	8,12

Graf 20 - Registrovanost PIMs dle jednotlivých asijských explicitních kritérií v Estonsku



4.3. Porovnání absolutního počtu PIMs registrovaných v celkovém seznamu PIMs, EU- (7) kritériích a setu evropských kritérií ve sledovaných zemích

Tabulka 24 - Absolutní počet a procento registrovaných PIMs ve sledovaných zemích dle celkového seznamu PIMs, EU- (7) kritérií a setu evropských kritérií

země	absolutní počet registrovaných PIMs z celkového seznamu 345 PIMs	EU (7) PIM list (76 PIMs)		set evropských kritérií (219 PIMs)	
		absolutní počet registrovaných PIMs v dané zemi	procento registrovaných PIMs v dané zemi (%)	absolutní počet registrovaných PIMs v dané zemi	procento registrovaných PIMs v dané zemi (%)
Polsko	176	66	37,50	141	80,11
Slovensko	151	65	43,05	120	79,47
Česká republika	145	64	44,14	113	77,93
Estonsko	135	53	39,26	108	80,00
Chorvatsko	126	57	45,24	99	78,57

Pro výpočet % zastoupení PIMs byl jako denominátor užit absolutní počet PIMs registrovaných v dané zemi

V závěru práce byly v tabulce č. 24 porovnány jednotlivé země s ohledem na počet PIMs zastoupených v celkovém seznamu 345 PIMs. Dále byl vyjádřen absolutní počet a procento registrovaných PIMs ve sledovaných zemích této diplomové práce. Registrovanost PIMs byla sledována v nejvíce specifickém explicitním kritériu (EU- (7) kritéria) a zároveň i v nejvíce specifickém setu kritérií (set evropských kritérií) v dané zemi. Důvodem pro sledování těchto parametrů byla možnost získat důležité informace pro další práci s výsledky této studie. Podle výsledků uvedených v tabulce č. 24 můžeme usoudit, který seznam PIMs vykazuje nejvyšší specifitu a je tudíž nejvhodnějším nástrojem pro zvýšení racionality lékové preskripce ve stáří. Z tabulky vyplývá, že při použití nejvíce specifických EU- (7) kritérií nebude v preskripci odhaleno více než 50 % PIMs registrovaných v dané zemi (např. v Polsku pokrývají pouze 37,50 % všech registrovaných PIMs). Při použití setu všech evropských kritérií bude zachyceno o poznání více PIMs. Hodnoty se ve všech zemích pohybují okolo 80 % (nejvíce PIMs bude zachyceno

v Polsku - 80,11%, nejméně pak v České republice – 77,93). Ostatních 21 explicitních kritérií a sety jednotlivých amerických a asijských kritérií nebyly souhrnně vyhodnocovány. Důvodem je jejich nízká specifita na trhu s léčivy a to jak ve sledovaných zemích, tak i v ostatních zemích (sledovaných např. v diplomové práci M. Krivošové), které se účastní iniciativy EU COST Action IS1402.

5. Diskuze

Ze statistiky týkající se stárnutí populace v zemích sledovaných v této diplomové práci (Česká republika, Slovensko, Estonsko, Chorvatsko a Polsko) i na celém světě, vyplývá, že postupně dochází k významnému nárůstu počtu seniorů a v posledních desetiletích nejvíce roste zastoupení osob starších 90 let (1). Prodloužení délky života je pozitivní změnou pro lidstvo a poukazuje na to, jak velký pokrok jsme dosud nejen v oblasti medicíny učinili (7). Na druhou stranu fenomén stárnutí světové populace s sebou přináší řadu úskalí. Většina pacientů ve vyšším věku je zpravidla polymorbidních a užívá více léčiv, čímž se zvyšuje riziko farmakoterapie jako takové i riziko lékových chyb, které snižují kvalitu života seniorů (11, 12, 14). Abychom včasné mohli eliminovat nežádoucí dopady farmakoterapie, je třeba jim účinně předcházet (13). Z tohoto důvodu byly vytvořeny seznamy PIMs (potenciálně nevhodných léčiv ve stáří), kterým je třeba se v lékové preskripci vyvarovat a raději volit bezpečnější alternativy, abychom snížili výskyt geriatrických symptomů, syndromů a nežádoucích polékových reakcí (12).

Ve spolupráci s iniciativou EU COST Action IS1402 (2015-2018) pod názvem „Ageism – multinational, interdisciplinary perspective“ byly zpracovány ucelené seznamy dosud známých PIMs a využity ke sledování registrovanosti léčiv v nich uvedených v zemích účastnících se této iniciativy. V předkládané diplomové práci byla analyzována registrovanost PIMs a to zejména v zemích střední a východní Evropy.

Na začátku diplomové práce je v její teoretické části popsána situace se stárnutím populace v zemích střední a východní Evropy a předpokládaný vývoj stárnutí populace v následujících letech (6, 2). Při porovnání průměrného věku osob v zemích střední a východní Evropy zjistíme, že nejvyššího věku se dožívají lidé v České republice, kde byla v roce 2017 průměrná délka života 78,33 let (u žen 81,20 let, u mužů 75,60). Nejkratší průměrná délka života ze srovnávaných zemí byla doložena na Slovensku, kde je průměrný věk 76,56 let (u žen 80,20 let, u mužů 73,10). Česká republika byla následována Chorvatskem, Estonskem a Polskem. Z tabulky 2 je zřejmé, že mezi sledovanými zeměmi nejsou příliš velké rozdíly, můžeme si však také povšimnout, že se všechny sledované země vyskytují pod průměrem Evropské Unie. Zde je průměrný věk dožití 80,6 let (u žen 83,4 let, u mužů 78,0 let) (9). Srovnáním zemí analyzovaných v této diplomové práci a ostatních evropských zemí zjistíme, že čím více se pohybujeme směrem na východ, tím více se průměrná délka života zkracuje, což jistě souvisí s významnými rozdíly v kvalitě a dostupnosti zdravotní a sociální péče, ve stabilitě ekonomické situace v jednotlivých

