

# ZMĚNA TERAPEUTICKÉ HODNOTY LÉKŮ VE STÁŘÍ

**Léčiva potenciálně nevhodná ve vyšším věku  
a jejich preskripce v Evropě**

**Mgr. Daniela Fialová**

Obor: klinická farmacie

Specializace: geriatric

Katedra sociální a klinické farmacie  
Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Geriatrická klinika

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Školitel specialista:

prof.MUDr.Eva Topinková,CSc., Geriatrická klinika 1. Lékařské  
fakulty University Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Školitel interní:

Doc.RNDr.Jiří Vlček,CSc., Katedra sociální a klinické farmacie,  
Farmaceutické fakulty University Karlovy, Hradec Králové

květen 2006

Motto:

*Věda má každému rozkřísnout tolik jister, kolik síla jeho zraku unést může (J.E. Purkyně). Cílem vědy totiž není otevírat dveře nekonečné moudrosti, ale vytknout meze nekonečnému omylu (Berthold Brecht).*

Děkuji svým školitelům- Prof. MUDr. Evě Topinkové, CSc. a Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc.- za odborné vedení a jejich podporu po celou dobu postgraduálního studia. Práce s nimi byla tvořivá, inspirující a obohacující a posunula mé znalosti v oborech geriatrie a klinické farmacie významně kupředu. Považuji za čest, že jsem část profesní dráhy mohla strávit právě pod jejich vedením. Děkuji i Hlávkově nadaci a kolegům z výzkumné skupiny AdHOC za jejich podporu a spolupráci. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat svému manželovi a rodině za obětavou pomoc.

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně, pouze s užitím citované literatury.

1.květen 2006

Mgr. Daniela Fialová

# OBSAH

## I. ÚVOD

<b>Ia. Demografické stárnutí populace</b>	str.6
<b>Ib. Prognózy zdraví a nemocnosti budoucí seniorské populace</b>	str.6-7
<b>Ic. Vliv nemocnosti navozené léky na zdraví seniorské populace</b>	str.7-8
<b>Id. Specifika geriatrické léčby a jejich respektování v klinické praxi</b>	str.8-10
<b>Ie. Literatura</b>	str.11-13

## II. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

<b>IIa. Teoretická část</b>	str.15
<b>IIb. Experimentální část</b>	str.15-16

## III. TEORETICKÁ ČÁST

### IIIa. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří (přehledový článek)

Remedia 2002; 12(6):434- 440 str.18-24

### IIIb. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty (přehledový článek)

Remedia 2005; 15 (4-5): 410-417 str.25-31

## IV. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### IVa. Metodika práce

popis metodiky je součástí originální práce (kapitola IVb.) a přílohy VIa. disertační práce

### IVb. Vlastní práce

Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe (publikace v impaktovaném zahraničním časopise)

JAMA 2005; 293 (11): 1348-1358 str.33-43

## V. SUMMARY/SOUHRN

**Va. Summary (angl.)** str.45-49

**Vb. Souhrn (čes.)** str.50-54

## VI. PŘÍLOHY

VIa. Odpovědi k připomínkám recenzentů k originální práci publikované v časopise JAMA (angl.) str.56-63

VIb. Standardizovaný dotazník "Minimální soubor údajů pro domácí péči, inter-RAI Corp.® (čes.verze) str.64-75

VIc. Publikační aktivita 2001-2005, Mgr. Fialová Daniela str.76-79

## VII. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

str.80-81

# I. ÚVOD

- Ia. Demografické stárnutí populace str.6
- Ib. Prognózy zdraví a nemocnosti budoucí seniorské populace  
str.6-7
- Ic. Vliv nemocnosti navozené léky na zdraví seniorské populace  
str.7-8
- Id. Specifika geriatrické léčby a jejich respektování v klinické praxi  
str.8-10
- Ie. Literatura str.11-13

## Ia. Demografické stárnutí populace

S ohledem na demografický vývoj bývá 21. století označováno za “revoluci dlouhověkosti” (z angl. “longevity revolution”) (1, 2). Počet seniorů rapidně narůstá, a to jak v celkové populaci, tak ve skupině velmi starých osob (90 let a více). Např. za posledních sto let (od roku 1900) se počet stoletých seniorů celosvětově téměř ztřicetinásobil (3). Prognózy z USA uvádějí, že více jak polovina občanů narozených ve Spojených Státech v roce 2050 se dožije alespoň 85 let věku (4) a v Evropě se již dnes nachází 18 z 20 zemí světa s nejstarším obyvatelstvem na zeměkouli (5).

Stárnutí populace je podmíněno nízkou porodností a úmrtností a v současné době získává exponenciální trend. Postihuje jak rozvinuté, tak rozvojové země světa (6). V rozvinutých zemích se v příštích 50-ti letech očekává nárůst procentuálního zastoupení seniorů z 20 na 30% (v porovnání s rokem 2000), v rozvojových zemích z 8 na 20% (7, 8). V Evropě a Severní Americe se odhaduje v příštích 30-ti letech vzestup obyvatel ve věku 65 let a více na 22-30% (4, 9).

Roste nejen absolutní a relativní zastoupení seniorů, ale prodlužuje se i střední délka života. Za posledních sto let došlo téměř k jejímu zdvojnásobení. Dle současných prognóz se v příštích 10-ti letech zvýší střední věk světové populace o 10 let, tj. z 26 na 36 let (7, 8). Délka dožití se v budoucnosti významně přiblíží biologické hranici 110-120 let a dlouhověkost přestane být výjimečným jevem (5).

I v České republice populace stárne. Mezi lety 2000-2004 se střední délka života prodloužila u obou pohlaví o 1/2 roku, tj. u mužů na 72,5 let, u žen na 79,0 let. Index stárání (poměr osob starších 64 let na 100 dětí ve věku do 15 let) vzrostl na hodnotu 94,0. V příštích letech dojde k ještě výraznějšímu populačnímu stárnutí v našich podmínkách, neboť do seniorského věku postoupí skupiny osob narozených v poválečném období „baby boomu“, tj. v období vysoké porodnosti (10).

Výše uvedená fakta upozorňují na závažné socio-ekonomické důsledky demografického stárnutí a na rostoucí význam geriatrických a gerontologických znalostí (11). Organizace spojených národů již v roce 1999 vyzvala členské státy k vytvoření programů, které by připravily jednotlivé země na nadcházející změny v oblasti sociální, ekonomické, zdravotní, ale i v oblasti vzdělávání (12). Očekává se, že geriatrické a gerontologické znalosti zaujmou významné postavení v pregraduální i postgraduální výuce zdravotnických oborů a ovlivní tak směřování i budoucí medicíny a farmacie (13-15).

## Ib. Prognózy zdraví a nemocnosti budoucí seniorské populace

S ohledem na časnější diagnostiku a kvalitnější lékařskou péči se zdraví seniorů v posledních desetiletích (měřeno délkou přežití) významně zlepšilo a celková mortalita zaznamenala od roku 1950 výrazný pokles (1, 16). Dnešní prognózy zdraví a nemoci budoucí, početnější seniorské populace, určují očekávanou zátěž a orientaci sociálně-zdravotního a ekonomického systému. S ohledem na předpokládaný vývoj jsou diskutovány především dva základní modely zdraví a nemocnosti budoucí populace seniorů (17, 18):

### Model I.- Dojde k prodloužení střední délky života, ale zvýší se chronická nemocnost a nesoběstačnost seniorů

Pokračující převaha „zachraňující medicíny“, orientované především na kontrolu a zpomalení progresu fatálních onemocnění, povede s vysokou pravděpodobností k vyšší chronické nemocnosti (morbiditě) a nesoběstačnosti (dysabilitě) starých osob. S rostoucím přežitím vzroste i pravděpodobnost rozvoje dalších onemocnění a polymorbidity (velkého počtu souběžných onemocnění). Tato onemocnění však budou probíhat s méně závažným

průběhem, neboť diagnostika zdravotních problémů bude časnější a kontrola nemocí v čase kvalitnější.

## **Model II. Prodlouží se střední délka života a dojde k významné polarizaci zdraví a nemocí mezi mladší a starší seniorskou populací**

Převaha „preventivní medicíny“, orientující se na časný záchyt a kontrolu rizikových faktorů i vlastního onemocnění, zapříčiní v budoucnu posun nemocnosti do vyššího seniorského věku. Dojde k polarizaci zdraví a nemocnosti mezi mladší (65-80 let) a starší (80 let a více) seniorskou populací. Delší přežití bude doprovázeno nárůstem nemocí typických pro seniorský věk- chronických a degenerativních onemocnění- především kardiovaskulárních, muskuloskeletálních a neurologických. Skupina velmi starých seniorů (tzv. „old-old“ seniorů) bude početnější, s vysokým stupněm nemocnosti, častou polymorbiditou, doprovázenou ztrátou soběstačnosti a dysabilitou. Mladší senioři budou naopak představovat v porovnání se současnou situací zdravější a soběstačnější seniorskou populaci. Delší úsek života tak občané prožijí v poměrně dobrém zdraví, kratší úsek ve vyšší nemocnosti a závislosti. Prodlouží se počet let strávených mezi zdravím a nemocí a zkrátí se perioda od začátku nemoci, popř. nesoběstačnosti, ke smrti. Tento fenomén označujeme jako komprese morbidity (z angl. „compression of morbidity“).

## **Ic. Vliv nemocnosti navozené léky na zdraví seniorské populace**

V USA, Kanadě i v evropských zemích roste užití farmakoterapie v léčebných a preventivních postupech, stoupá spotřeba léků i náklady na léky (19). Např. průměrné výdaje na léky na jednoho obyvatele v evropských zemích se zvýšily v ambulantní sféře od roku 2000 do roku 2004 ze 188,8 na 250,9 ECU (z angl. European Currency Unit- Jednotky evropské měny), tj. o 32,9%. V České republice ve stejném období došlo k nárůstu o 38,7%, tj. ze 64,8 na 89,9 ECU (20). Více léků je také uvolňováno mimo lékařský předpis (21). V posledních 10-ti letech je zaznamenáván v některých zemích i nárůst průměrného počtu léků na 1 seniora (22).

Na druhé straně dochází ke stále vyšší specializaci medicíny a klesá všeobecný přehled specialistů různých oborů nad racionálním užitím léků a nad léčebnými postupy jiných oborů (23). Pravděpodobnost lékových chyb tak narůstá, a to nejen na straně zdravotníků při předepisování, výdeji a administraci léků, ale i na straně pacientů při výběru a užití léků.

Senioři představují ve většině vyspělých zemí méně jak 1/5 celkové populace, spotřebovávají však více jak 1/3 všech nákladů na léky. Patří i k nejčastějším uživatelům léků mimo lékařský předpis (22, 24-26). Vzhledem k faktorům komplikujícím léčbu ve stáří- např. farmakologické změny provázející stárnutí, velký počet užívaných léků (polyfarmakoterapie), velký počet souběžných onemocnění (polymorbidita), nespolupráce s doporučenou léčbou, apod. (27), bývá farmakoterapie u seniorů často komplikována polékovými reakcemi. Nežádoucí účinky léčby jsou ve věku 70-79 let 4-7x častější (s prevalencí u ambulantních nemocných 30-50%) v porovnání s 20-29 letými pacienty (28).

Snaha předcházet polékovým reakcím tak patří k významným otázkám současné i budoucí geriatrické péče. Komplikace farmakoterapie přispívají k sekundární nemocnosti, nesoběstačnosti a úmrtnosti seniorů a představují zátěž sociálně-zdravotního i ekonomického systému. S demografickým stárnutím populace v následujících desetiletích a - v případě převahy zachraňující medicíny- i s vyšší nemocností populace seniorů, vzroste význam racionální a individualizované léčby ve stáří. Vyšší důraz bude muset být kladen na prevenci rizik farmakoterapie. Potvrzuje to i recentní farmakoekonomická studie Kildemoese a kol., která v dánských podmínkách prokázala, že ekonomickou zátěž zdravotnictví v budoucích

letech nesníží pouhá redukce počtu užívaných léků a přímých nákladů na léky, ale přechod na racionální a nákladově-efektivní léčbu (29)

Suboptimální preskripce ve stáří je již v současnosti problémem etickým (tj. problémem kvality péče o stárnoucí generaci) i sociálně-ekonomickým. Studie ze Spojených států dokumentují, že komplikace navozené léky odpovídají za 1/5- 1/3 všech hospitalizací ve stáří a nežádoucí účinky léčby za 3,4- 5% hospitalizací v seniorském věku (30-34). V metaanalýze 17 observačních studií prokázali autoři Beijer a de Blaey, že nežádoucí příhody vedly k 6,6 až 41,3% hospitalizací ve stáří (35). Také riziko umrtí u starých pacientů s klinicky významnou polékovou reakcí je vyšší, vzhledem k vyšší vulnerabilitě a snížené adaptaci stárnoucího organismu, a to 1.9 krát než u pacientů středního věku (36). Komplikace farmakoterapie bývají uváděny na 2.-3. místě mezi příčinami umrtí ve stáří, nežádoucí účinky na 4.-6. místě (37, 38).

Nezanedbatelné jsou i ekonomické důsledky polékových reakcí. Studie ze Spojených Států odhadují celkové náklady na rizika farmakoterapie na 130-175 miliard dolarů ročně (36, 39-40). Chrischilles a kol. v roce 1992 prokázali, že polékové komplikace byly v USA v jediném roce příčinou 2.2 miliónů návštěv v ordinacích lékařů, 1.1 miliónů neplánovaných laboratorních testů a 146 tisíc hospitalizací (41). V jiné studii byl pobyt v nemocnici u seniorů s polékovou reakcí prodloužen průměrně o 1.7- 2.2 dne při nákladech vyšších o 2013-2595 dolarů na 1 případ (36).

Publikované práce mj. ukazují, že vysoké procento nežádoucích příhod ve stáří je předvídatelné. Např. dle Gurwitze a kol. se jedná o 27,2% nežádoucích reakcí, ve více jak polovině případů- v 58,4%- zapříčiněných preskripční chybou (42). Beijer a de Blaey v metaanalýze studií popsali, že dvě z analyzovaných prací zhodnotily až 80% polékových příhod jako předvídatelných (35). Studie Rougheada a kol. upozornila na 32% hospitalizací způsobených polékovými reakcemi, jež byly zcela předvídatelné, a 68% hospitalizací, kde bylo možné komplikace předvídat s vysokou pravděpodobností (33).

Domácí studie sledující výskyt rizik farmakoterapie bývají zpravidla podhodnocené, nejčastěji v důsledku nedostatečného zachytu kauzality mezi užívaným lékem (lékovým režimem) a nežádoucí příhodou. Poukazují na poměrně nízkou prevalenci nežádoucích účinků léků u ambulantních seniorů (21-30%), ačkoliv podle výskytu rizikových faktorů lze předpokládat významně vyšší prevalenci. Opakovaně je totiž v našich podmínkách zjišťována vysoká polymorbidita (např. 6 a více chronických onemocnění u 30- 43% seniorů), polyfarmakoterapie (6 a více léků u 40- 68% starých nemocných), noncompliance (compliance méně jak 80% u 45- 63% seniorů) a nedostatečná revize lékového režimu předepisujícím lékařem (24, 25, 43-46). V České republice chybí farmakoekonomické studie, které by dokumentovaly celkové náklady vynakládané na polékové reakce ve stáří. Negativní dopad rizik farmakoterapie tak v našich podmínkách bývá podceňován.

## **Id. Specifika geriatrické léčby a jejich respektování v klinické praxi**

Geriatrická medicína se liší od klasické interní medicíny, a to jak v diagnostice, tak v léčebných postupech. U starých pacientů se řada zdravotních problémů neprojevuje specifickými známkami orgánového poškození, ale nespecificky, např. horšením funkčního stavu. Je proto velkou chybou domnívat se, že senioři potřebují více péči o nesoběstačnost než kauzální léčbu onemocnění, neboť oba přístupy si zaslouží v geriatrické praxi rovnocennou pozornost (47).

Podobně jako se řada onemocnění v seniorském věku projevuje atypicky, tak i symptomatologie mnoha polékových reakcí je nespecifická nebo atypická. Nežádoucí účinky mohou připomínat změny psychomotoriky, soběstačnosti, koordinace pohybu, kognitivní dysfunkce, demence, delíria, deprese, polékový parkinsonismus, apod., tj. maskovat řadu



onemocnění vyššího věku. Nesprávná diagnostika těchto reakcí vede k prohlubování sekundární nemoci, popř. k nasazení dalšího léčiva/léčiv a k polyfarmakoterapii (25, 37, 46, 49-50). Odhaduje se, že správně bývá ve stáří diagnostikována pouze třetina polékových reakcí (37, 47, 50). Častou chybou geriatrické péče je nejen chybná diagnostika onemocnění, ale i opomíjení specifické symptomatologie polékových komplikací a jejich neracionální řešení.

K závěrům některých epidemiologických studií patří, že pouze polymorbidita a polyfarmakoterapie (nikoliv vyšší věk samotný) vyžadují specifický přístup v lékové preskripci (51, 52). Pokročilý věk je přitom řadou autorů považován za nezávislý rizikový faktor výskytu nežádoucích příhod a mnohé studie dokumentují vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích reakcí s rostoucím věkem (50, 53). Rozporuplné jsou výsledky u velmi starých pacientů (ve věku 85 let a více), kde bývá pozorován nižší výskyt polékových reakcí ve srovnání s mladšími věkovými kategoriemi, pravděpodobně v důsledku selektivní úmrtnosti nebo vyšší obezřetnosti lékařů při užití léků u těchto velmi starých nemocných (41, 54). Některé studie, jež kontrolovaly výskyt nežádoucích příhod na počet užívaných léků, souběžná onemocnění a jejich závažnost, nenalezly statisticky významnou souvislost mezi seniorským věkem a výskytem polékových reakcí (41, 55). Odlišné závěry tak často vedou k úvahám, že stáří samotné neovlivňuje terapeutickou hodnotu léků a geriatric je pouhou aplikací interní medicíny v terénu polymorbidity, polyfarmakoterapie a dalších komplikujících faktorů.

Výzkum posledních desetiletí však zřetelně prokazuje, že stárnutí je fyziologický proces, jenž provází řada morfologických a funkčních změn orgánů/orgánových systémů, neuromediátorových a homeostatických mechanismů a receptorových míst. Tyto fyziologické změny se odrážejí i v odlišné farmakokinetice, farmakodynamice, účinnosti a bezpečnosti léčiv (56-62). U řady účinných látek tak zásadně ovlivňují jejich potenciální přínos a riziko ve vyšším věku. Hovoříme o „změně terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ a o jejich potenciální nevhodnosti (rizikovitosti, popř. neúčinnosti) v seniorském věku.

Fyziologické stárnutí je přirozený proces, který snižuje funkční schopnosti organismu a probíhá postupně, ireversibilně, nezávisle na vlivu vnějších faktorů a u všech živých jedinců bez výjimky. Výskyt patologických změn je dnes více určován vlivem vnějších okolností než procesy vnitřního stárnutí. Vzhledem k tomu, že přítomnost řady onemocnění je zaznamenávána u většiny stárnoucí populace, bývá stárnutí provázené nemocí označováno jako „usual aging“ („obvyklé stárnutí“), zatímco stárnutí provázené pouze fyziologickými změnami jako „successful aging“ („úspěšné stárnutí“)- to je dnes „výsadou“ jen malé skupiny seniorů (64).

Dle současných poznatků i úspěšné stárnutí může být zpomaleno nebo zmírněno vlivem vnějších faktorů (např. zdravým životním stylem) (64). Tato odlišná intra- i interindividuální rychlost stárnutí nedovoluje individuálně ani populačně stanovit přesný biologický věk a definovat chronologickou hranici stáří, jež by vymezila geriatric od klasické interní medicíny. Na rozdíl od pediatrie je stanovení této hranice dále komplikováno častým výskytem souběžných onemocnění a jejich různou závažností. Významné rozdíly v biologickém a chronologickém věku mezi seniory (65) tak vedou i k obtížnému získávání validních epidemiologických údajů o účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří. Shromáždit dostatečné množství farmakologicky srovnatelných subjektů pro kontrolované studie je v geriatrických podmínkách velmi obtížné.

Zmíněná úskalí ústí v profesionální rezignaci a v konstatování, že geriatrická léčba nevyžaduje rozdílný přístup. Takové závěry však popírají současné rozsáhlé znalosti o farmakologických změnách provázejících stárnutí a neberou v úvahu poznatky geriatrických studií o odlišné účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří. Geriatric na rozdíl od pediatrie neustále zápasí o své nezávislé postavení s klasickou interní medicínou a bývá nedostatečně

respektována jako samostatný obor. Významný americký geriatr Robert Butler již v roce 1978 poukázal na nezbytnost vyučovat geriatrii od pregraduálního studia jako samostatný předmět. Považoval za podstatné, aby studenti již během universitních studií pochopili, že řada chorob ve stáří probíhá odlišně a vyžaduje i odlišný přístup v preskripci (14, 66).

Rozdíly mezi seniory a nedostatek evidencí o účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří činí v současných podmínkách individualizovanou geriatrickou farmakoterapii více "uměním", které vyžaduje podrobné znalosti geriatrie, aplikované geriatrické farmakologie (v terénu fyziologických i patologických změn ve stáří), geriatrické farmakoepidemiologie a schopnost hodnotit kombinované lékové režimy a předvídat, diagnostikovat a řešit polékové reakce. Množství těchto poznatků přesahuje možnosti předepisujícího lékaře a vyžaduje spolupráci odborníků zaměřujících se na rizika farmakoterapie ve vyšším věku- klinického farmaceuta a farmakologa se specializací v geriatrii.

Dlouholetý výzkum potvrzuje, že řada specifických změn ve stáří je nedostatečně respektována preskripční praxí a „negeriatrické“ lékové režimy jsou paušálně předepisovány starým nemocným (25, 46, 67-69). Takové opomíjení křehkosti stárnoucího organismu zvyšuje pravděpodobnost polékových reakcí a při nedostatečné kompenzaci homeostatickými mechanismy prohlubuje patologické (popř. i fyziologické) změny provázející stárnutí. Cílem předkládané disertační práce je proto poukázat na specifické rysy geriatrické preskripce a na význam těchto znalostí pro současnou preskripční praxi při volbě léčiv ve stáří.

Práce je předkládána jako soubor publikovaných odborných článků, určených profesionálům z řad lékařské i farmaceutické obce, které jsou zaměřeny na tyto oblasti:

**1/ hlavní fyziologické a farmakologické změny provázející stárnutí organismu;**

- publikováno formou přehledového článku: Fialová D, Topinková E. *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia 2002; 12(6):434- 440*

**2/ léčiva, jejichž terapeutická hodnota ve stáří je v důsledku předpokládaných farmakologických změn snížena, tj. léčiva s vyšší pravděpodobností polékových reakcí (popř. potenciálně neúčinná) v seniorském věku;**

- publikováno formou přehledového článku: *Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedia 2005; 15 (4-5): 410-417*

**3/ rozdílný přístup v 8 evropských zemích k užití potenciálně nevhodných léčiv u seniorů domácí péče v oblastech sledovaných evropským projektem AdHOC (AgeD in Home Care, Senioři v domácí péči, 2000- 2003)**

- publikováno formou originální práce v zahraničním impaktovaném časopise: *Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. JAMA 2005; 293 (11): 1348-1358.*

Disertační práce je první prací v podmínkách České republiky, která zpracovává oblast léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, dosud neznámou a nerespektovanou naší preskripční praxí. Experimentální část disertační práce představuje významnou studii na evropské úrovni, jež přináší první, na velkém souboru provedené, srovnání odlišných přístupů evropských zemí k užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. Práce jako celek je zpracována formou edukačního materiálu pro postgraduální vzdělávání farmaceutů a lékařů.

## Ie. Literatura

1. Vaupel JW, Carey JR, Christensen K, et al. Biodemographic trajectories for longevity. *Science* 1998; 280 (5365): 855-60
2. Reith KT. The end of age. Lecture 5: New directions. Reith Lectures 2001. Dostupné na: <http://www.bbc.co.uk/radio4/reith2001/lecture5.shtml> (poslední vstup červenec 2005)
3. Snell E. Brain generation: older and wiser. *The Biochemist* 2001; 23: 10
4. Mádlová P., Neuwirth J., Topinková E. Efektivita výuky teoretické a klinické gerontologie u studentů 1. Lékařské fakulty UK v Praze. *Čas Lék čes* 2006 (v tisku)
5. Böhmer F. Zukunft des Alters-Bilanz am Ausgang des 20. Jahrhunderts. *Geriatrics* 1996; 2:16-23
6. Scherl H. Increasing life expectancy- the big social issue of the 21st century. *Z Gerontol Geriatr* 2003; 36 (2): 95-103
7. Kinsella K, Velkoff VA. U.S. Census Bureau. Sex ratios and marital status. *Aging Clin Exp Res* 2002;14 (6): 424-30.
8. World Population Policies 2003 (Sales No. E.04.XIII.3), United Nations' Publications, New York, USA, 2004. Dostupné na: [http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2003/WPP2003\\_English\\_PressRelease.htm](http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2003/WPP2003_English_PressRelease.htm) (poslední vstup červenec 2005)
9. Buttler G. Increasing life expectancy- what are the promises of demography? *Z.Gerontol Geriatr* 2003;36(2):90-94
10. Zdravotnická ročenka České republiky 2004. Ústav zdravotnických informací a statistiky-ÚZIS, Praha, Česká republika, 2005: 13-18
11. U.S. Census Bureau. Current population reports: special studies. Government Printing Office, Washington, USA, 1996
12. Population and Development (vol.1). Programme of Action adopted at the International Conference on Population and Development; Sep 5-13, 1994; Cairo. (Sales No E.95.XIII.7) United Nations' Publications, New York, USA, 1999
13. British Geriatrics Society Compendium: Core Content of Undergraduate Curriculum in Elderly Care Medicine. British Geriatrics Society, 1996, UK
14. Butler RN. Public Interest report No 27: The need for teaching geriatric medicine. *Int J Aging Hum Dev* 1978-79; 9 (3): 287- 289
15. Topinková E.:Doporučení pro pregraduální vzdělávání lékařů v geriatricii v Evropě. Závěry pracovní skupiny Evropské akademie nadace Yuste 2004. *Česká geriatrická revue* 2005; 3 (1): 34-38
16. Asplund K. What MONICA told us about stroke. *Lancet Neurol.* 2005; 4(1):64-8.
17. Verbrugge LM. Recent, present, and future health of American adults. *Annu Rev Public Health* 1989;10:333-61
18. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med.* 1994; 38(1):1-14.
19. European Drugs Strategy 2005-2012. Dostupné na: <http://www.eph.org/a/1612> EU Drugs Strategy 2005-2012 (poslední vstup leden 2006)
20. Suchopár J. Statistická data spotřeby léčiv- fakta, nebo i účelový prostředek k argumentaci. Deset let farmaceutického trhu v České republice 1991- 2000. *ZdN (mimořádná příloha)* prosinec 2001: 106-1072
21. Francis SA, Barnett N, Denham M. Switching of prescription drugs to over-the-counter status: is it a good thing for the elderly? *Drugs Aging* 2005; 22(5): 361-70
22. Kriška M, Lašánová M, Krajčík Š, Murín J. Utilizácia liekov u staršej generácie- prevencia rizík liekov. *Geriatrics* 2001; 1:7-12
23. Stamm T. Head & Face Medicine - a new journal for 'intra-interdisciplinary' science. Why? When? Where? *Head Face Med* 2005;1:1
24. Prázdnovcová L. Senioři a léky v České republice. *Lékařské listy- příloha ZdN* 2002; 43: 29-31
25. Topinková E., Ficková D.: Účinná a bezpečná farmakoterapie ve stáří. *Postgraduální medicína* 2002; : 477-482
26. Eurostat. Long-term indicators. Population and social conditions. Dostupné na: [http://epp.eurostat.cec.eu.int/portal/page?\\_pageid=1090,30070682,1090\\_33076576&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL](http://epp.eurostat.cec.eu.int/portal/page?_pageid=1090,30070682,1090_33076576&_dad=portal&_schema=PORTAL) (poslední vstup červenec 2005)
27. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-53.
28. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992; 2 (4): 356-367
29. Kildemoes HW, Christiansen T, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS, Andersen M. Impact of population ageing on future Danish drug expenditures. *Health Policy* 2006; 75(3): 298-311
30. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45 (8): 945-8.
31. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions

- as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002 Dec;50(12):1962-8
32. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(5): 355-61
  33. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998; 168(8): 405-8
  34. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (7-8): 832-40
  35. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24(2): 46-54
  36. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997; 277(4): 301-6
  37. Cohen JS. Avoiding Adverse Reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics* 2000; 55 (2): 54-64
  38. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 }15]: 1200-1205.
  39. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995; 155(18): 1949-56.
  40. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56(12): 935-41.
  41. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 1992; 117(8): 634-40.
  42. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289(9): 1107-16.
  43. Kubešová H., Holík J., Šipr K., Bogrová I. Farmakoterapie starších klientů praktického lékaře- teorie a skutečnost. *Geriatrics* 2000; 6:27-32
  44. Fialová D., Topinková E., Soerbye WL, Bernabei R. for ADHOC project and interRAI. Inappropriate Drug Prescribing in Home Care Elderly Clients- A Comparative Czech/Norway Analysis. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38(suppl 1): p. 34 ((ISSN: 0211-139X) Abstract, Vth Eur Congress of Gerontology, Barcelona, July 2-5, 2003
  45. Fialová D., Topinková E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. *Postgraduální medicína* 2004; 6 (3)- příloha Geriatrie pro praktického lékaře: str.5-12 (ISSN 1212-4184)
  46. Fialová D. Farmakologická léčba ve stáří- trendy, účinnost, bezpečnost. *ZdN, mimořádná příloha „Otazníky nad zdravím české populace“*, prosinec 2003: 56-58
  47. Merck Manual of Geriatrics. 2nd Edition. Merck Research Laboratories,. New York,1995
  48. Ray WA, Griffin MR, Shorr RI. Adverse drug reactions and the elderly. *Health Aff* 1990; 9 (3): 114-122
  49. Cherin P, Colvez A, Deville de Periere G, Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs- a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (3): 313-320
  50. Hanlon JT, Schmadler KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49 (2):200-9
  51. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 1999; 14 (2): 141-5
  52. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging* 1994; 4 (6): 449-61
  53. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114 (11): 956-66
  54. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially Inappropriate Medication Use among Home Care Elderly Patients in Europe. *JAMA* 2005 (March 16). 293 (11): 1348-1358
  55. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor for adverse drug reactions for hospitalized medical patients? *J Amer Ger Soc* 1991; 39(11): 1093-9
  56. Vestal RE, Cusack BJ. Pharmacology of aging. In: Schneider EL, Rowe JW, eds. *Handbook of the biology of aging.* Academic Press, New York, 1990: 349-383
  57. Snead DB, Birge SJ, Kohrt WM. Age-related differences in body composition by hydrodensitometry and dual-energy X-ray absorptimetry. *J Appl Physiol* 1993; 74 (2): 770-775
  58. Veering BT, Burm AG, Souverijn JH, Serree JM, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29 (2): 201-6
  59. Heinsimer JA, Lefkowitz RJ. The impact of aging on adrenergic receptor function: clinical and biochemical aspects. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33 (3): 184-8
  60. Brierley EJ, Broughton DL, James OF, Alberti KG. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM* 1995; 88 (6): 439-45
  61. Stehen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2 (8411): 1082-3

62. Scuteri A, Palmieri L, Lo Noce C, Giampaoli S. Age-related changes in cognitive domains. A population-based study. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Oct;17(5):367-73.
63. Orlandi A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Spagnoli LG. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: Implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; Feb 15 (elect. publ. ahead of print)
64. Rowe JT, Kahn RL. Human aging: usual and successful aging. *Science* 1987; 237 (4811): 143-9
65. Avlund K. Methodological challenges in measurements of functional ability in gerontological research. A review. *Aging Clin Exp Res* 1997, 9 (3): 164-74
66. Topinková E, Neuwirth J. Třicet let postgraduálního vzdělávání v gerontologii a geriatrii v České republice. *Česká geriatrická revue* ,2004, 2, (1),s. 6-12.
67. Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Ger Soc* 1994; 42 (12): 1241-7
68. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large out-patient population. *Arch Intern Med* 2004;164 (15):1621-5.
69. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 2004;116 (6):394-401.

## **II. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE**

IIa. Teoretická část

str. 15

IIb. Experimentální část

str. 15-16

## **IIa. Teoretická část**

Cílem teoretické části disertační práce je v literárním přehledu upozornit na specifika geriatrické farmakoterapie, tj.:

1/ Shromáždit poznatky o fyziologických změnách provázejících stárnutí, jež ovlivňují farmakologické vlastnosti, účinnost a bezpečnost některých léčiv a poukázat na odlišné rysy geriatrické preskripce při volbě bezpečných alternativ léčiv ve stáří.

2/ Zdokumentovat dosud publikovaná expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, tj. léčiv potenciálně rizikových nebo nedostatečně účinných ve vyšším věku s ohledem na předpokládané fyziologické a farmakologické změny provázející stárnutí.

Upozornit na význam těchto kritérií pro současnou preskripční praxi a na příkladech kardiovaskulárních léčiv uvést hlavní farmakologické a farmakoepidemiologické důvody potenciální nevhodnosti vybraných léčiv.

## **IIb. Experimentální část**

Cílem experimentální části disertační práce je:

a/ Porovnat prevalenci užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u seniorů domácí péče ve vybraných městských oblastech 8 evropských zemí, zpracováním dat evropského projektu AdHOC (Aged in HHome Care, 2001-2003). K analýze použít všechna dosud publikovaná expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, odděleně i v celkovém seznamu. Stanovit nejčastěji předepisovaná nevhodná léčiva a interpretovat rozdíly v prevalencích a preferencích potenciálně nevhodných léčiv v jednotlivých zemích.

b/ Definovat prediktivní faktory související s touto preskripcí v evropských podmínkách a stanovit, zda pravděpodobnost užití nevhodného léčiva roste s rostoucím počtem prediktivních faktorů (pro malou velikost souborů v jednotlivých zemích nebudou prediktivní faktory analyzovány pro jednotlivé země zvlášť).

K uvedeným analýzám budou použita data vstupního vyšetření evropské multicentrické studie AdHOC (AgeD in HHome Care, 2000-2003), získaná v období od září 2001 do ledna 2002. Studie AdHOC byla zaměřena na sledování zdravotně-sociální situace seniorů v domácí péči ve vybraných městských oblastech 11 evropských zemí, metodou funkčního geriatrického hodnocení (angl. Comprehensive Geriatric Assessment). Do studie, kterou předkládá disertační práce, byly zařazeny soubory 8 evropských zemí- České Republiky (Prahy), Dánska (Kodaně), Finska (Helsinek), Islandu (Reykjaviku), Itálie (Milano-Monzy), Nizozemska (Rotterdamu), Norska (Osla) a Velké Británie (Maifordu a Ashfordu) s kompletními farmakoterapeutickými daty.

Soubor projektu AdHOC představuje populaci ambulantních seniorů s vyšším stupněm nesoběstačnosti, nemocnosti a vyšším počtem užívaných léků v porovnání s obecnou populací seniorů. U této populace lze předpokládat častější výskyt rizik farmakoterapie a lékových pochybení.

V České republice byla studie AdHOC koordinována pod vedením Geriatrické kliniky I.LF a VFN, Praha. Hlavním řešitelem za Českou republiku byla jmenována prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Data studie AdHOC jsou vyhrazena k užití pouze členům evropské výzkumné skupiny AdHOC a mezinárodní výzkumné korporace inter-RAI. Dotazníková metoda projektu je založená na mezinárodně uznávaném, standardizovaném a v mnoha evropských zemích validizovaném dotazníku MDS-HC (“Minimum Data Set in Home Care”®), v české verzi “Mezinárodní soubor údajů pro domácí péči) (viz příloha VIb). Tento dotazník je chráněným dokumentem výzkumné korporace interRAI a jeho užití je vázáno specifickými podmínkami (viz [www.interrai.org](http://www.interrai.org)). Popis metodiky projektu AdHOC je součástí originální publikace a přílohy VIa disertační práce.

