

Univerzita Karlova	13035
Přijato: 01.03.2019 v 15:33:43	Odbor
Č.j.: UKFaF/72114/2019	Zprac:
Č.dop.:	
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	



OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v mezinárodním kontextu

Prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.
Klinika interní, geriatric a praktického lékařství
Fakultní nemocnice a lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Česká republika

Obecné údaje:

Předložená habilitační práce dr. D. Fialové, Ph.D.: „Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v mezinárodním kontextu“ byla připravena na katedře klinické a sociální farmacie Farmaceutické fakulty Karlovy univerzity v Hradci Králové. Je předložena na 263 stranách (včetně literatury a transkripce impaktovaných zahraničních článků autorky) do 4 hlavních kapitol – oddílů s členěním na Úvod, Metodika práce, Vlastní práce (Teoretická a Praktická část) a Závěr. Rozsáhlý přehled literatury je doprovodem jednotlivých článků v kapitole Vlastní práce. Svůj přehled o písemnictví k dané problematice dokládá autorka následně v literárních odkazech ve Vlastní práci.

Ve formě výsledků je prezentována Vlastní práce hlavními publikacemi autorky v zahraniční a příp.našich prestižních odborných časopisech. Všechny jsou komentovány odpovídajícím způsobem v textu habilitační práce, a to včetně diskuse, kde jsou interpretovány v kontextu s nálezy uváděnými v pracích jiných autorů. Stávají se nedílnou součástí celého textu a ruku v ruce s ním jde i jejich interpretace.

Rozsáhlá je i autorkou uváděná publikační i přednášková činnost v zahraničním i domácím tisku. Celá řada prací je publikována v zahraničí v impaktovaných časopisech a má vysoký citační ohlas.

Komentář k zaměření a obsahu jednotlivých částí práce:

Úvod zdůrazňuje fakt, že polyfarmakoterapie (PFT) významně zvyšuje potenciál polékových komplikací ve stáří (buď při interakci s procesy stárnutí organismu nebo při souhře řady dalších klinických faktorů, často se vyskytujících u geriatrických nemocných, např. při dehydrataci, snížení renálních funkcí, nižším zastoupení svalové hmoty, vyšších stupních stařecké křehkosti atd.). Autorka správně upozorňuje na skutečnost, že senioři bývají velmi zřídka zařazováni do randomizovaných kontrolovaných studií (RCT- Randomized Controlled Trials) a standardně doporučená (zpravidla statisticky odhadovaná) dávkovací schémata v kompendiích a SPC (Summary Product Characteristics) jsou v reálné praxi zpravidla stále vysoká. V 80 % randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs, při hodnocení více jak 5200 RCTs) nebyli senioři v hodnocených zařazení.

Geriatrická pravidla nejsou v každodenní klinické praxi lékaři různých specializací zatím dostatečně respektována. Roli v tomto směru sehrává stále setrvačnost v dlouhodobých preskripčních zvyklostech, převaha poznatků klasické interní medicíny, existence zatím malého počtu geriatrických guidelines, i náročnost individualizace lékových režimů u komplexních geriatrických nemocných, jež vyžaduje hluboké znalosti geriatric, klinické farmakologie a klinické farmacie.

Metodika - V této kapitole dr. Fialová podtrhuje význam klinicko-farmaceutických služeb v geriatrii, význam sledování změn terapeutické hodnoty léčiv ve stáří v souvislosti s procesy stárnutí organismu a dalšími rizikovými faktory a provázanost těchto poznatků s konceptem léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Teoretická část práce představuje 4 publikace otištěné v zahraničních impaktovaných časopisech a 1 kapitolu v zahraniční monografii, jež byly vytvořeny ve spolupráci s expertními skupinami EMERGE (Eric Medication Errors Expert Group, 2009), ESCP (European Society of Clinical Pharmacy, 2016), EUGMS (European Union of Geriatric Medicine Society, 2012) a EU COST Action IS1402 (2018).