zemích, atd. Mezi zeměmi s nejvyšší průměrnou délkou života se nachází Švýcarsko, Španělsko, Itálie, Francie, země skandinávského poloostrova (Finsko, Švédsko, Norsko), Rakousko a další státy Evropy. Naopak na druhé straně mezi zeměmi s nejkratší průměrnou délkou života se nacházejí Rumunsko, Lichtenštejnsko, Litva a Bulharsko. V těchto zemích se průměrná délka života pohybuje okolo 75 let a ve srovnání se Švýcarskem, Španělskem, Itálií a Francií je to o 8,7 let méně. Průměrná délka života v celé Evropě je 82,00 let. (9). Z tohoto důvodu bylo cílem diplomové práce zaměřit se zejména na země střední a východní Evropy, které přijaly účast v tříleté iniciativě EU COST Action IS1402 (2015-2018) „Ageism – multinational, interdisciplinary perspective“. Tyto země stále v určitém smyslu „zaostávají v připravenosti“ na stárnutí celosvětové populace v mnoha oblastech zdravotní i sociální péče, mezi něž patří i prevence rizik farmakoterapie ve stáří.

K nástrojům, které významně pomáhají snížit rizikovost geriatrické preskripce, patří i implicitní hodnocení lékového režimu nebo explicitní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, tzv. PIMs. V případě implicitních kritérií je nevhodnost léčiv hodnocena v individualizované léčbě při zohlednění všech známých faktorů a parametrů (s ohledem na indikaci léčiva, podanou dávku, délku podávání, klinický stav pacienta, výsledky laboratorních a klinických vyšetření, cenu léčby, atd.). Pro využití těchto kritérií je nezbytné znát komplexní klinické informace o pacientovi (celkový stav pacienta, klinické parametry, atd.). Explicitní kritéria tyto charakteristiky nezohledňují (39, 40). Jejich cílem je předem definovat jednoduchým způsobem léčiva a dávkovací režimy v rámci lékových skupin, které jsou obecně rizikové (z důvodu farmakokinetických a farmakodynamických) pro geriatrické pacienty a navrhnout v rámci dostupných lékových skupin a léčiv bezpečnější alternativy, stejně ekonomicky dostupné na farmaceutickém trhu. Je vhodné tato kritéria využívat ve velkých epidemiologických šetřeních jako screeningové nástroje potenciálně nevhodné preskripce (39, 40, 1).

Zastoupení různých PIMs se na farmaceutických trzích v Evropě významně liší. Neznalost a různá registrovanost PIMs v různých zemích, výrazně limituje mezinárodní epidemiologický výzkum. Z tohoto důvodu bylo cílem této diplomové práce zhodnotit registrovanost PIMs v zemích střední a východní Evropy účastnících se iniciativy EU COST Action IS1402, aby výsledky mohly být poté využity v návazné prospektivní mezinárodní studii. Hodnoceny byly pouze systémově působící účinné látky ze skupiny PIMs, z nichž každá se ve sledovaném celkovém seznamu nacházela pouze jednou (s výjimkou lékových forem některých léčiv, která jsou na trhu léčiv dostupná v retardované i neretardované formě a každá z těchto lékových forem je identifikována prostřednictvím vlastního ATC

kódu). Pro účely hodnocení této diplomové práce byl použit seznam PIMs vycházející pouze z explicitních kritérií publikovaných ve vědeckých impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech do roku 2015. Dosud bylo vytvořeno celkem 22 explicitních kritérií PIMs na třech kontinentech světa – v Evropě, Americe a Asii (39, 40). V rámci evropských zemí bylo publikováno 9 kritérií, americká kritéria byla zastoupena 8 kritérii a asijská 5 kritérii. Registrovanost PIMs s užitím komplexního seznamu byla v této diplomové práci hodnocena v České republice, na Slovensku, v Polsku, Estonsku a Chorvatsku.

Diplomová práce porovnává nejen registrovanost PIMs v jednotlivých explicitních kritériích, ale i ve zlatých standardech a celkových setech kritérií, které byly publikovány na území Evropy, Asie a Ameriky. Z výsledků je patrné, že nejvíce specifickými kritérii této práce je pro všechny analyzované země souhrnný seznam evropských kritérií. Způsobeno je to zejména tím, že seznamy evropských kritérií jsou svým obsahem nejvíce podobné léčivům registrovaných v jednotlivých evropských zemích (celkem bylo v evropských seznamech obsaženo 219 PIMs, americká kritéria obsahovala pouze 196 těchto PIMs a asijská kritéria pouze 160). Z výsledků sledování specifity kritérií v zemích, které se zapojily do evropské iniciativy EU COST Action IS 1402 a byly sledovány v této diplomové práci, zjistíme, že nejvíce specifickými kritérii byla EU- (7) kritéria ze setu evropských kritérií. Vykazují vysokou specifitu ve všech námi sledovaných zemích: ČR – 84,21 % PIMs, Slovensko – 85,53 % PIMs, Estonsko – 69,74 % PIMs, Polsko – 86,84 % PIMs, Chorvatsko – 75,00 % PIMs. Dalšími velmi specifickými kritérii byla česká a rakouská kritéria.