Teoretická i praktická část disertační práce jsou předkládány formou publikovaných odborných článků. Teoretickou část představují 2 přehledové články zveřejněné v časopise *Remedia* v roce 2002 a 2005, experimentální část představuje originální publikace otištěná v časopise *JAMA* v březnu roku 2005 (*JAMA- Journal of the American Medical Association, Časopis americké medicínské společnosti*). Autoreferát disertační práce je zkráceným výtahem těchto informací.



### **III. TEORETICKÁ ČÁST**

- IIIa. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří (přehledový článek)  
Remedia 2002; 12(6):434- 440 str.18-24
- IIIb. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty (přehledový článek)  
Remedia 2005; 15 (4-5): 410-417 str.25-31

# Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří

Mgr. Daniela Fialová,<sup>1,2</sup> prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové, <sup>2</sup>Geriatrická klinika 1. LF a VFN, Praha, <sup>3</sup>Subkatedra geriatry a gerontologie IPVZ, Praha

## Souhrn

Fialová D, Topinková E. **Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří.** *Remedia* 2002;12:434–440.

Farmakoterapie ve stáří vyžaduje vysoce individualizovaný přístup vzhledem k řadě komplikujících faktorů, které mohou významně měnit terapeutickou hodnotu podávaných léčiv (např. polymorbiditě, polyfarmakoterapii, změnám farmakokinetiky a farmakodynamiky ve stáří, snížené soběstačnosti, compliance, obtížné ekonomické a sociální situaci).

Znalost farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří pomáhá předvídat a správně diagnostikovat řadu polékových komplikací u seniorů. Příspěvek podává ucelený přehled specifických farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří ve vztahu k vybraným nežádoucím účinkům řady běžně předepisovaných léčiv a zdůrazňuje význam těchto poznatků při jejich indikaci starým nemocným.

**Klíčová slova:** farmakoterapie ve stáří – polymorbidita – polyfarmakoterapie – farmakokinetika – farmakodynamika.

## Summary

Fialová D, Topinková E. **Specific features of geriatric pharmacotherapy with respect to pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly.** *Remedia* 2002; 12:434–440.

Pharmacotherapy in the elderly requires a highly specific approach due to a number of factors, such as polymorbidity, polypharmacotherapy, changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the old age, restricted self-sufficiency and compliance as well as a difficult economic and social situation, all of which may significantly alter the therapeutic value of administered drugs. The knowledge of pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the old age helps to predict and correctly diagnose a number of drug-related complications in the senior patients. The paper presents a comprehensive review of specific pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the old age in relation to selected adverse effects of a number of routinely prescribed drugs, and highlights the importance of awareness of such findings in indicating medication to senior patients.

**Key words:** pharmacotherapy in the elderly – polymorbidity – polypharmacotherapy – pharmacokinetics – pharmacodynamics.

## Současná fakta o preskripci léčiv u seniorů

Vysoká spotřeba léčiv a vysoká prevalence polyfarmakoterapie ve stáří jsou celosvětovým problémem. V České republice tvoří senioři 13,5 % populace, avšak spotřebovávají 35–45 % všech nákladů na léky [3]. Podle studie Senioři a léky, provedené v letech 1996–1998 Katedrou klinické a sociální farmacie FaF UK v Hradci Králové, z 1 747 respondentů ve věku nad 60 let užívalo až 86 % seniorů alespoň jeden lék [8]. Ve studii brněnských autorů Kubešové a kol. z roku 1997 z 1 510 ambulantních pacientů nad 75 let užívalo 1 a více léků 98,5 % sledovaných [9].

Také na Slovensku je spotřeba léčiv u starých nemocných vysoká – např. v roce 1998 osoby nad 60 let (15,4 % obyvatelstva) spotřebovaly 32,29 % celkových nákladů na léky, přičemž pouze 10 % seniorů nebyla předepsána žádná farmakoterapie [10].

Podle statistických průzkumů je seniorům ambulantně předepisováno průměrně 4–6 léků, hospitalizovaným starým nemocným 5–8 léků. Závěry domácích a zahraničních studií se v tomto ohledu významně neliší [6,9,11].

Průměrné počty užívaných léků podle věkových skupin u seniorů nad 75 let v primární péči ze studie Kubešové a kol. z roku 1997 zachycuje obr. 1 [9].

V posledním desetiletí jsou v řadě průmyslově vyspělých zemí zaznamenávány tendence k nárůstu průměrného počtu užívaných léků na 1 seniora. Například ve Švédsku byl k roku 1999 za období 7 let zaznamenán nárůst průměrného počtu užívaných léků z 3,4 na 4,6 léku, na Slovensku za období 10 let vzrostla preskripce na 1 seniora z průměrného počtu 3,25 léku na 4,44 [10]. Rizikovou populací, z hlediska vysoké prevalence polyfarmakoterapie, jsou především institucionalizovaní staří pacienti, polymorbidní nemocní a senioři užívací psychofarmaka [7].

## Nežádoucí příhody farmakoterapie u seniorů

Řada studií dokumentuje nárůst polékových komplikací (nežádoucích účinků léčiv a lékových interakcí) s rostoucím věkem a rostoucím počtem užívaných léků. Práce prof. Kříšky a kol., publikovaná v roce 2000, poukazuje až na 5násobné zvýšení výskytu nežádoucích účinků léčiv u seniorů nad 70 let ve

srovnání s populací osob ve věku 20–40 let (ze 4 % až na 21 %) [4]. Dokumentován je i nárůst nežádoucích účinků léčby v souvislosti s počtem užívaných léků (obr. 2), kdy ve skupině pacientů užívajících 1–2 léky byla zaznamenána 8krát nižší incidence nežádoucích účinků (2 %) než u pacientů užívajících 10 a více léků (17 %) [14].

Domácí farmakoepidemiologické mortalitní studie a studie nákladovosti v souvislosti s polyfarmakoterapií a nevhodnou léčbou zatím chybějí, v zahraničních publikacích však řada prací poukazuje na významný nárůst hospitalizací, rehospitalizací i celkových nákladů na zdravotní péči. Až 17 % hospitalizací seniorů v USA v roce 1995 bylo způsobeno nežádoucími účinky léčby a 50 % seniorů chronicky užívajících antidepresiva, antihypertenziva a hypolipidemika bylo nekompliantních pro nežádoucí účinky [12]. Podle studie Lindey z roku 1992 bylo 50 % všech hospitalizací z důvodu nežádoucích účinků farmakoterapie u pacientů nad 65 let zapříčiněno předepsáním kontraindikovaných nebo vzájemně interagujících léčiv, ačkoliv jde o předvídatelná rizika léčby [5]. Studie Bera z roku 1991

zase upozornila na vysoký procentuální podíl rehospitalizací seniorů (až 30 %) v souvislosti s předepsáním nevhodného léčiva [13].

### Specifika farmakoterapie ve stáří

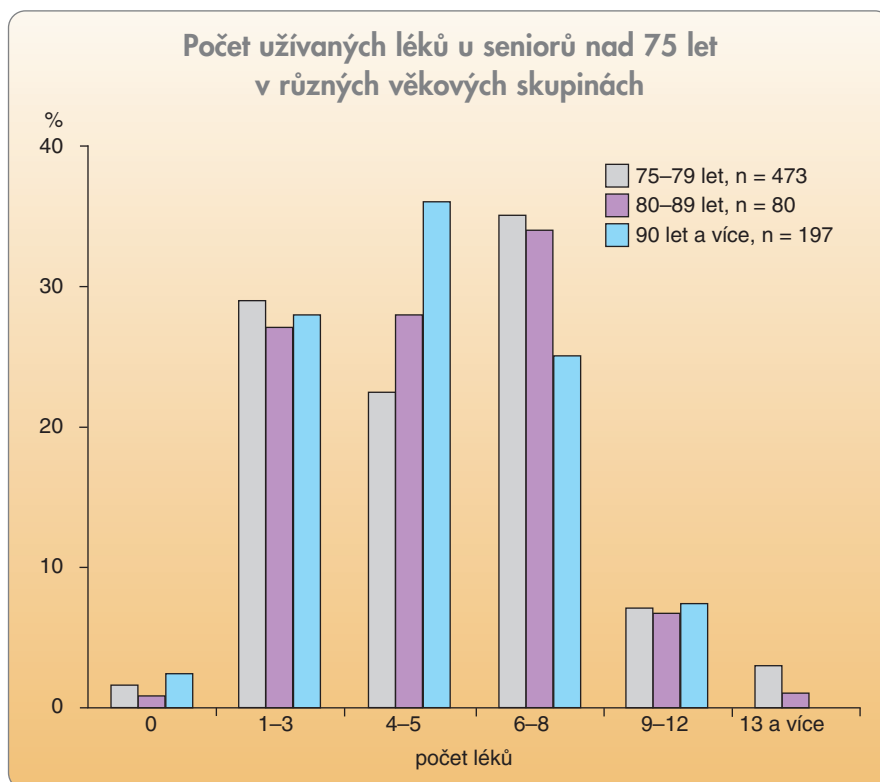
Preskripce seniorům vyžaduje specifický přístup vzhledem k vysoké prevalenci polymorbidity, polyfarmakoterapie, polékových komplikací a rizikových faktorů. Je nutné zvažovat řadu nefarmakologických vlivů, které mohou zásadně ovlivnit riziko a přínos léčby – např. omezenou soběstačnost pacienta, osamělost, zhoršení mobility, sensorické defekty, snížení kognitivních funkcí, předchozí zkušenost pacienta s terapií, prognózu nemocného, ekonomickou přijatelnost léčby a další faktory. Současně je důležité respektovat změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, které u seniorů podmiňují častější výskyt řady specifických polékových reakcí (např. častou prevalenci močové inkontinence při kombinaci diuretik a  $\beta$ -blokátorů, vysokou incidenci pádů a následných fraktur krčku stehenní kosti v souvislosti s užíváním dlouhodobě působících benzodiazepinů apod.) [15,16]. Znalost farmakologických změn provázejících stárnutí organismu tedy umožňuje předcházet některým nežádoucím příhodám farmakoterapie ve stáří.

### Změny farmakokinetiky ve stáří

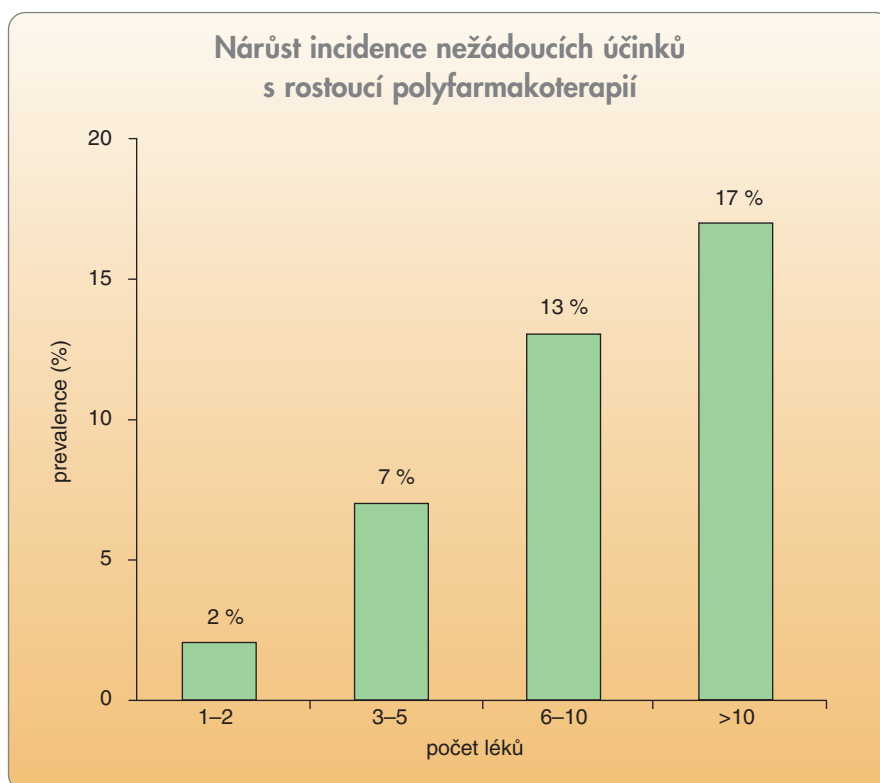
#### Změny absorpce

Absorpce perorálních léčiv ve stáří je ovlivněna řadou změn v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT). Dochází k nárůstu intragastrického pH (v důsledku celkově nižší sekrece žaludečních šťáv a snížené sekrece  $H^+$  iontů parietálními buňkami slizničního povrchu). Klesá prokrvení splanchnické oblasti (uvádí se o 20–50 % mezi 40. a 80. rokem života), dochází ke zpomalení motility GIT a k prodloužení doby vyprázdnění žaludku. V důsledku atrofie slizničního povrchu se snižuje absorpční plocha pro pasivní transport léčiv až o jednu třetinu a klinicky významně klesá i počet přenašečů pro aktivní transport.

Vzhledem k časté polymorbiditě bývá absorpce ve vyšším věku negativně ovlivněna řadou patologických stavů, např. malabsorpcí, malnutrií, chronickou pankreatitidou, chirurgickými výkony v oblasti GIT, achlorhydrií apod. Nemalý význam mají i možné interakce se současně užívanými léčivy, např. prokinetiky, léčivy s anticholinergními nežádoucími účinky a léčivy s velkým absorpčním povrchem (pryskyřice, vláknina, antacida, carbo medicinalis aj.) [1–3].



Obr. 1 převzato z [9] – Kubešová a kol., 2000



Obr. 2 podle [14] – Topinková, Neuwirth, 1995

#### Klinické důsledky změn absorpce

Nejsou zaznamenávány změny v celkové absorpci léčiv vstřebávajících se pasivní difuzí (plocha pod křivkou koncentrace těchto léčiv zůstává nezměněna). Absorpční fáze je ale u řady léčiv

zpomalená či zrychlená. Rychlejší absorpce byla zaznamenána např. při podávání amitriptylinu, derivátů sulfonylurey, antihistaminik, hydrochlorothiazidu, imipraminu, metoprololu, nitrofurantoinu, theophyllinu a jeho derivátů.

Naopak zpomalení absorpční fáze s opožděným nástupem účinku bylo pozorováno při podávání penicilinů, cefalexinu, cimetidinu, digoxinu, doxycylinu, erythromycinu, levodopy, kyseliny acetylsalicylové, sulfonamidů, furosemidu a phenylbutazonu [2,3,17].

Aktivní transport látek (kalcia, vitamínu D, glukózy a dalších monosacharidů) významně klesá [3].

U některých přípravků s řízeným uvolňováním může docházet ke změnám kinetiky (např. u nifedipinu SR bylo popsáno významné prodloužení účinku u pacientů, kteří tuto lékovou formu užívali po jídle) [16].

### Změny distribuce

Změny distribuce léčiv ve stáří souvisí jednak se změnou procentuálního zastoupení celkové tělesné vody, tukové a svalové tkáně, jednak se změnami plazmatické koncentrace vazných proteinů a změnami na úrovni kardiovaskulárního systému.

S rostoucím věkem se zvyšuje podíl tukové tkáně (procento celkového tělesného tuku narůstá u mužů mezi 18. a 35. rokem života z 18 % na 36 % a u žen z 33 % na 48 %). Klesá celková tělesná voda intra- a extracelulární (uvádí se pokles o 15 % mezi 20. a 80. rokem života) a snižuje se procentuální zastoupení svalové tkáně [14].

Je pozorován pokles srdečního výdeje, po 30. roce života průměrně o 1 %/rok, u řady nemocných jsou tyto změny provázeny zvýšením periferní cévní rezistence a poklesem renálního a hepatálního prokrvení [14].

Signifikanční pokles sérového albuminu není důsledkem fyziologického stárnutí organismu, ale důsledkem patologických stavů souvisejících s malnutricí u chronicky nemocných a institucionalizovaných starých pacientů. Závěry publikovaných studií se ve výsledcích velmi liší a uvádějí pokles plazmatických hladin albuminu od 4,2 % až do 20 % mezi 20. a 80. rokem života [1,2,14].

Hladiny  $\alpha_1$ -globulinů bývají ve stáří mírně zvýšené především vlivem častého výskytu chronických zánětlivých onemocnění, např. revmatoidní artritidy [3,19].

### Klinické důsledky změn distribuce

Ve stáří se snižuje distribuční objem hydrofilních léčiv, přednostně distribuovaných ve vodě nebo svalové tkáni. Pokles zdánlivého distribučního objemu byl u seniorů pozorován např. při podávání lithia, digoxinu, cimetidinu, gentalicinu, chinidinu, tolbutamidu a methotrexatu. U těchto léčiv je vhodné začínat terapii nižší dávkou a vyvarovat se stavů dehydratace a hypovolémie, které jsou rizikové z důvodu nežádoucích a toxických účinků.

U lipofilních léčiv se distribuční objem ve stáří zvyšuje a roste nebezpečí kumulace a významného prodloužení biologického poločasu eliminace. Například biologický poločas diazepamů a chlórdiazepoxidu u seniorů významně narůstá až na 200 hodin v souvislosti s poklesem renální clearance a zvětšením distribučního objemu těchto léčiv. V současné době jsou upřednostňovány v terapii u seniorů benzodiazepiny s krátkým až středně dlouhým biologickým poločasem (např. lorazepam, bromazepam a oxazepam), u nichž je nižší riziko kumulace, psychomotorického útlumu a pádů než u benzodiazepinů s dlouhým biologickým poločasem eliminace (např. u diazepamů, flurazepamů a chlórdiazepoxidu) [15,20,21].

Patologické stavy s hypoalbuminemií jsou provázeny zvýšením volné frakce kyselých léčiv přednostně vázaných na albumin (např. antikoagulantů, theophyllinu, warfarinu, digoxinu, nesteroidních antirevmatik atd.).

Mírné zvýšení plazmatických koncentrací  $\alpha_1$ -globulinů zpravidla provází vyšší vaznost bazických léčiv (lidocainu, propranololu, chinidinu, tricyklických antidepresiv aj.), tyto změny však nejsou klinicky významné [1–3].

### Změny jaterní biotransformace a klinické důsledky

Změny na úrovni biotransformace ve stáří souvisí zejména s atrofií jaterní tkáně, snížením průtoku krve venou portae a poklesem aktivity některých biotransformačních enzymů.

Uvádí se, že průtok krve venou portae klesá mezi 25.–65. rokem života o 20–45 %, a v souvislosti s tím dochází ke klinicky významnému snížení hepatální clearance zejména u léčiv s vysokým first-pass efektem (např. u  $\beta$ -blokátorů, blokátorů kalciových kanálů, triazolamu, midazolamu, morfinu, omeprazolu, zolpidemu, lovastatinu, simvastatinu a dalších). Biologická dostupnost léčiv s vysokým first-pass efektem může být tedy u seniorů vyšší o 30–50 %, z tohoto důvodu se doporučuje zahajovat terapii třetinovou až poloviční dávkou ve srovnání s dávkou podávanou pacientům středního věku, a respektovat tak geriatrické pravidlo „start low, go slow“, tedy „začínej nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“ [7].

Ve stáří je negativně ovlivněná zejména 1. fáze biotransformace léčiv. U enzymů 1. biotransformační fáze byla nalezena snížená enzymatická aktivita demethylačních enzymů, které se významně podílejí např. na metabolické přeměně diazepamů a amitriptylinu. Z izoenzymů cytochromu P-450 (CYP450) je popsán mírný pokles aktivity izoformy CYP3A4 u starých žen. Podle současných znalostí může ke snížené aktivitě izoenzy-

mu CYP3A4 přispívat také řada dalších faktorů provázejících stárnutí populace – např. inhibiční působení cytokinů uvolňovaných při chronickém zánětu (zejména IL-6, IL-1, INF- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ ), podvýživa, chronický stres a vliv CYP3A4 inhibitorů [21,22].

Enzymy 2. fáze biotransformace nebývají procesem stárnutí významně ovlivněny. Z tohoto důvodu např. oxazepam a lorazepam představují pro většinu seniorů vhodnější alternativy léčby než alprazolam, triazolam a diazepam, jejichž plazmatické hladiny závisí na biotransformační aktivitě izoenzymu CYP3A4. Z enzymů 2. fáze metabolismu je dokumentována pouze nižší aktivita glukuronyltransferázy u velmi starých seniorů (nad 85 let věku). U pacientů může být proto zaznamenána snížená hepatální clearance oxazepamů, který je přednostně metabolizován tímto enzymem [2,7,14]. Přehled dalších léčiv, jejichž metabolická přeměna může být významně snížena v souvislosti s procesy stárnutí, uvádí tab. 1.

### Změny renální eliminace a klinické důsledky

Klinicky významnou změnou ve stáří je především pokles renální eliminace léčiv a jejich metabolitů, který souvisí se změnami morfologie i funkce ledvin.

S rostoucím věkem klesá počet funkčních glomerulů. Od 30. roku života dochází k lineárnímu poklesu glomerulární filtrace, která v 80 letech dosahuje 35–50 % hodnoty obvyklé u mladých zdravých osob. Klesá také aktivní tubulární sekrece a reabsorpce, snižuje se renální produkce aldosteronu a snižuje se schopnost renálních buněk zajišťovat zpětnou retenci sodíku [14,23].

Klinicky významným důsledkem těchto změn je signifikantní pokles renální clearance řady léčiv a jejich metabolitů přednostně vylučovaných ledvinami. U těchto léčiv je nutná větší opatrnost při jejich podávání seniorům a s ohledem na výsledky renálních funkcí případné snížení dávek léčiva.

K léčivům, jejichž clearance bývá u seniorů významně snížena, patří např. digoxin, cimetidin, aminoglykosidová antibiotika, lithium a 9-hydroxymetabolit risperidonu. Tento metabolit působí jako antagonist dopaminu a při porušení funkce ledvin může jeho kumulace vést k extrapyramidovým reakcím, ačkoliv je risperidon jinak bezpečným a účinným atypickým neuroleptikem [3]. Tab. 2 v souhrnném přehledu uvádí léčiva nebo aktivní metabolity léčiv se signifikantní renální složkou eliminace, jejichž clearance ve stáří může být snížena.

### Změny farmakodynamiky ve stáří

O farmakodynamických změnách provázejících stárnutí organismu existuje

**Tab. 1 LÉČIVA A AKTIVNÍ METABOLITY LÉČIV, JEJICHŽ BIOTRANSFORMACE VE STÁŘÍ MŮŽE BÝT SNÍŽENÁ****(v závorce je uveden klíčový enzym v metabolismu léčiva, jehož biotransformační kapacita je negativně ovlivněná procesy stárnutí)**

alprazolam (CYP3A4 )	midazolam (CYP3A4)
amlodipin (CYP3A4)	nifedipin (CYP3A4)
betaxolol (?)	nordiazepam (CYP3A4/2C19)
ciclosporin (CYP3A4)	omeprazol (CYP2C19/3A4)
diazepam (CYP2C19, CYP3A4)	paroxetin (CYP2D6, CYP3A4)
diclofenac (CYP2C9)	pentoxyphyllin (ketonreduktáza)
diphenhydramin (?)	phenytoin (CYP2C9)
felodipin (CYP3A4)	chinidin (CYP3A4)
fentanyl (CYP3A4)	R-warfarin (CYP1A2/3A4)
granisetron (CYP3A4)	S-propranolol (CYP1A2/2D6)
haloperidol (ketonreduktáza)	theophyllin (CYP1A2)
chlordiazepoxid (?)	trazodon (CYP2D6/3A4)
imipramin (CYP1A2/2D6/3A4)	triazolam (CYP3A4)
indometacin (CYP2C9)	valproová kyselina (glukuronyltransferáza)
isradipin (CYP3A4)	verapamil (CYP3A4)
ketoprofen (glukuronyltransferáza)	zolpidem (CYP3A4/1A2)
clarithromycin (CYP3A4)	
labetalol (glukuronyltransferáza)	
lidocain (CYP3A4)	

*podle [2,21] – Delafuente a kol., 2001  
a Levy a kol., 2000*

méně dokladů než o změnách farmakokinetických z důvodu řady etických a technických problémů spojených s jejich měřením.

S rostoucím věkem dochází ke zhoršení řady homeostatických mechanismů regulujících např. termoregulaci, oběhovou reakci na ortostázu, integritu kognitivních funkcí, funkci hladkých svalů a kontrolu posturálních reflexů.

K farmakodynamickým změnám ve stáří patří také změny citlivosti a počtu receptorů pro specifický účinek léčiv a pravděpodobně i změny přenosu signálu na postreceptorové úrovni. Dosud je však publikováno málo experimentálních důkazů o těchto změnách.

#### Souvislost farmakodynamických změn s ortostatickou hypotenzí ve stáří

Řada studií u geriatrických pacientů upozorňuje na vysokou incidenci ortostatické hypotenze a pádů. Sklon k ortostatické hypotenzii ve vyšším věku je podmíněn některými farmakodynamickými změnami ve stáří.

Snižuje se citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty a klesá schopnost reagovat reflexní tachykardií na vazodilataci periferie. Klinicky významná je také nižší citlivost  $\beta$ -receptorů myokardu na účinek katecholaminů, zejména v důsledku poklesu počtu vysoce afinitních míst pro

vazbu katecholaminů na těchto receptorech. Nedochozí však ke snížení celkového počtu  $\beta$ -receptorů ani ke snížení jejich schopnosti up- a down regulace[1].

Projevy ortostatické hypotenze potěňuje řada léčiv, zejména léčiva s vazodilatačními účinky (nitráty, alkohol, prazosin), s centrálně-sympatolytickými účinky – centrální antihypertenziva (reserpin, methyldopa, guanethidin), klasická neuroleptika (především fenothiaziny), tricyklická antidepresiva, dále diuretika (navozují hypovolémii) a  $\beta$ -blokátoři (blokují odpověď sympatiku na vazodilataci periferie) [2,6,24] (tab. 3).

Sklon k ortostatické hypotenzii u seniorů může být podmíněn také řadou fyziologických i patologických změn v oblasti CNS vedoucích ke zhoršené schopnosti autoregulace průtoku krve mozkovou tkání, snížené perfuzi CNS a k hypoxémii.

#### Souvislost farmakodynamických změn s častým výskytem pádů u seniorů

Změny homeostatických rezerv kardiovaskulárního a centrálního nervového systému i častější výskyt ortostatické hypotenze přispívají spolu s dalšími farmakodynamickými změnami k vysoké prevalenci pádů u seniorů.

V epidemiologických studiích je zaznamenáván roční výskyt pádů až 30 % u ambulantních pacientů nad 65 let. Vyšší výskyt (až na 40 %) je popisován u starých pacientů užívajících sedativní psychofarmaka (např. dlouhodobě působící benzodiazepiny) při současném výskytu chronického srdečního selhávání nebo současně indikací diuretické léčby [25,28].

U seniorů byla popsána vyšší citlivost k sedativním účinkům léčiv, která se často projevuje psychomotorickým útlumem se zvýšeným rizikem pádů již při

**Tab. 2 LÉČIVA (popř. jejich aktivní metabolity\*) SE SIGNIFIKANTNÍ RENÁLNÍ SLOŽKOU ELIMINACE, JEJICHŽ CLEARANCE MŮŽE BÝT VE STÁŘÍ SNÍŽENÁ**

acebutolol	enalapril*	norfloxacin
acetazolamid	ethambutol	ofloxacin
aciclovir	famciclovir*	pamidronát
allopurinol*	famotidin	pindolol
amantadin	fosinopril	procainamid*
amilorid	fluconazol	pyridostigmin
aminoglykosidy	flucytosin	quinapril*
atenolol	fluorid sodný	ramipril*
baclofen	gabapentin	ranitidin
bisoprolol	ganciclovir	risperidon*
captopril	jodid draselný	sotalol
chlorpropamid*	lisinopril	tetracyclin
cimetidin	lithium	triamteren*
ciprofloxacin	lomefloxacin	vancomycin
clonidin	metformin	
digoxin	methotrexat	
disopyramid*	nadolol	

*podle [2,21] – Delafuente a kol., 2001*

**Tab. 3 KLINICKÉ PROBLÉMY U SENIORŮ V SOUVISLOSTI SE ZÁKLADNÍMI ZMĚNAMI PROVÁZEJÍCÍMI STÁRNUTÍ A NEGATIVNÍ VLIV LÉKŮ**

klinický problém u seniorů	změny provázející stárnutí	léky s negativním vlivem
ortostatická hypotenze	snížená citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty, snížená citlivost $\beta$ -receptorů myokardu, omezená schopnost reflexní tachykardie jako reakce na vazodilataci periferie, pokles prokrvení CNS	centrální antihypertenziva, diuretika, $\beta$ -blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová neuroleptika, barbituráty, benzodiazepiny, analgetika-anodyna
posturální nestabilita, riziko pádů a zlomenin	sklon k ortostatické hypotenzii, snížená propriocepce a posturální stabilita, snížený tonus kosterního svalstva	centrální antihypertenziva, diuretika, $\beta$ -blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová neuroleptika, barbituráty, benzodiazepiny, analgetika-anodyna, myorelaxancia
Parkinsonova choroba a tardivní dyskineze u seniorů	pokles dopaminových $D_2$ receptorů ve striatu, stářím podmíněná vyšší frekvence korektivních dynamických pohybů	metoclopramid, klasická neuroleptika, haloperidol, 9-hydroxymetabolit risperidonu
pokles kognitivních funkcí, častější výskyt poruch chování, delirií	strukturální a neurochemické změny v oblasti CNS, snížení aktivity acetylcholintransferázy, snížená citlivost receptorů pro acetylcholin, zvýšená citlivost k centrálním anticholinergním účinkům, vyšší propustnost hematoencefalické bariéry	centrální sympatolytika, tricyklická antidepresiva, neuroleptika, barbituráty, benzodiazepiny, analgetika-anodyna, antiparkinsonika (levodopa, bromocriptin), spasmolytika, antihistaminika, $H_2$ -blokátory, metoclopramid, theophyllin, některá antibiotika, digoxin, indometacin
zácpa až ileózní stavy	snížený tonus hladkého svalstva, pokles gastrointestinální motility, vyšší citlivost k anticholinergním nežádoucím účinkům	analgetika-anodyna, tricyklická antidepresiva, antihistaminika, spasmolytika
močová inkontinence	snížený tonus hladkého svalstva, vyšší citlivost k anticholinergním nežádoucím účinkům	diuretika, zejména kličková
hypotermie	zhoršení termoregulačních mechanismů	sedativa a hypnotika, neuroleptika, vazodilatační a myorelaxancia
hyponatrémie, sklon k dehydrataci	snížená schopnost renálních buněk zpětně resorbovat sodík	chlorpropamid
erektilní dysfunkce, gynekomastie	pokles produkce pohlavních hormonů	$\alpha_1$ -sympatolytika, sedativní léčiva, genitourinární spasmolytika, spironolacton a digoxin

upraveno podle [1,2,3,6,7]

podání obvyklých terapeutických dávek, např. při terapii morfinem, pentazocinem a benzodiazepiny [1,3,7,28]. Nejsou však zatím prokázány věkem podmíněné změny receptorových míst vysvětlující tuto vyšší citlivost seniorů k sedativním účinkům léčiv. Také myorelaxancia mohou významně přispívat k vyšší incidenci pádů u seniorů [1,3,11].

#### Souvislost farmakodynamických změn s poklesem kognitivních funkcí a s behaviorálními změnami ve stáří

Uvádí se, že až 30 % všech polékových reakcí u osob nad 65 let věku se projevuje centrálními nežádoucími účinky [14]. Proces stárnutí provází řada strukturálních a neurochemických změn v oblasti CNS, které přispívají k častému výskytu centrálních nežádoucích účinků u seniorů.

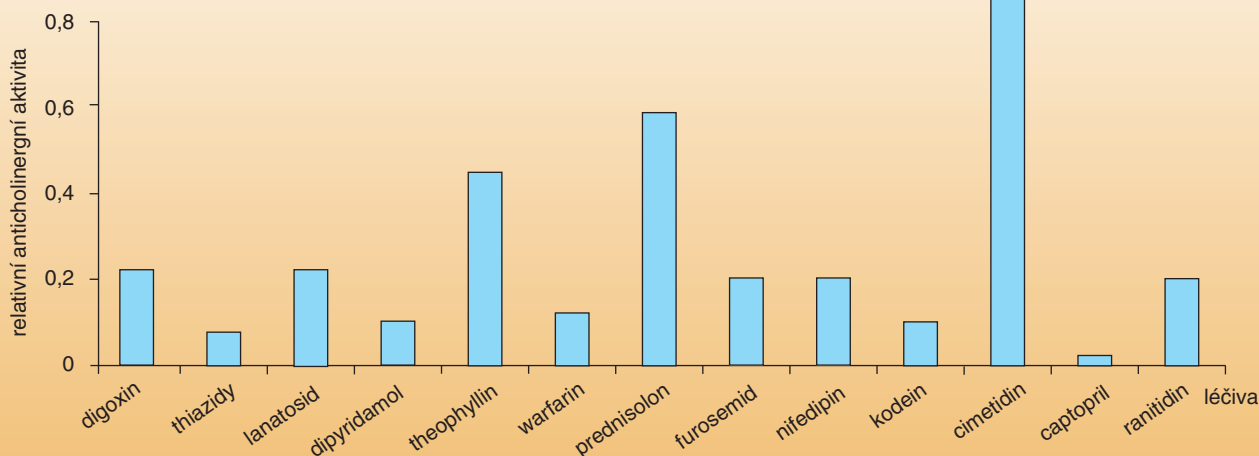
S rostoucím věkem klesá počet cholinergních neuronů (především v oblastech neokortexu a hipokampu) a klesá aktivita acetylcholintransferázy v některých oblastech mozkové kůry a limbického systému. Snižuje se citlivost centrálních parasympatických receptorů

**Tab. 4 LÉČIVA, KTERÁ MOHOU NAVOZOVAT ZMATENOST, DELIRIA A POKLES KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ**

léková skupina	léčiva schopná navodit zmatenost, demence a deliria u seniorů
psychofarmaka	tricyklická antidepresiva, lithium, neuroleptika, benzodiazepiny, barbituráty, chloralhydrát
antiparkinsonika	levodopa, carbidopa, amantadin
antiepileptika	phenytoin, carbamazepin, kyselina valproová
$\beta$ -blokátory	metoprolol, timolol, atenolol
analgetika	opioidy, tramadol, indometacin
antihypertenziva	clonidin, reserpin, methylodopa, dihydralazin
další kardio-vaskulární léčiva	digoxin, atropin, nifedipin, furosemid
spasmolytika	scopolamin, papaverin a deriváty papaverinu, oxybutynin, propiverin, trospium
antihistaminika	dimetinden
$H_2$ -blokátory	cimetidin, ranitidin
antibiotika	cefalosporiny (cefuroxim, cefalexin), gentamicin, fluorochinolony, metronidazol
další léčiva	theophyllin, metoclopramid, perorální antidiabetika, kortikosteroidy

upraveno podle [1,7] – Shetty a kol., 1999 a Topinková 2000

### Anticholinergní aktivita vybraných léčiv často předepisovaných seniorům ve srovnání s anticholinergní aktivitou atropinu (100 %)



Obr. 3 podle [29,30] – Tune, 1992 a Miller, 1988

Tab. 5 ZMĚNY RECEPTORŮ A CÍLOVÝCH MÍST PRO SPECIFICKÝ ÚČINEK LÉČIV VE STÁŘÍ

léčivo	změny ve stáří	důsledek
warfarin, heparin	zvýšená citlivost receptorů	vyšší riziko krvácivých komplikací, ve stáří je snižena i schopnost syntézy koagulačních faktorů
digoxin	zvýšená citlivost k nežádoucím účinkům digoxinu	toxické projevy u seniorů zaznamenány již při terapeutických koncentracích
benzodiazepiny, morfin, pentazocin	vyšší citlivost seniorů k sedativním účinkům těchto léčiv	sklon k sedaci a psychomotorickému útlumu
tolbutamid, glibenclamid	neznámé	snížená účinnost ve stáří
β-blokátory	snížená odpověď β-receptorů	snížená účinnost ve stáří
fenoterol	snížená odpověď na účinek fenoterolu u zdravých seniorů (nikoliv u pacientů s CHOPN nebo astmatem)	bez klinických důsledků
furosemid a dopamin	snížená odpověď renálních buněk na účinek těchto léčiv	snížená účinnost ve stáří

upraveno podle [1,2,3] – Shetty a kol., 1999; Delafuente a kol., 2001; Topinková a Ficková, 2002

k účinku acetylcholinu a dochází k narušení rovnováhy inhibičních a excitačních neuronů [1].