Ke všem předloženým pracím dr. Fialová diskutuje formou anotací dané publikace. Diskuse je vedena excelentním způsobem a autorka v ní na základě svých hlubokých znalostí dané problematiky rozebírá data uvedená v předložených publikovaných článcích. Diskutuje a konfrontuje data z multicentrických studií, na nichž participovala, s jinými údaji v literatuře a výsledky jiných autorů. Začleňuje i data získaná sběrem dat v České republice v mezinárodním kontextu. Toto bylo i Cílem práce. Pokud se výsledky získané autorkou odchylují od literárních citací uvádí vždy argumenty, jimiž tuto situaci vysvětluje a komentuje.

Její publikace v rámci ADHOC projektu („Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R and ADHOC project research group. *Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005; 293(11):1348-58. IF (2004) = 21.455*) využívala koncept PIMs, a to nejen starší Beersova kritéria a McLeodova kritéria z roku 1997, ale i v té době nejnovější verzi Beersových kritérií z roku 2003. Touto prací poukázala na skutečnost, že 1) riziko předepisování potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) u reprezentativního souboru seniorů domácí péče v 8 evropských zemích exponenciálně narůstalo s kumulací rizikových faktorů pro polékové komplikace (při správné preskripční praxi by trend měl být opačný), 2) jednotlivé země se mezi sebou významně lišily počtem registrovaných PIMs a druhem nejčastěji předepisovaných PIMs (v důsledku různých lokálních preskripčních zvyklostí a odlišných regulačních opatření jistících kvalitu lékové preskripce ve stáří) a 3) předepisování PIMs bylo významně častější v ČR (41 %) než v zemích západní Evropy (medián 15,8 %, od 5,8% v Dánsku až po 26,5 % v Itálii). ČR byla v této studii jedinou zemí účastnicí se z regionu střední a východní Evropy. Práce obdržela

několik ocenění, Francouzskou cenu za farmacii v r. 2005, Cenu České lékařské společnosti ČLS JEP a Cenu Dr. Paula Janssena za Farmakoekonomiku a lékovou politiku v r. 2006. Vedla též k našemu přizvání k oponentuře 1. verze mezinárodních STOPP/START kritérií (z angl. Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) a ke spolupráci s expertní skupinou EMERGE „Eric Medication Errors Expert Group“.

Velmi se mi líbí poznámka autorky v anotaci publikace XIV (Alanen HM, Finne-Soveri H, Fialová D, et al. *Use of antipsychotic medications in older home-care patients. Report from nine European countries. Aging Clin Exp Res. 2008; 20(3): 260-5*), že antipsychotická léčba (správnost indikace, volba dávky a délka podávání) by měla být opakovaně podrobována ve

Správně autorka v závěru podtrhuje, že s ohledem na náročnost terapeutických rozvah i klinických postupů ve stáří musí být i vzdělání v této oblasti vysoce specializované, jak pro klinické farmakology tak i farmaceuty a vyžaduje specifickou přípravu, včetně znalostí specifik klinického obrazu chorob v geriatrické medicíně.

Otázky na autorku mám následující:

1. Jak chce dosáhnout snížení PFT při stále rostoucí polymorbiditě a neustálém nárůstu počtu lidí vysokého věku?
2. Naši polymorbidní senioři navštěvují mnoho specialistů různých odborností, kteří v dobré víře, duchu příslušných guidelines a RCT budou obvykle přidávat další léky ze své odbornosti. Každý nový preskriptor navyšuje podle Steinmanna (J.Am.Geriatr.Soc.2011:1513-20) pravděpodobnost PIM o 29%. Co tomu říká autorka?
3. Preskripce v mimonemocniční sféře je plně v rukou praktických lékařů a ambulantních specialistů, kteří jsou v naprosté většině privatizováni. Jak si představuje ovlivnění jejich preskripce v pozitivním slova smyslu?
4. Často citované ukazatele pro hodnocení kvality zdravotní péče a potažmo farmakoterapie, jako jsou střední doby hospitalizace, počet rehospitalizací jsou spíše numerickým ukazatelem než odrazem reálné klinické potřeby a efektivity práce.
5. Co si myslí o tom, že v nemocnicích, kde jsou neustále průběžně a pravidelně prováděny různé audity (tedy spíše vedení dokumentace), zda by neměl být klinický farmaceut zaměstnán v auditorských firmách a být oprávněným členem pracovního týmu pro hodnocení adekvátní zdravotní péče? Kdo jiný může kvalifikovaně posoudit z dokumentace klinický stav vs. užitá medikace?
6. Jak chce zamezit excesivní PFT u seniorů v terminální fázi života, sy frailty, aby např. neužívali léky s vysloveně profylaktickým rázem (statiny, kognitiva, antiosteoporotika atp.). Restrikce vůči takto dále preskribujícím lékařům, resp.zařízením, by musely jít cestou zdravotních pojišťoven. Co si o tom myslí a jak to vidí do budoucna při známých demografických prognózách stárnutí staré populace?