Vysoká specifita EU- (7) kritérií ve všech sledovaných zemích je dána tím, že v současnosti tvoří nejrozsáhlejší a nejucelenější seznam PIMs, který je možno v Evropě použít při hodnocení lékové preskripce ve stáří. Kdybychom chtěli odhalit v mezinárodním epidemiologickém výzkumu užití co největšího počtu PIMs, je vhodnější použít celkový seznam PIMs, který obsahuje celkem 345 PIMs a ze kterého v EU-(7) kritériích stále některá PIMs registrovaná v evropských zemích chybí (příklady: kyselina acetylsalicylová, gabapentin, barbituráty, hydrochlorthiazid, oxazepam, testosteron, methyldopa a některá NSAID – ketoprofen, naproxen). Studie také ukazují, že pro zvýšení kvality geriatrické preskripce je třeba seznamy neustále aktualizovat s přihlédnutím na charakteristiku trhu léčiv a s ohledem na to, která léčiva byla nově registrována a která byla naopak z trhu stažena. Spolu s využitím nejvíce specifických a nejaktuálnějších kritérií je vhodné doplnit tuto metodu i o další nástroje (19) (o použití implicitně-explicitních STOPP/START kritérií a plně implicitních kritérií, aby při stanovení nevhodného užití PIMs byly zohledněny i další podstatné parametry, tj. celkový stav pacienta, výsledky klinických a laboratorních vyšetření,

souběžně podávaná léčiva, atd (40). Seznamy PIMs nám umožňují zvýšit bezpečnost geriatrické preskripce ve stáří a včasné odhalení PIMs nám umožňuje monitoring kvality jejich užití, popř. včasné zaměření se na hledání bezpečnějších alternativ léčby (1).

Nevhodnost léčiv ve vztahu ke geriatrické preskripci, byla hodnocena v několika studiích. K hodnocení dopadů užívání PIMs byla využita některá explicitní kritéria (americká Beersova kritéria z roku 1991, 1997, 2003 a 2012, irská STOPP/START kritéria, Laroche kritéria, PRISCUS list, McLeodova kritéria 1997 a japonská kritéria). Výsledky studií pak byly publikovány mezi roky 2003-2016 v Evropě, Americe a Asii. Souhrnný přehled těchto studií byl vypracován v diplomové práci Šárky Havlíkové s názvem: „PRESKRIPCE LÉČIV POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ - NEGATIVNÍ DOPADY“. Práce byla zpracována pod vedením PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. na KSKF. Výsledky byly shrnuty do tabulek s ohledem na jednotlivé sledované charakteristiky (vztah PIMs ke - kvalitě života, mortalitě, riziku akutních hospitalizací, spotřebě zdravotní péče, stavu kognitivních funkcí, riziku výskytu nežádoucích účinků, non-adherenci geriatrických pacientů k léčbě, výši finančních nákladů na léčbu či vztah použitého PIMs k výskytu lékových interakcí (46).

Mezi nejčastěji registrovanými PIMs z celkového seznamu patřily ve sledovaných zemích - amitriptylin obsažený ve všech 22 kritériích, diazepam - v 19 kritériích, indometacin - 17 kritériích, a další léčiva (viz. tabulka č. 22). Tato léčiva by se pro jejich závažné nežádoucí účinky neměla v geriatrické preskripci v dlouhodobé léčbě vůbec používat, ačkoliv dříve patřila mezi velmi často a dlouhodobě předepisovaná léčiva. V Americe byla provedena studie, která zjišťovala s jakou frekvencí, jsou tato léčiva předepisována (47). Další studie, která prokázala škodlivost a vysokou frekvenci předepisování PIMs (zahrnující i amitriptylin a indometacin) v geriatrické preskripci byla studie z roku 1996 (48). Nevhodnost těchto třech léčiv a jejich preskripce u pacientů nad 65 let byla prokázána i studií, probíhající v Německu (49).

O nevhodnosti amitriptylinu u geriatrické populace hovoří již Beersova kritéria z roku 1997 (50). Škodlivost amitriptylinu v geriatrické preskripci a jeho zvýšená frekvence předepisování byla potvrzena i ve studiích, které pro hodnocení využily - Beersova kritéria z roku 2003 (51, 52, 53, 54), Beersova kritéria 2012 (55) a STOPP/START kritéria (54). Studie, které poukazují na předepisování amitriptylinu v geriatrické populaci byly provedeny mimo jiné i na jihu Anglie, kde bylo dokázáno, že je amitriptylin často předepisován i k léčbě nespavosti, pro kterou nemá schválenou indikaci (56). Nevýhodou amitriptylinu jsou jeho výrazné sedativní a anticholinergní nežádoucí účinky (sucho v ústech, hypotenze, riziko pádů,

arytmie, kognitivní dysfunkce) (12). I přes to, že jsou známa rizika léčby TCA a BZD ve stáří, jsou tyto látky i nadále předepisovány (56). Pro terapii deprese u pacientů starších 65 let bychom měli volit raději látky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (12, 57). SSRI vykazují shodnou účinnost jako TCA, ale podstatně nižší frekvenci přerušeni léčby v důsledku výskytu nežádoucích účinků (58).