Pokles cholinergní transmise ve stáří má vliv zejména na integritu kognitivních funkcí. Cholinergní deficit (provázený často změnami i dalších neurotransmiterových systémů) je spojován s poklesem kognitivních funkcí, rozvojem demence a s náhlými stavy zmatenosti a delirií, se kterými se setkáváme u starých nemocných.

Zejména léčiva s anticholinergními nežádoucími účinky, např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, klasická neuroleptika a další, mohou navodit tyto ve stáří časté nežádoucí reakce. Také u řady dalších běžně předepisovaných léčiv byla zaznamenána schopnost

indukovat u seniorů stavy zmatenosti, demence a delirií, např. u digoxinu, dopaminergních látek, H<sub>2</sub>-blokátorů (cimetidinu a ranitidinu), cefalexinu, cefuroximu, gentamicinu, fluorochinolonů, metronidazolu a dalších léčiv (tab. 4) [1,2,7]. Při porovnávání anticholinergní aktivity těchto léčiv s aktivitou atropinu (100 %) byla i u těchto léčiv zaznamenána různě silná anticholinergní aktivita (obr. 3).

Studie Larsona a kol. prokázala až u 11 % starých pacientů zhoršení kognitivních funkcí ve vztahu k nežádoucím účinkům podávaných léčiv. Přitom riziko významně narůstalo s počtem užívaných léčiv a bylo až 9krát vyšší u pacientů, kteří užívali 4 a více léků [27].

V klinické praxi je řada z těchto typicky geriatrických polékových stavů chybně diagnostikována a není rozpoznána jako nežádoucí účinky léčby, což vede k předepsání dalšího léčiva a polypragmazií.

#### Některé další farmakodynamické změny

K dalším farmakodynamickým změnám na úrovni centrálního nervového systému patří pokles dopaminergních D<sub>2</sub> receptorů a vyšší citlivost seniorů k parkinsonským nežádoucím účinkům klasických neuroleptik a dalších antagonistů D<sub>2</sub> receptorů (např. metoclopramidu a 9-hydroxyrisperidonu) [1,3].

S rostoucím věkem dochází též ke zhoršení termoregulačních mechanismů s rizikem hypotermie, často i v souvislosti s užíváním léčiv se sedativními,

vazodilatačními a myorelaxačními účinky (např. fenothiazinů, benzodiazepinů, tricyklických antidepresiv, opioidů, alkoholu a myorelaxancií) [3,7].

Snížená motilita GIT a pokles tonu hladkého svalstva přispívají k vyšší prevalenci anticholinergních nežádoucích účinků na úrovni gastrointestinálního a genitourinárního traktu (zejména zácpy až ileózních stavů, retence moči a inkontinence) (tab. 3).

Na receptorové úrovni byla u seniorů pozorována vyšší citlivost receptorů pro digoxin, warfarin, nitrazepam a vyšší citlivost k účinkům heparinu (tab. 5) [1,2].

### Závěr

Uvedené změny farmakokinetiky a farmakodynamiky predisponují seniory k vyšší citlivosti k nežádoucím účinkům řady běžně předepisovaných léčiv. V přístupu ke starým nemocným je nutné si uvědomovat, že skupina seniorů je značně heterogenní, „chronologický“ věk nekoreluje s věkem „funkčním“ a věkem podmíněné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky mají individuální charakter.

Podle publikovaných zahraničních studií je až 30 % všech polékových nežádoucích příhod předvídatelných [18] a až 70 % všech nežádoucích účinků u starých pacientů je závislých na dávce [12]. Podle těchto závěrů je tedy možné třetině nežádoucích reakcí předcházet správnou indikací léčiva v terénu polymorbidity a polyfarmakoterapie a dvě třetiny již zaznamenaných nežádoucích účinků eliminovat redukcí podávané dávky.

Respektováním základních farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří a volbou terapeuticky bezpečných alternativ je možné vyhnout se řadě polékových komplikací u seniorů, a přispět tak k vyšší kvalitě jejich života.

### Literatura

- [1] Shetty HGM, Woohouse K. *Geriatrics*. In: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Edwards WC (Ed). 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
- [2] Delafuente JC, Steward RB. *Therapeutics in the elderly*. 3rd edition. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 2001.
- [3] Topinková E, Ficková D. Účinná a bezpečná farmakoterapie ve stáří. *Postgraduální medicína* 2002;5:477–82.
- [4] Kriška M, Lašánová M, Krajčík Š, Murín J. Utilizácia liekov u staršej generácie – prevencia rizík liekov. *Geriatría* 2001;1:7–12.
- [5] Lindey CM, Tulley MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Ageing* 1992;212:94–300.
- [6] Hanlon JT, Schumacher KE, Bould Ch, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Amer Geriatr Soc* 2002;50:26–34.
- [7] Topinková E. Psychiatrická nemocnost ve stáří a léčba psychofarmaky. *Forum Medicinæ* 2000;2:10–17.
- [8] Práznovcová L. Senioři a léky v České republice. *Lékařské listy – příloha ZdN* 2002; 43:29–31.
- [9] Kubešová H, Holík J, Šipr K, Bogrová I. Farmakoterapie starších klientů praktického lékaře – teorie a skutečnost. *Geriatría* 2000;6:27–32.
- [10] Hegyi L, Krajčík Š. Priority farmakoterapie vo vyššom veku. *Geriatría* 2002;3:101–14.
- [11] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157:1531–6.
- [12] Cohen JS. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics* 2000;55(2):54–63.
- [13] Bero LA, Lipt HL, Bird JA. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care* 1991;29:989–1003.
- [14] Topinková E, Neuwirth J. *Geriatría pro praktického lékaře*. Praha: Grada Avicenum, 1995.
- [15] Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2825–31.
- [16] Stone SM, Rai N, Nei J. Problems and pitfalls in cardiac drug therapy. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2001;2(3):126–42.
- [17] Mayersohn MB. Special pharmacokinetic consideration in the elderly. In: Evans WE, et al. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic drug Monitoring*. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992.
- [18] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. For the Adverse Drug Events Prevention Study Group. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277(4):307–11.
- [19] Greenblatt DJ. Reduced serum albumin concentration in the older patients: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Ger Soc* 1979;27:20.
- [20] Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Therap* 1999;24:347–55.
- [21] Levy RH, Thummel KE, et al. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- [22] Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996;77:32–49.
- [23] Lindeman RD, et al. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Ger Soc* 1985;33:278.
- [24] Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in older patients. *N Engl J Med* 1989;321:952.
- [25] Blumenthal MD, et al. Dizziness and falling in elderly outpatients. *Am J Psychiatry* 1980;137:203.
- [26] Bartus RT, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408.
- [27] Larson EB, et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in older persons. *Ann Intern Med* 1987;107:169.
- [28] Sgadari A, Lapane K, Mor V, et al. Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):234–9.
- [29] Tune L, et al. Anticholinergics effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393–4.
- [30] Miller PS, et al. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:342–5.

Článek vznikl za podpory grantu GAUK 220/50/202 a grantu Evropské komise QLRT ADHOC 2 QLRT–2000–00002.



# Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty

Mgr. Daniela Fialová<sup>1, 2</sup>; prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Geriatrická klinika 1.LF UK a VFN, Praha; <sup>2</sup> Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové; <sup>3</sup> Subkatedra geriatry Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Předepisování léčiv v klinické praxi se obvykle řídí standardními terapeutickými postupy s doporučenými indikacemi, kontraindikacemi a dávkováním. Bohužel znalosti klinické farmakologie jsou zřídka využívány v terapeutické rozvaze nad účinností a bezpečností léčiv. V praxi se často setkáváme s nevhodnou preskripcí u seniorů. Kromě nedostatečné erudice lékaře přitom sehrávají významnou úlohu i neracionální rozhodnutí založená na vlastním přesvědčení o účinnosti léčiva, tlacích farmaceutických firem, požadavcích nemocného na předepsání určitého léku apod. Klinický význam tohoto problému dokumentuje několik studií. Například Lipton a kol. prokázali chyby v preskripci u 59 % nemocných při rozboru lékové anamnézy u 236 starých pacientů. Schmader a kol. zjistili preskripci léků bez oprávněné indikace u 55 % z 208 seniorů, užití neúčinného léku v 32,7 % případů a 16,8 % lékových duplikací.

Individuálně posouzená léčba „šitá na míru“ konkrétnímu nemocnému je přitom důležitá právě u starých pacientů. Lékař předepisující seniorům musí zvažovat řadu fyziologických, farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří [2], respektovat interakční potenciál podávaných léčiv (lékové interakce, interakce lék–nemoc), brát v úvahu compliance nemocného a jeho sociální situaci. Dalším úskalím pro lékaře jsou i nespecifické „geriatrické syndromy“, například nestabilita, pády, zmatenost, deprese, kognitivní dysfunkce nebo ztráta soběstačnosti, které mohou být zhoršeny nebo vyvolány užíváním medikací. Chybná diagnostika takových polékových reakcí vede k předepsání dalších léčiv (jev označovaný jako „preskripční kaskáda“ [3]) a k polypragmzii. Proto je geriatricky zaměřená medicína orientována nejen na správnou léčbu nemocného s minimalizací polékových reakcí, ale především na zvýšení funkčních schopností, soběstačnosti pacienta a zlepšení celkové kvality života. Bezpečná a účinná preskripce je jedním z pěti nejvýznamnějších problémů kvality péče ve stáří [1, 4].

## Nejčastější problémy v geriatrické preskripci

Chybám v preskripci u starších nemocných byla v České republice na rozdíl od zahraničí věnována menší pozornost,

o čemž svědčí i nedostatečná terminologie nejčastějších preskripčních chyb. Dle zahraniční literatury jsou chyby v geriatrické preskripci klasifikovány do 3 oblastí:

1. Overprescribing, tj. nadužívání, resp. nadměrné užívání léků. Do tohoto okruhu zahrnujeme neoprávněnou indikaci léčiva, polypragmzii a podávání vysokých dávek léčiva. (Pozor, u řady léků se může jednat o tzv. dávku „standardní“, podávanou spíše ve středním věku).
2. Underprescribing, tj. podužívání léků. Zahrnuje situace, kdy přes prokázaný přínos není indikované léčivo seniorům podáváno a/nebo je poddávkováno.
3. Inappropriate prescribing, tj. nevhodné předepisování léků. Tento problémový okruh se soustřeďuje na užívání léčiv potenciálně rizikových ve stáří (z anglického inappropriate drugs, inappropriate medications). Zahrnuje dále širší problematiku lékových interakcí a interakcí lék–nemoc [1].

## Koncept nevhodné preskripce a nevhodných léčiv u seniorů

Standardní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byla vytvořena počátkem 90. let minulého století a reagovala na vysoký výskyt rizikové preskripce v ošetrovatelských ústavech v USA. Tato kritéria uvádějí léčiva, u nichž riziko podávání ve stáří významně převyšuje prospěšnost léčby nebo která jsou neúčinná. Jedná se o kritéria věkově specifická, tj. určená pro starší nemocné ve věku 65 let a více. Většinu těchto léčiv jsou lékaři zvyklí předepisovat pacientům středního věku bez významných komplikací. V geriatrické praxi však mohou tato potenciálně nevhodná léčiva vést k častějším a/nebo závažným polékovým reakcím, negativně ovlivňovat funkční stav, kvalitu života a prognózu nemocného. Jejich potenciální riziko spočívá ve změnách farmakokinetiky a farmakodynamiky ve stáří a vyšším interakčním potenciálu při indikaci seniorům s častou polymorbidity a polyfarmakoterapií. Pausální podávání těchto léčiv je neracionální, neboť na farmaceutickém trhu jsou široce dostupná bezpečnější léčiva pro většinu starých nemocných [5, 7, 8].

Všechna dosud publikovaná kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (Beersova kritéria z roku 1991 [6], 1997 [7] a 2003 [5] a McLeodova kritéria z roku 1997 [8])

shrnují 3 základní oblasti nevhodné preskripce:

- a) léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, kterých je třeba se vyvarovat u seniorů pro neúčinnost nebo vysoké riziko polékových komplikací (**tab. 1**);
- b) léčiva, kterých je třeba se vyvarovat u specifických onemocnění vzhledem k častým interakcím mezi lékem a nemocí;
- c) seznam závažných lékových interakcí.

## Kritéria léčiv nevhodných ve stáří

První kritéria léčiv nevhodných ve stáří pocházejí z USA a byla formulována v roce 1991 [6] explicitně na základě konsenzu pracovní skupiny odborníků z oblasti akutní, ambulantní a dlouhodobé geriatrické péče se specializací v psychofarmakologii, farmakoepidemiologii, aplikované geriatrické farmakologii a geriatrické medicíně. Tato tzv. **Beersova kritéria 1991** byla původně určena pro hodnocení preskripce seniorům v ošetrovatelských ústavech. Jejich cílem bylo edukovat předepisující lékaře a snížit vysoké a diskriminující podávání rizikových léčiv v ošetrovatelských zařízeních. V roce 1997 byla tato kritéria upravena pro všechny geriatrické pacienty nezávisle na typu poskytované péče, tzv. **Beersova kritéria 1997** [7]. Zahrnovala 18 léků/lékových skupin potenciálně nevhodných ve stáří, 14 interakcí lék–nemoc a 4 lékové interakce.

Léčiva uvedená v Beersově seznamu z roku 1997 byla skupinou odborníků kolem Zhana v roce 2001 dále klasifikována podle rizikovitosti do tří skupin [9]:

1. léčiva, kterých je třeba se **vždy vyvarovat při podávání seniorům**;
2. léčiva **vhodná pouze ve výjimečných situacích**;
3. léčiva, která **mají své indikace ve stáří, ale jsou obvykle chybně předepisována**.

V roce 1997 byla publikována kanadská expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, **McLeodova kritéria** [8]. Za léčiva nevhodná ve stáří byla v těchto kritériích definována:

1. léčiva, jejichž preskripce ve stáří představuje klinicky významné riziko závažných nežádoucích reakcí;
2. léčiva, k nimž jsou pro většinu pacientů dostupné stejně nebo více účinné a méně rizikové lékové alternativy;

3. léčiva, pro která platí, že změna jejich preskripce vede k významnému poklesu nemocnosti v populaci seniorů.

Kanadská kritéria zahrnují 18 léčiv/lékových skupin potenciálně nevhodných ve stáří, 16 interakcí lék–nemoc a 4 lékové interakce. Shodují se s Beersovým seznamem 1997 ve 13 nevhodných léčivech/lékových skupinách, 6 interakcích lék–nemoc a 2 lékových interakcích. Odlišnosti nevjadřují pouze rozdílný postoj odborníků, ale též odlišné spektrum registrovaných léčiv a specifické preskripční zvyklosti v Kanadě. Například pentoxifylin byl zařazen v kanadských kritériích pro v té době častou a neoprávněnou indikaci v terapii kognitivních dysfunkcí a demencí, kde je považován za neúčinný. K dalším léčivům, která se nově objevila v expertních kanadských seznamech, patřil např. doxepin (vysoce anticholinergní tricyklické antidepresivum), piroxicam (nesteroidní antiflogistikum se změnami farmakokinetiky ve stáří a významným gastrotoxickým potenciálem) a další léčiva (viz legenda k **tab. 1**).

Nejnovější expertní kritéria publikovaná v roce 2003 Fickovou a kol. [5] doplňují Beersova kritéria z roku 1997 a bývají označována jako **tzv. Beersova kritéria 2003**. Obsahují 48 léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a 20 interakcí mezi lékem a nemocí. Jsou založena na nových vědeckých důkazech a u řady léčiv upřesňují podmínky jejich „nevhodnosti“ při podávání ve stáří (dávku, délku doby podávání, specifické indikace) (**tab. 1**). Odrážejí přístup nových léčiv na farmaceutický trh v USA (do roku 2000), stažení řady léků a novější poznatky o účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie ve stáří.

Jelikož všechna kritéria jsou vytvořena pro dané podmínky panující v nabídce trhu (a mnohdy i v geografických preskripčních zvyklostech), je třeba iniciovat snahy o vytvoření standardních kritérií odrážejících specifickou situaci v dalších zemích (v jiných podmínkách mohou být registrována jiná nevhodná léčiva). Jelikož Beersova kritéria 1997 uvádějí léčiva potenciálně riziková u všech seniorů bez ohledu na geografickou oblast, neměla by být tato léčiva plošně užívána ani v jiných zemích [10].

Beersova kritéria podobně jako terapeutická doporučení byla v minulosti kritizována pro přílišnou jednoduchost [11, 12]. Jejich koncept je však postaven na znalostech geriatrické farmakologie a farmakoepidemiologie a tato kritéria zvyšují obezřetnost lékařů k neuvážené indikaci rizikových léčiv ve stáří [5].

Studie v USA a v Kanadě zjistily časté užití nevhodných léčiv u seniorů v ošetrovatelských ústavech i v domácnostech (14–40 % případů) [9, 10, 13]. Současná metaanalýza 17 observačních studií také

prokázala, že polékové hospitalizace jsou ve stáří časté a tvoří 6,6–41,3 % nemocničních příjmů v USA (hodnoceny byly studie o počtu 100–1 988 hospitalizací) [14]. V roce 1999 přijala americká agentura HCFA (Health Care Financing Administration) opatření, kterým omezila používání vysoce rizikových léčiv v dlouhodobé péči. Tato léčiva měla být nahrazena bezpečnějšími alternativami. Nevhodná léčiva s nižším rizikem se dostala do kompetence klinických farmaceutů s nutností pravidelné a podrobné revize lékového režimu [15]. Současné studie dokládají, že užití nevhodných léčiv má významný epidemiologický a ekonomický dopad a souvisí s vyšším výskytem polékových reakcí [16], horším soběstačností u seniorů [17, 18], častějšími hospitalizacemi ve stáří [19] a vyšší spotřebou ambulantní péče i celkových nákladů [20].

Expertní kritéria léčiv nevhodných ve stáří nebyla vytvořena pouze na základě diskuse jednotlivých specialistů. Byla stanovena vědeckou metodou označovanou jako modifikovaná Delfi metoda (RAND corp., Kalifornie, USA) [5, 21] (viz legenda k **tab. 1**), která umožňuje konsenzus odborníků různých oborů nad problematikou bez dostatečných vědeckých důkazů (geriatrická farmakoterapie k těmto oblastem patří vzhledem k malému počtu dvojitě slepých randomizovaných kontrolovaných studií).

Již výše bylo zmíněno, že rozpaky nad konceptem nevhodných léčiv vznikají na základě neznalostí geriatrické farmakologie a geriatrické farmakoepidemiologie, tedy posuzováním konceptu očima klasické interní medicíny. Další nedorozumění spočívá v „absolutním“ přijetí expertních kritérií. Sami autoři upozorňují, že léčiva jsou označena jako potenciálně nevhodná ve stáří nikoliv proto, že by nebyla spojena s významným rizikem, ale proto, že tato doporučení „nesmí vést současnou klinickou praxi směrem, kdy paušální podání či nepodání léku je upřednostněno před komplexním, detailním a farmakologicko-epidemiologickým rozbohem medikace pacienta“ [5]. V situacích, kdy jsou bezpečnější alternativy neúčinné, nedostupné nebo nejsou tolerované pacientem, je nezbytné přikročit k podání rizikovější léčby (samozřejmě za zvýšené opatrnosti lékaře a monitorování stavu nemocného).

Změny farmakokinetiky, farmakodynamiky a homeostázy souvisí více s věkem fyziologickým než chronologickým a není pravdou, že u všech pacientů ve věku 65 let a více jsou přítomny farmakologické změny. Komplikace léčby při podávání léčiv potenciálně nevhodných ve stáří však hrozí i při náhlých změnách zdravotního stavu, které jsou u seniorů časté, například při dehydrataci, závažnější infekci, renálním

selháváním atd. Z tohoto důvodu jsou vždy bezpečnější méně rizikové lékové alternativy.

V další části tohoto sdělení uvedeme několik vybraných příkladů nevhodných léčiv z oblasti kardiovaskulární, u nichž se podrobně zamyslíme nad nevhodností indikace a/nebo dávky u starších nemocných

### Digoxin – léčivo nevhodné ve stáří v dávkách $\geq 125$ mg/den u pacientů bez arytmií [5]

Podle současných terapeutických postupů je digoxin v dlouhodobé terapii ve stáří vhodně indikován u pacientů se systolickým srdečním selháváním, kde kombinovaná terapie inhibitory ACE,  $\beta$ -blokátory a diuretiky nevede ke kontrole symptomů, a v terapii síňových fibrilací [22].

Pro první z indikací byla studiem potvrzena dostatečná účinnost dávek  $\leq 125$  mg/den ve stáří a tyto dávky by neměly být u starých pacientů překračovány. Výjimkou jsou pacienti s rychlou eliminací digoxinu navozenou např. indukci P-glykoproteinového transportu nebo nemocí, u nichž je digoxin indikován ke kontrole fibrilace síní [23]. Účinné terapeutické koncentrace digoxinu v léčbě chronického srdečního selhávání jsou ve stáří obvykle nižší (0,7–2,0 ng/ml) než u pacientů středního věku (2–3 ng/ml). Vyšší je senzitivita myokardiální  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpy na působení digoxinu, což je vysvětlováno zvýšenou koncentrací  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -adenozin trifosfatázy ve stárnoucím myokardu, poklesem rezervní kapacity sodíkové pumpy a zvýšením intracelulární koncentrace kalcia [24, 25].

Nejen farmakodynamika, ale i farmakokinetika digoxinu se stárnutím organismu mění (zejména distribuce a eliminace léčiva). S poklesem celkové tělesné vody ve stáří klesá při nezměněné biologické dostupnosti distribuce digoxinu (jedná se o hydrofilní léčivo s vysokým distribučním objemem 4–7 l/kg). Snižuje se i depozice digoxinu ve svalové tkáni (u pacientů středního věku až 50 % biodostupného léčiva je vázáno na myokardiální a příčně pruhovanou svalovinu, kde tvoří neúčinné depo) [26]. Zastoupení svalové tkáně s rostoucím věkem klesá přibližně o 20 % mezi 20. a 70. rokem života, a snižuje se tak vazba digoxinu na svalovou tkáň [27]. U imobilních pacientů je tato vazba ještě dále snížena [23]. Nedisponované léčivo zůstává ve vyšších volných koncentracích v plazmě. Vazba digoxinu na plazmatický albumin je nízká, 20–30 %, a s věkem se významně nemění. Roste tak podíl farmakodynamicky účinné volné frakce [25, 28].

60–80 % biodostupného digoxinu je eliminováno glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Rychlost obou procesů významně klesá s rostoucím věkem. U seniorů byl

zaznamenán nárůst eliminačního poločasu z 30–40 hod. až na 4–6 dní, což při neredukovaném denním dávkování vede ke kumulaci léčiva. Ustálený stav může nastat za dobu delší než jeden týden, a to za 2–3 týdny. K riziku toxicity přispívá i skutečnost, že změny renální eliminace zpravidla nekorelují se změnami plazmatických hladin kreatininu. V jedné ze studií byl pozorován pokles clearance digoxinu až o 65 % při snížení plazmatického kreatininu pouze o 0,07 mg/dl. Při hodnocení renálních funkcí je třeba vycházet z odhadu renální clearance (např. výpočtu clearance podle Crocroftova-Gaultova vzorce) [26, 29].

Vysoký interakční potenciál digoxinu také významně komplikuje léčbu [30]. Toxicita byla popsána především při kombinacích s léčivými zpomalujícími vedení AV-uzlem (např. amiodaronem, verapamilem, chinidinem), zvyšujícími biodostupnost digoxinu (některá antibiotika – např. ketoconazol), s inhibitory P-glykoproteinového transportu [31, 32] a v souvislosti s komorbiditami častými ve stáří (při renálním a srdečním selhávání, hypokalemii apod.) [30].

### Amiodaron

Amiodaron je v USA registrován k terapii život ohrožujících ventrikulárních arytmií, v Evropě se terapeuticky užívá i ke konverzi síňové fibrilace, neboť nedávné studie prokázaly jeho významnou účinnost téměř u všech typů síňových arytmií. Šance dosáhnout sinusového rytmu je při podávání amiodaronu 6x vyšší než u placebové skupiny (83 % úspěšných případů) a účinnost léčby srovnatelná s flecainidem a vyšší než u propafenonu [33].

Terapie amiodaronem však může být spojena se závažným rizikem toxicity. U seniorů byl výskyt nežádoucích účinků zaznamenán až v 90 % případů. Stáří je rizikovým faktorem tyreopatií navozených amiodaronem a hepatotoxicita po amiodaronu významně souvisí s chronickým srdečním selháváním (komorbiditou častou ve stáří). Krátkodobou toxicitou (bradykardie, hypotenze, poruchy zraku, nevolnost, zácpa a flebitida po i.v. podání) lze lépe předvídat než dlouhodobou toxicitu (plicní fibróza, depozita v oční rohovce, hepatopatie a tyreopatie) [34]. Dlouhodobá toxicita je podmíněna dlouhým eliminačním poločasem léčiva (35–110 hod.), vysokou lipofilitou a kumulací parentní látky i metabolitů v tukové tkáni, plicích, kůži a ostatních tkáních (z metabolitů zejména N-desethylamiodaronu). Navíc jaterní eliminace (99 % léčiva) s rostoucím věkem klesá a prodlužuje se eliminační poločas léčiva [35]. Antiarytmický účinek již po několika dnech podávání nekoreluje s podávanou dávkou a koncentrací amiodaronu a odpovídá spíše míře kumulace metabolitu N-desethylamiodaronu [36].

Potenciální toxicita léčiva je tedy zejména ve stáří obtížně předvídatelná.

Parentní látka i aktivní metabolit autoinhibují vlastní metabolismus a vstupují do řady metabolických interakcí [37]. Amiodaron je substrátem jaterního izoenzymu CYP2C8 a jaterního i intestinálního izoenzymu CYP3A4; středně silným inhibitorem CYP2D6, CYP3A4 a P-glykoproteinového transportu a slabým inhibitorem CYP2C8. N-desethylamiodaron inhibuje široké spektrum enzymatických systémů (středně silně izoenzymy CYP2D6 a CYP2C9, slabě izoenzymy CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2A6 a CYP2B6). Pozornost je třeba věnovat warfarinizovaným nemocným, kde amiodaron zvyšuje riziko krvácení, a uživatelům léčiv prodlužujících QTc interval, kde hrozí riziko život ohrožujících arytmií typu torsade de pointes (časté např. při kombinaci amiodaronu s chinidinem) [38].

Randomizované kontrolované studie CAMIAT a EMIAT [39, 40] dokumentovaly významný pokles úmrtnosti na srdeční arytmiie při terapii amiodaronem, ale neprokázaly snížení celkové úmrtnosti. U rizikových starých nemocných je proto užití amiodaronu v prevenci fibrilace síní vyhrazeno pouze při netoleranci nebo neúčinnosti předchozí antiarytmické léčby a u nemocných, kde nebyla prokázána strukturální srdeční vada [34]. Terapie musí být vedena v nejnižších účinných dávkách s obezřetným monitorováním nežádoucích účinků léčby. Preventivní podávání není indikováno u pacientů se sníženou ejekční frakcí nebo komplexními arytmiemi. Doporučení užití amiodaronu za specifických situací vychází z předpokladu, že v randomizovaných studiích amiodaron nesnížil, ale ani významně nezvýšil celkovou mortalitu [41].

### Centrální antihypertenziva – clonidin, guanabenz, guanfacin, methyldopa

Centrální aktivace sympatiku je považována za důležitou etiopatogenetickou příčinu hypertenze, metabolického syndromu, hypertrofie levé komory srdeční a náhlé srdeční smrti. Mechanismus působení moderních centrálních antihypertenziv moxonidinu a rilmenidinu spočívá v agonizaci centrálních imidazolových  $I_1$ -receptorů, zatímco starší antihypertenziva (clonidin, guanfacin, guanabenz a methyldopa) ovlivňují sympatikotonus působením na presynaptické nebo postsynaptické  $\alpha_2$ -receptory [42] (u clonidinu a guanabenzu byla prokázána také velmi nízká aktivita i k  $I_1$ -receptorům).

Rozdílná selektivita generací centrálních antihypertenziv odpovídá za jejich odlišnou terapeutickou hodnotu ve stáří. Poměr disociačních konstant (K<sub>i</sub>) pro  $I_1$ -receptory a  $\alpha_2$ -adrenoreceptory je u moxonidinu a rilmenidinu významně vyšší – 32,6 a 29,5 – než u clonidinu a guanabenzu (pouze 3,8

a 0,0007) [43]. Zatímco rilmenidin a moxonidin příznivě ovlivňují inzulinovou rezistenci a některé typy dyslipidemií, starší generace centrálních antihypertenziv (převážně  $\alpha_2$ -agonisté) nedisponuje těmito vlastnostmi a navozuje řadu nežádoucích účinků, k nimž jsou predisponováni zejména seniori (sedace, ortostatická hypotenze, depresivní syndrom, kognitivní dysfunkce) [44].

Sucho v ústech, spavost a zácpa u pacientů nad 65 let byly pozorovány 2–3x častěji při terapii clonidinem než rilmenidinem a moxonidinem [45]. Také při podávání methyldopy byl výskyt sedativních, anticholinergních a hypotenzních nežádoucích účinků častější než u pacientů léčených rilmenidinem (pocit slabosti u 7/0 subjektů, ortostatická hypotenze 11/2, denní sedace 16/4, bolesti hlavy 15/6). Zaznamenán byl i trend k častějšímu výskytu depresí a kognitivních dysfunkcí u uživatelů methyldopy [46].

Stimulací centrálních  $\alpha_2$ -adrenoreceptorů dochází k usnadnění parasympatického přenosu, posílení baroreflexů a snížení srdeční frekvence (ovlivněny jsou především impulsy z objemových a tlakových baroreceptorů a chemoreceptorů odpovídajících za reakci na hypoxii). Při náhlém vysazení dlouhodobé léčby (např. nedodržením doporučení lékaře) nastává rebound fenomén s prudkým vzestupem krevního tlaku již během prvního dne po vysazení [47]. U agonistů imidazolových  $I_1$ -receptorů naopak přetrvává účinek zpravidla týden po vysazení a rebound fenomén je vzácným jevem [43]. Vzestup krevního tlaku po náhlém vysazení clonidinu na konci prvního dne dosáhl až 14 % původních hodnot, zatímco u moxonidinu pouze 6 % ( $p < 0,01$ ) [45].

Agonisté centrálních  $\alpha_2$ -receptorů nepřinášejí významnější benefit ve srovnání s jinými antihypertenzivy, ale negativně ovlivňují kvalitu života ve stáří častým výskytem nežádoucích účinků (xerostomie, impotence, únavy a spavosti během dne, psychomotorické sedace, deprese, snížení verbální paměti (methyldopa, clonidin), poruch spánku až děsivých snů, posturální hypotenze). K lékům volby u seniorů proto patří antihypertenziva s vyšší terapeutickou hodnotou (inhibitory ACE, diuretika, blokátory Ca a  $\beta$ -blokátory) [48].