SOUHRN A ZÁVĚR:

Práce se mi jeví jako velmi aktuální v současné době, kdy demografická situace ve většině evropských zemích je spojena se stálým nárůstem podílu seniorské populace. Na začátku 20. století tvořily osoby starší 65 let v evropských zemích 3 až 5%. Za posledních 100 roků se střední délka života (SDŽ) v Evropě i ČR téměř zdvojnásobila. Fakticky se délka lidského života nyní začíná přibližovat jeho biologické hranici. V reálné praxi to znamená, že v zemích Evropské unie významně vzrostla a neustále dále narůstá skupina jedinců nad 65 let věku- a to 16-20% obyvatel. V budoucnu poroste podíl jedinců nad 65 roků až k 1/3 v roce 2060 a významně také vzroste skupina jedinců pozdního stáří (80 a více roků), pro něž je typická právě multimorbidita a ruku v ruce s tím i polyfarmakoterapie. V současnosti činí občané ≥ 80 roků 3,9%. Prognóza jejich nárůstu do roku 2060 je 14%- tedy vzestup na 3,5 násobek proti současnosti. Každý čtrnáctý občan bude dokonce starší 85 let (téměř pětínásobek dneška = 1,9%). Nárůst osob právě této věkové kategorie bude mít pro společnost hluboké souvislosti jak z pohledu vyšší potřeby sociální tak i zdravotní péče ve srovnání s mladšími seniory (65-75 roků). Na problematiku stárnutí populace upozorňuje správně i autorka, a to včetně poukazu na fakt, že již nyní čerpají senioři 30-40% všech nákladů vydávaných na zdravotní péči.

všech typech geriatrické péče interním a externím auditům. S tímto postulátem plně souhlasím.

Vlastní práce (Teoretická a Praktická část) - výsledky jednotlivých publikací a diskuse k nim jsou obsaženy v této části habilitační práce. Autorka na základě podrobně provedené analýzy dat v mezinárodním kontextu konstatuje, že v evropských zemích byla nedostatečně léčena středně silná až silná bolest u 1/5 seniorů a antidepresiva nebyla předepsána u 10-13 % seniorů s klinicky významnou depresí (zejména v ČR, Itálii, Velké Británii a Nizozemí). 40-79,6 % seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči a průměrně 15,8 % seniorů v domácí péči v západoevropských zemích (41 % v ČR) užívalo léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodné ve stáří (PIM). U více než 1/5 seniorů na západě i východě byla předepisována násobná („excesivní“) polyfarmakoterapie (10 a více léků). Riziková léková preskripce byla častěji pozorována u seniorů s dalšími rizikovými faktory pro projev polékových komplikací (senioři s polymorbiditou, změnami funkčních schopností, s přetrvávající anxiétou a depresí).