Mezi další PIMs ve stáří patří i dlouhodobě působící benzodiazepin diazepam. Jako vhodná alternativa v geriatrické preskripci se jeví poloviční dávky benzodiazepinů nebo Z-hypnotika (12). Studie, které byly provedeny v souvislosti s užíváním benzodiazepinů, poukazují na to, že se od užívání diazepamu a dalších dlouhodobě působících benzodiazepinů v geriatrické preskripci postupně ustupuje (59, 60). Důvodem pro tuto skutečnost je objevení nových a bezpečnějších léčiv vhodných pro terapii úzkosti a nespavosti (SSRI, SNRI, Z-hypnotika). Nejen objevení nových léčiv, ale i závažné nežádoucí účinky vedou ke snaze vytlačit tyto léčiva z preskripce. Studie, které poukazují na to, že byla tato léčiva hojně předepisována, využívala pro své hodnocení Beersova kritéria z roku 1997 (61), Beersova kritéria 2003 (62, 63, 64, 65, 66, 67, 54), Beersova kritéria 2012 (68, 69, 70, 71), japonská kritéria (72) a STOPP/ START kritéria (70, 71, 54). Mezi nežádoucí účinky BZD patří – výrazná sedace, poruchy motoriky, které hlavně u seniorů představují značné riziko. Zvyšuje se tak riziko vzniku pádů a zlomenin. Problémem je i poškozování kognitivních funkcí a vznik závislosti při dlouhodobém užívání (60). V minulých letech proběhla snaha zlepšit situaci v předepisování benzodiazepinů s pomocí proběhlého auditu a zpětné vazby, která byla poskytnuta lékařům. Tato metoda pomohla výrazně snížit předepisování benzodiazepinů (73).

Četnost preskripce nesteroidních antiflogistik (NSAID), včetně indometacinu uvedeného v tabulce č. 22 na třetím místě, byla vyhodnocena prostřednictvím Beersových kritérií z roku 2003 (74), Beersových kritérií 2012 (70, 71, 68, 75), PRISCUS listu (76) a STOPP/ START kritérií (71, 70, 75). Mezi nejčastější nežádoucí účinky indometacinu patří hlavně 2 - 5násobné zvýšení rizika rozvoje krvácení a perforace sliznice v oblasti žaludku a duodena (77). Tato abnormalita byla potvrzena i studiiemi u starších pacientů. Současně tyto studie prokazují, že riziko stoupá se stoupající dávkou NSAID (78). Často jsou tyto léčiva zmiňována i ve spojitosti se závažným poškozením jater. Studie, které se zabývaly nežádoucími účinky v oblasti užívání NSAID, uvádějí, že frekvence výskytu hepatotoxických účinků NSAID je vzácná. Závažnější je riziko akutního poškození renálních funkcí (79). Při hledání vhodné alternativy k indometacinu, je nutné zohlednit komorbidity pacienta, hlavně s ohledem na rizika v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT) a kardiovaskulárního

systemu (KVS). Mnoho studií poukazuje na to, že vhodným léčivem v terapii bolesti u pacientů s nízkým rizikem v oblasti GIT je naproxen, který vykazuje nižší toxicitu než ostatní NSAID. Není ale vhodnou alternativou pro pacienty s poruchami KVS. Zde bychom použili spíše látky ze skupiny selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX2) - př. celecoxib. U pacientů s rizikem jak v oblasti KVS, tak GIT, je potřeba zvážit míru každého rizika. Obecně ale platí, že bychom léčbu NSAID měli indikovat pouze po dobu nezbytně nutnou a v co nejnižších účinných dávkách. Současně je doporučováno doplnit dlouhodobou terapii NSAID látkami s gastroprotektivním charakterem – inhibitory protonové pumpy (IPP). IPP výrazným způsobem snižují výskyt peptidických vředů (80, 81, 82).

Z výsledků je patrné, že nejvyšší registrovanost PIMs byla s využitím explicitních kritérií (zejména setů evropských kritérií) dokumentována v Polsku, následovalo Slovensko, Česká republika, Estonsko a Chorvatsko. Registrovanost PIMs nám ale neposkytuje informace o tom, jak často a zdali vůbec jsou tato léčiva v lékové preskripci používána. Nelze tudíž pouze na základě počtu registrovaných PIMs posuzovat kvalitu lékové preskripce v dané zemi, ale spíše skutečnost, jak silně je regulován lékový trh a nabídka vhodných a nevhodných alternativ léčiv u seniorů pro předepisující lékaře. Je zřejmé, že i regulace na této úrovni může významně ovlivnit kvalitu lékové preskripce (25), jelikož míra preskripce PIMs závisí mj. i na počtu PIMs, která jsou v klinické praxi pro lékovou preskripci registrovaná a dostupná. Jelikož dostupnost léčiv ve všech sledovaných zemích nebylo možné zjistit, omezuje se tato práce spíše na míru registrovanosti daných léčiv. Předepisující lékaři ne vždy zohledňují farmakokinetické a farmakodynamické parametry léčiv a jejich vhodnost u seniorů, pokud si vybírají z nabídky léků v rámci lékové skupiny. Někdy bývá hlavním kritériem výběru nikoliv dlouhodobá bezpečnost a účinnost léku, ale aktuální cena a doplatek na lék na daném farmaceutickém trhu. Je proto zřejmé, že regulace kvality lékové preskripce v oblasti PIMs na centrální úrovni (vyšší i ekonomická dostupnost dlouhodobě bezpečnějších alternativ léčby) může sehrát v budoucí kvalitě lékové preskripce významnou roli.