### Ticlopidin

Účinnost ticlopidinu byla dostatečně prokázána v randomizovaných dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích. U pacientů s tranzitorními ischemickými atakami (TIA) nebo po lehké cévní mozkové příhodě (CMP) ticlopidin (500 mg/den) ve srovnání s vysokými dávkami aspirinu (1 300 mg/den) významně snížil riziko další fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 21 % a riziko úmrtí a nefatální CMP

Tab. 1 LÉČIVA POTENCIÁLNĚ NEVHODNÁ VE STÁŘI DLE BEERSOVÝCH KRITÉRIÍ Z ROKU 2003

léčivo/léková skupina [5]	důvod nevhodnosti léčiva ve stáří [5, 63]	závažnost [5]
<b>psychofarmaka</b>		
flurazepam	Benzodiazepinové hypnotikum, které dosahuje extrémně dlouhého eliminačního poločasu ve stáří (v řádu dní), navozuje přetrvávající denní sedaci, zvyšuje riziko pádů a fraktur. Středně a krátkodobě působící benzodiazepiny jsou lékem volby u seniorů [5].	vysoká
amitriptylin a komb. (chlordiazepoxid amitriptylin, perfenazin-amitriptylin)	Pro silné anticholinergní a sedativní nežádoucí účinky je amitriptylin ve stáří zřídka antidepresivem volby [5]. K anticholinergním nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, zastřené vidění, retence moči, zácpa, zmatenost a někdy i delirium a halucinace. Amitriptylin může navodit i srdeční arytmie a ortostatickou hypotenzi.	vysoká
doxepin	Pro silné anticholinergní a sedativní nežádoucí účinky je doxepin ve stáří zřídka antidepresivem volby [5]. K anticholinergním nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, zastřené vidění, retence moči, zácpa, zmatenost a někdy i delirium a halucinace. Doxepin může zapříčinit srdeční arytmie.	vysoká
meprobamat	Vysoce návykové a sedativní anxiolytikum. Dlouhodobé užití navozuje závislost, léčivo je třeba vysazovat postupným snižováním dávky [5]. Nejčastějšími nežádoucími účinky ve stáří jsou spavost a ataxie [63].	vysoká
vysoké dávky krátkodobě působících benzodiazepinů: lorazepam > 3 mg, oxazepam > 60 mg, alprazolam > 2 mg, temazepam > 15 mg, triazolam > 0,25 mg	Pro vyšší senzitivitu k terapii benzodiazepiny u starých pacientů jsou zpravidla nižší dávky u seniorů stejně efektivní a bezpečnější. Celková denní dávka by neměla překročit stanovené denní maximum [5].	vysoká
dlouhodobě působící benzodiazepiny: chlordiazepoxid, chlordiazepoxid-amitriptylin, clidinium-chlordiazepoxid, diazepam, quazepam, halazepam, clorazepat	Tato léčiva mají ve stáří velmi dlouhý poločas (zpravidla několik dní). Navozují protrahovanou sedaci, zvyšují riziko pádů a zlomenin. Pokud je nutné podat léčivo ze skupiny benzodiazepinů, středně a krátkodobě působící alternativy jsou lékem volby ve stáří [5]. Další nežádoucí účinky zahrnují spavost, ataxie, zmatenosti, slabost, závratě, synkopy a psychomotorické změny [63].	vysoká
barbituráty (kromě fenobarbitalu, s výjimkou užití v léčbě epilepsie)	Vysoký potenciál závislosti, navozují více nežádoucích účinků než jiná dostupná sedativa a hypnotika ve stáří [5]. Časté nežádoucí účinky barbiturátů zahrnují: spavost, letargii, závratě, bolesti hlavy, útlum centrálního nervového systému, těžké deprese, nauzeu, zvracení, průjem a zácpu. Vysazení je třeba provádět velmi pomalu vzhledem k riziku syndromu z vysazení [63].	vysoká
amfetamin a centrální anorektika (s výjimkou methylfenidatu)	Tato léčiva mohou navodit závislost, hypertenzi, anginu pectoris a infarkt myokardu [5].	vysoká
fluoxetin v dávkování denně	Dochází k významnému prodloužení eliminačního poločasu léčiva s rizikem nadměrné stimulace centrálního nervového systému, s poruchami spánku až agitací. Existují bezpečnější alternativy [5].	vysoká
thioridazin	Vyšší potenciál k centrálním a extrapyramidovým nežádoucím účinkům než bezpečnější alternativy [5].	vysoká
mesoridazin	Časté centrální a extrapyramidové nežádoucí účinky [5].	vysoká
orfenadrin	Navozuje častěji sedace a anticholinergní nežádoucí účinky než bezpečnější alternativy [5].	vysoká
<b>kardiovaskulární léčiva</b>		
disopyramid	Ze všech antiarytmik má nejsilnější negativně inotropní účinek, může navodit srdeční selhávání u starých pacientů. Je také silně anticholinergní. Jiná antiarytmika by měla být ve stáří preferována [5]. K anticholinergním nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, zastřené vidění, retence moči, zácpa, zmatenost, někdy i delirium a halucinace. Disopyramid může navodit kardiovaskulární nežádoucí účinky: periferní otoky a přírůstek na váze, bolest na hrudi, dušnost, synkopy a hypotenzi [63].	vysoká
digoxin (dávka by neměla překročit 0,125 mg/den kromě terapie arytmií)	Pokles renální clearance s rostoucím věkem zvyšuje riziko toxicity digoxinu [5]. Vyšší dávky nezvyšují účinnost léčiva (s výjimkou terapie arytmií) [63].	nízká
krátkodobě působící dipyridamol	Může vyvolávat ortostatické hypotenze [5]. Účinnost byla prokázána především v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění pouze u pacientů po implantaci umělých chlopní. Pokud lze, je vhodné se ve stáří vyvarovat podávání tohoto léčiva [63].	nízká
methylodopa	Může navozovat bradykardie a deprese u starých pacientů [5].	vysoká
reserpin v dávkách > 0,25 mg	K častým nežádoucím účinkům léčiva ve stáří patří deprese, impotence, ortostatická hypotenze a sedace [5].	nízká
ergotamin mesylat	Nebyla prokázána dostatečná účinnost [5] (nejen v indikaci centrálního vazodilatancia, ale i v jiných indikacích) [63].	nízká
ticlopidin	Ve stáří by měly být preferovány bezpečnější alternativy, riziko hematologické toxicity ticlopidinu je vyšší [5]. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je život ohrožující neutropenie. K dalším nežádoucím účinkům, které vedly k vysazení léčiva, patří zácpa, zvracení, průjem, bolesti žaludku a zčervenání kůže (raš) [63].	vysoká
amiodaron	Podávání provází změny QTc intervalu s rizikem arytmií typu torsade de pointes. Terapeutická hodnota ve stáří je nižší [5].	vysoká
guanetidín, guanadrel	Existují bezpečnější alternativy, podávání ve stáří je spojeno s rizikem ortostatické hypotenze [5].	vysoká
cyclandelat, isoxsuprin	Nedostatečná účinnost (ztráta účinku) ve vyšším věku [5].	nízká
krátkodobě působící nifedipin	Může navodit hypotenzi, reflexní tachykardie, myokardiální ischemie a zácpu. Retardované formy jsou v současné době preferovány [5].	vysoká
clonidin	Vyšší potenciál k ortostatickým hypotenzím a centrálním nežádoucím účinkům, zejména sedaci [5].	nízká
<b>analgetika</b>		
propoxyfen a komb.	Nemá vyšší analgetickou účinnost ve srovnání s paracetamolem, spektrem možných nežádoucích účinků se podobá opioidním analgetikům [5].	nízká

pokračování na následující straně

indometacin	Ze všech nesteroidních antiflogistik navozuje nejvíce centrálních nežádoucích účinků [5]. Nejčastěji bolesti hlavy (10 %), závratě (3–9 %), spavost, únavu a depresivní stavy (1–3 %).	vysoká
pentazocin	Opioidní analgetikum, které s vyšší četností než jiná opioidní analgetika navozuje u seniorů centrální nežádoucí účinky, mj. i zmatenost a halucinace. Jedná se o smíšeného agonistu a antagonistu opioidních receptorů [5]. Světloplachost, závratě, euforie a sedace patří k častým nežádoucím účinkům pentazocinu [63].	vysoká
meperidin	V doporučených dávkách neúčinné analgetikum ve stáří. V porovnání s ostatními opioidními analgetiky je nevýhodný u seniorů, může navodit zmatenost a jiné nežádoucí účinky [5], jako: respirační útlum, méně často cirkulační útlum (ortostatické hypotenze) [5]. Významné riziko útlumu dechu je třeba zohlednit u pacientů s dýchacími potížemi v anamnéze [63].	vysoká
ketorolac	Jiného než krátkodobého užití je třeba se vyvarovat u starých pacientů pro významné riziko asymptomatické gastrotoxicity [5].	vysoká
dlouhodobé podávání plných dávek neselektivních NSAID s dlouhým poločasem: naproxen, oxaprozin, piroxicam	Vyšší potenciál než u jiných NSAID k navození gastrotoxicity, renálního selhávání, hypertenze a srdečního selhávání [5].	vysoká
<b>léčiva ostatních lékových skupin</b>		
myorelaxancia a spasmolytika: methocarbamol, carisoprodol, chlorzoxazon, metaxalon, cyclobenzaprin a krátkodobě působící oxybutynin	Tato spasmolytika a myorelaxancia jsou špatně tolerována starými pacienty pro anticholinergní, sedativní a silné myorelaxační účinky (navozují svalovou slabost a nestabilitu). Účinnost v dávkách tolerovaných seniory je diskutabilní [5].	vysoká
gastrointestinální spasmolytika: dicyclomin, hyosciamin, propanthelin, alkaloidy belladonny, clidinium-chlordiazepoxid	Vysoce anticholinergní léčiva s nejistou efektivitou. Pro časté anticholinergní nežádoucí účinky by neměla být podávána ve stáří (zejména dlouhodobě) [5].	vysoká
anticholinergní léčiva a antihistaminika: chlorpheniramin, hydroxyzin, cyproheptadin, promethazin, tripeleminamin, dexchlorpheniramin	Léčiva s vysokým anticholinergním potenciálem. Neanticholinergní antihistaminika jsou preferována ve stáří [5].	vysoká
diphenhydramin	Může navodit zmatenost a sedace. Neměl by být užíván jako hypnotikum a jako antialergikum by měl být podáván seniorům v co nejnižších dávkách. K anticholinergním nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, zastřené vidění, retence moči, zácpa, zmatenost a někdy i delirium a halucinace [5].	vysoká
trimethobenzamid	Antiemetická účinnost léčiva je velice nízká, potenciál k navození extrapyramidových nežádoucích účinků vysoký [5]. Extrapyramidové nežádoucí účinky zahrnují třes, posturální nestabilitu, hypokinezi, svalovou rigiditu a další [63].	vysoká
cimetidin	Časté centrální nežádoucí účinky ve stáří [5].	vysoká
dlouhodobé podávání kontaktních laxativ: bisacodyl, aj.	Může navodit polékovou zácpu [5].	vysoká
doxazosin	Časté projevy hypotenze, retence moči a sucha v ústech [5].	nízká
sulfát železnatý > 325 mg/den	Při vyšší dávkách se nezvyšuje biodostupnost, ale dramaticky roste výskyt zácpy u seniorů [5].	nízká
chlorpropamid	Ve stáří se prodlužuje eliminační poločas a léčivo vyvolává protrahované hypoglykémie. Chlorpropamid ovlivňuje vyplavování antidiuretického hormonu a navozuje hyponatrémie [5].	vysoká
methyltestosteron	Může navodit prostatickou hypertrofií a kardiální problémy [5].	vysoká
samotné estrogény (perorálně podávané bez gestagenů)	Vyšší potenciál ke karcinogenezi (nádory prsu a endometria), u starších žen nedostatečný kardioprotektivní efekt [5].	vysoká
nitrofurantoin	Riziko renálního poškození ve stáří. Existují bezpečnější alternativy [5].	vysoká

**léčiva vyřazená z Beersova seznamu 1997: phenylbutazon (zrušena registrace)**

**léčiva přidaná do Beersova seznamu 1997:** ketorolac, orphenadrin, guanetidin, guanadrel, cyklandelat, isoxsuprin, nitrofurantoin, doxazosin, methyltestosteron, mesoridazin, clonidin, minerální olej, cimetidin, etakrynová kyselina, sušený extrakt štítné žlázy, sulfát železnatý nad 325 mg/den, amfetamin (s výjimkou methylfenidatu a centrálních anorektik), thioridazin, krátkodobě působící nifedipin, fluoxetin denně, kontaktní laxativa, amiodaron, COX1-NSAID, reserpin nad 0,25 mg/den, estrogény bez gestagenů u starých žen

**léčiva zařazená pouze v McLeodových kritériích z roku 1997:** niacin, triazolam bez uvedení dávky, methylfenidat, nylidrin, pentoxifylin, imipramin, diphenoxylat, naproxen, oxaprozin, piroxicam (bez uvedení dávky a délky podávání)

**metoda tvorby kritérií (modifikovaná Delfi metoda, 5kolové dosažení konsenzu panelu expertů):**

**1. kolo:** podrobná rešerše studií zaměřených na nežádoucí účinky léčiv u starých pacientů (leden 1994–prosinec 2000, Medline). Vytvoření tabulek studií (design, velikost, sledovaná léčiva, hlavní závěry, kvalita, typ a kategorie hodnocené medikace, závažnost problému). Na základě tabulek definován dotazník s přesnými otázkami a standardním skórováním (např. propoxyfen a komb. přípravky jsou nevhodné u pacientů ve věku 65 let a více. Odpovědi: 1-rozhodně souhlasím, 2-souhlasím, 3-nejsm si jistý, 4-nesouhlasím, 5-rozhodně nesouhlasím, 0-nemohu poskytnout názor).

**2. kolo:** vyplnění dotazníku 12 oslovenými národními odborníky z různých geografických oblastí specializovaných na různé oblasti geriatrické medicíny a farmakologie. Možnost navrhnout další léčiva do seznamu.

**3. kolo:** hodnocení skórování odpovědí (stanovení průměrné hodnoty, 95% CI). Všechna léčiva, kde horní hranice konferenčního intervalu skórování nepřevyšovala hodnotu 3, byla zahrnuta do kritérií. Ostatní odpovědi spolu s novými návrhy postupily do dalšího kola.

**4. kolo:** rozeslání 2. dotazníku (nedořešené otázky 1. kola a nově zařazená léčiva). Všem odborníkům zaslány výsledky předchozího kola včetně vyhodnocení negativních odpovědí v předchozím kole. Nové odpovědi odborníků na otázky z dotazníků byly vyhodnoceny shodnou metodou jako v 3. kole.

**5. kolo:** panelová diskuse nad výsledným seznamem nevhodných léčiv.

podle [5, 63] – Fick, et al., 2003; US Department of Health and Human Services, 1999

z jakékoliv příčiny o 12 % (studie TASS, Ticlopidine Aspirin Stroke Study) [49]. Jiná multicentrická studie (CATS, Canadian American Ticlopidine Study) [50] prokázala, že u pacientů po závažné CMP došlo ke snížení rizika rekurentní CMP, infarktu myokardu (IM) a vaskulární smrti o 30 % u uživatelů ticlopidinu. Incidence závažných nežádoucích reakcí vedoucích k vysazení léčiva však byla v obou studiích častá – průměr u 20 %, raš může 14% a těžká ireverzibilní neutropenie u ≤ 1 % pacientů.

V době uvedení ticlopidinu na trh v USA v roce 1991 obsahovala příbalová informace přípravku varování, že u uživatelů ticlopidinu se v předregistračních studiích vyskytly závažné hematologické komplikace – lehká neutropenie u 2,4 %, těžká neutropenie až agranulocytóza u 0,8 %. Již po 4 letech (v roce 1995) byly tyto informace doplněny z hlášení nežádoucích účinků o další nežádoucí účinky – pancytopenii, trombocytopenii, trombocytopenickou purpuru a aplastickou anémii [51]. Autoři španělské studie sledující výskyt polékové komunitní agranulocytózy u pacientů přijatých k hospitalizaci na hematologické jednotky v Barceloně zjistili, že léčivem nejsilněji asociovaným s výskytem agranulocytózy u ambulantních pacientů byl právě ticlopidin (OR = 103,2 (95% CI, 12,7–837,4), dále calcium dobesilat (OR = 77,84) a tyreostatika (OR = 52,8) (analýza 78,7 milionů pacientů s rozbohem 177 komunitních agranulocytóz; studie případů a kontrol, 586 kontrol stejného věku, pohlaví a stejného zdravotnického zařízení). Riziko hematologické toxicity bylo významně vyšší u seniorů [52].

Přes doloženou účinnost ticlopidinu je třeba mít na paměti při jeho indikování ve stáří, že současné odhady udávají výskyt hematologických komplikací u seniorů v jednotkách procent a farmakokinetika a farmakodynamika léčiva je u seniorů obtížně předvídatelná. Terapeutický účinek ticlopidinu nekoreluje s plazmatickými hladinami ani parentní látky, ani aktivního metabolitu 2-hydroxyticlopidinu a není známo, jakým způsobem upravovat dávkování u pacientů s těžším renálním nebo hepatálním selháváním při zachování účinnosti léčby. Eliminační poločas (v začátku terapie 8 hod.) se s délkou léčby prodlužuje na 30–50 hod. I po vysazení účinné látky trvá její eliminace z organismu 10–14

dní a z tohoto důvodu je třeba monitorovat hematologické změny nejen každé 2–3 týdny v prvních 3 měsících terapie, ale také 2–3 týdny po vysazení léčby [53, 54].

Hematotoxicitu mohou signalizovat známky infekce nebo klinické a laboratorní změny (pokles hematokrytu, leukocytopenie, neutropenie pod 70 % původních hodnot, hematurie, petechie, teplota, infekce). Toxicita se může manifestovat dokonce náhlým septickým stavem, který rychle ustupuje po vysazení léčiva [55].

Ticlopidin inhibuje agregaci trombocytů indukovanou adenosindifosfátem a následně i produkci lokálních aktivačních faktorů, mírně brání i agregaci destiček po stimulaci adrenalinem, faktorem aktivujícím trombocyty a kolagenem. Jeho mechanismus účinku je shodný s clopidogrelem, který na rozdíl od ticlopidinu navozuje reverzibilní inhibici trombocytů a pravděpodobně vede k nižšímu výskytu závažných hematologických komplikací – neutropenie byla ve studii CAPRIE pozorována u 0,1 % nemocných (incidence srovnatelná s aspirinem) [56]. Studie CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Orient at Risk for Ischemic Events) sledující 19 000 subjektů po CMP, infarktu myokardu nebo s periferní vaskulární nemocí v anamnéze prokázala při terapii clopidogrelem (75 mg/den) ve srovnání s aspirinem (325 mg/den) snížení relativního rizika ischemické CMP, IM a vaskulární smrti (kombinovaný výstup) o 8,7 %. Vyšší účinnost clopidogrelu byla zaznamenána v prevenci IM (snížení relativního rizika o 19,2 %) než v prevenci CMP a vaskulární smrti (5,2 %, 7,6 %) [57]. Při intoleranci nebo neúčinnosti aspirinu je clopidogrel doporučován jako bezpečnější alternativa ticlopidinu (terapie nemusí být monitorována a je např. v USA i s ohledem na cenu přípravku méně nákladná).

### Krátkodobě působící dipyridamol

Dipyridamol působí jako regulátor adenosinu a inhibitor fosfodiesterázy. Ve Spojených státech bylo toto léčivo podáváno (nejdříve v neretardované formě) jako antiagregans více než 40 let, ačkoliv jeho účinnost v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění byla zpochybňována. Řada provedených studií nezaznamenala významné snížení TIA, CMP nebo morta-

lity při užití dipyridamolu samotného ani v kombinaci s aspirinem. Jeho užití v sekundární prevenci ischemické CMP v USA bylo tak po řadu let spíše empirické, nepodložené skutečnými důkazy [58, 59]. Nevhodnost krátkodobě působícího dipyridamolu ve stáří je přisuzována zejména častým komplikacím léčby – ortostatickým hypotenzím až myokardiální ischemií v důsledku reflexní tachykardie [53].

Po řadě neúspěšných studií demonstrovala European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) účinnost retardovaného dipyridamolu v sekundární prevenci. Dipyridamol 200 mg/den při srovnání s aspirinem 50 mg/den snížil riziko další CMP o 16 %, při srovnání s placebem o 18 %, přičemž účinek aspirinu a dipyridamolu byl aditivní (37% pokles další CMP při kombinované léčbě ve srovnání s placebem) [60]. Účinnost byla potvrzena zejména u pacientů po implantaci umělých chlopní. Některé studie však neprokázaly významně vyšší účinnost retardovaného dipyridamolu než nízkodávkovaného aspirinu [61]. Přidání retardovaného dipyridamolu k aspirinu nebo užití kombinovaného preparátu může být terapeutickou možností v případě, že pacient vykazuje tranzitorní ischemické ataky i při léčbě nízkodávkovaným aspirinem. Kombinovaná terapie nezvyšuje významně riziko krvácení [62].

### Závěr

Řada léků mění svůj přínos a riziko ve stáří a některá z těchto léčiv jsou identifikována expertními kritérii jako léčiva potenciálně nevhodná pro staré pacienty. V České republice nebyla této problematice dosud věnována dostatečná pozornost a tato práce jako první shrnuje pro naši klinickou praxi existující doporučení zahraničních odborníků.

Expertní kritéria zaměřují pozornost lékařů k léčivům, jejichž podávání je rizikovější ve vyšším než středním věku a jejichž užití v geriatrické praxi může být spojeno se závažnými komplikacemi. Tyto léky by měly být vyhrazeny pouze pro specifické situace. Jejich podávání je racionální u pacientů netolerujících bezpečnější léčbu nebo tam, kde bezpečnější léčiva nebyla dostatečně účinná. V případě užití potenciálně nevhodných léčiv je nutné pravidelně revidovat terapii a věnovat velkou pozornost situacím, které mohou vést k toxicitě léčiva.

### Literatura

- [1] Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200–209.
- [2] Fialová D, Topinková E. Specifika geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia*. 2002; 12 (6): 434–440.
- [3] Topinková E, Ficková (Fialová) D. Účinná a bezpečná farmakoterapie ve stáří. *Postgraduální medicína* 2002; 4: 477–482.
- [4] Brown J, Bowling A, Flynn T. Model of Duality of life: A taxonomy, overview and systematic review of the literature. *European Forum Review* 2004.
- [5] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724.
- [6] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825–1832.
- [7] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elder-

- ly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531–1536.
- [8] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156: 385–391.
- [9] Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. *JAMA* 2001; 286: 2823–2829.
- [10] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA* 2005; 293 (11): 1348–1358.
- [11] Avorn J. Improving drug use in elderly patients: getting to the next level. *JAMA* 2001; 286: 2866–2868.
- [12] Ruscin JM, Page RL II. Inappropriate prescribing for elderly patients. *JAMA* 2002; 287: 1264–1265.
- [13] Rochon PA, Lane CH, Bronskill SE, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Canada Relative to the US. *Drugs Aging* 2004; 21 (14): 939–947.
- [14] Beijer HJM, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24 (2): 46–54.
- [15] Hanlon JT, Shimp LA, Semla TP. Recent advances in geriatrics: Drug-related problems in the elderly. *Ann Pharmacotherapy* 2000; 34: 360–365.
- [16] Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(5–6): 453–459.
- [17] Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate Medication Use and Health Outcomes in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1934–1939.
- [18] Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002; 40 (2): 166–176.
- [19] Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 68–74.
- [20] Fick DM, Waller JL, McLean JR, et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare-managed care population: association with higher costs and utilization. *J Managed Care Pharm* 2001; 7: 407–413.
- [21] Daley N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates. Santa Monica, California: Rand Corp; November 1969. Publication RM-6115-PR.
- [22] Gheorghiane M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109 (24): 2959–2964.
- [23] Gosselink AT, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. When, and when not to use digoxin in the elderly. *Drugs Aging* 1997; 10: 411–420.
- [24] Kennedy R, Seilen E. Ouabain-sensitive 86Rb+ uptake rate and responsiveness to digoxin in rat left atrial muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 104–110.
- [25] Passmore AP, Johnston GD. Digoxin toxicity in the aged. Characterising and avoiding the problem. *Drugs Aging* 1991; 1: 364–379.
- [26] Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17 (5): 353–362.
- [27] Tarpenning KM, Hamilton-Wessler M, Wiswell RA, Hawkins SA. Endurance training delays age of decline in leg strength and muscle morphology. *Med Sci Sports Exerc* 2004 ; 36 (1): 74–78.
- [28] Tsang P, Gerson B. Understanding digoxin use in the elderly patient. *Clin Laborator Med* 1990; 10: 479–492.
- [29] Cusack B, Kelly J, O'Malley K, et al. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 772–776.
- [30] Mooradian AD. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques, and treatment recommendations. *Clin Pharmacokinetics* 1988; 15: 165–179.
- [31] de Lannoy IA, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 551–557.
- [32] Ficková (Fialová) D, Vlček J, Topinková E. Role P-glykoproteinového transportu ve farmakokinetice léčiv a v lékových interakcích. *Remedia* 2002; 12 (3): 207–213.
- [33] Chatap G, Giraud K, Vincent JP. Atrial Fibrillation in the Elderly. *Facts and Management*. *Drugs Aging* 2002; 19 (11): 819–846.
- [34] Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. *Drugs Aging* 2003; 20 (6): 445.
- [35] Vadiei K, Troy S, Korth-Bradley J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous amiodarone and comparison with two-stage pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 610–617.
- [36] Capucci A, Aschieri D, Villani GQ. Clinical Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs. *Drugs Aging* 1998; 13 (1): 51–70.
- [37] Ohyama K, Nakajima M, Suzuki N, et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of *in vivo* drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49: 244–253.
- [38] Yamreudeewong W, De Bisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003; 26 (6): 421–438.
- [39] Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. Canadian Myocardial Infarctions Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675–682.
- [40] Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667–674.
- [41] Larsen JA, Kadish AH, Schwartz JB. Proper Use of Antiarrhythmic Therapy for Reduction of Mortality After Myocardial Infarction. *Drugs Aging* 2000; 16 (5): 341–350.
- [42] Esler M. High blood pressure management: potential benefits of I1 agents. *J Hypertens Suppl* 1998; 16 (3): S19–24.
- [43] Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernberger P. Pharmacology of moxonidine, an 11-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 Suppl 3: S26–37.
- [44] Prichard BN, Graham BR. I1 imidazoline agonists. General clinical pharmacology of imidazoline receptors: implications for the treatment of the elderly. *Drugs Aging* 2000; 17 (2): 133–159.
- [45] Planitz V. Comparison of moxonidine and clonidine HCl in treating patients with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1987; 27 (1): 46–51.
- [46] Fletcher AE, Beevers DG, Dollery CT, Wilkinson R, Bulpitt CJ. The effects of two centrally-acting anti-hypertensive drugs on the quality of life. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 41 (5): 397–400.
- [47] Houston MC. Abrupt discontinuation of antihypertensive therapy. *South Med J* 1981; 74 (9): 1112–1123.
- [48] Fogari R, Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21 (6): 377–393.
- [49] Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501–507.
- [50] Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215–1220.
- [51] Wysovski, Diane K. Blood dyscrasias and hematologic reactions in ticlopidine users. *JAMA* 1996; 276 (12): 952.
- [52] Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 869–874.
- [53] Weinberger J. Adverse effects and drug interactions of antithrombotic agents used in prevention of ischaemic stroke. *Drugs* 2005; 65 (4): 461–471.
- [54] McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990; 40 (4): 238–259.
- [55] Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Saf* 1998; 19 (2): 89–98.
- [56] Sharis PJ, Canon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129: 394–405.
- [57] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
- [58] European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* 1990; 21 (8): 1122–1130.
- [59] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 8; 308 (6921): 81–106.
- [60] Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143 (1–2): 1–13.
- [61] Serebruany VL, Malinin AI, Sane DC, Jilma B, Takserman A, Atar D, Hennekens CH. Magnitude and time course of platelet inhibition with Aggrenox and Aspirin in patients after ischemic stroke: the AGgrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (AGATE) trial. *Eur J Pharmacol*. 2004; 24; 499 (3): 315–324.
- [62] Pongracz E, Kaposzta Z. Antiplatelet therapy in ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2005; 5 (4): 541–549.
- [63] US Department of Health and Human Services. Transmittal 12 to the state operation manual. Washington DC: Health Care Financing Administration, Department of Health and Human Services, 1999.

### **III. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

#### **IVa. METODIKA PRÁCE**

Popis metodiky práce je součástí originální publikace a přílohy  
VIa. disertační práce

#### **IVb. VLASTNÍ PRÁCE**

Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home  
Care Patients in Europe (vědecká publikace v zahraničním  
impaktovaném časopise)

JAMA 2005; 293 (11): 1348-1358

str.33-43



# Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe

Daniela Fialová, PharmD

Eva Topinková, MD, PhD

Giovanni Gambassi, MD

Harriet Finne-Soveri, MD, PhD

Pálmi V. Jónsson, MD

Iain Carpenter, MD, FRCP

Marianne Schroll, DrScM

Graziano Onder, MD, PhD

Liv Wergeland Sørbye, RN

Cordula Wagner, MD, PhD

Jindra Reissigová, RNDr

Roberto Bernabei, MD

for the AdHOC Project Research Group

USE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE medications in elderly patients is a major health care concern. It is likely to increase the risk of adverse drug events, which are estimated to be the fifth most common cause of death among hospitalized patients<sup>1</sup> and which account for a large number of hospital admissions and a substantial increase in health care costs.<sup>2</sup>

In the United States and Canada, epidemiological studies have documented widespread use of potentially inappropriate medications among nursing home residents (up to 40%) and community-dwelling elderly persons (14%-37%).<sup>3-13</sup> In general, these studies have adopted explicit criteria developed by panels of experts, which recommend avoiding medications with a high potential for adverse events and prefer alternatives with lower risk. Most medications are deemed inappropriate independently of clinical indica-

**Context** Criteria for potentially inappropriate medication use among elderly patients have been used in the past decade in large US epidemiological surveys to identify populations at risk and specifically target risk-management strategies. In contrast, in Europe little information is available about potentially inappropriate medication use and is based on small studies with uncertain generalizability.

**Objective** To estimate the prevalence and associated factors of potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in European countries.

**Design, Setting, and Participants** Retrospective cross-sectional study of 2707 elderly patients receiving home care (mean [SD] age, 82.2 [7.2] years) representatively enrolled in metropolitan areas of the Czech Republic, Denmark, Finland, Iceland, Italy, the Netherlands, Norway, and the United Kingdom. Patients were prospectively assessed between September 2001 and January 2002 using the Minimum Data Set in Home Care instrument.

**Main Outcome Measures** Prevalence of potentially inappropriate medication use was documented using all expert panels criteria for community-living elderly persons (Beers and McLeod). Patient-related characteristics independently associated with inappropriate medication use were identified with a multiple logistic regression model.

**Results** Combining all 3 sets of criteria, we found that 19.8% of patients in the total sample used at least 1 inappropriate medication; using older 1997 criteria it was 9.8% to 10.9%. Substantial differences were documented between Eastern Europe (41.1% in the Czech Republic) and Western Europe (mean 15.8%, ranging from 5.8% in Denmark to 26.5% in Italy). Potentially inappropriate medication use was associated with patient's poor economic situation (adjusted relative risk [RR], 1.96; 95% confidence interval [CI], 1.58-2.36), polypharmacy (RR, 1.91; 95% CI, 1.62-2.22), anxiolytic drug use (RR, 1.82; 95% CI, 1.51-2.15), and depression (RR, 1.29; 95% CI, 1.06-1.55). Negatively associated factors were age 85 years and older (RR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.92) and living alone (RR, 0.76; 95% CI, 0.64-0.89). The odds of potentially inappropriate medication use significantly increased with the number of associated factors ( $P < .001$ ).

**Conclusions** Substantial differences in potentially inappropriate medication use exist between European countries and might be a consequence of different regulatory measures, clinical practices, or inequalities in socioeconomic background. Since financial resources and selected patient-related characteristics are associated with such prescribing, specific educational strategies and regulations should reflect these factors to improve prescribing quality in elderly individuals in Europe.

JAMA. 2005;293:1348-1358

www.jama.com

**Author Affiliations:** Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic (Drs Fialová and Topinková); Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové, Czech Republic (Dr Fialová); Centro Medicina Invecchiamento, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy (Drs Gambassi, Onder, and Bernabei); STAKES/CHES (National Research and Development Center for Social Welfare and Health), Helsinki, Finland (Dr Finne-Soveri); Department of Geriatrics, Landspítali University Hospital, University of Iceland, Reykjavik, Iceland (Dr Jónsson);

Centre for Health Service Studies, The University of Kent & East Kent Hospitals NHS Trust, Canterbury, England (Dr Carpenter); Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark (Dr Schroll); The Deacon College, Oslo, Norway (Ms Sørbye); NIVEL (Netherlands Institute for Health Services Research), Utrecht, the Netherlands (Dr Wagner); and EuroMISE Centre, Institute of Computer Science AS CR, Prague, Czech Republic (Dr Reissigová). **Corresponding Author:** Daniela Fialová, PharmD, Department of Geriatrics and Gerontology, 1st Medical Faculty, Charles University, Londýnská 15, 120 00, Prague 2, Czech Republic (fickova@faf.cuni.cz).

tions and concomitant diagnoses, dosing, or concurrent medications.<sup>14-17</sup>

In the United States, explicit criteria were initially developed for nursing home residents (Beers et al 1991),<sup>14</sup> and later for community-dwelling elderly individuals (Beers 1997).<sup>15</sup> Although another set of criteria was created for Canada (McLeod et al 1997),<sup>16</sup> Beers 1997 criteria in their original or revised version (Zhan et al 2001)<sup>4</sup> have been used most commonly in epidemiological research. These criteria were recently updated (Beers 2003)<sup>17</sup> to reflect newly attained evidence on efficacy and safety of various medications.

In Europe, no similar criteria have been developed, owing to substantial differences in national drug formularies and prescribing attitudes, as well as the criticism that explicit criteria cannot fully capture all factors defining drug appropriateness. As a result, few studies describing potentially inappropriate medication use have been conducted, mainly in the Nordic countries (Sweden, Finland)<sup>18,19</sup> and in Italy.<sup>20</sup> These studies usually adopted Beers 1997 criteria and documented a somewhat lower prevalence of inappropriate medication use than in the United States, ranging from 12.1% (Finland) to 14.6% (Italy). Performed in specific populations, diverse settings, and at a different time, these studies have little comparability. Until European-specific criteria for potentially inappropriate medication use that consider country-specific formularies are created, the Beers and McLeod criteria represent available standards of currently identified inappropriate medications in elderly patients and the best method for cross-sectional assessment of potentially inappropriate medication use in Europe.

Thus, the aims of our study were to determine in a large sample of European home care elderly patients the prevalence of potentially inappropriate medication use, applying all available sets of criteria, and to identify independent correlates of potentially inappropriate medication use.

## METHODS

This is an ancillary study of the AdHOC (Aged in Home Care) project, a multicenter project funded by the European Union Commission under the Vth Framework Programme (2000-2003). The AdHOC project was designed to compare the case-mix of elderly patients receiving home care services across 11 European countries along with a series of structural and organizational characteristics of the services themselves. The project has been approved by the ethics committees of participating countries and written consent was obtained from all participants. The AdHOC project has been described in detail elsewhere<sup>21</sup> and its principal features are briefly outlined herein.

### AdHOC Project

In each participating country, the project coordinator identified municipalities providing formal home care services and selected a population considered representative of the country's urban area. Patients were selected at random by computer-driven randomization from all patients aged at least 65 years who were identified in home care provider records. Where specific services (eg, health and social care) were provided by different agencies, stratified samples were obtained to reflect the proportion of the services provided. In total, 3877 patients were assessed in Prague, Czech Republic (n=428), Copenhagen, Denmark (n=400), Helsinki, Finland (n=187), Amiens, France (n=312), Nürnberg and Bayreuth, Germany (n=612), Reykjavik, Iceland (n=405), Milan-Monza district, Italy (n=412), Rotterdam, the Netherlands (n=198), Oslo, Norway (n=388), Maidstone and Ashford, United Kingdom (n=289), and Stockholm, Sweden (n=246). In the AdHOC data set, comprehensive baseline data on medication use were available for the entire samples of 8 participating countries (Denmark, Finland, Iceland, Italy, the Netherlands, Norway, United Kingdom, and Czech Republic; 2707 patients) and used in our study.

Based on power calculations (NCSS Pass 6.0 statistical software; NCSS Sta-

tistical Software, Kaysville, Utah), a sample size of 350 patients for each area allowed 80% power to detect significant variations in indices of functional ability (the outcome variables for the main study) within each catchment area with a probability error of .05. We assumed a corresponding dropout rate of 15% or less and thus 405 patients were randomly selected in each country. Among the 8 countries participating in our study, 4 (Denmark, Iceland, Italy, and Norway) achieved planned participation rates and were representative of the national home care elderly populations. Three countries (Finland, United Kingdom, the Netherlands) exceeded estimated refusal rates mostly due to patients' unwillingness to be troubled or fear of what was involved. The Czech Republic was only marginally above the 15% refusal rate.<sup>21</sup> All samples significantly differed from the national statistics on the elderly population by age, sex, and the prevalence of major comorbidities ( $P<.001$ ). Considering that inappropriate medication use should be independent of the population structure and comorbidities, all samples finally entered the statistical analysis.

### Comprehensive Geriatric Assessment

All patients were assessed at home by specifically trained staff, either home care nurses or research assistants. Detailed information was recorded using the interRAI Minimum Data Set for Home Care instrument (MDS-HC),<sup>22,23</sup> which was translated, back-translated, and examined for face validity in the language of each participating country. Assessments were completed at baseline and after a 1-year study period, with a 6-month briefer reassessment using only selected items. For our cross-sectional analysis, baseline data were used.

The MDS-HC instrument consists of more than 350 items, including socio-demographic, physical, cognitive, and psychological characteristics of the patient, as well as relevant clinical information. The MDS-HC has excellent interrater reliability and has been used for epidemiological research in both the

**Table 1.** Inappropriate Medications and Classes to Avoid in Elderly Patients, as Defined by Expert Panel Criteria

Inappropriate Medication by Class	Expert Panel Criteria		
	Beers 1997 <sup>15</sup>	McLeod 1997 <sup>16</sup>	Beers 2003 <sup>17</sup>
<b>Analgesic/anti-inflammatory</b>			
Indomethacin	✓	✓	✓
Ketorolac		✓	✓
Mefenamic acid		✓	✓
Meperidine	✓	✓	✓
Naproxen, oxaprozin, piroxicam		✓	
Naproxen, oxaprozin, piroxicam in full-dose, long-term use			✓
Pentazocin	✓	✓	✓
Phenylbutazone	✓	✓	✓
Propoxyphene and combinations	✓		✓
<b>Antianemic</b>			
Ferrous sulfate >325 mg/d			✓
<b>Antiarrhythmic</b>			
Amiodarone			✓
Digoxin >0.125 mg/d (except in atrial arrhythmias)			✓
Disopyramide	✓	✓	✓
<b>Antibacterial</b>			
Nitrofurantoin			✓
<b>Anticholinergic</b>			
Anticholinergic and antihistamines: chlorpheniramine, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, promethazine, triprolidine, dexchlorpheniramine	✓		✓
Gastrointestinal antispasmodics: dicyclomine, hyoscyamine, propantheline, belladonna alkaloids, clidinium, clidinium-chlordiazepoxide			✓
Oxybutynin	✓		
Oxybutynin short-release form			✓
<b>Anticlotting</b>			
Dipyridamole	✓	✓	
Dipyridamole, short-acting			✓
Ticlopidine	✓		✓
<b>Antidepressant</b>			
Amitriptyline	✓	✓	✓
Doxepin	✓		✓
Fluoxetine (daily)			✓
Imipramine		✓	
<b>Antidiarrheal</b>			
Diphenoxylate		✓	
<b>Antiemetic</b>			
Trimethobenzamide	✓		✓
<b>Antihypertensive</b>			
Clonidine			✓
Doxazosin			✓
Guanadrel			✓
Guanethidine			✓
Methyldopa	✓		✓
Nifedipine, short-acting			✓
Reserpine >0.25 mg/d	✓	✓	✓
<b>Antipsychotic</b>			
Mesoridazine			✓
Perphenazine-amitriptyline	✓		✓
Thioridazine			✓

(continued)

United States and Europe.<sup>21-23</sup> Information about psychosocial and medical conditions and medication use was recorded based on interviews with patients and caregivers as well as medical record review. Information on current and past services utilization was also gathered, including hospitalization in the prior 30 days, nursing home stay in the prior 5 years, and emergency home or emergency department visits 3 months prior to the assessment.

**Drug Information**

In addition to MDS-HC data, assessors collected information on all the medications patients had been taking in the prior 7 days—both prescribed and over-the-counter medications—used regularly or on an as-needed basis. Drug information included non-proprietary and proprietary name, Anatomical Therapeutic and Chemical code, formulation, dosage, frequency, and route of administration.