Dr. Fialová v této části habilitační práce sumarizuje její výzkumné úsilí a na to navazující publikační aktivitu mezi lety 2001-2018 v mezinárodních studiích týkajících se hodnocení racionality lékové preskripce ve stáří, a to zejména v oblastech předepisování léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (PIMs), polyfarmakoterapie, v užití rizikových lékových skupin (benzodiazepinů a antipsychotik) a v hodnocení léčby geriatrických syndromů, především deprese a bolesti ve stáří. Studie, na nichž se osobně podílela, se zaměřily jak na srovnávání preskripčních přístupů v různých zemích, tak na sledování rizikových faktorů a negativních dopadů vybraných typů potenciálně nevhodné preskripce. Výstupy velkých mezinárodních multicentrických projektů (ADHOC; SHELTER; a dalších mezinárodních studií prováděných s využitím interRAI databází společnosti CIHI v Kanadě nebo australských InterRAI databází v akutních lůžkových zařízeních) poukázaly na skutečnost, že v různých prostředích geriatrické péče nejsou stále respektována základní pravidla racionální geriatrické preskripce. Ve výsledcích z analýzy dat konstatuje, že u řady nemocných chybí adekvátní léčba (zejména u deprese a bolesti), která by zabránila somatizaci potíží a podávání další farmakoterapie, jež může vést k nadměrné, „excesivní“ polyfarmakoterapii. Nadměrná polyfarmakoterapie je předepisována u více jak 1/5 seniorů v domácí a dlouhodobé ošetrovatelské péči. Velmi často, u minimálně 15 % seniorů v domácí péči a 40-79,6 % seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči, jsou užívány postupy potenciálně nevhodné ve stáří, tzv. PIMs (léčiva potenciálně nevhodná s ohledem na vyšší věk, léčiva interagující s častými geriatrickými symptomy a syndromy, rizikové dávky léčiv atd.). Ačkoliv autorkou prezentované studie negativních dopadů PFT nepotvrdily významný negativní vliv PIMs a rizikové polyfarmakoterapie na mortalitu seniorů v obecné populaci (pouze zvýšení úmrtnosti u uživatelů „excesivní“ polyfarmakoterapie v posledních 6-ti měsících života), stále vyvstává otázka zhoršení funkčního stavu seniorů, vyšší výskyt hospitalizací v důsledku neadekvátní PFT, vyšší výskyt polékových reakcí, častější návštěvy u ambulantních lékařů atd.

Závěr - V závěru habilitační práce na základě svých oprávněných poznatků z výše uvedených studií a následně i publikací, na nichž se dr. Fialová bezprostředně podílela zdůrazňuje význam hodnocení a zvyšování racionality geriatrické farmakoterapie v celosvětovém měřítku, a to jak pro pacienty samotné, tak pro zdravotní, sociální a ekonomické systémy všech zemí. Neracionální a negeriatrická léčba je významně spojena s další zdravotně-sociální a ekonomickou zátěží. Klinická farmacie je v řadě evropských zemí, zejména v zemích střední a východní Evropy, na začátku svého rozvoje. Rozvoj klinickofarmaceutických služeb v geriatрии a interdisciplinární spolupráce klinických farmaceutů s lékaři a dalšími zdravotnickými pracovníky je nezbytný pro budoucí rozvoj individualizované farmakoterapie.

Význam potřeby studovat danou problematiku farmakoterapie ve stáří poukazuje na možná rizika a prospěch, jež nejsou u mnoha léků vůbec vyhodnoceny v kontextu vzájemného vztahu polymorbidity a polyfarmakoterapie. V závěru svého oponentského posudku si dovoluji zmínit 3 obecně platná doporučení Americké geriatrické společnosti (*J Am Geriatr Soc. 2012 Oct;60(10):E1-E25. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity*), která by měli brát v úvahu nejen geriatři, ale i kliničtí farmaceuti při rozvahách o geriatrické preskripci : 1. Odhad prognózy nejen dožití, ale i funkční kapacity a kvality života seniora; 2. Zjistit, co pacient preferuje; 3. Zhodnocení stávajícího managementu a komplexnosti terapie.

V disertační práci je podán nástin a analýza hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v mezinárodním kontextu. Dr. Fialová pregnančně popisuje problematiku farmakoterapie a její interpretovatelnost včetně nejrůznějších úskalí. Z práce jsou zjevné hluboké znalosti autorky a široký přehled o domácí i zahraniční literatuře. Její pohled na celou problematiku je velmi komplexní, což při geriatrické multikauzalitě a vzájemné provázanosti zdravotní a sociální problematiky je nezbytné. Je to „conditio sine qua non“.

Habilitační práce as. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. beze zbytku splňuje podmínky stanovené příslušnou vyhláškou a osvědčuje, že autorka ovládá sledovanou problematiku. Tato práce a veškeré profesní aktivity dr.Fialové jen podtrhují potřebu racionálního přístupu k farmakoterapii ve stáří

Doporučuji, aby as. Dr. D. Fialové, Ph.D. byla udělena vědecká hodnost docenta pro oblast farmacie.

Brno; 20. 2. 2019

Prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.
Klinika interní, geriatrie a prakt. lékařství
FN a LF Masarykovy univerzity Brno