Porovnáním míry registrovanosti PIMs v jednotlivých zemích sledovaných v této diplomové práci s průměrnou délkou života (tabulka č. 2), zjistíme, že počet registrovaných PIMs nijak neovlivňuje průměrnou délku života. V Polsku, kde je nejvyšší počet registrovaných potenciálně nevhodných léčiv, je průměrná délka dožití 77.5 let. Naproti tomu Chorvatsko, které má registrováno z celkového seznamu PIMs jen 126 PIMs a umístilo se na posledním místě v počtu registrovaných PIMs, je v tabulce průměrné délky života na druhém místě. Průměrně se zde lidé dožívají 78,0 let. Česká republika, která ve většině hodnocení vycházela ve středu, je zde nejvýše postavenou zemí. Průměrná délka života je 78.3 let. Dostupnost

PIMs tedy nijak nesouvisí s délkou přežití, což dokládají i ostatní studie, v nichž PIMs nejsou léčiva, který by významně zvyšovala mortalitu geriatrických pacientů (46). Jedná se spíše o léčiva, která zvyšují výskyt geriatrických symptomů a syndromů a zvyšují riziko polékových komplikací, následovaných nižší kvalitou života (12). Samozřejmě i jiné faktory a polékové reakce sehrávají významnou roli v kvalitě života nemocného, z tohoto důvodu i vztah PIMs a kvality života nemusí být přímý a statisticky významný. Byla však prokázána souvislost mezi užitím PIMs a vyšším výskytem nežádoucích účinků, polékových hospitalizací a geriatrických symptomů a syndromů (46). Je velmi podstatné s ohledem na časnou prevenci a záchyt nežádoucích účinků užití PIMs významně omezit v klinické praxi, správně regulovat na regulační úrovni a zpětně kontrolovat (13). Právě proto, že PIMs nepatří mezi „zcela zakázaná“ léčiva, bude regulace užití těchto léčiv v geriatrické populaci na mnoha úrovních i v budoucnosti velmi podstatná.

Tato diplomová práce navazuje na výstupy diplomové práce Mgr. S. Grešákové, která sestavila jednotlivé souhrny explicitních kritérií a na data zpracovávaná v diplomové práci Mgr. Michaely Krivošové, které se zabývala registrovaností PIMs v Turecku, Španělsku, Portugalsku, Srbsku, Maďarsku a České republice. Zde stejně tak jako v zemích střední a východní Evropy vycházejí jako nejvíce specifická evropská explicitní kritéria, konkrétně EU-(7) kritéria (40). Výsledky jmenovaných prací budou společně s výstupy této diplomové práce použity v další fázi výzkumného projektu EU COST Action IS1402 a v prospektivní studii probíhající v nově schváleném evropském projektu EUROAGEISM Horizont 2020 (2017-2021), který se v programu FIP7 zabývá mj. i kvalitou předepisování PIMs na individuální úrovni. Pevně věříme, že výsledky této diplomové práce významně pomohou v interpretaci rozdílů zjištěných v plánované prospektivní studii, které bude zaměřena z velké části na země střední a východní Evropy.

6. Závěr

Tato diplomová práce byla vypracována v rámci spolupráce s iniciativou EU COST Action IS1402. Data, která byla používána ke zpracování, byla sbírána od června 2016 do července roku 2017 ve všech zemích, které se do projektu zapojily. V této diplomové práci byla hodnocena registrovanost PIMs dle všech dosud publikovaných explicitních kritérií v České republice, na Slovensku, v Polsku, Estonsku a Chorvatsku. Registrovanost byla sledována jak s ohledem na zastoupení potenciálně nevhodných léčiv v celkovém seznamu PIMs, tak s ohledem na zlaté standardy kritérií - EU- (7), Beersova kritéria 2015 a taiwanská kritéria 2012), jednotlivé sady evropských, amerických a asijských kritérií a v neposlední řadě i s ohledem na jednotlivá explicitní kritéria. Jako nejspecifičtější pro epidemiologické a klinické využití v evropských zemích jsou dle výsledků této práce z jednotlivých kritérií EU- (7) kritéria, z analyzovaných setů kritérií set evropský, ale i tyto seznamy stále neobsahují veškerá PIMs a pro evropský a mezinárodní epidemiologický výzkum se jeví jako nejspecifičtější celkový seznam všech kritérií. Tento seznam pomáhá identifikovat ještě další PIMs, která nejsou uvedena v evropských explicitních kritériích.

Jedná se o první studii tohoto typu ve střední a východní Evropě, která popisuje specifitu explicitních kritérií v této oblasti pro epidemiologická hodnocení. Tato práce navazuje svým obsahem na práci Michaely Krivošové, která hodnotila ve srovnání s Českou republikou registrovanost potenciálně nevhodných léčiv v dalších zemích, které jsou zapojeny do iniciativy EU COST Action IS1402, a to v Maďarsku, Srbsku, Španělsko, Turecko a Česká republika. Výsledky této práce jsou významným zdrojem informací pro prospektivní studii plánovanou v rámci výzkumných aktivit evropského projektu EUROAGEISM H2020 (2017-2021), který na iniciativu EU COST Action IS1402 navazuje.