Investigators documented whether patients or caregivers reported that any physician had provided a medication review in the previous 6 months and whether patients were adherent with the prescription within a week preceding the assessment. Assessors also reviewed physicians' medical records or patients' discharge sheets, if available, to assess medication use and adherence. To further assess adherence, patients' pillboxes were also checked if available.

Nonadherence was coded when the patient was less than 80% adherent to all medications used in the prior 7 days. Patients were also asked if they had experienced economic difficulties in the prior 30 days that precluded them from being able to pay for prescribed medications, heating, medical care, adequate nutrition, and home help or home care. Patients reporting any difficulties were classified as having poor economic status.

**Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use**

To determine the use of potentially inappropriate medications, we adopted all

explicit criteria previously published by panels of experts for community-living elderly individuals (TABLE 1), using them separately and all combined. We adopted only parts of criteria related to "medications that should be avoided in the elderly" excluding sections related to drug-drug and drug-disease interactions. Thus, our study describes only errors of commission (medications that generally should not be prescribed) but not other types of prescribing errors (eg, errors of omission). Although the Beers 2003 criteria had not been published at the time the data were collected, information regarding adverse events associated with these drugs in elderly patients was available at that time and these criteria were included to improve comparability with other studies.

When several definitions of inappropriateness for a substance were present on the combined criteria list, the latest published definition was accepted to determine the whole prevalence (eg, short-acting oxybutynin [Beers 2003 criteria] instead of all formulations of oxybutynin [Beers 1997 criteria]). Expert panel criteria were used as a screening tool with regard to specific comorbidities that might affect prescribing appropriateness. We considered all potentially inappropriate medications (with the exception of stimulant laxatives) where definition of inappropriateness was limited to long-term use that we could not ascertain. For the same reason, the definition of inappropriateness for nonsteroidal anti-inflammatory drugs was limited to the use of a maximum daily dose irrespective of the length of the exposure. Only systemically acting drug formulations were analyzed.

### Analytical Approach

Descriptive MDS-HC data from the baseline assessment, including socio-demographic characteristics (eg, age, sex, living alone, lack of informal helper, economic status) as well as functional, cognitive, and mood status characteristics, were computed for each country and for the total sample. Activities of daily living (ADLs) disability

**Table 1.** Inappropriate Medications and Classes to Avoid in Elderly Patients, as Defined by Expert Panel Criteria (cont)

Inappropriate Medication by Class	Expert Panel Criteria		
	Beers 1997 <sup>15</sup>	McLeod 1997 <sup>16</sup>	Beers 2003 <sup>17</sup>
All barbiturates except phenobarbital	✓	✓	
All barbiturates except phenobarbital and except seizure control			✓
Diuretic			
Ethacrynic acid			✓
Ergot mesyloid	✓		✓
H <sub>2</sub> antagonist			
Cimetidine			✓
Hormonal			
Dessicated thyroid			✓
Estrogens only (oral)			✓
Methytestosterone			✓
Hypoglycemic			
Chlorpropamide	✓		
Laxative			
Long-term use of stimulant laxative: bisacodyl, cascara sagrada			✓
Mineral oil			✓
Muscle relaxants and antispasmodics: methocarbamol, carisoprodol, chlorzoxazone, metaxalone, cyclobenzaprine, orphenadrine	✓	✓	✓
Niacin		✓	
Sedative			
Chlordiazepoxide	✓	✓	✓
Chlordiazepoxide-amitriptyline			✓
Diazepam	✓	✓	✓
Flurazepam	✓	✓	✓
Meprobamate	✓		✓
Quazepam, halazepam, chlorazepat			✓
Triazolam		✓	
Triazolam >0.25 mg/d			✓
Short-acting benzodiazepines: lorazepam >3 mg/d, oxazepam >60 mg/d, alprazolam >2 mg/d, temazepam >15 mg/d			✓
Stimulant			
Amphetamines (excluding methylphenidate) and anorexics			✓
Methylphenidate		✓	
Vasodilator			
Cyclandelate	✓		✓
Isoxsuprine			✓
Nylidrin		✓	
Pentoxifylline		✓	

ity was defined as a score of at least 2 on the MDS-HC ADL Scale that was computed using items on patients' performance in personal hygiene, toilet use, locomotion, and eating.<sup>24</sup> Instrumental activities of daily living (IADLs) disability was classified as dependency in at least 2 of the following: meal preparation, ordinary housework, managing finances, managing medications,

telephone use, shopping, and transportation.<sup>22</sup> Cognitive impairment was determined as a score of at least 2 on the Cognitive Performance Scale (CPS),<sup>25</sup> a validated instrument (range, 0-6; a score of 2 corresponds to 22 on the Mini-Mental State Examination). Clinically significant depression was defined as a score of at least 3 on the Depression Rating Scale (DRS; range, 0

[intact] through 14 [severely depressed]).<sup>26</sup>

**Statistical Analysis**

Data were analyzed using SPSS software version 12 (SPSS Inc, Chicago, Ill) and Egret software version 2.03 (Cytel Software Corporation, Cambridge, Mass). Differences in distributions of categorical variables among countries and between users and nonusers of inappropriate medications were compared using the  $\chi^2$  test.

A multiple logistic regression model was created to determine patient-related characteristics associated with inappropriate medication use. Only dichotomous variables were entered into

the logistic regression model. Multicollinearity was tested using the  $\chi^2$  test and the coefficient of contingency, which determines the strength of the association between 2 dichotomous variables (value range from 0 to 1, where 0 equals complete independence).

A stepwise logistic regression was applied in the exploratory phase of the statistical modeling. Due to the great number of potential predictive variables and interactions among them, variables were tested gradually simultaneously. The Wald test and the likelihood ratio test were used to test the significance of a single predictive variable. The variable was included in the model only if both tests were statistically significant. To test

the overall significance of the model, the model  $\chi^2$  statistic was applied. We also computed the goodness-of-fit  $\chi^2$  statistic ( $-2 \times$  the log likelihood) to measure the model fitness and Nagelkerke  $R^2$  statistic to determine the strength of associations between inappropriate medication use and predictive variables. The degree of excess heterogeneity due to overdispersion was explored.

Because inappropriate medication use was common in the whole sample (>10%), the adjusted odds ratios could not be used to approximate the relative risks (RRs). The method of Zhang and Yu was applied to estimate the RRs.<sup>27</sup> The trend of the unadjusted odds for the use of an inappropriate medi-

**Table 2.** Study Population Characteristics by Country

	% (No.)								
	Overall (n = 2707)	Czech Republic (n = 428)	Denmark (n = 400)	Finland (n = 187)	Iceland (n = 405)	Italy (n = 412)	The Netherlands (n = 198)	Norway (n = 388)	United Kingdom (n = 289)
<b>Sociodemographic characteristics</b>									
Age, y									
65-74	17.5 (474)	17.1 (73)	11.5 (46)	22.5 (42)	17.8 (72)	27.9 (115)	22.2 (44)	7.5 (29)	18.3 (53)
75-84	44.8 (1212)	47.7 (204)	40.5 (162)	41.2 (77)	48.1 (195)	40.5 (167)	49.0 (97)	48.7 (189)	41.9 (121)
$\geq 85$	37.7 (1021)	35.3 (151)	48.0 (192)	36.4 (68)	34.1 (138)	31.6 (130)	28.8 (57)	43.8 (170)	39.8 (115)
Female sex	74.4 (2013)	79.0 (338)	79.3 (317)	81.3 (152)	74.3 (301)	62.9 (259)	77.3 (153)	71.6 (278)	74.4 (215)
Live alone	61.2 (1657)	64.7 (277)	75.3 (301)	83.4 (156)	68.1 (276)	12.9 (53)	61.6 (122)	73.5 (285)	64.7 (187)
No informal helper	13.3 (360)	13.8 (59)	14.8 (59)	36.9 (69)	13.3 (54)	2.7 (11)	25.3 (50)	5.2 (20)	13.1 (38)
Poor economic situation*	7.6 (207)	32.7 (140)	0.8 (3)	11.8 (22)	2.0 (8)	1.7 (7)	4.0 (8)	2.3 (9)	3.5 (10)
<b>Clinical and functional status characteristics</b>									
Multiple comorbidity ( $\geq 4$ diseases)†	37.9 (1026)	79.9 (342)	10.8 (43)	57.8 (108)	38.8 (157)	25.0 (103)	22.7 (45)	24.5 (95)	46.0 (133)
Dependency in IADL (score $\geq 2$ )	69.8 (1890)	80.4 (344)	49.0 (196)	59.4 (111)	46.9 (190)	93.7 (386)	75.3 (149)	67.8 (263)	86.9 (251)
Dependency in ADL (score $\geq 2$ )	39.3 (1063)	38.6 (165)	25.8 (103)	26.2 (49)	19.5 (79)	84.2 (347)	18.2 (36)	24.2 (94)	65.7 (190)
Cognitive impairment (CPS score $\geq 2$ )	28.6 (773)	33.6 (144)	20.8 (83)	22.5 (42)	17.5 (71)	52.2 (215)	27.8 (55)	20.6 (80)	28.7 (83)
Depression (DRS score $\geq 3$ )	16.6 (450)	29.2 (125)	8.8 (35)	6.4 (12)	9.4 (38)	26.2 (108)	21.7 (43)	5.9 (23)	22.8 (66)
<b>Drug-related characteristics</b>									
7-Day drug use									
$\geq 1$ Drugs	95.1 (2574)	97.7 (418)	93.3 (373)	95.2 (178)	97.8 (396)	93.7 (386)	94.9 (188)	91.8 (356)	96.5 (279)
$\geq 6$ Drugs	51.0 (1380)	68.5 (293)	50.5 (202)	73.3 (137)	63.7 (258)	36.2 (149)	35.4 (70)	33.8 (131)	48.4 (140)
$\geq 9$ Drugs	22.2 (600)	39.0 (167)	18.0 (72)	41.2 (77)	31.6 (128)	7.0 (29)	13.1 (26)	11.1 (43)	20.1 (58)
Psychotropic drug use	43.4 (1176)	46.7 (200)	40.3 (161)	62.6 (117)	61.6 (249)	36.4 (150)	29.8 (59)	41.8 (162)	27.0 (78)
Lack of medication review‡	17.9 (484)	11.7 (50)	29.3 (117)	21.9 (41)	9.6 (39)	3.9 (16)	20.7 (41)	4.4 (17)	56.4 (163)
Nonadherence§	12.4 (335)	32.9 (141)	12.0 (48)	9.1 (17)	4.9 (20)	2.7 (11)	11.6 (23)	7.0 (27)	16.6 (48)

Abbreviations: ADL, activities of daily living<sup>24</sup>; CPS, Cognitive Performance Scale<sup>25</sup>; DRS, Depression Rating Scale<sup>26</sup>; IADL, instrumental activities of daily living.<sup>22</sup>

\*Patients' poor economic situation, as defined in the "Methods" section.

†Polymorbidity defined as presence of 4 or more Minimum Data Set for Home Care comorbidities.<sup>22</sup>

‡The lack of comprehensive medication review by the physician in the prior 180 days.

§Subjective nonadherence (adherence <80% of the treatment time in prior 7 days).

cation with increasing number of associated factors was tested using the Mantel-Haenszel statistic. A 2-tailed  $P < .05$  was selected as the level of statistical significance.

**RESULTS**

Principal characteristics of the population studied are shown in TABLE 2. Mean (SD) age of the patients was 82.2 (7.2) years; most were women (74.4%) and lived alone (61.2%), but rarely reported a poor economic situation (7.6%). Most of the patients were dependent in IADLs (69.8%), but fewer were dependent in ADLs (39.3%). A minority had cognitive impairment (28.6%) or clinical depression (16.6%). Differences among countries were statistically significant for all variables presented in Table 2.

When 7-day prevalence of medication use was evaluated, more than 95% of patients received at least 1 medication and polypharmacy (defined as the use of  $\geq 6$  medications) was documented in 51.0% of patients. Medication adherence was high except in the Czech Republic; reported lack of regular medication review ranged from 3.9% in Italy to 56.4% in the United Kingdom.

Considering all explicit criteria combined, 19.8% used at least 1 potentially inappropriate medication. The highest prevalence (41.1%) was documented in the Czech Republic com-

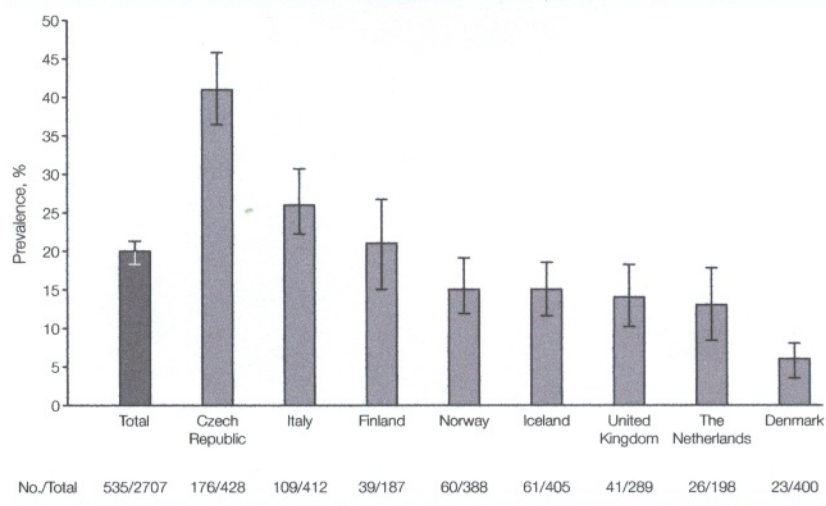
pared with a mean of 15.8% for all the other countries, ranging from 5.8% in Denmark to 26.5% in Italy (FIGURE 1). Results using only Beers 2003 criteria were similar to those obtained with combined criteria except in the Czech Republic. The application of Beers 1997 or McLeod criteria yielded half the prevalence of the total sample and 1.2- to 3.9-fold lower prevalence in individual countries (FIGURE 2).

TABLE 3 presents the 10 most commonly used inappropriate medications considering all explicit criteria

combined. While some medications, namely diazepam and amitriptyline, were frequently used in all countries, others were prescribed to a higher extent only in certain countries, eg, pentoxifylline, high-dose digoxin, and chlordiazepoxide in the Czech Republic; ticlopidine and amiodarone in Italy; and unopposed estrogens in older women in Iceland.

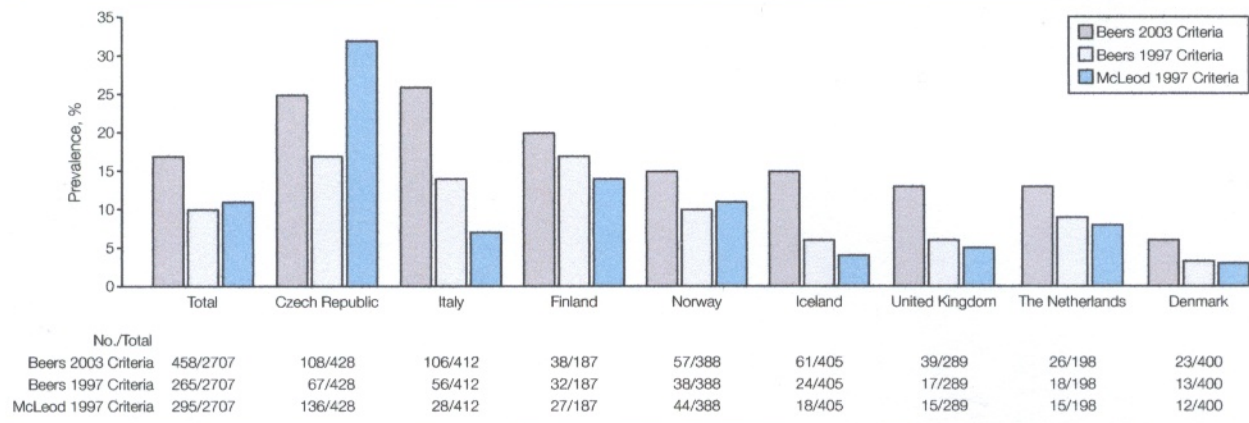
Based on several types of patient characteristics (TABLE 4), 6 variables were identified as independent predictors of inappropriate medication use

**Figure 1.** Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use Considering All Explicit Criteria Combined (Beers 1997,<sup>15</sup> Beers 2003,<sup>17</sup> and McLeod 1997<sup>16</sup>)



Error bars indicate 95% confidence intervals.

**Figure 2.** Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use by Individual Criteria (Beers 1997,<sup>15</sup> Beers 2003,<sup>17</sup> and McLeod 1997<sup>16</sup>)



physicians.<sup>4</sup> Similar reduced risk in patients 85 years or older could be explained by greater physician awareness of this issue in the oldest old<sup>9</sup> or by a higher mortality rate in this age group.

No other characteristics (eg, recent medication review, cognitive impairment, hospitalization in the past 30 days) were associated with inappropriate medication use. Despite a number of patient-related characteristics being tested, a large amount of variance in the model remained unexplained. It is likely that physician-related factors might account for a significant part of this variance (eg, knowledge of the expert panels' criteria, adherence to guidelines, amenability to pharmaceutical marketing). Due to strong societal or individual influences on prescribing practice,<sup>1,17</sup> these factors should be considered in future sociobehavioral studies.

### Limitations

Our results need to be interpreted with caution due to several limitations. Results of our study cannot be generalized to the whole community-dwelling elderly population because of the higher frailty of home care elderly patients. Additionally, because inappropriate medication use is sensitive to regional marketing strategies and prescribing practices, our findings are not generalizable to other European countries. We were unable to determine country-specific factors associated with inappropriate medication use due to small samples; future large studies should explore this issue. Also, residual confounding is always a possibility.

An important concern is the very definition of "inappropriateness," which is rather relative than absolute. Under specific circumstances, some "inappropriate" medications might be appropriately indicated. However, the design of our study did not allow evaluating the medication appropriateness at an individual level and our results only screen populations at risk. We cannot dismiss conclusively the possibility that some individuals had tried

safer alternatives in the past. Finally, we cannot imply that inappropriate medication use is necessarily linked to negative outcomes because this analysis was cross-sectional. However, current reports confirm these associations.<sup>13,46</sup>

### CONCLUSIONS

In Europe, use of potentially inappropriate medications among frail community-dwelling elderly persons appears to be common, with substantial regional variations. The differences likely reflect country-specific drug policies, care provision differences, inequalities in socioeconomic background, differences in overall health conditions, and specific regulatory measures. While regional preferences for some inappropriate medications need a more in-depth evaluation, these variations indicate amenability to intervention, particularly in Eastern Europe. Future efforts should be targeted to modifiable correlates of inappropriate medication use and research should focus on outcomes and intervention strategies.

Despite previous criticism of the expert panels' criteria for their simplicity,<sup>17</sup> these tools increase clinicians' awareness about potentially inappropriate medications for older patients. Thoughtful adoption of these criteria by regulatory institutions, national guidelines, and computerized alert systems might improve prescribing. Because one of the current principal aims of the European Union is to improve practice, rules, and regulations throughout Europe, harmonizing drug policy and regulatory measures with respect to potentially inappropriate medication use should be a major focus (eg, withdraw ineffective and/or harmful medications, establish prescribing limits for the elderly, approve safer alternatives, harmonize prescribing guidelines). These strategies could help ensure that prescribing for older patients in Europe is improved and consistent across countries.

**Author Contributions:** Dr Fialová had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study concept and design:** Fialová, Topinková, Gambassi, Jónsson, Carpenter, Bernabei.

**Acquisition of data:** Fialová, Topinková, Finne-Soveri, Jónsson, Carpenter, Sørbye, Wagner.

**Analysis and interpretation of data:** Fialová, Topinková, Gambassi, Finne-Soveri, Carpenter, Schroll, Onder, Reissigová.

**Drafting of the manuscript:** Fialová, Gambassi, Finne-Soveri, Carpenter.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Fialová, Topinková, Gambassi, Finne-Soveri, Jónsson, Carpenter, Schroll, Onder, Sørbye, Wagner, Reissigová, Bernabei.

**Statistical analysis:** Fialová, Reissigová.

**Obtained funding:** Topinková, Finne-Soveri, Carpenter, Bernabei.

**Administrative, technical, or material support:** Topinková, Finne-Soveri, Jónsson, Carpenter, Wagner, Bernabei.

**Study supervision:** Fialová, Topinková, Gambassi, Finne-Soveri, Schroll, Onder, Sørbye, Bernabei.

**Financial Disclosures:** None reported.

**Funding/Support:** Our study is an ancillary study of the European AdHOC (Aged in Home Care) project, supported by the EU Commission under the Vth Framework Programme (contract QLRT 2000-00002).

**Role of the Sponsors:** The EU Commission had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

**Acknowledgment:** We acknowledge the interRAI Corporation and interRAI fellows, all investigators of the AdHOC project, and project coordinators from AdHOC countries not participating in this ancillary study: Vjenka Garms-Homolová, PhD, Institute for Health Service Research, Berlin, Germany; Jean-Claude Henrard, MD, Federal Institute of Research, Paris, France; and Gunnar Ljunggren, MD, PhD, Centre for Gerontology and Health Economics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

### REFERENCES

- Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:200-209.
- Cohen JS. Avoiding adverse reactions: effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics.* 2000;55:54-64.
- Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother.* 2004;38:9-14.
- Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. *JAMA.* 2001;286:2823-2829.
- Gray SL, Hedrick SC, Rhinard EE, et al. Potentially inappropriate medication use in community residential care facilities. *Ann Pharmacother.* 2003;37:988-993.
- Lane CH, Bronskill SE, Sykora K, et al. Potentially inappropriate prescribing in Ontario community-dwelling older adults and nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:861-866.
- Goulding MR. Inappropriate medications prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med.* 2004;164:305-312.
- Malik AB, Bishara O. Polypharmacy: quality of care in homebase primary care setting. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(suppl):S123.
- Balogun SA, Preston M, Evans J. Correlates of potentially inappropriate medication use among newly admitted nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(suppl):S103.
- Stuck AE, Beers MH, Steiner A, et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med.* 1994;154:2195-2200.
- Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large out-

- patient population. *Arch Intern Med*. 2004;164:1621-1625.
12. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med*. 2004;116:394-401.
  13. Fick DM, Waller JL, Maclean JR, et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher cost and utilization. *J Manag Care Pharm*. 2001;7:407-413.
  14. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-1832.
  15. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-1536.
  16. McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156:385-391.
  17. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-2724.
  18. Giron MS, Wang HX, Bernsten C, Thorslund M, Winblad B, Fastbom J. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:277-283.
  19. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients: a population-based survey. *Arch Intern Med*. 2002;162:1707-1712.
  20. Onder G, Landi F, Cesari P, Gambassi G, Carbone P, Bernabei R. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:157-162.
  21. Carpenter GI, Gambassi G, Topinková E, et al. Community Care in Europe: the Aged in Home Care project (AdHOC). *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:259-269.
  22. Morris JN, Fries BE, Steel K, et al. Comprehensive clinical assessment in community setting: applicability of the MDS-HC. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:1017-1024.
  23. Landi F, Tua E, Onder G, et al. Minimum data set for home care: a valid instrument to assess frail older people living in the community. *Med Care*. 2000;38:1184-1190.
  24. Morris JN, Fries BE, Morris SA. Scaling ADL within the MDS. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:M546-M553.
  25. Morris JN, Fries BE, Mehr DR, et al. The MDS Cognitive Performance Scale. *J Gerontol*. 1994;49:174-182.
  26. Burrows AB, Morris JN, Simon SE, Hirdes JP, Phillips CH. Development of a minimum data set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Ageing*. 2000;29:165-172.
  27. Zhang J, Yu F. What's the relative risk? a method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
  28. *British National Formulary*. 47th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004.
  29. Sérlyfjaskrá 2002-2003 (Icelandic National Formulary). Lyfjastofnun 2003. Available at: <http://www.serlyfjaskra.is>. Accessed October 30, 2004.
  30. *Pharmindex Brevif* (Czech National Formulary). Prague, Czech Republic: Medimedia Information; November 2003.
  31. Icelandic Medicines Control Agency Web site. Available at: <http://www.lyfjastofnun.is>. Accessed June 1, 2004.
  32. *The Norwegian Pharmaceutical Products Compendium*. Norwegian Medicine Agency. Available at: <http://www.felleskatalogen.com>. Accessed June 1, 2004.
  33. Finnish Medical Network. Available at: <http://www.fimnet.fi/fennomed>. Accessed July 1, 2004.
  34. Italian Ministry of Health. Available at: <http://www.ministerosalute.it/medicinali/bancadati/presentazione.jsp>. Accessed June 15, 2004.
  35. Danish Medicines Agency. Available at: <http://www.dkma.dk>. Accessed June 1, 2004.
  36. Tamblin R, Laprise R, Hanley JA, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA*. 2001;285:421-429.
  37. McNutt LA, Coles FB, McAuliffe T, et al. Impact of regulation on benzodiazepine prescribing to a low income elderly population, New York State. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:613-625.
  38. Web site of the State Institute for Drug Control, Prague, the Czech Republic. Available at: <http://www.sukl.cz>. Accessed September 9, 2004.
  39. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialová D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharm*. In press.
  40. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä S-L, Isoaho R. Psychotropics among the home-dwelling elderly: increasing trends. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:874-883.
  41. Thirstrup S, Kampmann JP. Adjustment of Europe's drug regulation to public health needs. *Lancet*. 2001;358:1734.
  42. Adams SR, ed. Unnecessary drugs in the elderly including the psychotropic utilization protocol: a guidebook to OBRA implementation. Interpretive HCFA/OBRA Guidelines 483.25 (I). Rev ed. MED-PASS. Lancaster, England: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2002.
  43. Tamblin R, Huang A, Perreault R, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ*. 2003;169:549-556.
  44. Chutkan DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:122-139.
  45. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged: practical solutions. *Drugs Aging*. 1994;4:449-461.
  46. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165:68-74.

Our character . . . is an omen of our destiny, and the more integrity we have and keep, the simpler and nobler that destiny is likely to be.

—George Santayana (1863-1952)



**Table 3.** Prevalence of the 10 Most Common Inappropriate Medications in the Entire Sample and by Country\*

	% (No.)								
	Overall (n = 2707)	Czech Republic (n = 428)	Denmark (n = 400)	Finland (n = 187)	Iceland (n = 405)	Italy (n = 412)	The Netherlands (n = 198)	Norway (n = 388)	United Kingdom (n = 289)
Pentoxifylline	3.5 (94)†	20.3 (87)†	NA	1.1 (2)	NA	1.2 (5)	NA	NA	NA
Diazepam	3.1 (84)†	5.6 (24)†	2.0 (8)	5.3 (10)†	0.7 (3)	2.7 (11)	4.0 (8)†	4.9 (19)†	0.3 (1)
Amiodarone	2.0 (53)	4.0 (17)†	0	0	1.7 (7)	5.1 (21)†	1.0 (2)	0	2.1 (6)
Amitriptyline	1.4 (39)	0.5 (2)	0	4.8 (9)†	1.7 (7)	0.5 (2)	1.0 (2)	2.1 (8)	3.1 (9)†
Ticlopidine	1.3 (35)	0.2 (1)	0	NA	0	8.3 (34)†	NA	0	0
Digoxin >0.125 mg/d	1.0 (26)	3.5 (15)†	0	0	0.5 (2)	1.7 (7)	1.0 (2)	0	0
Unopposed estrogens in older (≥75 y) women	1.0 (17)	0	0.3 (1)	1.6 (2)	5.5 (14)†	0	0	0	0
Doxazosine	0.8 (22)	1.2 (5)	0	NA	0	1.5 (6)	2.0 (4)	0.3 (1)	2.1 (6)
Fluoxetine daily	0.8 (21)	2.1 (9)	0.3 (1)	0.5 (1)	0.7 (3)	0.5 (2)	0	0.3 (1)	1.4 (4)
Piroxicam	0.7 (20)	1.9 (8)	0.3 (1)	0	0	1.0 (4)	0	1.8 (7)	0
Dipyridamole, short-acting	0.7 (19)	0.2 (1)	0.5 (2)	1.6 (3)	0.7 (3)	0.2 (1)	1.5 (3)	0.8 (3)	1.0 (3)
Nifedipine, short-acting	0.7 (19)	0.2 (1)	0	2.1 (4)	0.5 (2)	1.0 (4)	0	1.0 (4)	1.4 (4)
Oxybutynin, short-acting	0.7 (18)	0.9 (4)	0	1.1 (2)	0.5 (2)	0.7 (3)	1.5 (3)	NA	1.4 (4)
Chlordiazepoxide	0.6 (15)	3.3 (14)†	0	0.5 (1)	0	0	0	NA	0

Abbreviation: NA, not available (not approved for clinical use).

\*Only drugs with prevalence exceeding 0.5% in the total sample are listed. No other potentially inappropriate medications were prescribed in individual countries with a proportion higher than 1.7%. All percentages by country were computed in country-specific total frequencies.

†Drug extensively prescribed (prevalence ≥3%).

(TABLE 5). Individuals reporting a poor economic situation had a 1.96-fold higher relative risk of receiving an inappropriate medication than the reference group. This factor was significantly associated with living in the Czech Republic (contingency coefficient, 0.38;  $P < .001$ ), where 32.7% of patients reported a poor economic situation compared with an average of 2.9% in all the other countries. The relative risk of inappropriate medication use was 1.8-fold higher among users of anxiolytic drugs and 1.9-fold higher among patients receiving 6 or more medications. Polypharmacy covaried with having 4 or more medical conditions (contingency coefficient, 0.36;  $P < .001$ ). Depression appeared to be a weaker predictive variable (RR, 1.29; 95% CI, 1.06-1.55). On the other hand, individuals aged 85 years or older and those living alone were less likely to receive inappropriate medications. We found a significant colinearity between not living alone and dependency in self-care (contingency coefficient, 0.31;  $P < .001$ ). Relative risks derived from the corresponding odds ratios were all statistically significant (Table 5). All associated factors were

significant in individual countries except poor economic situation, which was a country-specific factor (Czech Republic). Collinearity between associated factors and other variables than tested was excluded.

Although the logistic regression model was statistically significant ( $P < .001$ ), a large amount of variability remained unexplained (Nagelkerke  $R^2$  coefficient, 11.0%). However, the likelihood of being prescribed an inappropriate medication increased exponentially ( $P < .001$ ) with the number of predictive variables and reached an odds ratio of 10.96 in patients with at least 4 predictive factors (FIGURE 3).

#### COMMENT

While US national surveys have documented that among community-dwelling elderly persons more than 7 million use potentially inappropriate medications,<sup>4</sup> no such evidence has been available for Europe. In fact, small-scale national studies have been conducted only in a few European countries using different methods and with little comparability.<sup>18-20</sup> To our knowledge, the findings of this study represent the first comparative estimates of

potentially inappropriate medication use in a large sample of community-dwelling elderly persons in major metropolitan areas of 8 European countries. In addition, this study compared all available explicit criteria of inappropriate medication use to generate the most comprehensive evaluation of this issue in Europe, where specific criteria are not available.

#### Differences Between Europe and North America

Differences exist between panels of medications available in the United States and in countries in Europe, as well as across countries in Europe. Several potentially inappropriate medications listed in the criteria were not approved in all AdHOC countries (eg, chlorzoxazone, halazepam, guanadrel, metaxalon, methocarbamol, nyldrin, oxaprozin, phenylbutazone, quazepam, trimethobenzamide). While in some national formularies selected inappropriate medications are not available, eg, belladonna alkaloids (Italy), hyosciamine (Iceland), and pentoxifylline (Norway), other countries use these drugs rarely in elderly patients (hyosciamine in Finland and Italy, pen-

toxiyline in Finland) or frequently (eg, long-acting benzodiazepines and pentoxifylline in Czech Republic). Overall, nearly half the medications from the combined list were not approved in most of the European countries.<sup>28-35</sup> The percentage of approved drugs in individual countries was 31.6% in Norway, 48.1% in the Netherlands, 50.6% in Iceland, 51.9% in Denmark, and Czech Republic, 55.7% in Finland and United Kingdom, and 70.9% in Italy.

Moreover, some medications not available in the United States (eg, flunitrazepam and etofylline) are available in Europe and have potentially harmful properties similar to medications on the list. These specific substances should be identified in the future by expert panel groups in Europe. It is also likely that economic constraints contribute substantially to inappropriate medication use. For example, ticlopidine was recommended for use in elderly patients consistently in all countries except in Norway. Clopidogrel, believed to be a safer alternative,<sup>15,17</sup> was more expensive and therefore economically unavailable.

As discussed previously, no criteria for potentially inappropriate medications have been developed for European countries. Until such criteria are available, existing standards permit comparisons of inappropriate medication use across countries and our study provides the most comprehensive cross-sectional estimate of this issue in Europe to date. Considering all explicit criteria combined, we found a 20% prevalence of inappropriate medication use. This estimate is similar to those documented by epidemiological surveys in the United States. These surveys found that applying only Beers 1997 criteria, a prevalence of inappropriate medication use yielded 21% in community-dwelling elderly individuals<sup>4</sup> and 23% in Medicare-managed care elderly patients.<sup>13</sup> When we considered the same approach (Beers 1997 criteria), the prevalence of inappropriate medication use appeared to be lower (<11% in the majority), in agreement with results of previous small-scale

**Table 4.** Univariate Analysis of Variables Associated With Inappropriate Medication Use

Characteristics	Inappropriate Medication Use, % (No.)		P Value
	No (n = 2172)	Yes (n = 535)	
<b>Sociodemographic characteristics</b>			
Age ≥85 y	39.9 (866)	29.0 (155)	<.001
Female sex	74.6 (1620)	73.5 (393)	.59
Live alone	62.7 (1362)	55.1 (295)	.001
No informal helper	13.5 (294)	12.3 (66)	.46
Poor economic situation	5.8 (125)	15.3 (82)	<.001
Loneliness*	20.8 (452)	26.9 (144)	.002
<b>Clinical and functional status characteristics</b>			
Multiple comorbidity (≥4 diseases)	34.5 (750)	51.6 (276)	<.001
Dependency in IADL (score ≥2)	68.2 (1482)	76.3 (408)	<.001
Dependency in ADL (score ≥2)	37.8 (821)	45.2 (242)	.002
Cognitive impairment (CPS score ≥2)	28.2 (613)	29.9 (160)	.44
Depression (DRS score ≥3)	14.7 (319)	24.5 (131)	<.001
Self-reported poor health	29.5 (640)	30.8 (165)	.53
Unstable disease status†	24.3 (528)	29.9 (160)	.008
<b>Service use characteristics</b>			
Hospitalization in prior 30 d	11.5 (249)	11.4 (61)	.97
Emergency home or hospital visit in prior 3 mo	14.6 (317)	16.4 (88)	.28
Nursing home stay in prior 5 y	8.4 (182)	11.4 (61)	.03
Lack of medication review	18.6 (404)	15.0 (80)	.047
More care needed‡	16.6 (360)	23.0 (123)	.001
<b>Drug-related characteristics</b>			
Polypharmacy (≥6 drugs)	46.6 (1012)	68.8 (368)	<.001
Psychotropic drug use (≥1 drugs)	40.2 (874)	56.4 (302)	<.001
Antipsychotic drug use	6.4 (140)	7.9 (42)	.25
Anxiolytic drug use	10.1 (220)	23.6 (126)	<.001
Antidepressant drug use	14.9 (324)	20.0 (107)	.004
Hypnotic drug use	22.7 (492)	26.7 (143)	.046
Nonadherence (<80%)	11.4 (248)	16.3 (87)	.002

Abbreviations: ADL, activities of daily living<sup>24</sup>; CPS, Cognitive Performance Scale<sup>25</sup>; DRS, Depression Rating Scale<sup>26</sup>; IADL, instrumental activities of daily living.<sup>22</sup>

\*Defined as patient reported being and/or feeling lonely.

†Defined as worsening of the functional status (cognition, mood, or self-care performance) in the prior 30 days; recurrence of a chronic disorder in the prior 3 months; or medication change due to a new clinical problem in the prior 30 days.

‡Defined as the decrease in patient's self-performance 3 months prior to the assessment and patient's need for more care provision (based on opinion of home care nurse).

**Table 5.** Multivariate Analysis of Variables Independently Associated With Inappropriate Medication Use\*

Factor Associated With Inappropriate Medication Use	OR (95% CI)	P Value	RR (95% CI)
Poor economic situation†	2.48 (1.82-3.39)	<.001	1.96 (1.58-2.36)
Polypharmacy (≥6 drugs)‡	2.19 (1.78-2.70)	<.001	1.91 (1.62-2.22)
Anxiolytic drug use§	2.19 (1.70-2.82)	<.001	1.82 (1.51-2.15)
Depression (DRS score ≥3)§	1.37 (1.07-1.75)	.01	1.29 (1.06-1.55)
Age (≥85 y)	0.73 (0.59-0.90)	.004	0.78 (0.65-0.92)
Live alone	0.71 (0.58-0.86)	<.001	0.76 (0.64-0.89)

Abbreviations: CI, confidence interval; DRS, Depression Rating Scale; OR, odds ratio; RR, relative risk.

\*Odds ratios were adjusted for other factors in the table. The RRs were calculated from the ORs using the method of Zhang and Yu.<sup>27</sup>

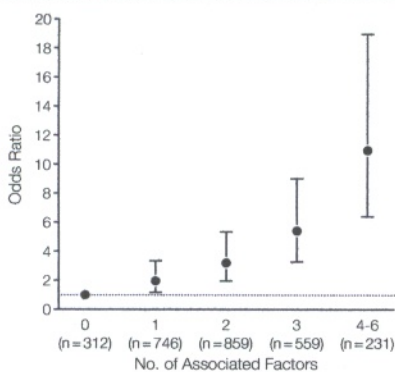
†Factor significantly colinear with living in Czech Republic ( $P<.001$ ).

‡Factor significantly colinear with multiple comorbidity (≥4 diseases) ( $P<.001$ ).

§The significant association with inappropriate medication use not influenced by only use of benzodiazepines ( $P<.001$ ).

||Factor not living alone significantly colinear with dependency in self-care. The higher proportion of dependency in self-care the lower proportion of living alone ( $P<.001$ ). Dependency in self-care classified as activities of daily living score of 2 or more.

**Figure 3.** Odds of Potentially Inappropriate Medication Use According to the Number of Patient-Related Predictive Factors



Factors are listed in Table 5. No associated factor is the referent group. Error bars indicate 95% confidence intervals.

studies from Finland, Sweden, and Italy.<sup>18-20</sup> However, longer assessment periods tend to find higher prevalence rates, suggesting that an assessment longer than our 7 days might find different results. It is also likely that the absence of many inappropriate medications in the European national formularies accounted in part for the “relatively better prescribing practice” in Europe.

### Differences Among European Countries

The prevalence of inappropriate medication use varied substantially among countries. The most striking was the difference between the Czech Republic and countries in Western Europe. In Prague, 41% of home care elderly patients were prescribed at least 1 inappropriate medication compared with only 16% in Western European countries. It is likely that prescribing habits along with socioeconomic factors, including prescribing limits and patients' inability or unwillingness to copay for safer alternatives, were responsible for the high proportion of potentially inappropriate medication use in the Czech Republic. Indeed, other studies have documented reduced access to safer treatments<sup>36</sup> and higher frequency of potentially inap-

propriate prescriptions in low-income elderly.<sup>37</sup> Noticeably, the findings for the Czech Republic were greatly influenced by the very frequent use of pentoxifylline (>20%), which is considered potentially inappropriate based solely on the McLeod 1997 criteria. While a detailed evaluation of this finding is beyond the scope of this study, our results confirm recent data that pentoxifylline belongs to the top 10 most commonly prescribed medications in the Czech Republic.<sup>38</sup>

Substantial differences were also found among Western European countries, with a higher prevalence of potentially inappropriate medication use in Italy and Finland. However, it should be noted that nearly 50% of this prevalence represented potentially inappropriate medications that particularly in low-dose regimens “might have some indications in the old age” based on recommendations of national drug formularies (eg, diazepam and amitriptyline in Finland, amiodarone and ticlopidine in Italy).<sup>28-35</sup> We could not evaluate appropriateness at the individual patient level and as such our findings should be corroborated by further studies.

These limitations notwithstanding, the extensive use of some inappropriate medications in particular countries is concerning and merits further study. In agreement with our findings, a recent study in Italy confirmed ticlopidine and amiodarone to be the most commonly prescribed potentially inappropriate medications.<sup>39</sup> In Finland, a national study has documented that psychotropic drugs are often inappropriately prescribed in community-dwelling elderly patients, particularly diazepam for the treatment of depression.<sup>40</sup>

The differences in inappropriate medication use might also be influenced by country-specific regulatory measures. The strikingly low prevalence in Denmark despite high rates of polypharmacy is likely related to drug utilization review provided by the National Institute of Health with feedback to individual physicians.<sup>41</sup> Simi-

larly, in the United Kingdom, implementation of guidelines and clinical pharmacists' auditing has probably contributed to lower prevalence of inappropriate medication use.<sup>42</sup> In the United States, computerized alert systems with personal feedback to physicians effectively reduced the amount of newly prescribed inappropriate medications.<sup>43</sup>

Our findings document that the addition of several substances into the Beers 2003 list nearly doubled the prevalence obtained with Beers 1997 criteria. This might indicate physicians' better knowledge of older Beers criteria and less confidence with newly attained pharmacoepidemiological and pharmacological evidence confirming harmful properties of several other medications later included in the Beers 2003 list (eg, short-acting nifedipine, short-acting oxybutynin, daily fluoxetine) (Table 1).<sup>42,44</sup>

### Factors Associated With Inappropriate Medication Use

In agreement with previous US studies, similar independent predictors of inappropriate medication use were identified in Europe: patient's poor economic situation, polypharmacy, anxiolytic drug use, and depression.<sup>1,10,18</sup> On the other hand, individuals aged 85 years or older or living alone were significantly less likely to receive inappropriate medications.<sup>4,9,10</sup>

Many studies have highlighted polypharmacy as a significant risk for inappropriate medication use, adverse drug events, for the increase in health care utilization, and costs.<sup>45</sup> In addition, patients with depression and elderly patients treated with psychotropic medications are at risk for inappropriate prescription.<sup>10,18,43</sup> Studies from the United States and Canada have confirmed that auditing drug regimens in these populations might reduce the prevalence of inappropriate medication use.<sup>1,6,9</sup>

Individuals living alone might be less likely to receive a potentially inappropriate medication as a consequence of less frequent contact with primary care

### **III. SUMMARY/ SOUHRN**

Va. Summary (angl.) str.45-49

Vb. Souhrn (čes.) str.50-54

## Va. Summary

The elderly population is expanding rapidly throughout the world. Among this age group, multiple chronic and degenerative disorders, frequently accompanied aging, are highly prevalent. Also development of new drugs, growing evidence of their benefits in older adults and more aggressive marketing strategies contribute to steady increase in the number of medications prescribed to the elderly, particularly in developed countries. Clinicians thus spend larger proportion of their practices by managing pharmacotherapeutic strategies in geriatric patients and sufficient knowledge of the rational and safe geriatric drug use become an important part of the daily clinical practice. More attention should be therefore given to the training of physicians and pharmacists in geriatric pharmacology, pharmacoepidemiology and medication errors on pregraduate and postgraduate level.

According to the United Nations' Initiative (1999), all nations should prepare their healthcare, social and economic systems for demographic aging of their populations. One of the principle preventive strategies is also to ensure efficient, safe yet cost-effective pharmacological treatment which can contribute to improved quality of life of senior citizens. Research data show increasing proportion of prescribing errors in the elderly and the need to adopt effective measures in this area in order to prevent serious and costly consequences of such practices. Studies available from the US and Canada have documented that suboptimal prescribing significantly impact the elderly population health and national economy, and indirect costs for medications highly exceed the direct expenditures. Simple limitation of drug use and minimizing the direct medication costs therefore does not seem to be an effective way how to reduce future economic burden and more complex strategies should be implemented. Major interest in drug area should be devoted to rational and cost-effective drug use. Unfortunately, the lack of national pharmaco-economic studies considering total expenditures for pharmacotherapy (in general, but particularly in senior population), contributes to underestimation of this problem in many European countries.

To emphasize the need of specific geriatric knowledge among physicians and pharmacists, we focused our work on description of crucial differences between geriatric and middle-age prescribing. The work comprehensively reviews major pharmacological changes accompanying aging and their impact on the therapeutic value of some medications. Main focus has been devoted to the concept of "potentially inappropriate drugs in the elderly" which contrary to the United States and Canada is still unknown or not accepted in many European countries. In the Czech Republic, our work represents the pioneer work providing comprehensive and detail information about this concept. Before we started to promote this area, expert criteria were unknown in our country and even now they are not enough respected by prescribing physicians, pharmacists and other healthcare professionals.

Also experimental part of the dissertation thesis gives important results. It represents the first comparative estimate of potentially inappropriate medication use in several European countries. The study warns against the different approaches across Europe in potentially inappropriate medication use and belongs to important decision-making tools for the European drug policy.

The author of the dissertation thesis and her tutors promote this area at home and abroad since the year 2001. During the 5 years of the postgraduate studies the first author presented works related to this topic at 8 international and European conferences, 6 national conferences and 3 scientific meetings abroad. Results of the work were published at 2 English professional journals (JAMA, IF (impact factor) 2004= 21.455 and Eur J Clin Pharmacol, IF 2004= 2,083) and 11 national journals. The dissertation thesis is going to be released as an educational material for pregraduate and postgraduate training of physicians and pharmacists in geriatric drug use.

## **The dissertation thesis has been divided into three parts:**

I/ The first part comprehensively describe major physiological and pathological changes accompanying aging and their impact on pharmacology, efficacy and safety of some medications.

II/ Second part has been devoted to specific criteria of medications potentially inappropriate in the elderly defined as medications, that rather should be avoided in the old age because of potential ineffectiveness or frequent adverse drug events in older adults. Safer alternatives should be preferred, if available, particularly in high-risk elderly.

III/ The third, experimental part of the work, evaluates the use of potentially inappropriate medications in home care elderly, residing in metropolitan areas of 8 European countries. The prevalence of potentially inappropriate medication use in individual countries, different approaches and predictive factors associated with such a prescribing are described here. This original research work has been published at the Journal of the American Medical Association in March 2005.

## **Major conclusions related to individual chapters:**

### **Chapter 1- Age-related pharmacological changes**

This chapter summarizes major physiological and pathological changes accompanying aging that might significantly impact pharmacology, tolerability and safety of some medications. It is important to point out, that age-related changes reflect rather the biological than chronological age and inter-/ intraindividual variations in the aging process along with different pathologies in older individuals contribute to substantial heterogeneity among geriatric patients. This heterogeneity does not enable simple prescribing decisions.

Some age-related changes occur with the higher probability and should be considered during the routine prescription process, e.g. pharmacodynamic sensitivity to highly anticholinergic and sedating medications, mild impairment in renal functions (present in nearly every second elderly patient), changes in drug distribution, decrease in hepatic first-pass effect, etc. Other changes may accompany only specific disorders or specific clinical conditions (e.g. severe renal impairment, significant decline in dopaminergic transmission, etc.).

Optimal way of geriatric prescribing is of course thorough evaluation of the drug regimen and individual application of the knowledge of geriatric pharmacology, pharmacoepidemiology and medication errors. However, it is hardly to expect such detail skills in primary prescribers, because recent medical and pharmaceutical knowledge are too broad. For primary prescribing practice simpler, general recommendations are needed. But, no general rule can fit to every patient and physicians must be aware of conditions, when general recommendations are not valid and present a substantial risk for the patient.

One of the general, specific approaches of geriatric prescribing is also awareness to medications having unpredictable pharmacokinetics, high risk of toxicity, highly accumulating in the aging body, causing frequent adverse drug events in the elderly or accelerating the age-related changes (e.g. cognitive impairment in patients treated with highly anticholinergic drugs). Most of these medications that pose the risk particularly for

older adults have been identified in the past 15 years by geriatric experts and are known under the term “medications potentially inappropriate in the elderly”.

## **Chapter 2- Expert criteria of medications potentially inappropriate in the old age**

Different lists of medications potentially inappropriate in the elderly have been published until now: Beers’s criteria 1991, 1997 and 2003, McLeod 1997 criteria and Zhan 2001 criteria. They were first created for specific conditions of the US and/or Canadian drug market, using at that time recent evidence of geriatric studies. The main reason for developing these criteria was decreasing awareness of prescribing physicians to medications with high-risk potential in the elderly and their routine or unnecessary prescription. It has been documented that more than half of preventable medication errors occur at the time of prescription and limited use of potentially inappropriate medications minimizes the probability of the occurrence of adverse drug events in the elderly.

However, it is necessary to emphasize that inappropriateness of these medications is relative not absolute and under certain conditions even “potentially inappropriate drug” can be beneficial for the selected patient. The term “potentially inappropriate medications” thus emphasizes the fact that the use of these medications is connected with the higher probability of adverse drug events in geriatric patients than in the middle-age population, or than in elderly subjects treated with safer alternatives. Because even a small change in clinical conditions (e.g. acute medical problem, dehydration, malnutrition or newly prescribed medication) can increase the risk of serious drug-related problems in the users of potentially inappropriate medications, decision not to use safer approaches should be medically justified and careful and regular monitoring of adverse drug events performed.

Expert criteria of medications potentially inappropriate in the elderly have been developed using statistical Delphi method, based on the consensus of specialists from different fields of geriatric medicine and pharmacy. Although there is missing comprehensive evidence that implementation of these criteria always leads to better outcomes (probably also because individualized therapy is superior to general rules), this fact does not question clinical advantages of this approach.

## **Chapter 3- Use of potentially inappropriate medications in home care elderly in Europe**

Results of our analysis brought the first comparative estimates of potentially inappropriate medication use in a larger sample of European home care elderly (2 707 elderly patients, residing in metropolitan areas of 8 European countries: Prague- Czech Republic, Copenhagen- Denmark, Helsinki- Finland, Reykjavik- Iceland, Milano/Monza- Italy, Rotterdam- the Netherlands, Oslo- Norway and Maidstone and Ashford- United Kingdom). Because no specific criteria of potentially inappropriate medications have been developed in European conditions, we used all until now published foreign criteria to gather the most comprehensive evaluation of this issue in Europe.

Previous US studies have documented (using Beers’s 1997 methodology) that 21% of community-living elderly and 23% of Medicare-managed care older adults used in 2001 and 2003, respectively, at least 1 potentially inappropriate medication. In our sample we obtained similar results (19.8%) when all published criteria have been used, but significantly lower prevalence (10.4%) using the same approach (Beers 1997 criteria), in agreement with small-scale national studies from Northern Europe and Italy. The striking difference was described between the Czech Republic (the only Eastern European country in our sample), where 41.1% of inappropriate medication users were identified, and Western Europe (15.8%). Important differences were documented also among the Western European countries, where

the prevalence of potentially inappropriate medication use ranged between 5.8% in Denmark and 26.5% in Italy.

Results of our study disclosed several problematic areas related to potentially inappropriate medication use in Europe that should be further studied:

**a/ The need for specific European criteria of potentially inappropriate medications**

The percentage of potentially inappropriate medications approved for the clinical use in individual European countries varied substantially- from 31.6% medications from the total list approved in Norway to 70.9% in Italy. Several substances with comparable harmful pharmacological properties (e.g. flunitrazepam) were frequently prescribed in Europe, but unknown in the US and Canada and not included in existing criteria. Specific lists of potentially inappropriate medications should be created in Europe, based on previously defined country-specific criteria.

**b/ The need for more effective feed-back strategies related to potentially inappropriate medication use in many European countries**

Results of our study confirm important impact of inequalities in socioeconomic background, regional marketing strategies and local prescribing habits on the prevalence of potentially inappropriate medication use. In some countries, effective regulatory measures contributed to lower prevalence of inappropriate medication use- e.g. in Denmark, where drug utilization reviews were provided to prescribing physicians, or in the United Kingdom, where Beers's criteria has been implemented in prescribing guidelines and clinical pharmacists' auditing.

On the other hand, high prevalence of potentially inappropriate medication use has been documented in European countries, where specific regulatory measures were missing (Czech Republic, Italy and Finland). Most commonly used inappropriate medications differed substantially in individual countries, independently on the prevalence of major chronic diseases- e.g. amiodarone and ticlopidine were extensively prescribed in Italy, psychotropic medications (amitriptylin, long-acting benzodiazepines) in Finland; and pentoxyphylline, high-dose digoxin and long-acting benzodiazepines in the Czech Republic.

Because the use of potentially inappropriate medications mostly represent the cheaper way of geriatric prescribing (in terms of the direct costs), national pharmaco-economic studies considering total expenditures on pharmacotherapy should be performed to determine whether implementation of the expert criteria is cost-effective in individual countries.

**c/ The need for rational acceptance of the expert criteria**

In our study, we documented higher prevalence of potentially inappropriate medications in countries, where expert criteria were unknown (Czech Republic) or criticized and not respected (Italy, Finland). Similarly, using the newest Beers 2003 approach we determined nearly twice as high prevalence of inappropriate medication use than with the use of older Beers 1997 criteria. This result might indicate higher awareness of physicians to medications included in older, better known Beers's recommendations.

In the future it is necessary to define factors influencing prescribers' decision to use potentially inappropriate medications. Differences in prescribing guidelines, defining conditions when to use potentially inappropriate medications, should be harmonized across the Europe.



#### **d/ The need for more thorough implementation of risk-management strategies in high-risk elderly**

Several US studies have documented that the use of potentially inappropriate medications contribute to adverse outcomes in the elderly - e.g. to more common adverse drug events, to functional status decline and to the increase in health and social care provision and total costs. Adverse drug events are more prevalent in high-risk elderly patients (e.g. with the high degree of morbidity, using a lot of medications, treated with psychotropic drugs, etc.). All of these characteristics were identified in our study among the factors significantly associated with potentially inappropriate medication use. Findings of the study thus indicate that prescribing to high-risk elderly is often burdened with prescribing errors and fundamental preventive strategies are insufficiently implemented in these patients.

As one of the principal aims of the medical care for seniors in Europe is to ensure equal, safe and appropriate drug treatment to all elderly patients, drug policies and regulatory measures related to potentially inappropriate medication use should be harmonized in the future in member states. It is necessary to establish prescribing limits for some inappropriate medications, to harmonize clinical guidelines, approve safer drug alternatives, etc. Our study demonstrated significant variations across Europe in potentially inappropriate medication use and the possibility to improve prescribing habits in some countries. Future effort in this area should be devoted to educational and risk-management strategies and pharmaco-economic and epidemiological studies evaluating the impact of potentially inappropriate prescribing on the healthcare economy.

## Vb. Souhrn

Stárnoucí populace celosvětově rychle narůstá. V této věkové skupině je také zaznamenáván vysoký výskyt chronických a degenerativních onemocnění, často provázejících seniorský věk. I vývoj nových léků, rostoucí evidence o jejich přínosu u starých pacientů a agresivnější marketingové strategie přispívají ke stále zvyšujícímu se počtu léků předepisovaných starým nemocným, zejména v rozvinutých zemích. Kliničtí pracovníci tak tráví více času úpravou farmakoterapeutických postupů u geriatrických pacientů a dostatečné znalosti racionálního a bezpečného užití léků ve stáří se stávají důležitou součástí každodenní klinické praxe. Více pozornosti by proto mělo být věnováno výcviku lékařů a farmaceutů v geriatrické farmakologii, farmakoepidemiologii a v lékových chybách, a to na pregraduální i postgraduální úrovni.

Dle Iniciativy Spojených národů (1999) by všechny národy měly připravit své zdravotní, sociální a ekonomické systémy na demografické stárnutí populací. Jednou z hlavních preventivních strategií je také zajištění účinné, bezpečné a nákladově-efektivní léčby, která může přispět k lepší kvalitě života starších občanů. Výzkumná data poukazují na nárůst preskripčních chyb u starých nemocných a na nutnost přijmout účinná opatření v této oblasti s cílem předcházet závažným a ekonomicky nákladným důsledkům takové praxe. Studie dostupné ze Spojených Států a Kanady dokumentují, že nevhodné předepisování léků má významný dopad na zdraví seniorské populace a na národní ekonomiku, a nepřímé náklady na léky vysoce převyšují náklady přímé. Prosté omezení počtu užívaných léků a snížení přímých nákladů na farmakoterapii se nezdají být účinnou cestou, jak omezit budoucí ekonomickou zátěž systému, a komplexnější strategie by měly být zavedeny. Hlavní zájem v lékové oblasti by měl být věnován racionální a nákladově-efektivní léčbě. Bohužel nedostatek národních farmakoekonomických studií posuzujících celkové náklady na farmakoterapii (v celé populaci, zejména však v populaci seniorů) přispívá k podcenění tohoto problému v řadě evropských zemí.

Ve snaze zdůraznit potřebu specifických geriatrických znalostí pro lékaře i farmaceuty, zaměřili jsme naši práci na popis hlavních rozdílů mezi geriatrickou preskripcí a preskripcí léků ve středním věku. Práce uceleně shrnuje hlavní farmakologické změny provázející stárnutí a jejich dopad na terapeutickou hodnotu některých léčiv. Hlavní pozornost byla věnována konceptu „léčiv potenciálně nevhodných ve stáří“, který na rozdíl od situace ve Spojených státech a v Kanadě je v řadě evropských zemí stále neznámý nebo nedostatečně akceptovaný. V České republice naše práce představuje první práci poskytující ucelené a detailní informace o tomto konceptu. Předtím, než jsme začali propagovat tuto oblast, byla expertní kritéria v našich podmínkách neznámá a dosud nejsou dostatečně respektována předepisujícími lékaři, farmaceuty a ostatními zdravotnickými pracovníky.

Také experimentální část disertační práce přináší důležité výsledky. Představuje první srovnávací studii užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v několika evropských zemích. Tato studie varuje před rozdílnými přístupy v Evropě při užití potenciálně nevhodných léčiv a patří k důležitým rozhodovacím nástrojům evropské lékové politiky.

Autorka disertační práce a její školitelé prosazují tuto oblast doma i v zahraničí od roku 2001. Během pěti let postgraduálních studií byly práce první autorky zaměřené na téma léčiv potenciálně nevhodných ve stáří prezentovány na 8 mezinárodních a evropských konferencích, 6-ti národních konferencích a 3 výzkumných setkáních v zahraničí. Odborné články s tímto zaměřením byly publikovány v 11 národních časopisech a 2 zahraničních impaktovaných časopisech (JAMA, impakt faktor (IF)= 21,455 a Eur J Clin Pharmacol, IF= 2,083). Disertační práce je připravena k publikaci jako edukační materiál pro pregraduální a postgraduální výuku lékařů a farmaceutů v racionální geriatrické preskripci.

## **Disertační práce byla rozdělena do 3 částí:**

I/ První část uceleně popisuje hlavní fyziologické a patologické změny provázející stárnutí a jejich dopad na farmakologické vlastnosti, účinnost a bezpečnost některých léčiv

II/ Druhá část byla věnována specifickým kritériím léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, tj. léčiv, jimž je lepší se vyvarovat ve vyšší věku vzhledem k předpokládané neúčinnosti nebo častým nežádoucím příhodám u starých nemocných. Bezpečnější alternativy by měly být upřednostňovány, jsou-li dostupné, zejména u vysoce rizikových seniorů

III/ Třetí, experimentální část práce, hodnotí užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u seniorů domácí péče v metropolitních oblastech 8 evropských zemí. Jsou zde popsány prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv v jednotlivých zemích, odlišné přístupy a prediktivní faktory související s touto preskripcí. Tato originální práce byla publikována v časopise JAMA (Časopis americké medicínské společnosti) v březnu roku 2005.

## **Hlavní závěry vztahující se k jednotlivým kapitolám**

### **Kapitola 1.- Věkem podmíněné farmakologické změny**

Tato kapitola shrnuje hlavní fyziologické a patologické změny provázející stárnutí, které mohou významně ovlivňovat farmakologické vlastnosti, tolerabilitu a bezpečnost některých léčiv. Je důležité zde zdůraznit, že věkem podmíněné změny souvisí více s biologickým než chronologickým věkem a inter-/intraindividuální rozdíly v procesu stárnutí spolu s rozdílnými patologiemi u starých jedinců přispívají ke značné heterogenitě mezi geriatrickými pacienty. Tato heterogenita neumožňuje jednoduchá preskripční rozhodnutí.

Některé věkem podmíněné změny se vyskytují s vyšší pravděpodobností a měly by být respektovány v průběhu rutinního preskripčního procesu- např. farmakodynamická citlivost k vysoce anticholinergním a sedativním léčivům, mírné snížení renálních funkcí (přítomné téměř u každého druhého seniora), změny v distribuci léčiv, pokles jaterní eliminace při prvním průchodu játry, apod. Jiné změny mohou doprovázet pouze specifická onemocnění nebo specifické klinické podmínky (např. těžké renální selhávání, významný pokles dopaminergní transmise, apod.)

Nejlepší cestou předepisování léků ve stáří je samozřejmě podrobné posouzení lékového režimu a individuální aplikace znalostí geriatrické farmakologie, farmakoepidemiologie a lékových chyb. Avšak těžko můžeme očekávat tak detailní znalosti u primárních předepisujících lékařů, neboť současné medicínské a farmaceutické znalosti jsou příliš rozsáhlé. Pro primární preskripční praxi jsou nezbytná jednodušší, obecná doporučení. Žádné obecné pravidlo však nemůže být „šité na míru“ všem pacientům a lékař musí být obezřetný v podmínkách, kdy tato obecná doporučení neplatí a znamenají pro pacienta významné riziko.

Jedním z obecných, specifických přístupů geriatrické preskripce je i snaha vyvarovat se léčivům s nepředvídatelnou farmakokinetikou, vysokým rizikem toxicity, významně se kumulujícím ve stárnoucím organismu, léčivům působícím časté nežádoucí příhody ve stáří nebo akcelerujícím změny provázející stárnutí (např. pokles kognitivních funkcí u pacientů léčených vysoce anticholinergními léčivy). Většina těchto léků, které představují nebezpečí

především pro seniory, byla v posledních 15 letech identifikována geriatrickými odborníky a jsou známá jako “léčiva potenciálně nevhodná u seniorů“.

## **Kapitola 2.- Expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří**

Rozdílné seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byly dosud publikovány: Beersova kritéria z roku 1991, 1997 a 2003, McLeodova kritéria z roku 1997 a Zhanova kritéria z roku 2001. Kritéria byla nejprve vytvořena pro specifické podmínky amerického a kanadského trhu s využitím v té době recentních evidencí geriatrických studií. Hlavním důvodem, proč tato kritéria byla vytvořena, byla klesající opatrnost předepisujících lékařů při indikaci léčiv s vysokým potenciálem rizika pro staré pacienty a jejich rutinní či zcela zbytečné předepisování. Předchozí studie prokázaly, že více jak polovina předvídatelných lékových chyb vzniká již při procesu preskripce a limitované užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří minimalizuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod.

Je však nezbytné zdůraznit, že nevhodnost těchto léčiv je relativní ne absolutní a za určitých podmínek může být i potenciálně nevhodné léčivo velmi přínosné pro daného pacienta. Termín “potenciálně nevhodná léčiva” tedy zdůrazňuje skutečnost, že užití těchto léčiv je spojeno s vyšší pravděpodobností nežádoucích příhod u starých pacientů než u pacientů středního věku nebo u seniorů léčených bezpečnějšími alternativami. Jelikož i malá změna klinických podmínek (např. akutní medicínský problém, dehydratace, malnutrice nebo nově předepsané léčivo) může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků u uživatelů potenciálně nevhodných léčiv, rozhodnutí neužít bezpečnější postupy by mělo být vždy medicínsky zdůvodněno a měl by být zaveden pečlivý, pravidelný monitoring nežádoucích účinků.

Expertní kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byla vytvořena s pomocí statistické Delfi- metody na základě konsensu specialistů různých oborů geriatrické medicíny a farmacie. Ačkoliv chybí ucelené evidence tom, že implementace těchto kritérií vždy vede k lepším výsledkům (pravděpodobně i proto, že individuální léčba je nadřazená obecným pravidlům), tato skutečnost nezpochybňuje klinické výhody takového přístupu.

## **Kapitola 3.- Užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u seniorů domácí péče v Evropě**

Výsledky naší analýzy přinesly první srovnávací údaje o užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří na větším souboru seniorů domácí péče v Evropě (2 707 seniorů pocházejících z metropolitních oblastí 8 evropských zemí: Prahy- České republiky, Kodaně- Dánska, Helsinek-Finska, Reykjavíku-Islandu, Milano/Monzy- Itálie, Rotterdamu- Nizozemí, Osla- Norska a Maidstonu/Ashfordu- Velké Británie). Jelikož v evropských podmínkách nebyla dosud vytvořena žádná kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří, užili jsme v naší studii všechna dosud publikovaná zahraniční kritéria, abychom získali co nejucelenější hodnocení tohoto problému v Evropě.

Předchozí studie z USA prokázaly (s užitím Beersovy metodologie z roku 1997), že 21% ambulantních seniorů v roce 2001 a 23% seniorů v péči Medicare v roce 2003 užívalo alespoň jedno potenciálně nevhodné léčivo. V našem souboru jsme získali podobné výsledky (19.8%) při užití všech publikovaných kritérií, avšak signifikantně nižší prevalenci (10.4%) s využitím shodného přístupu (Beersových kritérií z roku 1997), v souladu s výsledky menších národních studií ze severní Evropy a z Itálie. Významný rozdíl byl popsán mezi Českou republikou (jedinou východoevropskou zemí v našem souboru), kde bylo identifikováno 41% uživatelů potenciálně nevhodných léčiv, a západní Evropou (15.8%). Důležité rozdíly byly zdokumentovány také mezi západoevropskými zeměmi, kde se prevalence užití nevhodných léčiv pohybovala od 5.8% v Dánsku do 26.5% v Itálii.

Výsledky naší studie odhalily několik problematických oblastí týkajících se užití potenciálně nevhodných léčiv v Evropě, které by měly být dále studovány:

#### **a/ Je třeba vytvořit specifická evropská kritéria potenciálně nevhodných léčiv**

Procento potenciálně nevhodných léčiv schválených ke klinickému užití v jednotlivých evropských zemích se významně lišilo- od 31.6% léčiv z celkového seznamu schválených v Norsku k 70.9% v Itálii. Některé účinné látky se srovnatelně nebezpečnými farmakologickými vlastnostmi (např. flunitrazepam) byly často předepisovány v Evropě, ale nebyly známé v USA a Kanadě a nebyly obsaženy ve stávajících kritériích. Specifické seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří by měly být vytvořeny v evropských podmínkách na podkladě předem definovaných národních kritérií. Je nezbytné harmonizovat i odlišné lékové politiky evropských zemí.

#### **b/ Je třeba zavést efektivnější zpětnovazební strategie v oblasti léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v řadě evropských zemí**

Výsledky naší studie potvrzují významný dopad rozdílů v socio-ekonomickém zázemí, regionálních marketingových strategiích a lokálních preskripčních zvycích na prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv. V některých zemích účinná regulační opatření přispěla k nižší prevalenci potenciálně nevhodných léčiv- např. v Dánsku, kde výsledky spotřeb léčiv byly poskytovány předepisujícím lékařům, nebo ve Velké Británii, kde Beersova kritéria byla zahrnuta v preskripčních doporučeních a auditech klinických farmaceutů.

Na druhé straně, vysoká prevalence užití potenciálně nevhodných léčiv byla zaznamenána v evropských zemích, kde chyběla specifická regulační opatření (Česká republika, Itálie, Finsko). Nejčastěji užívaná potenciálně nevhodná léčiva se významně lišila v jednotlivých zemích, a to nezávisle na prevalenci hlavních chronických onemocnění- např. amiodaron a ticlopidin byly široce předepisovány v Itálii; psychotropní léčiva (amitriptylin, dlouhodobě-působící benzodiazepiny) ve Finsku; pentoxyphyllin, digoxin ve vyšších dávkách a dlouhodobě-působící benzodiazepiny v České republice.

Protože užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří představuje zpravidla levnější cestu geriatrické preskripce (z pohledu přímých nákladů na léky), národní farmakoekonomické studie zohledňující celkové náklady na farmakoterapii by měly být provedeny s cílem prokázat, zda implementace expertních kritérií je nákladově-efektivní v jednotlivých zemích.

#### **c/ Je třeba racionálního přijetí expertních kritérií**

V naší studii jsme potvrdili vyšší prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv v zemích, kde expertní kritéria byla neznámá (Česká republika) nebo kritizována a nerespektována (Itálie, Finsko). Podobně při užití nejnovějšího Beersova přístupu z roku 2003 jsme prokázali téměř dvakrát vyšší prevalenci výskytu potenciálně nevhodných léčiv než při užití starších Beersových kritérií z roku 1997. Tento výsledek může signalizovat vyšší opatrnost lékařů k léčivům zahrnutým ve starších, známějších Beersových doporučeních.

V budoucnu je třeba definovat faktory, které ovlivňující rozhodnutí lékařů užití potenciálně nevhodná léčiva. Také rozdíly v preskripčních doporučeních, za jakých podmínek lze indikovat potenciálně nevhodná léčiva, by měly být sjednoceny v rámci Evropy.

#### **d/ Je třeba důsledněji aplikovat strategie risk-managementu u vysoce rizikových starých nemocných**

Několik studií z USA potvrdilo, že užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří přispívá u starých pacientů k nežádoucím jevům- např. k častějším polékovým reakcím, ke zhoršení funkčního stavu, k nárůstu poskytované zdravotní a sociální péče a celkových nákladů. Nežádoucí příhody farmakoterapie jsou častější u rizikových starých nemocných (např. s vyšším stupněm nemocnosti, užívajících vysoký počet léků, léčených psychofarmaky, apod.). Všechny tyto charakteristiky byly v naší studii potvrzeny jako faktory významně asociované s užitím potenciálně nevhodných léčiv. Výsledky studie tak upozorňují na skutečnost, že předepisování vysoce rizikovým seniorům je často zatíženo preskripčními chybami a základní preventivní strategie jsou nedostatečně uplatňovány u těchto pacientů.

Jelikož jedním z cílů lékařské péče o seniory v Evropské Unii je zajistit srovnatelnou, bezpečnou a vhodnou farmakologickou léčbu všem nemocným, přístupy lékové politiky a regulační opatření vztahující se k užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří by měly být v budoucnu harmonizovány v členských zemích. Je nezbytné stanovit preskripční limity pro některá nevhodná léčiva, sjednotit klinická doporučení, registrovat bezpečnější alternativy léčiv, apod. Naše studie poukázala na významné rozdíly v užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v Evropě a na možnost zlepšit preskripční zvyklosti v některých zemích. Budoucí úsilí v této oblasti by mělo být věnováno edukačním a risk-management strategiím a farmakoekonomickým a epidemiologickým studiím sledujícím dopad preskripce potenciálně nevhodných léčiv na ekonomiku zdravotnictví.

## IV. PŘÍLOHY

VIa. Odpovědi k připomínkám recenzentů k originální publikaci  
v časopise JAMA (angl.) str.56- 63

VIb. Standardizovaný dotazník “Minimální soubor údajů pro  
domácí péči, inter-RAI Corp. ® (česká verze)  
str.64-75

VIc. Publikační aktivita 2001-2005- Mgr. Fialová Daniela  
str.76-79

**Příloha VIa. Odpovědi k připomínkám recenzentů k originální publikaci v časopise JAMA (angl.)**

Margaret A. Winker, MD  
Deputy Editor, JAMA  
Director, Division of Scientific Online Resources  
Phone: 312-464-2486  
Fax: 312-464-5824  
E-mail: Margaret\_Winker@jama-archives.org

RE: MS#42301 POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE AMONG HOME CARE ELDERLY PATIENTS IN EUROPE

Dear Dr Winker:

We would like to thank you and the reviewers for careful evaluation of our work and for sending us helpful comments. We are delighted our paper was considered by your Editorial Board and we are grateful for all your important suggestions.

In this letter, we prepared point-to-point reply to all your questions. We revised the manuscript extensively to comply with all the changes.

Most specifically, revisions were made in the Methods section, where the sampling of the study and the sample representativeness were described in more detail, and in the Statistical methods, where the analytical approach is now more specified. All tables and figures were amended as per your requirements. Table 1 was reformatted to be more informative of the differences between expert panels' criteria, and we also modified the Discussion part.

In its present form, the manuscript counts 4 128 words excluding title, abstract, references, tables and figure legends. It has been prepared in accordance with the Instruction to the Authors. Each author has seen the final version and approved it for the submission.