7. Seznam použité literatury

1. Fialová, D., Balloková, A., Topinková, E., Matějovská-Kubešová, H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 18-28.
2. Český statistický úřad [online]. Dostupné z : <https://www.czso.cz/csu/czso/ea002b5947> [cit. 28.07.2018].
3. World Health Organization [online]. Dostupné z : <http://www.who.int/ageing/global-strategy/en/> [cit. 28.07.2018].
4. Department of Economic and Social Affairs [online]. Dostupné z : <https://esa.un.org/unpd/wup/Publications/Files/WUP2018-KeyFacts.pdf>. [cit. 28.07.2018].
5. World Health Organization [online]. Dostupné z : <http://www.who.int/ageing/sdgs/en/> [cit. 28.07.2018].
6. United Nations Population Fund [online]. Dostupné z : <https://www.unfpa.org/ageing> [cit. 28.07.2018].
7. United Nations [online]. Dostupné z: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf [cit. 28.07.2018].
8. Ministerstvo práce a sociálních věcí [online]. Dostupné z : <https://www.mpsv.cz/cs/5045> [cit. 28.07.2018].
9. The World Bank, DataBank [online]. Dostupné z : <http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=2&series=SP.DYN.LE00.MA.IN&country=#> [cit. 28.07.2018].
10. Sander, M., Oxlund, B., Jespersen, A., Krasnik, A., Mortensen, E. L., Westendorp, R. G. J. & Rasmussen, L. J. The challenges of human population ageing. *Age and Ageing* 2015; 44(2): 185–187.
11. Holmerová, I., Jurašková, B., Zikmundová, K. a kol. Geriatrie. Vybrané kapitoly z Gerontologie [online]. Dostupné z : <http://www.geriatrie.cz/dokumenty/VybrKapZGerontologie.pdf> [cit. 28.07.2018].
12. 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-od2013/DP-Geriatrie-2014.pdf> [cit. 28.07.2018].
13. Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R., Zavázalová, H., Sucharda, P. a kol. Geriatrie a gerontologie. Praha: Grada Publishing a. s. 2004; 864 s . ISBN 80- 247 -0548.

14. Matějovská-Kubešová, H. Specifika komplexního přístupu k nemocnému vyššího věku - multimorbidní senior. *Medicína pro praxi* 2013; 10(6 -7): 242-245.
15. Topinková, E. Racionální farmakoterapie ve stáří. In: Topinková, E. *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2005; 13-19.
16. Fick, D. M., Cooper, J. W., Wade, W. E., Waller, J. L., Maclean, J. R., Beers, M. H. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults; Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163(22): 2716–2724.
17. Anderson, G. M., Beers, M. H., Kerluke, K. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. *J Eval Clin Pract*. 1997; 3 (4): 283-94.
18. Campanelli, Ch. M. 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; 60(4): 616–631
19. Fick, D. M., Semla, T. P., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., DuBeau, C. E., Eisenberg, W., Epplin, J. J., Flanagan, N., Giovannetti, E., Hanlon, J., Hollmann, P., Laird, R., Linnebur, S., Sandhu, S., Steinman, M. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; 63(11): 2227–2246.
20. Hill-Taylor, B., Sketris, I., Hayden, J., Byrne, S., O'Sullivan, D., Christie, R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*, 2013; 38(5): 360-372.
21. Zhan, C., Sangl, J., Bierman, A. S. et al. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly Findings From the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 2001; 286(22): 2823–2829.
22. McLeod, P. J., Huang, A. R., Tamblyn, R. M., Gayton, D. C. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156(3): 385-391.
23. Rancourt, C., Moisan, J., Baillargeon, L., Verreault, R., Laurin, D., Grégoire, J.-P. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatrics*. 2004; 4 :9 .
24. Holt, S., Schmiedl, S., Thürmann, P. A. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010; 107(31-32): 543-551.
25. Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G. et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348-58.

26. Amann, U., Schmedt, N., Garbe, E. Prescribing of Potentially Inappropriate Medications for the Elderly: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109(5): 69–75.
27. Mann, E., Böhmendorfer, B., Frühwald, T. et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012; 124(5 -6): 160 - 169.
28. Laroche, M. L., Charmes, J. P., Merle, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63(8): 725–731.
29. Maio, V., Canale, S. D., Abouzaid, S. et al. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35(2): 219-229.
30. Rognstad, S., Brekke, M., Fetveit, A., Spigset, O., Wyller, T. B., Straand, J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients, *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2009; 27(3): 153-159.
31. Nyborg, C., Straand, J., Klovning A., Brekke, M. (2015) 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(2) 134-141.
32. Jensen, L. D., Andersen, O., Hallin, M. et al. Potentially inappropriate medication related to weakness in older acute medical patients. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(3): 570 – 580.
33. Renom-Guiteras, A., Meyer, G., Thürmann, P. A. The EU(7) -PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2015; 71(7): 861-875..
34. Winit-Watjana, W., Sakulrat, P., Kespichayawattana, J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008; 47(1): 35-51.
35. Akazawa, M., Imai, H., Igarashi, A., Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8 (2): 146-60.
36. Kim, D. S., Heo, S. I., Lee, S. H. Development of a List of Potentially Inappropriate Drugs for the Korean Elderly Using the Delphi Method. *Healthcare Informatics Research* 2010; 16(4): 231-252.
37. Kim, S. O., Jang, S., Kim, C. M., Kim, Y. R., Sohn, H. S. Consensus Validated List of Potentially Inappropriate Medication for the Elderly and Their Prevalence in South Korea. *Int J Gerontol* 2015; 9 (3): 136-141.
38. Chang, C., Yang, S., Lai, H., Wu, R., Liu, H., Hsu, H., Hwang, S., Chan, D. Using published criteria to develop a list of potentially

- inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2012; 21(12): 1269-1279.
39. Grešáková, S. 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.
 40. Krivošová, M. Hodnocení potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří (I.). Hradec Králové, 2017. Diplomová práce (Mgr.). Karlova univerzita, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2006
 41. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Dostupné z : <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [cit. 2018-02-10].
 42. Štátný ústav pre kontrolu liečiv. Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok [online]. Dostupné z : http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242 [cit. 2018-02-10].
 43. The State Agency of Medicines. Register of medicinal products [online]. Dostupné z : <http://ravimiregister.ravimiamet.ee/en/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing> [cit. 2018-02-10].
 44. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [online]. Dostupné z : <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> [cit. 2018-02-10].
 45. HALMED: Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia [online]. Dostupné z : <http://www.halmed.hr/en/Lijekovi/Baza-lijekova> [cit. 2018-02-10].
 46. Havlíková, Š. Preskripce léčiv potenciálně nevhodných ve stáří - negativní dopady. Hradec Králové, 2017. Diplomová práce (Mgr.). Karlova univerzita, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, 2006
 47. Willcox, SM., Himmelstein, DU., Woolhandler, S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994;272(4):292-6.
 48. Piccoro, L. T., Browning, S. R., Prince, T. S., Ranz, T. T. and Scutchfield, F. D. (2000). A Database Analysis of Potentially Inappropriate Drug Use in an Elderly Medicaid Population. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 20: 221-228.
 49. Goltz, L., Kullak-Ublick, GA., Kirch W. Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:185-94.

50. Chrischilles, EA., VanGilder, R., Wright, K., Kelly, M., Wallace, RB. Inappropriate medication use as a risk factor for self-reported adverse drug effects in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jun;57(6):1000-6.
51. Van der Hooft, CS., Jong, GW 't., Dieleman, JP. et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria – a population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2005;60(2):137-144.
52. Fu, AZ., Jiang, JZ., Reeves, JH. et al. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care.* 2007; 45: 472-476
53. Harugeri, A., Joseph, J., Parthasarathi, G., Ramesh, M., Guido, S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med.* 2010 Jul-Sep;56(3):186-91.
54. Hamilton, H., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., O'Mahony, D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):1013-9.
55. Narayan, SW., Nishtala, PS. Prevalence of potentially inappropriate medicine use in older New Zealanders: a population-level study using the updated 2012 Beers criteria. *J Eval Clin Pract.* 2015 Aug;21(4):633-41.
56. Wang, S.-M., Han, C., Bahk, W.-M., Lee, S.-J., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C.-U. (2018). Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Medical Journal*, 54(2), 101–112.
57. Lau, DT., Kasper, JD., Potter, DE., Lyles, A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res.* 2004;39(5):1257–1276.
58. Mottram, PG., Wilson, K., Strobl, JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD003491.
59. Hovstadius, B., Petersson, G., Hellström, L., Ericson, L. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using national indicators. *Drugs Aging.* 2014;31:379–386.
60. Davies, SJC., Jacob, B., Rudoler, D., Zaheer, J., de Oliveira, C., Kurdyak P. Benzodiazepine prescription in Ontario residents aged 65 and over: a population-based study from 1998 to 2013. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2018;8(3):99-114.
61. Laroche, ML., Charmes, JP., Nouaille, Y., Picard, N., Merle, L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb;63(2):177-86.

62. Fick, D. M., Mion, L. C., Beers, M. H., and L. Waller, J. (2008). Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res. Nurs. Health*, 31: 42-51.
63. Lai, HY., Hwang, SJ., Chen, YC., Chen, TJ., Lin, MH., Chen, LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1859-70.
64. Farfel, J. M., Accorsi, T. A. D., Franken, M., Doudement, S. P., Moran, M., Iervolino, M., & Bastos Neto, A. S. (2010). Adverse drug events leading to emergency department visits in elderly: the role of inappropriate prescription. *einstein (São Paulo)*, 8(2), 175-179.
65. Landi, F., Russo, A., Liperoti, R., Barillaro, C., Danese, P., Pahor, M., Bernabei, R., Onder, G. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):791-9.
66. Passarelli, MC., Jacob-Filho, W., Figueras, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-77.
67. Fiss, T., Dreier, A., Meinke, C., Van den Berg, N., Ritter, CA. Hoffmann W. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. *Age Ageing.* 2011 Jan;40(1):66-73.
68. Do Nascimento, M. M. G., Mambrini, J. V. de M., Lima-Costa, M. F., Firmo, J. O. A., Peixoto, S. W. V., & de Loyola Filho, A. I. (2017). Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 615–621.
69. Mo, L., Yang, X., He, J. and Dong, B. (2014). Evaluation of Potentially Inappropriate Medications in Older Inpatients in China. *J Am Geriatr Soc*, 62: 2216-2218.
70. Cahir, C., Moriarty, F., Teljeur, C., Fahey, T., Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother.* 2014 Dec;48(12):1546-54.
71. Brown, JD., Hutchison, LC., Li, C., Painter, JT., Martin, BC. Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jan;64(1):22-30.
72. Akazawa. M., Imai. H., Igarashi, A., Tsutani, K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Apr;8(2):146-60.