Considering all your comments, our manuscript has been substantially improved. We trust it could receive interest of your Editorial Board and the professional readers of the Journal.

Should you have further questions and comments, please do not hesitate to contact me.

Yours sincerely,

Daniela Fialova, PharmD  
First study author  
Department of Geriatrics & Gerontology  
Charles University, 1<sup>st</sup> Medical Faculty  
Londynska 15  
120 00 Prague 2  
Czech Republic  
Phone: +420 2 2251 0106 line 220, +420 222 522 723  
Fax: +420-222-514-294  
e-mail: fialovad@faf.cuni.cz



# Answer to the Editor

(Editor's questions were prepared considering comments of 5 independent reviewers)

## Abstract

**1. Objective: Please state the population in whom the study was assessed (ie, elderly home care patients)**

In the revised manuscript we use the term “*elderly home care patients*”. Please refer to the Abstract (page 2, para 2 of the revised manuscript).

**2. By “retrospective” do you mean this study was conceived after the data were gathered in a prospective fashion?**

The AdHOC (Aged in HOme Care) project was a prospective multicenter project funded by the EU Commission under the 5th Framework Programme. It was conceived to address the lack of evidence concerning policy and management decisions about home care services for elderly people. Thus the primary intent of the AdHOC investigators was to compare the characteristics of the recipients with those of the home care services they were receiving. A secondary aim of the project was to create a database that could be used to explore the characteristics of recipients of the community care and to evaluate many factors relevant to the care for the elderly population in Europe.

The study on potentially inappropriate medication use is an ancillary retrospective study of the AdHOC project. For this study entire samples of countries collecting the medication data were involved (8 from 11 countries, 2707 from 3788 patients). We use the term “retrospective” appropriately, but we decided to clarify this issue better in the METHODS Section:

(see page 5, para 2):

*“This is an ancillary retrospective study of the AdHOC (Aged in Home Care) project, a multicenter project funded by the EU Commission under the 5th Framework Programme (2000- 2003)”.*

(see page 6, para 1):

*“For our analysis, we used the ADHOC study dataset comprising more than 350 of patient-related variables. Data on medication use was available for entire samples of eight participating countries (Denmark, Finland, Iceland, Italy, the Netherlands, Norway, United Kingdom, Czech Republic; in total 2 707 patients).*

**3. Results: In JAMA we use the term “patients” rather than “clients.”**

In the revised manuscript we use the term “patients” instead of “clients”.

**4. Clarify what you mean by “harmonization procedures” in reference to the EU, for non-European readers.**

Our analysis documented high differences in potentially inappropriate medication use across EU countries, but also differences in the availability of inappropriate medications, prescribing practices and guidelines. As one of the principal aim of the EU is to improve practice with uniform rules, a current focus should be the release of a new regulation which would facilitate a more widespread availability of the effective and less harmful medications and, on the other hand, to withdraw or establish prescribing limits to ineffective or harmful medications. There is a lack of uniform prescribing and regulatory standards across Europe and harmonization of national formularies is necessary. This effort could help ensuring that there are no disadvantaged or discriminated elderly within the Europe. Our study is the first attempt to provoke discussion among policy makers in Europe in this area.

We have rephrased the sentences referring to “harmonization procedures” in the manuscript. Please, refer to the ABSTRACT (page 1, last para):

*“Substantial differences in inappropriate medication use in Europe (5.8%- 41.1%) might be a consequence of different regulatory measures, distinct clinical practices and inequalities in socio-economic background. Since financial resources and selected patients' characteristics influence prescribing behavior, differences in practices need to be targeted with educational strategies and regulations should be developed that harmonize national drug policies, prescribing guidelines and feedback strategies”.*

See also amended text in CONCLUSIONS (page 17, last para):

*“As being one of the current principal aims of the EU to improve practice, rules and regulations throughout the Europe, the principal issue is to harmonize drug- policy and regulatory measures with respect to inappropriate medication use (e.g. to withdraw ineffective and/or harmful medications, to establish prescribing limits for the elderly, to approve safer alternatives, to harmonize prescribing*

guidelines, etc). These strategies might better ensure there are no disadvantaged or discriminated elderly within Europe”.

## Text

### 5. In the discussion, please clarify that the criteria used identify only errors of commission and not omission and therefore is not a complete picture of inappropriate prescribing.

In the previous version of the manuscript we have already avoided using the term „inappropriate prescribing“, and rather used “potentially inappropriate medication use“. We agree that the term „inappropriate prescribing“ reflect many types of prescribing errors, not only the use of “drugs to avoid“. In our study as “inappropriate” we define “medications that should be avoided in the aged” and we analyze only this type of prescribing inappropriateness. Parts of expert panels’ criteria related to drug-drug and drug-disease interactions were not considered in our analysis. We clarified this issue in the revised manuscript and amended METHODS section (see page 8, para 2):

*“To determine the use of potentially inappropriate medications, we adopted explicit criteria previously published by panels of experts- Beers 1997 criteria<sup>15</sup>, its updated version (Beers 2003)<sup>17</sup>, and McLeod criteria<sup>16</sup> (for differences see Table 1), using them separately and all combined. We adopted only the parts of criteria related to “medications that should be avoided in the elderly” excluding drug-drug and drug-disease interactions. Thus, our study focuses only on errors of commission (medications that generally should not be prescribed), and not on other types of prescribing errors (e.g. errors of omission)”.*

### 6. Summarize the differences between the 3 sets of criteria, ie, the major differences from 1997 to 2003.

There is a lack of consensus among reviewers in relation to the Table 1. We have elected to change the format of the table to highlight the most crucial differences between the three sets of criteria. It is the authors’ opinion that the revised Table 1 is now more informative. We would rather keep this information in the Table than move it into an appendix- we consider this important for a better understanding of readers to results of our study presented in Fig.1 and 2.

### 7. Please provide a copy of reference 21. Are there additional reports related to this study dataset in addition to reference 21?

Reference 21 has been published and we attach a pdf file. The full reference is:

*Carpenter GI, Gambassi G, Topinková E, et al. Community Care in Europe. The Aged in HOme Care project (AdHOC). Aging Clin Exp Res. 2004; 16(4):259-269.*

There are several other publications from the AdHOC research group in press and/or under evaluation at this time:

*Onder G, Landi, F, Gambassi G, Soldato M, Catananti C, Finne-Soveri H, Carpenter I, Bernabei R. Association between Pain and Depression among Older Adults In Home Care in Europe: Results from the AgeD in HOme Care (AD-HOC) Project. J Clin Psychiatr. in press*

*Topinková E, Finne-Soveri U H, Frijters D, Garms-Homolova V, Jonsson P V, Carpenter G I, Sørbye L W, Reissigová J, Klán J, Bernabei R. Are the cognitively impaired discriminated in receiving beneficial interventions and treatments? Lessons from an ADHOC study in 11 European Countries. Dement Geriatr Cogn Disord. under review*

*Henrard J-C, Ankri J, Frijters D, Carpenter G I, Topinkova E, Garms-Homolova V, Finne-Soveri U H, Sørbye L W, Jonsson P V, Schroll M, Ljunggren G, Wagner C, Bernabei R. Comparison of home care delivery for older persons in European countries by an integration index. Health Serv Res. under review*

*Cooper C, Katona C, Finne-Soveri H, Topinková E; Carpenter G I, Livingston G. Psychiatric illness and other determinants of abuse in older adults across Europe: The Ad-HOC study. Br J Psych. submitted*

*Cooper C, Katona C, Schroll M, Topinková E, Fialova D, Carpenter G I, Livingston G. Older Adults’ Adherence to Medication in Eleven Countries the AdHOC Study. Am J Ger Psych. Submitted*

### 8. Provide basic information about how the study sample was obtained, including participation rate. What does “representatively enrolled” mean here? How representative is this population of the home care population in these countries? How do their characteristics differ from those of the elderly population overall (in terms of prescribing, comorbidity, age, sex, etc)?

In each participating country, the project coordinator identified distinct municipalities providing formal HC services, and then selected a population that was representative of the country's urban area. Patients were included into the study by a computer-driven randomization of all HC elderly 65+ who were identified in the providers' records of each municipality area (for each country 405 participants). When specific services (health and social) were provided by different agencies, sampling was stratified to be representative of all the services. Based on literature review and statistical power calculation, sample size of 350 subjects allowed an 80% power to detect significant variations in the outcome variables within each catchment area (a probability error of 0.05 with a corresponding dropout rate of  $\leq 15\%$ ; NCSS Pass® 6.0 statistical software).

**Tab.1 Characteristics of the AdHOC countries including sampling and refusal rates**

	Cz Rep	Denmark	Finland	France	Germany	Iceland	Italy	Netherlands	Norway	Sweden	UK
National population (in thousands)	10,266	5,368	5,194	59,200	82,260	286	57,613	16,200	4,524	8,587	49,138
% 65+	13,8	14,8	15,2	15,9	16,6	13,7	18,6	13,9	15	17	15,9
Sampled population (in thousands)	93,9	71,8	73	260	655	35,9	215	735	128	60	241,6
% 65+	19,9	16,5	14,6	15,5	21,2	14,2	16,7	12	16	22,4	15,8
Refusal rate (%)	18	10	57	0	4	3	1	49	7	38	39
Study sample (all 65+) (numbers)	428	400	187	311	607	405	412	198	388	250	290

Home care population is characterized by patients with a high degree of frailty and a series of concomitant healthcare problems. In some European countries, these patients are not offered a full array of services and in general they are dissatisfied with the quality of care provision. To ensure patients' participation and attain theoretical participation rates in this setting was difficult. However, the AdHOC project succeeded to reach sample representativeness in most of the catchment areas. Six of the participating countries (Italy, Denmark, France, Germany, Iceland, Italy, and Norway) achieved expected participation rates and characteristics of their samples were fully representative in respect to the nationally published data on HC population- see references below:

*Denmark - Kjoeller M, Rasmussen NK: Sundhed og sygelighed i Danmark 2000. Statens Institut for Folkesundhed p 76-84.*

*Iceland - Pálmi V. Jónsson, Hlíf Guðmundsdóttir, Fanney Friðbjörnsdóttir, Maríanna Haraldsdóttir, Þórunn Ólafsdóttir, Anna Birna Jensdóttir, Ingibjörg Hjaltadóttir, Ómar Harðarson, Hrafn Pálsson. Heilsufar, hjúkrunarpörf og lífsgæði aldraðra sem nutu heimaþjónustu heilsugæslunnar 1997. Læknaþlaðið, 2003;89: 313-18.*

*Italy - F. Lattanzio, 49 Congress of the Italian Society of Gerontology and Geriatrics, Symposium: L'anziano fragile e la fragilità dei servizi: il Progetto Ulisse, Florence 4 November 2004*

*Norway - Grue EV, Sørbye LW. Helse- og omsorgsbehov hos hjemmeboende vurdert i RAI-HC. Pleie- og omsorgstjenesten i St. Hanshaugen – Ullevål bydel. Oslo: Diakonhjemmets høgskolesenter. Forskningsrapport nr. 8/1998*

Few countries did not reach theoretical requirement for the refusal rate (Czech Republic-18%, UK- 39%, Netherlands-49% and Finland-57%) mostly as a result of "patients' fears or unwillingness to be troubled".

In these countries also comparative data on HC elderly population is missing. The ADHOC project was the first attempt to obtain such a data. No comparisons therefore can be made with the national data. Home care elderly population substantially differs from the general community-living elderly population by higher degree of polymorbidity, polypharmacy, different age and gender structure, etc.

When we used national statistics on elderly population to compare characteristics of national populations with the AdHOC samples, even the comparison of age/gender structure differed substantially (see table.1- Comparisons of age and gender structure in the ADHOC samples with national statistics on elderly population- US Census Bureau 2001, <http://www.census.gov/ipc/www/idbpyr.html>).

Considering the fact, that prevalence of potentially inappropriate medication use is independent on comorbidities and the population structure; all samples were finally included into the analysis. Please refer to the point 10. We also amended the METHODS' section (refer to page 6, para 2).

Tab. 1 Age-gender distribution of the national elderly population and the ADHOC study samples

National population <sup>1</sup>	Czech Rep	Denmark	Finland	Iceland	Italy	Netherlands	Norway	UK
<i>Male</i>								
65-69	34.6%	31.7%	34.3%	30.5%	32.2%	34.2%	27.8%	31.5%
70-74	30.1%	26.3%	29.6%	28.2%	28.0%	27.8%	26.1%	27.1%
75-79	21.2%	20.5%	19.7%	20.3%	20.9%	20.3%	22.5%	21.0%
80+	14.1%	21.5%	16.5%	20.9%	18.8%	17.7%	23.6%	20.5%
<b>Total</b>	<b>547424</b>	<b>332441</b>	<b>301449</b>	<b>14900</b>	<b>4364193</b>	<b>901365</b>	<b>282592</b>	<b>3904937</b>
<i>Female</i>								
65-69	27.6%	25.3%	25.3%	26.9%	26.6%	26.3%	21.8%	24.7%
70-74	27.7%	22.8%	25.4%	25.7%	25.2%	24.2%	22.3%	23.5%
75-79	23.9%	20.8%	21.9%	20.5%	21.9%	21.3%	22.4%	21.0%
80+	20.8%	31.2%	27.4%	26.9%	26.2%	28.2%	33.5%	30.8%
<b>Total</b>	<b>875141</b>	<b>460827</b>	<b>479818</b>	<b>18220</b>	<b>6194140</b>	<b>1286523</b>	<b>396022</b>	<b>5419643</b>
<i>ADHOC study</i>								
<i>Male</i>								
65-69	13.3%	4.8%	20.0%	8.7%	9.8%	2.2%	1.8%	6.8%
70-74	11.1%	13.3%	14.3%	16.3%	28.8%	13.3%	5.5%	16.2%
75-79	25.6%	25.3%	31.4%	16.3%	24.8%	22.2%	23.6%	13.5%
80+	50.0%	56.6%	34.3%	58.7%	36.6%	62.2%	69.1%	63.5%
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>83</b>	<b>35</b>	<b>104</b>	<b>153</b>	<b>45</b>	<b>110</b>	<b>74</b>
<i>Female</i>								
65-69	5.0%	2.2%	7.9%	4.3%	8.9%	3.9%	2.5%	4.7%
70-74	10.1%	7.6%	11.8%	11.0%	12.7%	20.3%	5.0%	12.1%
75-79	20.7%	13.2%	16.4%	16.9%	20.1%	26.1%	20.9%	16.7%
80+	64.2%	77.0%	63.8%	67.8%	58.3%	49.7%	71.6%	66.5%
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>317</b>	<b>152</b>	<b>301</b>	<b>259</b>	<b>153</b>	<b>278</b>	<b>215</b>
p-value <sup>2</sup>								
male	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
female	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>1</sup>Source: U.S. Bureau of the Census, International Data Base, 2001

<sup>2</sup>p-value for chi-square goodness-of-fit test

**9. P 5, last para (“computer driven randomization”): Were individuals selected at random, or were they randomized to an intervention? Please clarify.**

Individuals were selected at random. Please refer to our reply in point 8.

**10. Please provide information on comorbid medical conditions, and assess whether these conditions are correlated with prescribing.**

The authors would like to emphasize that by the definition potentially inappropriate medication use is independent on clinical diagnoses and comorbidities, as stated also by panels of experts developing the criteria. Higher prevalence of a comorbid medical condition in one country does not higher prevalence of the use of a medication, indicated to treat this condition (among the other alternatives).

E.g The prevalence of the use of fluoxetine in individual AdHOC countries does not correlate with depression rates, because the selection of fluoxetine depends more on prescribing attitudes and other factors than on the prevalence of the disease.

This fact may be highlighted on several examples from our study:

- use of fluoxetine did not correlate with the prevalence of depression (Fisher's exact test, p-value ranging from 0,13 (Czech Republic) to 0,99 (Denmark, Finland, Norway))
- use of high dose digoxin did not correlate with chronic heart failure and arrhythmias (Fisher's exact test , p-value ranging from 0,26 (Czech Republic) to 0,999 (Italy, Finland, UK, Netherlands))

- use of amiodarone did not correlate with the prevalence of arrhythmias (Fisher's exact test, p-value ranging from 0,24 (Czech republic) to 0,999 (Finland, Netherlands, UK). Similar findings were obtained for several other inappropriate medications.

The information on comorbid medical conditions in the ADHOC study did not allow a detail review of appropriateness of the medication use.

1/ some medical conditions were recorded (using MDS-HC tool) as a group of medical conditions (e.g. rheumatoid arthritis as „rheumatoid disorders“; schizophrenia as “other psychiatric disorders”, neurological diseases as “neurological disorders”, etc.).

2/ there was no physical examination of the patient in the AdHOC project to determine if the medical condition reported by the patient and recorded in the medical records was diagnosed appropriately. Thus we cannot exclude, that some medical conditions were underdiagnosed or inappropriately diagnosed.

On Editor’s request, we are providing a table with the most common medical conditions in the AdHOC sample

Table 2. Comorbid conditions

	Cz Rep	Denmark	Finland	Iceland	Italy	NH	Norway	UK	Totals
	428	400	187	405	412	198	388	289	2707
<b>stroke</b>	23,6%	7,8%	12,8%	3,7%	20,4%	11,6%	14,2%	25,3%	15,0%
<b>chronic heart failure</b>	25,9%	7,5%	38,5%	17,3%	11,7%	23,2%	29,9%	20,4%	20,4%
<b>ischemic heart disease</b>	57,5%	3,0%	34,8%	20,7%	22,1%	11,1%	16,5%	26,6%	24,4%
<b>arterial hypertension</b>	54,0%	17,5%	49,7%	47,2%	41,7%	22,2%	14,7%	38,8%	35,8%
<b>diabetes mellitus</b>	32,7%	10,3%	33,2%	12,6%	14,8%	21,7%	6,7%	14,2%	17,2%
<b>chronic pulmonary disorders (CHOPD, astma, emphysema)</b>	14,3%	6,3%	19,8%	14,1%	10,7%	13,1%	8,8%	13,5%	11,9%
<b>atrthrosis/arthritis</b>	61,4%	24,8%	32,1%	36,5%	10,0%	23,7%	11,3%	58,1%	32,1%
<b>hip fracture</b>	13,8%	5,8%	7,0%	6,9%	14,1%	3,5%	8,0%	5,2%	8,6%
<b>osteoporosis</b>	24,1%	10,5%	15,5%	19,0%	11,7%	15,7%	13,1%	15,9%	15,8%
<b>Parkinson disease</b>	7,5%	1,0%	3,2%	3,7%	6,8%	3,0%	2,8%	5,9%	4,4%
<b>dementia</b>	7,7%	3,8%	9,6%	15,8%	17,2%	4,0%	12,9%	9,3%	10,6%
<b>other psychiatric diagnosis</b>	11,9%	5,0%	19,8%	13,8%	1,9%	3,0%	11,9%	11,1%	9,5%
<b>urinary infection</b>	8,4%	2,5%	11,2%	5,7%	4,6%	6,1%	6,7%	3,8%	5,8%
<b>cancer</b>	10,5%	3,8%	9,1%	7,4%	13,1%	11,1%	7,5%	6,6%	8,5%
<b>cataract</b>	41,6%	23,8%	23,0%	19,0%	7,0%	21,7%	17,0%	28,0%	22,6%

To ensure medication data validity, we tested several basic correlations between the medication data and comorbid medical conditions. E.g. psychiatric medical conditions were highly correlated with psychotropic medication use (Pearson Chi- square test, p-value <0.001 in Cz Rep, Denmark, Finland, Iceland, Netherlands, Norway, UK, only Finland p= 0,1466 did not reach statistical significance by Fisher's exact); clinically significant depression has been correlated with the use of antidepressants (Pearson Chi-square test, p-value ranging from <0.001 in Norway to 0.0454 in UK).

## 11. Do you have outcomes of patients at 1 year, and can you correlate these with prescribing?

The highest probability of adverse outcomes of potentially inappropriate medications was expected in the Czech sample because of the high prevalence of noncompliance, polymorbidity, polypharmacy and frequent poor economic situation of the patient.

Pilot outcome study was conducted on this population. Use of potentially inappropriate medications has been significantly associated with the increase in the cumulative number of acute hospitalization days, but no other negative outcomes appeared to be statistically significant. Preliminary results have been published as an abstract:

*Fialova D, Topinkova E, Vlcek J, Gambassi G, Bernabei R. Prevalence, Predictors and Outcomes of the Inappropriate Drug Prescribing in Frail Community-Living Elderly: Eastern European Country Study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 13: S197 (Abstract). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Bordeaux, France, 22- 25 August, 2004. (ISSN 1053-8569)*

The analysis of outcomes of potentially inappropriate medication use in relation to many aspects of the population health and service provision will be the subject of further analyses.

## 12. For individuals with cognitive impairment, who provided information on medications in the interview?

When individuals were cognitively impaired, a formal carer (often the HC nurse) or the informal carer who knew the person well provided information on the medications used as well as all the other information during the assessment. The accuracy of the medication information was confirmed by checking the latest physician's medication record or if available, patient's discharge sheet.

**13. P 7: Did assessors use pill bottles, self report, or both to assess medications? How was >80% compliance assessed? If individuals weren't compliant with medications how was that scored?**

Information concerning medication compliance was based on self-report and/or on the report of the informal carer (alternatively the formal carer) who knew the patient well. To get additional information, also pillboxes we checked (if available).

The authors are aware of the limitations of compliance being assessed by self-report, including the possible overestimation. On the other hand, there are published studies documenting that cognitively intact elderly are capable of reporting adherence to medication with a fair degree of accuracy, and that a simple, direct question is an important way of finding what the client really did with the medication.

As stated in the MDS-HC User Manual, noncompliance was coded when the patient was "compliant less than 80% of the treatment time considering all medications used in the past 7 days". A noncompliance rate of 20-30% is a widely accepted figure in the published literature and for this reason was considered this rate as the standard in the MDS-HC assessment.

**14. Do you have information on which medications they were noncompliant with, and were they less likely to be compliant with inappropriate medications (eg, in the Czech Republic where both rates are high)?**

Assessors recorded only overall compliance with all the medications used in the past 7 days. As such, we do not have information on which medications the patients were noncompliant, nor whether were less likely to be compliant with inappropriate medications. However, in the Czech sample we conducted a parallel study aimed at determining noncompliance with individual medications. Among the medications with the highest proportion of noncompliant patients, pentoxifylline reached 10<sup>th</sup> position, with 49% of noncompliant users. Preliminary results of this study have been presented in the abstract format.

See reference:

*Fialova D, Vlcek J, Topinkova E, Bohutinska L. Noncompliance prevalence and predictors in Czech Home Care population with polypharmacotherapy. International Congress on Clinical Pharmacy Final Programme Abstract Book, ACCP-ESCP Joint Meeting "Optimizing Outcomes in Pharmacotherapy", 28-30 April, Paris, France*

**15. How was medication review assessed? By self-report?**

HC patients and their carers were asked if any physician provided at least one comprehensive medication review during the 6 months preceding the assessment. We amended the text in the METHODS section; please refer to (page 7, last para):

*"During the assessment, it was also documented whether any physician had provided a medication review in the previous 6 months, and whether patients were compliant with the prescription in the week preceding the assessment. This type of information was obtained based on self-report (from the patient and the caregiver)."*

**16. P 9: What criteria were used to include or exclude factors in the multivariate model (eg, P value)? When you include country as a variable, does country interact significantly with the other factors in the model (in addition to the interaction between poor economic situation and the Czech Republic mentioned in Table 5)?**

The variable was included in the logistic model if both the Wald test and the likelihood-ratio test were significant ( $p < 0.05$ ). The statistical modeling is described now more in detail in STATISTICAL section of METHODS. There was heterogeneity in the distribution of all the factors among countries, but it was expected in our study. Distributions of majority of factors present Table 2. Regardless, prescribing habits and customary routine seem to exert a much more important role in determining potentially inappropriate medication use.

There was no collinearity among any of those variables and the country, except for poor economic situation and Czech Republic. The interaction terms among variables and the country were not strong when compared with the main effect of the variable (presented in table 5).

**17. How was "poor economic status" defined specifically?**

Poor economic status was defined according to the MDS-HC Manual (section P7) as:

"client could not receive in the past 30 days at least one of the services listed below because of limited financial resources: prescribed medications, heating, medical care, adequate nutrition, home help or home care".

See reference: Morris JN, Fries BE, Bernabei R, Steel K, Ikegami N, Carpenter GI, et al. SAP Ability Assessment for Older People: The MDS User Manual. The Stationery Office, London. ISBN 0 11 322167 9

18. **P 11, para 2, last sent: Please clarify what you mean by "Created logistic regression model was statistically significant." Do you mean the amount of variance it explained was significant?**

By "Created logistic regression model was statistically significant" we were referring to the fact that the amount of explained variance is statistically significant. In other words, the improvement in fit that the predictive variables compared to the null model were significant (the model containing only the intercept term).

19. **P 14, para 1: Please support with references your statement that these medications could have some indications for older patients.**

We are including selected references from national formularies supporting the appropriateness of the use of some potentially inappropriate medications in different EU countries:

*"Amiodarone is used in the treatment of arrhythmias particularly when other drugs are ineffective or contra-indicated. It may be used for paroxysmal supraventricular tachycardias, atrial fibrillation and flutter, and ventricular fibrillation."*

British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; London 2004 (ISBN: 0 85369 556 3). British National Formulary (47th ed.).

*"low-dose amitriptyline (5-10mg/day) is a treatment alternative for the neuropathic pain in the elderly"*  
Eija Kalso. Neuroopaattinen kipu (Neuropathic pain). Suomen Lääkärilehti 2004;21-22:2227- Finish National Formulary.

*„diazepam in minimal doses (2mg/day) might be used in the aged to treat night leg cramps"*  
Sérlyfjaskrá 2002-2003, Lyfjastofnun 2003 (ISBN 9979-9397-6), pp 1824 (<http://www.serlyfjaskra.is>) - Icelandic National Formulary.

20. **Odds ratios are exaggerated when used for common events. Please use the methods of Zhang and Yu to correct for the overestimation of odds ratios.**

The authors agree with the reviewers' comment that in our analysis ORs cannot be interpreted in the same way as the relative risk. We used the method described by Zhang and Yu and approximated the relative risks using the corresponding odds ratios obtained from the logistic model, see Table 5.

## Discussion

21. **You mention that specific criteria for Europe have not been developed. Is there reason to believe criteria would differ, and if so in what way?**

Comparing medications in the US and Canadian lists, results of the US Medical Expenditure Panel Survey (1996), several EU country-specific guidelines and results of our study, we found important differences between potentially inappropriate medication use in the EU and US:

1/ several inappropriate medications approved in the US are not approved in Europe (e.g. trimethobenzaprid, nylidrin, metaxalon, tripelennamin, guanadrel, methocarbamol, oxaprozin, propanthelin)

2/ several EU countries do not have experience with the use of some potentially inappropriate medications- e.g. belladonna alkaloids- Italy, hyosciamin- Iceland, pentoxyphylline- Norway; while other EU countries use these drugs rarely (belladonna alkaloids- Finland, hyosciamin- Italy, pentoxyphylline- Finland) or frequently (pentoxyphylline- Czech Republic). EU countries differ in approvals for the use of some potentially inappropriate medications.

3/ There are inappropriate substances not listed in the US and Canadian criteria (e.g. flunitrazepam, nitrazepam) that should be included on EU specific list because of similar harmful properties when compared to medications in expert criteria.

There is no reason to believe that medications deemed potentially inappropriate in the elderly in the US could be appropriate in Europe. Medication inappropriateness is based on pharmacological properties of the ingredients, and on health-related risks documented from pharmacoepidemiological studies. However, the critical issue is the availability of safer alternatives in the European national

formularies. It is likely that economic constraints contribute to inappropriate medication use. For example, ticlopidine was used consistently across the most of the ADHOC countries, because in all of these countries (except Norway) clopidogrel, believed to be a safer alternative, was expensive and economically unavailable.

**22. Explain why you use criteria (Beers 2003) that were established after the study was conducted. Which drugs were added in the 2003 criteria that explained the increase in rates?**

Our retrospective analysis was conducted in 2003 when newer Beers 2003 criteria have been already published. However, the scientific evidence (pharmacological and pharmacoepidemiological) explaining the potential inappropriateness of medications newly stated on Beers's 2003 list appeared in the literature already 7-10 years ago.

The intent of our study was to estimate the prevalence of substances deemed potentially inappropriate in the elderly across several European countries with the most recently published sets of criteria. 2003 Beers's criteria remain largely unknown among the majority of practitioners and we wanted to emphasize if drugs exclusively listed in this list (e.g. amiodarone, digoxin in high doses, cimetidine, fluoxetine daily, short-acting oxybutynin, short-acting nifedipine) are frequently prescribed to the elderly in Europe. Our study would have little impact on recent European drug policy not having applied the current sets of criteria.

Newly formatted Table 1 highlights medications added into the Beers's 2003 list.

**23. P 15, last para: Could the differences in prescribing by economic status also be a function of the physicians treating these patients, or do physicians tend to see patients of all socio-economic strata?**

In our study we focused on patient-related characteristics and we do not have available information on factors related to physicians. Therefore we cannot answer this question appropriately.

Based on the data concerning medication review by a physician, we could infer that there appears to be no association between poor economic status and physician's visit. At least in this case, the provision of a medication review by physician seems to be rather a measure of feedback control (case-management) and quality of care.

In European countries, physicians mostly tend to see patients of all socio-economic strata. Nearly all European citizens do have some form of the National Health Insurance and only few are privately insured or uninsured.

It is noteworthy that, in many countries, physicians may end up prescribing potentially inappropriate medications intentionally because safer alternatives are more expensive, both by co-payment and/or total price. In many countries, thus, these medications remain a preferred choice by virtue of their cheap price.

### Figures and Tables

**24. Figures: Please provide numerators and denominators for each data point.**

All figures (1, 2, 3) have been amended to include numerators and denominators. Also, confidence intervals were added in Figure 1.

**25. Tables 2, 3, 4: Provide n's for all percentages.**

Numbers are now included in tables 2, 3 and 4.

**26. Figure 3: Provide actual values for point estimate and confidence intervals. Do not connect the data points since that implies that the data points are connected when in fact they are discrete points.**

Figure 3 has been modified as requested.

### Statements

**27. Provide a statement from one author who is independent of any commercial funder (eg, the principal investigator), that she or he "had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis."**

**28. The role of the funding organization or sponsor in the "design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript" should be specified.**

**29. All financial and material support for the research and the work should be clearly and completely identified.**

We are sending requested statements of the first study author and the principle investigator of the ADHOC project.



**Příloha VIb. Standardizovaný dotazník “Minimální soubor údajů pro domácí péči, inter-RAI Corp. ® (čes.verze)**

**MINIMÁLNÍ SOUBOR ÚDAJŮ PRO DOMÁCÍ PÉČI©**  
**MINIMUM DATA SET - HOME CARE (MDS –HC) Verze 2.0 v českém jazyce**

Hodnocení stavu v uplynulých 3 dnech, pokud není udáno jinak (nebo od posledního vyšetření, pokud bylo provedeno před méně než 3 dny).