73. Elliott, R. A., Woodward, M. C. and Osborne, C. A. (2001). Improving benzodiazepine prescribing for elderly hospital inpatients using audit and multidisciplinary feedback. *Internal Medicine Journal*, 31: 529-535.
74. Beer, C., Hyde, Z., Almeida, OP. et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(4):592-599.
75. Wallace, E., McDowell, R., Bennett, K., Fahey, T., Smith, SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Feb;72(2):271-277.
76. Endres, HG., Kaufmann-Kolle, P., Steeb, V., Bauer, E., Böttner, C., Thürmann, P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One*. 2016 Feb 3;11(2):e0146811.
77. Tastekin, E., Ayvaz, S., Usta, U., Aydogdu, N., Cancilar, E., Puyan, FO. Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk. *Archives of Medical Science : AMS*. 2018;14(3):671-678.
78. Griffin, MR., Piper, JM., Daugherty, JR., Snowden, M., Ray, WA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Increased Risk for Peptic Ulcer Disease in Elderly Persons. *Ann Intern Med*. 1991;114:257-263.
79. Johnson, AG., Day, RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). *Drugs Aging*. 1991 Mar;1(2):130-143.
80. Turajane, T., Wongbunnak, R., Patcharatrakul, T., Ratansumawong, K., Poigampetch, Y., Songpatanasilp, T. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(Suppl 6):S19-S26
81. Rostom, A, Moayyedi, P, Hunt, R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group.). Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):481-96.
82. Spiegel, B. M., Chiou, C. and Ofman, J. J. (2005). Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: Cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis & Rheumatism*, 53: 185-197.

Seznam tabulek zobrazených v diplomové práci

TABULKA 1 - PROCENTUÁLNÍ PODÍL POPULACE VE VĚKU 65 A VÍCE LET V CELKOVÉ NÁRODNÍ POPULACI VE SLEDOVANÝCH EVROPSKÝCH ZEMÍCH (8)

TABULKA 2 - PRŮMĚRNÁ DÉLKA ŽIVOTA OBYVATEL ZEMÍ SLEDOVANÝCH V DIPLOMOVÉ PRÁCI (SROVNÁNÍ V LETECH 2000 A 2017)

TABULKA 3 - PŘÍKLADY NÍZKODÁVKOVÝCH REŽIMŮ NĚKTERÝCH LÉČIV VE STÁŘÍ (UPRAVENO PODLE PUBLIKACE 15)

TABULKA 4 PŘÍKLADY LÉČIV POTENCIÁLNĚ NEVHODNÝCH VE STÁŘÍ, U NICHŽ PŘI DLOUHODOBÉM PODÁVÁNÍ PŘEVAŽUJÍ RIZIKA NAD PŘÍNOSEM LÉČBY (UPRAVENO PODLE CITACE 11)

TABULKA 5 – REGISTROVANOST PIMS VE SLEDOVANÝCH ZEMÍCH DLE CELKOVÉHO SEZNAMU PIMS

TABULKA 6 – ABSOLUTNÍ POČTY A PROCENTUÁLNÍ ZASTOUPENÍ REGISTROVANÝCH PIMS VE SLEDOVANÝCH ZEMÍCH PŘI UŽITÍ SETŮ EVROPSKÝCH, ASIJSKÝCH A AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ

TABULKA 7 – REGISTROVNOST PIMS VE SLEDOVANÝCH ZEMÍCH PŘI VYUŽITÍ „ZLATÝCH STANDARDŮ“ EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ - UVEDENO V %

TABULKA 8 – „TOP 20“ NEJČASTĚJI REGISTROVANÝCH PIMS PŘI UŽITÍ CELKOVÉHO SEZNAMU EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ

TABULKA 9 – REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

TABULKA 10 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

TABULKA 11 – REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

TABULKA 12 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

TABULKA 13 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

TABULKA 14 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

TABULKA 15 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

TABULKA 16 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

TABULKA 17 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

TABULKA 18 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

TABULKA 19 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

TABULKA 20 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

TABULKA 21 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU

TABULKA 22 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU

TABULKA 23 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU

TABULKA 24 - ABSOLUTNÍ POČET A PROCENTO REGISTROVANÝCH PIMS VE SLEDOVANÝCH ZEMÍCH DLE CELKOVÉHO SEZNAMU PIMS, EU- (7) KRITÉRIÍ A SETU EVROPSKÝCH KRITÉRIÍ

Seznam grafů zobrazených v diplomové práci

GRAF 1 – ABSOLUTNÍ ČETNOST PIMS REGISTROVANÝCH V JEDNOTLIVÝCH ZEMÍCH DLE CELKOVÉHO SEZNAMU

GRAF 2 – PROCENTO REGISTROVANÝCH PIMS V JEDNOTLIVÝCH ZEMÍCH DLE CELKOVÉHO SEZNAMU

GRAF 3 – PROCENTO REGISTROVANÝCH PIMS V JEDNOTLIVÝCH ZEMÍCH PŘI HODNOCENÍ S POMOCÍ SETŮ EVROPSKÝCH, ASIJSKÝCH A AMERICKÝCH KRITÉRIÍ

GRAF 4 – POČET REGISTROVANÝCH PIMS V JEDNOTLIVÝCH ZEMÍCH PŘI HODNOCENÍ S POMOCÍ SETŮ EVROPSKÝCH, ASIJSKÝCH A AMERICKÝCH KRITÉRIÍ

GRAF 5 - PROCENTUÁLNÍ ZASTOUPENÍ REGISTROVANÝCH PIMS PŘI UŽITÍ „ZLATÝCH STANDARDŮ“ EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ

GRAF 6 – REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

GRAF 7 – REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

GRAF 8 – REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

GRAF 9 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

GRAF 10 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

GRAF 11 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V POLSKU

GRAF 12 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

GRAF 13 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

GRAF 14 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ NA SLOVENSKU

GRAF 15 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

GRAF 16 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

GRAF 17 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V CHORVATSKU

GRAF 18 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH EVROPSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU

GRAF 19 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH AMERICKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU

GRAF 20 - REGISTROVANOST PIMS DLE JEDNOTLIVÝCH ASIJSKÝCH EXPLICITNÍCH KRITÉRIÍ V ESTONSKU