SEKCE AA. JMÉNO A IDENTIFIKAČNÍ ÚDAJE			
1.	Jméno klienta	a. příjmení	b. jméno
			c. iniciály
2.	Číslo záznamu klienta (identifikační kód)		
SEKCE BB. OSOBNÍ ÚDAJE ( Vyplňte jen při prvním kontaktu)			
1.	Pohlaví	..... 1. muž	..... 2. žena
2.	Datum narození	den, měsíc, rok	<input type="text"/>
3.	Rasa	.....1.bílá (kavkazská) .....10. jiná, specifikujte .....	
4.	Rodinný stav	.....1. svobodný/ svobodná .....4. rozloučený/á .....2. ženatý / vdaná .....5. rozvedený /á .....3. vdovec/ vdova .....6. jiné	
5.	Mateřský jazyk	.....1. čeština .....2. jiný, specifikujte .....	
6.	Vzdělání (nejvyšší ukončené)	Počet let školní docházky <input type="text"/>	
		zatrhněte, pokud platí .....1. vyšší pomaturitní vzdělání .....2. ukončené vysokoškolské	
7.	Právní odpovědnost	a. klient má opatrovníka .....0. ne .....1. ano b. klient vyslovil přání neprovádět některé léčebné výkony (např. neresuscitovat, nehospitalizovat) .....0. ne .....1. ano	
CC. INDIKACE PRO DOMÁCÍ PÉČI (vyplňujte jen při prvním vyšetření)			
1.	Datum (opakovaného) zahájení péče	den, měsíc, rok	<input type="text"/>
2.	Důvod pro odeslání	Zaškrtněte pouze jednu z uvedených možností .....1. pohospitalizační péče .....4. zhodnocení indikace domácí péče .....2. dlouhodobá domácí péče .....5. denní péče (stacionář) .....3. návrh vhodného umístění .....6. jiné	
3.	Cíle péče	Zaškrtněte, co si klient nebo rodina myslí (u každého políčka uveďte buď 0 = ne nebo 1= ano) .....a. odborná ošetrovatelská péče .....d. edukace klienta/rodinných příslušníků .....b. sledování k předcházení komplikacím .....e. respitní péče .....c. rehabilitace .....f. paliativní péče	
4.	Doba od poslední hospitalizace	Uveďte dobu od ukončení poslední hospitalizace, pokud byl klient v uplynulém půl roce hospitalizován. Zaškrtněte pouze jednu z uvedených možností. .....0. žádná hospitalizace .....3. propuštěn před 15-30 dny .....1. od propuštění méně než týden .....4. před více než měsícem .....2. propuštěn před 8-14 dny	
5.	Kde klient bydlel v době zahájení péče	Vyberte pouze jednu z uvedených možností. .....1. vlastní domácnost bez služeb .....4. ústavní péče (LDN, ošetř.lůžko) .....2. vlastní domácnost + služby v domácnosti .....5. domov důchodců .....3. dům s pečovatelskou službou .....6. jiné	
6.	S kým klient žil v době zahájení péče	Vyberte pouze jednu z uvedených možností. .....1. v jednočlenné domácnosti (sám) .....4. s dětmi .....2. s manželem/manželkou .....5. s jinými osobami .....3. s manželem a dalšími osobami .....6. skupinové bydlení (DD ap.)	
7.	Předcházející pobyt v LDN / DD CAP 4	Pobyt v LDN, DD nebo oš. ústavu v posledních 5 letech před zahájením služeb domácí péče .....0. ne .....1. ano	
8.	Přestěhování	V posledních 2 letech se klient přestěhoval .....0. ne .....1. ano	

Začátek vyšetření (hodina,min):

Konec vyšetření (hodina,min):

SEKCE A. INFORMACE O VYŠETŘENÍ	
1.	Datum vyšetření Den, měsíc, rok <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2.	Důvod vyšetření Vyberte pouze jednu z uvedených možností .....1. vstupní hodnocení ..... 5. po propuštění z nemocnice .....2. kontrolní hodnocení ..... 6. při změně stavu .....3.hodnocení v pravidelných intervalech .....7. jiné .....4. 30 dnů před ukončením péče
SEKCE B. KOGNITIVNÍ FUNKCE	
1.	Paměť – výbavnost CAP 8 <b>Kódujte pro každou položku na základě Vašeho posouzení nebo dostupných informací</b> a. Krátkodobá paměť bez poruchy, vybavuje si údaje po 5 minutách .....0. paměť bez poruchy ..... 1. poruchy paměti  b. Procedurální paměť bez poruchy (dokáže provést všechny nebo téměř všechny kroky vícestupňové činnosti/úkolů bez nápovědy) .....0. paměť bez poruchy ..... 1. poruchy paměti
2.	Schopnost rozhodovat se v běžném životě CAP 3 CAP 5 CAP 26 a. Jak se klient rozhoduje v běžném životě (např.kdy má vstávat, jíst, co si obleče, co bude dělat) Vyberte pouze jednu z uvedených možností .....0. NEZÁVISLÝ – samostatně, smysluplně a bezpečně se rozhoduje .....1. OMEZENÁ NEZÁVISLOST – potíže v nových situacích .....2. MINIMÁLNÍ PORUCHA – v některých situacích nevhodná/nebezpečná rozhodnutí. Vyžaduje občas nápovědu nebo dohled. .....3. STŘEDNÍ PORUCHA – rozhoduje se špatně, vyžaduje dohled .....4. TĚŽKÁ PORUCHA – rozhodnutí téměř nikdy/nikdy nečiní  b. Zhoršení rozhodovacích schopností v <b>uplynulých 90 dnech</b> (od minulého vyšetření) .....0. ne .....1. ano
3.	Příznaky deliria CAP 4 CAP 5 CAP 15 CAP 26 a. Náhlá porucha nebo změna psychických funkcí <b>za posledních 7 dní</b> ( např. neschopnost udržet pozornost, uvědomovat si prostředí, vyjadřovat se koherentně, výrazné kolísání v průběhu dne) .....0. ne .....1. ano  b. <b>V posledních 90 dnech</b> (od minulého vyšetření) byl klient agitovaný nebo dezorientovaný do té míry, že to ohrožovalo jeho bezpečnost nebo byl nutný dohled .....0. ne .....1. ano
SEKCE C. SCHOPNOST KOMUNIKOVAT / SLUCH	
1.	Sluch CAP 5 S naslouchadlem, pokud ho klient používá. Vyberte pouze jednu z uvedených možností. .....0. SLYŠÍ DOBRĚ - běžnou řeč, televizi, telefon, zvonek .....1. MINIMÁLNÍ PORUCHA – potíže, není - li v klidném prostředí .....2. SLYŠÍ JEN ZA ZVLÁŠTNÍCH PODMÍNEK - druhá osoba musí mluvit hlasitě a zřetelně .....3. TĚŽKÁ PORUCHA – praktická hluchota
2.	Vyjadřovací schopnosti CAP 5 Zda / jak je klient schopen sdělovat informace jakýmkoli způsobem. Vyberte pouze jednu z uvedených možností. .....0. DOBRĚ - dokáže sdělit informace bez potíží .....1. OBVYKLE LZE POROZUMĚT - obtíže najít slova nebo dokončit myšlenku NEBO Má-li dost času, lze porozumět bez dotazování. .....2. ČASTO LZE POROZUMĚT – obtíže najít slova, dokončit myšlenku, vyžaduje pomoc. .....3. NĚKDY LZE POROZUMĚT - schopnost omezena na základní komunikaci .....4. ZŘÍDKA/ NIKDY NELZE POROZUMĚT
3.	Schopnost porozumět ostatním CAP 1 CAP 2 CAP 5 Zda / jak je klient schopen porozumět slovním informacím. Vyberte pouze jednu z uvedených možností. .....0. ROZUMÍ .....1. OBVYKLE ROZUMÍ – uniknou některé části/obsah sdělení, ale nevyžaduje vysvětlování. .....2. ČASTO ROZUMÍ – uniknou některé části/obsah sdělení, s vysvětlením často porozumí. .....3 NĚKDY ROZUMÍ - reaguje jen na jednoduché konkrétní otázky a pokyny. .....4. ZŘÍDKA/ VŮBEC NEROZUMÍ
4.	Zhoršení schopnosti komunikovat Zhoršení schopnosti vyjadřovat se nebo porozumět ve srovnání se stavem <b>před 90 dny</b> (nebo od minulého vyšetření) .....0. ne .....1. ano

SEKCE D. ZRAK		
1.	Zrak CAP 6	Zrakové schopnosti za přiměřeného osvětlení a s korekcí brýlemi. Vyberte jednu z uvedených možností. .....0.DOBŘÝ - vidí drobné detaily, běžný novinový tisk .....1.MÍRNÁ PORUCHA - vidí pouze titulky .....2.STŘEDNÍ PORUCHA - nepřečte titulky, rozeznává předměty v okolí .....3.TĚŽKÁ PORUCHA - rozeznání předmětů nejisté, sleduje očima pohybující se předměty/osoby .....4. VELMI TĚŽKÁ PORUCHA - vůbec nevidí nebo jen obrysy, světlo, barvy. Očima nesleduje pohyb předmětu
2.	Zrakové omezení / potíže CAP 6	Vidí " halo " nebo prstence kolem světla, mušky, záblesky nebo "záclony". ..... 0. ne .....1. ano
3.	Zhoršení zraku CAP 6	Zhoršení zraku <b>v posledních 90 dnech</b> (od posledního vyšetření) .....0. ne .....1. ano
SEKCE E. NÁLADA A CHOVÁNÍ		
1.	Indikátory deprese, úzkosti a smutné nálady CAP 10 CAP 26	U každé položky a-i zaznamenejte přítomnost příznaků <b>v posledních 3 dnech</b> bez ohledu na jejich příčinu. Kódujte následovně: 0. příznak nepřítomen v uplynulých 3 dnech 1. příznak přítomen 1-2 dny 2. příznak přítomen denně (všechny 3 dny)  .....a. POCIT SMUTKU, DEPRESE ( život nestojí za nic, nemá smysl, klient je nepotřebný, raději by nebyl naživu) .....b. PŘETRVÁVAJÍCÍ VZTEK NA SEBE NEBO NA DRUHÉ (snadno se rozzlobí, zlobný při přijímání péče) .....c. NEOPODSTATNĚNÉ STRACHY/ÚZKOSTI (z opuštění, samoty, z druhých lidí) .....d. OPAKOVANÉ STÍŽNOSTI NA ZDRAVOTNÍ STAV (př. trvale vyhledává zdravotní péči, přehnané zaměření na tělesné funkce) .....e. OPAKUJÍCÍ SE ÚZKOSTNÉ POTÍŽE (př. trvale se dožaduje pozornosti, ujišťování o režimu, jídle, oblékání, ve vztahu k druhým) .....f. SMUTNÝ, BOLESTNÝ ČI USTRAŠENÝ VZHLED .....g. OPAKUJÍCÍ SE PLAČTIVOST, LÍTOSTIVOST .....h. VZDÁNÍ SE OBLÍBENÝCH ČINNOSTÍ ( př. dlouhodobých koníčků, ztráta sociálních zájmů, strání se rodiny nebo přátel) .....i. OMEZENÍ SOCIÁLNÍCH VZTAHŮ
2.	Horšení nálady	Ve srovnání se stavem <b>před 90 dny</b> se poruchy nálady zhoršily. .....0. ne .....1. ano
3.	Poruchy chování CAP 9 CAP 26	Zaznamenejte přítomnost příznaků a možnost je ovlivnit. Pro každou položku a-e vyberte jedno z následujících hodnocení: 0. příznak v uplynulých 3 dnech nepřítomen 1. příznak přítomen, snadno lze ovlivnit. 2. příznak přítomen, obtížně ovlivnitelný  .....a. BLOUDĚNÍ - přecházení bez příčiny, nedodrжуje bezpečnost .....b. SLOVNÍ AGRESE A OHROŽOVÁNÍ – ohrožuje, křičí, nadává druhým .....c. FYZICKÁ AGRESE - bije, škrabe, ohrožuje, sexuálně zneužívá ostatní .....d. SPOLEČENSKY NEVHODNÉ/ NEKLIDNÉ CHOVÁNÍ - zneklidňující nepřijemné zvuky, hlučnost, sebepoškozování, sexuální chování či odhalování se, nevhodná manipulace s jídlem nebo výkaly, prohrabávání cizích věcí, porucha cyklu spánků/bdění rušící ostatní .....e. ODMÍTÁNÍ PÉČE – klient odmítá léky, injekce, cvičení, pomoc v ADL, jídlo, hygienu, polohování ap.
4.	Horšení behaviorálních symptomů CAP 26	Behaviorální symptomy se zhoršily nebo jsou hůře tolerovány rodinou ve srovnání se situací <b>před 90 dny</b> . .....0. nezhoršily, beze změny .....1. ano

SEKCE F. SOCIÁLNÍ INTEGRACE				
1.	<b>Zapojení</b>	a. Klient snadno vychází s jinými lidmi (tj. rád tráví čas ve společnosti druhých lidí) .....0. ano .....1. ne  b. Klient udává konflikty a hádky se členy rodiny a přáteli .....0. ne .....1. ano		
2.	<b>Změna společenských aktivit</b> CAP 12	Došlo u klienta ke změně ve společenských aktivitách (náboženských, politických, pracovních nebo jiných) oproti situaci <b>před 90 dny</b> (nebo od posledního vyšetření). Jak tyto změny klient prožívá. Zaškrtněte jednu z uvedených možností. .....0. nedošlo ke změně .....1. aktivity omezeny, není frustrován .....2. aktivity omezeny, negativně prožívá		
3.	<b>Sociální izolace</b> CAP 12 CAP 22	a. Jak dlouho během dne (dopoledne a odpoledne) je klient sám v bytě. Zaškrtněte jednu z uvedených možností. .....0. nikdy, téměř nikdy .....1. asi jednu hodinu .....2. delší dobu (př. celé dopoledne) .....3. stále  b. Klient udává, že se cítí osamělý. ..... 0. ne .....1. ano		
SEKCE G. SLUŽBY POSKYTOVANÉ RODINOU A LAIKY				
1.	<b>Dvě nejdůležitější pečující osoby</b>  <b>Primární pečovatel(A)</b> <b>a</b> <b>Sekundární pečovatel (B)</b>  CAP 22	Jména pečujících osob  (A) a. příjmení ..... b. jméno ..... (B) c. příjmení ..... d. jméno .....		
		Do každé kolonky v obou sloupcích vyplňte odpovídající údaj.	(A) Prim.	(B) Sek.
		e. klient žije s pečovatelem ve společné domácnosti .....0. ano .....1. ne .....2. o klienta nikdo nepečuje (v tom případě otázky f-i přeskočte)	.....	.....
		f. vztah ke klientovi (do každého sloupce uveďte, co platí) .....0. syn/ dcera, snacha/ zeť ..... 2. jiný příbuzný .....1. manžel/ka ..... 3. nepříbuzný (soused, přítel)	.....	.....
		Oblasti pomoci: .....0. pomáhá .....1. nepomáhá (zaznamenejte u každé položky g-i do obou sloupců)		
		g. – rada nebo psychologická podpora	.....	.....
		h. – IADL činnosti	.....	.....
		i. – sebeobsluha, ADL činnosti	.....	.....

		<p><b>V případě potřeby je pečující ochoten (a schopen) pomoc rozšířit</b> (zaznamenejte u každé položky j-l do obou sloupců) .....0. o více než 2 hod denně .....1. o 1-2 hod denně 2. nelze zvýšit</p> <p>j. – psychologická podpora ..... k. – IADL péče ..... l. – ADL péče .....</p>		
2.	<b>Situace pečující osoby</b>	<p>Zatrhňte všechny položky, které platí.</p> <p>.....a. pečující osoba nemůže pokračovat v péči (př. pro zhoršení zdravotního stavu) .....b. pečující není spokojen s pomocí od ostatních členů rodiny a přátel .....c. pečující vyjadřuje pocity stresu, zlosti nebo deprese .....d. nic z výše uvedeného</p>		
3.	<b>Rozsah laické pomoci (zaokrouhleně na celé hodiny)</b>	<p>Uvedte rozsah péče při instrumentálních a sebeobslužných aktivitách poskytnutých rodinou, přáteli a sousedy souhrnně za všední a víkendové dny <b>v uplynulých 7 dnech</b></p> <p>a. celkový počet hodin péče za posledních 5 všedních dnů b. celkový počet hodin za uplynulý víkend</p>	<b>hodiny</b>	<p>..... .....</p>

SEKCE H. FUNKČNÍ STAV																										
v instrumentálních činnostech (IADL) za posledních 7 dní v základních sebeobslužných činnostech (ADL) za poslední 3 dny																										
1.	<p><b>Provádění IADL činností</b> – Kódujte schopnosti klienta v běžných činnostech v domácnosti a mimo domov za posledních 7 dnů. U položek a - g se vyjádřete k oběma sloupcům (A) i (B)</p> <p>(A) <b>SAMOSTATNOST PROVÁDĚNÍ</b> IADL v posledních 7 dnech</p> <p>0. NEZÁVISLÝ - provádí samostatně bez pomoci 1. S MALOU POMOCÍ – občasná pomoc 2. VÝRAZNÁ POMOC – pomoc nutná vždy 3. PROVÁDÍ DRUHÁ OSOBA 8. ČINNOST NEPROVÁDĚNA</p> <p>(B) KÓD <b>OBTÍŽNOSTI</b> IADL – jak obtížné je (by bylo) pro klienta provést činnost samostatně</p> <p>0. ŽÁDNÉ POTÍŽE 1. MÍRNĚ OBTÍŽNĚ – potřebuje pomoc, provádí pomalu, s únavou, s bolestí 2. VELMI OBTÍŽNĚ – velmi omezená / žádná schopnost zapojit se do činnosti</p>																									
	<p>CAP 2, CAP 4</p> <p><b>a. PŘÍPRAVA JÍDLA</b> - jak si klient připravuje jídlo (jidelniček, vaření, příprava potravin, používání nástrojů, servírování)</p> <p><b>b. BĚŽNÉ DOMÁČÍ PRÁCE</b> - jak vykonává běžné práce v bytě nebo domě (mytí nádobí, vysávání, stlání, uklízení, praní)</p> <p><b>c. NAKLÁDÁNÍ S PENĚZI</b> - jak klient platí účty, udržuje vyrovnaný rozpočet domácnosti</p> <p><b>d. UŽÍVÁNÍ LÉKŮ</b> - jak je klient schopen užívat léky (pamatovat si, kdy užívat a jejich názvy, otvírat lahvičky, užívat správnou dávku, aplikovat masti, injekce)</p> <p><b>e. TELEFONOVÁNÍ</b> - jak klient telefonuje, odpovídá na zavolání (s pomůckami př. zesilovačem zvuku, velké číslice)</p> <p><b>f. NAKUPOVÁNÍ</b> - jak si klient obstarává nákupy potravin a potřeb pro domácnost (př. výběr zboží, placení, donáška)</p> <p><b>g. CESTOVÁNÍ</b> - jak klient cestuje do míst, kam nedojde pěšky (řízení vozidla nebo veřejnou dopravou)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(A) Provádění</th> <th>(B) Obtížnost</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>b.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>c.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>d.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>e.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>f.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>g.</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		(A) Provádění	(B) Obtížnost	a.			b.			c.			d.			e.			f.			g.		
	(A) Provádění	(B) Obtížnost																								
a.																										
b.																										
c.																										
d.																										
e.																										
f.																										
g.																										
2.	<p><b>PROVÁDĚNÍ ADL ČINNOSTÍ</b> - následující otázky pokrývají schopnosti klienta provádět základní sebeobslužné výkony v uplynulých 3 dnech. Při hodnocení zohledněte všechna provádění dané činnosti. Provádí-li klient činnost samostatně, zaznamenejte též potřebu slovní pobídky nebo dohledu.</p> <p>0. NEZÁVISLÝ – pomoc ani dohled není třeba NEBO byly poskytnuty nejvýše 1-2 x za uplynulé 3 dny</p> <p>1. PŘÍPRAVA ČINNOSTI – pomoc pouze formou přípravy předmětů (např. oblečení, hygienických potřeb) 3x a vícekrát za uplynulé 3 dny</p> <p>2. DOHLED – dohled, pobízení nebo nápověda poskytnuty 3 a vícekrát NEBO dohled plus fyzická pomoc nejvýše 1-2 x za uplynulé 3 dny</p> <p>3. MALÁ POMOC - fyzická pomoc 3 a vícekrát (př. pohyb končetinami) NEBO 1 epizoda větší pomoci (celkem pomoc nutná nejvýše 3x)</p> <p>4. ZNAČNÁ POMOC – klient provádí více než 50 % činnosti, je však nutná fyzická pomoc 3 a vícekrát buď při pohybu celého těla NEBO provádění činností druhou osobou avšak ne každý den. Týká se uplynulých 3 dnů.</p> <p>5. MAXIMÁLNÍ POMOC – klient schopen vykonat méně než 50 % činnosti, vyžaduje pomoc 2 osob při posazování nebo postavování NEBO pomoc zcela druhou osobou 3 a vícekrát</p> <p>6. ÚPLNÁ ZÁVISLOST - činnost prováděna druhou osobou každý den</p> <p>8. ČINNOST NEBYLA PROVÁDĚNA</p>																									
	<p>CAP 1, CAP 4, CAP 19, CAP 26</p> <p>..... <b>a. POHYBLIVOST NA LŮŽKU</b> - zahrnuje změny polohy, otáčení, posazování</p> <p>..... <b>b. PŘESUNY</b> - z křesla/vozíku do lůžka a zpět, postavení (nezahrnuje do/z vany a WC)</p> <p>..... <b>c. POHYB/CHŮZE PO BYTĚ</b> – včetně schopnosti pohybovat se na vozíku</p> <p>..... <b>d. POHYB MIMO BYT/DOMOV</b> - včetně schopnosti pohybovat se na vozíku</p> <p>..... <b>e. OBLÉKÁNÍ HORNÍ POLOVINY TĚLA</b> – zahrnuje oblékání i svlékání běžného denního oblečení včetně ortéz/protéz</p> <p>..... <b>f. OBLÉKÁNÍ DOLNÍ POLOVINY TĚLA</b> – zahrnuje oblékání i svlékání běžného denního oblečení včetně ortéz/protéz</p> <p>..... <b>g. NAJEDENÍ</b> – zahrnuje příjem potravy jakýmkoli způsobem (včetně sondy)</p> <p>..... <b>h. POUŽITÍ TOALETY</b> – zahrnuje použití WC, pokojového WC, mísy, urinalu, přesun na toaletu, očistu po vyprázdnění, výměnu plen/prádla, manipulace s katetrem nebo stomií</p> <p>..... <b>i. OSOBNÍ HYGIENA</b> - zahrnuje česání, čištění zubů, holení, umytí a osušení obličeje/rukou a perinea (nezahrnuje koupání/sprchování)</p> <p>..... <b>j. KOUPÁNÍ</b> – zahrnuje sprchování nebo koupání ve vaně a umývání všech částí těla (Nezahrnuje mytí vlasů a zad). Kódujte podle největší závislosti v uplynulých 7 dnech.</p>																									
3.	<p><b>Zhoršení ADL schopností</b></p> <p>CAP 1 CAP 4</p>	<p>Schopnost vykonávat ADL činnosti se zhoršila ve srovnání se stavem <b>před 90 dny.</b></p> <p>..... 0. ne ..... 1. ano</p>																								
4.	<p><b>Obvyklý způsob pohybu</b></p>	<p><b>a. pohyb v místnosti, budově</b> (zaškrtněte jednu z uvedených možností)</p> <p>..... 0. bez pomůcky ..... 3. elektrický vozík</p> <p>..... 1. s hůlkou ..... 4. mechanický vozík</p> <p>..... 2. s berlemi/chodítkem ..... 8. aktivitu neprovádí</p> <p><b>a. pohyb venku mimo dům</b> (zaškrtněte jednu z uvedených možností)</p> <p>..... 0. bez pomůcky ..... 3. elektrický vozík</p> <p>..... 1. s hůlkou ..... 4. mechanický vozík</p> <p>..... 2. s berlemi/chodítkem ..... 8. aktivitu neprovádí</p>																								

5.	<b>Chůze po schodech</b> CAP 3	Zhodnotit, jak v uplynulých 3 dnech klient chodil nahoru a dolů po schodech (ev. s oporou o zábradlí). Pokud po schodech nechodí, zhodnoťte, zda a jak by byl činnosti schopen. Zaškrtněte jednu možnost. .....0. nahoru a dolů bez cizí pomoci ..... 3. nechodí, ale mohl by s pomocí .....1. nahoru a dolů s pomocí ..... 4. nechodí a není toho schopen .....2. nechodí, ale mohl by bez pomoci ..... 8. nelze posoudit
6.	<b>Fyzická aktivita</b> CAP 3 CAP 4	<b>a. Jak často za posledních 30 dnů klient vychází ven z bytu</b> (bez ohledu na délku vycházky) ..... 0. každý den ..... 2. 1 den v týdnu ..... 1. 2-6 dní v týdnu ..... 3. nevychází <b>b. Počet hodin fyzické aktivity v uplynulých 3 dnech</b> (př. chůze, úklid, cvičení) ..... 0. 2 a více hodin ..... 1. méně než 2 hodiny
7.	<b>Funkční potenciál</b> CAP 2	Zaškrtněte každou položku, která platí ..... a. klient věří, že by se jeho soběstačnost mohla zlepšit (ADL, IADL, pohyblivost) ..... b. pečující osoba věří, že by se soběstačnost klienta mohla zlepšit (ADL, IADL, pohybl.) ..... c. dobrá prognóza zotavení, lze očekávat zlepšení zdravotního stavu ..... d. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO

**SEKCE I. KONTINENCE**

1.	<b>Kontinence moči</b> CAP 4 CAP 26 CAP 30	<b>a.</b> Schopnost klienta ovládat vyprazdňování moči <b>v uplynulých 7 dnech</b> (od posledního vyšetření) s pomůckami (př. katetr, rehabilitační program). Vyberte jednu z uvedených možností ..... 0. KONTINENTNÍ - plně ovládá, nepoužívá katetr, při úniku několika kapek nedojde k promočení spodního prádla ..... 1. KONTINENTNÍ S MOČOVÝM KATETREM nebo jiným sběrným systémem ..... 2. OBVYKLE KONTINENTNÍ - únik moči nejvýše jedenkrát za týden a méně ..... 3. OBČAS INKONTINENTNÍ - únik moči 2 a vícekrát týdně ale ne denně ..... 4. ČASTO INKONTINENTNÍ - únik moči denně, ale občas močení ovlivní ..... 5. ZCELA INKONTINENTNÍ - chybí volní kontrola močení, pomočení několikrát denně ..... 8. NELZE HODNOTIT – není výdej moči z uretry (př. epicystostomie)  <b>b. Za uplynulých 90 dní</b> došlo u klienta ke zhoršení kontinence. ..... 0. ne ..... 1. ano
2.	<b>Pomůcky pro inkontinentní</b> CAP 30	Zaškrtněte vše, co platí pro posledních 7 dní (od posledního vyšetření) ..... a. používá absorpční pomůcky (podložky, pleny, kalhotky, urinál) ..... b. zaveden permanentní katetr ..... c. NIC Z UVEDENÉHO
3.	<b>Kontinence stolice</b> CAP 19 CAP 29	Jak klient ovládal vyprazdňování stolice <b>v posledních 7 dnech</b> (od posledního vyšetření) ..... 0. KONTINENTNÍ - plně ovládá vyprazdňování stolice ..... 1. OBVYKLE KONTINENTNÍ - epizody úniku stolice méně než 1x týdně ..... 2. OBČAS INKONTINENTNÍ - únik stolice 1x týdně ..... 3. ČASTO INKONTINENTNÍ - únik stolice 2-3x týdně ..... 4. ZCELA INKONTINENTNÍ - inkontinence stolice (téměř) vždy

**SEKCE J. NEMOCI A DIAGNÓZY**

Onemocnění přítomno/ diagnostikováno lékařem a ovlivňuje stav klienta, vyžaduje léčbu nebo zmírnění potíží. Uveďte též nemoci, které vyžadují dispenzarizaci nebo byly důvodem hospitalizace. Týká se období <b>uplynulých 90 dnů</b> (nebo od posledního vyšetření). Vyjádřete se ke každé položce. Pokud není přítomno žádné onemocnění, zaškrtněte ac (nic z uvedeného)				
políčko nevyplněno - onemocnění nepřítomno				
1. onemocnění přítomno, neléčeno ani nesledováno sestrou pro domácí péči				
2. onemocnění přítomno, léčeno nebo sledováno sestrou pro domácí péči				
1.	<b>Onemocnění</b> CAP 4 CAP 15 CAP 16 CAP 23 CAP 26	<b>KARDIOVASKULÁRNÍ</b> a. cévní mozková příhoda b. srdeční selhání/městnáva srdeční slabost c. ischemická choroba srdeční d. arteriální hypertenze e. nepravidelný puls (arytmie) f. onemocnění periferních cév  <b>NEUROLOGICKÉ</b> g. Alzheimerova demence h. jiné demence i. trauma hlavy j. hemiplegie/hemiparéza k. roztroušená skleróza l. parkinsonismus  <b>POHYBOVÉHO SYSTÉMU</b> m. artróza/ artritida n. zlomenina horní části stehenní kosti o. jiné zlomeniny (zápěstí, obratle aj.)	p. osteoporóza <b>SMYSLY</b> q. katarakta r. glaukom  <b>PSYCHIATRICKÉ</b> s. jakákoliv psychiatrická diagnóza  <b>INFEKCE</b> t. HIV infekce u. pneumonie v. tuberkulóza w. močová infekce (v posledních 30 dnech)/ <b>JINÉ ONEMOCNĚNÍ</b> x. malignita (v posledních 5 letech), ne kožní tumory y. diabetes mellitus z. emfyzém /OCHBP/ astma aa. selhání ledvin ab. tyreopatie (hyper nebo hypofunkce) ac. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO	p. q. r. s. t. u. v. w. x. y. z. aa. ab. ac.

2.	Jiné současné nebo podrobnější diagnózy (uveďte kód X. mezinárodní klasifikace nemocí)	a. b. c. d.
<b>SEKCE K. ZDRAVOTNÍ STAV, POTÍŽE A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ</b>		
1.	Preventivní opatření CAP 25	Zaškrtněte vše, co platí. Týká se uplynulých 2 let. ..... a. měření krevního tlaku ..... b. očkování proti chřipce ..... c. vyšetření stolice na přítomnost krve nebo preventivní koloskopie ..... d. U ŽEN – vyšetření prsů nebo mamografie ..... e. NIC Z UVEDENÉHO
2.	Zdravotní problémy přítomné 2 a více dnů CAP 14 CAP 23 CAP 29	Zaškrtněte všechny zdravotní potíže přítomné 2 a více dnů za 3 poslední dny. ..... a. průjem ..... b. obtížné močení nebo nykturie 3 a vícekrát za noc ..... c. horečka (nad 38 st.) ..... d. ztráta chuti k jídlu ..... e. zvracení ..... f. NIC Z UVEDENÉHO
3.	Zdravotní problémy CAP 13 CAP 23 CAP 26 CAP 29	Zaškrtněte všechny zdravotní potíže přítomné kdykoli během posledních 3 dnů. <b>FYZICKÉ ZDRAVÍ</b> ..... a. klidová nebo námahová bolest na hrudi ..... b. zácpa (chybění stolice v posledních 3 dnech) ..... c. závrať nebo nejistota v prostoru ..... d. otoky ..... e. dušnost <b>DUŠEVNÍ ZDRAVÍ</b> ..... f. iluze a bludy ..... g. halucinace ..... h. NIC Z UVEDENÉHO
4.	Bolest CAP 18	a. přítomnost bolesti, klient opakovaně udává či projevuje bolest ..... 0. bez bolesti ..... 2. bolest denně (jedna epizoda) ..... 1. bolest méně často než denně ..... 3. bolest denně (několik epizod) b. intenzita bolesti ..... 0. bez bolesti ..... 3. velmi silná ..... 1. mírná ..... 4. nesnesitelná ..... 2. střední c. intenzita bolesti omezuje běžné činnosti ..... 0. ne ..... 1. ano d. charakter bolesti ..... 0. bez bolesti ..... 2. generalizovaná, více míst ..... 1. lokalizovaná– jedno místo e. bolest zmírněna medikací ..... 0. ano nebo bez bolesti ..... 2. bolest přítomna, neléčena ..... 1. léčena, neúčinně
5.	Pády v anamnéze CAP 26, CAP 15	Do políčka uveďte počet pádů za <b>uplynulých 90 dní</b> (od posledního vyšetření); žádný pád (kódujte "0"); více než 9 (kódujte "9" ) <input data-bbox="1369 1473 1485 1518" type="text"/>
6.	Riziko pádu CAP 26	a. nejistá/nestabilní chůze ..... 0. ne ..... 1. ano b. klient omezuje vycházení z bytu pro strach z pádu ..... 0. ne ..... 1. ano
7.	Životní styl (Pití alkoholu a kouření) CAP 3 CAP 7	a. v <b>posledních 90 dnech</b> (od posledního vyšetření) klient sám nebo jeho blízcí radí, aby omezil pití alkoholu nebo vyjadřují obavu z jeho pití ..... 0. ne ..... 1. ano b. v posledních 90 dnech (od posledního vyšetření) si klient musí dát každé ráno skleničku na uklidnění NEBO měl kvůli svému pití potíže ..... 0. ne ..... 1. ano c. klient denně kouří (nebo žvýká) tabák ..... 0. ne ..... 1. ano



8.	<b>Indikátory zdravotního stavu</b> CAP 24	Zaškrtněte vše, co platí. ..... a. klient udává špatný zdravotní stav ..... b. v důsledku choroby je zdravotní stav (kognice, ADL, nálada) klienta nestabilní, kolísá nebo se zhoršuje ..... c. dochází ke vzplanutí chronických nebo recidivujících potíží ..... d. během posledních 30 dnů došlo ke změně léčby pro nové zdravotní potíže ..... e. prognóza méně než 6 měsíců života – lékař upozornil klienta nebo rodinu, že jeho onemocnění je terminální ..... f. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO
9.	<b>Jiné situace</b> CAP 11	Zaškrtněte vše, co platí. ..... a. klient má strach ze členů rodiny nebo z pečujících osob ..... b. neobvykle špatná hygiena ..... c. nevysvětlené zranění, zlomenina nebo popálenina ..... d. známky zanedbání, zneužívání nebo týrání ..... e. fyzické omezování (omezení pohybu končetin, volného přecházení, opuštění lůžka) ..... f. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO

**SEKCE L. STAV VÝŽIVY A HYDRATACE**

1.	<b>Hmotnost</b> CAP 16	a. nezamýšlený úbytek hmotnosti 5 % a více v uplynulých 90 dnech nebo 10 % a více za posledního půl roku ..... 0. ne ..... 1. ano b. přítomna závažnější malnutrice (kachexie) ..... 0. ne ..... 1. ano d. přítomna morbidní obezita ..... 0. ne ..... 1. ano
2.	<b>Příjem potravy</b> CAP 14 CAP 16	a. v posledních 3 dnech snědl klient jedno nebo méně jídel denně ..... 0. ne ..... 1. ano b. v posledních 3 dnech došlo k výraznému omezení obvyklého množství potravy nebo tekutin ..... 0. ne ..... 1. ano c. nedostatečný příjem tekutin v posledních 3 dnech ..... 0. ne ..... 1. ano e. výživa enterální sondou ..... 0. ne ..... 1. ano
3.	<b>Polykání</b> CAP 17	Zaškrtněte jednu z uvedených možností ..... 0. BEZ PORUCHY – bezpečné a efektivní polykání jídla jakékoli konzistence ..... 1. NUTNÁ ÚPRAVA STRAVY, umožňující polykat pevnou stravu (mletá dieta) ..... 2. NUTNÁ ÚPRAVA STRAVY, jak pro pevnou stravu tak i tekutiny ..... 3. KOMBINOVANÝ PŘÍJEM SONDOU I PER OS ..... 4. NENÍ PERORÁLNÍ PŘÍJEM

**SEKCE M. STAV CHRUPU (ORÁLNÍ ZDRAVÍ)**

1	<b>Stav ústní dutiny</b> CAP 17 CAP 23	Zaškrtněte vše, co platí ..... a. potíže s kousáním nebo polykáním (př. potíže při žvýkání, porucha citlivosti nebo motoriky úst a hltanu, bolest při jídle) ..... b. sucho v ústech při jídle (xerostomie) ..... c. potíže s čištěním zubů nebo zubní protézou ..... d. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO
---	--	---

**SEKCE N. STAV KŮŽE**

1.	<b>Kožní potíže</b> CAP 20 CAP 23	Přítomnost jakýchkoli kožních změn nebo potíží (popálenina, oděrka, vyrážka, svědění, ekzém, svrab) ..... 0. ne ..... 1. ano
2.	<b>Kožní vředy (dekubitální/bércové)</b> CAP 19	Přítomnost vředu kdekoliv na těle. Kódujte u každé položky nejvyšší stádium. 0. vřed nepřítomen 1. stádium 1, zarudnutí kůže 2. stádium 2, porucha kožní integrity 3. stádium 3, hluboký kráter v podkoží 4. stádium 4, hluboký kráter odhalující sval nebo kost ..... a. <b>dekubitální vřed</b> – leze vzniklá tlakem nebo třením, která vede k poškození tkáně ..... b. <b>bércový vřed</b> – kožní leze způsobená poruchou cirkulace na dolních končetinách
3.	<b>Jiné kožní leze vyžadující léčbu</b> CAP 20	Zaškrtněte vše, co platí ..... a. popáleniny (II. a III. stupeň) ..... d. chirurgická rána ..... b. kožní leze jiná než vředy/ poranění (př. bazaliom) ..... e. kuří oka, kalus, deformity, plíseň, infekce ..... c. poranění (tržná/řezná rána) ..... f. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO
4.	<b>Zhojený dekubitální vřed v anamnéze</b> CAP 19	Klient měl kdykoli v minulosti dekubitus, který se zhojil. ..... 0. ne ..... 1. ano

5.	<b>Léčba/ošetřování rány</b>	Odborné ošetřování rány v <b>uplynulých 7 dnech</b> . Zaškrtněte vše, co platí. ..... a. lokální nebo celková léčba antibiotiky ..... b. převazy ..... c. ošetření chirurgické rány ..... d. jiné (př. odloučení nekrotické tkáně, používání antidekubitálních pomůcek, polohování, nutriční podpora) ..... e. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO																																																																				
<b>SEKCE O. ZHODNOCENÍ PROSTŘEDÍ</b>																																																																						
1.	<b>Prostředí bytu</b>  CAP 28	Uvedené položky zvyšují riziko bydlení. Zaškrtněte vše, co platí. ..... a. večerní osvětlení (nedostatečné/žádné světlo v jednotlivých prostorách bytu) ..... b. podlahy a koberece (nerovnosti, klouzající koberečky, elektrické šňůry) ..... c. koupelna a toaleta (nefungující WC, kapající kohoutky, chybějící madla nebo protiskluzná vanová podložka, WC/voda mimo byt) ..... d. kuchyň (nebezpečný sporák, nefungující/chybějící lednice, paraziti) ..... e. topení/klimatizace (nefungující nebo chybějící topení, příliš chladný/teplý byt ap.) ..... f. osobní bezpečnost (byt v nebezpečné lokalizaci – kriminalita, silný dopravní provoz) ..... g. přístup do bytu (potiže při vstupu/opuštění bytu) ..... h. přístup do jednotlivých částí bytu (schodiště u obtížně mobilní osoby) ..... i. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO																																																																				
2.	<b>Změna bydlení</b>	a. došlo během <b>uplynulých 90 dnů</b> (od posledního vyšetření) ke změně bydlení nebo bydliště a nebo osob, s nimiž klient bydlí? ..... 0. ne ..... 1. ano b. klient nebo pečující osoba se domnívají, že by bylo vhodnější jiné bydlení ..... 0. ne ..... 2. jen pečující ..... 1. jen klient ..... 3. klient i pečující																																																																				
<b>SEKCE P. POSKYTOVÁNÍ PROFESIONÁLNÍCH SLUŽEB (posledních 7 dnů)</b>																																																																						
1.	<b>Profesionální služby</b>	Zaznamenejte rozsah přímé i nepřímé zdravotní a sociální péče poskytnuté klientovi v <b>uplynulých 7 dnech</b> . Uveďte počet dní, ve kterých byla služba poskytnuta a dále její trvání v hodinách a minutách (zaokrouhlete na desítky minut)																																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(A) počet dní</th> <th>(B) hodiny</th> <th>(C) minuty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>a. domácí ošetrovatelská péče</td><td>a.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>b. návštěva sestry v bytě</td><td>b.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>c. pomoc v domácnosti, pečovatelka</td><td>c.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>d. dovoz obědů</td><td>d.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>e. návštěva dobrovolníků (ČSČK)</td><td>e.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>f. rehabilitace, fyzikální léčba</td><td>f.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>g. rehabilitace, nácvik soběstačnosti</td><td>g.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>h. logopedická léčba</td><td>h.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>i. denní stacionář</td><td>i.</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>j. návštěva sociální pracovnice</td><td>j.</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		(A) počet dní	(B) hodiny	(C) minuty	a. domácí ošetrovatelská péče	a.			b. návštěva sestry v bytě	b.			c. pomoc v domácnosti, pečovatelka	c.			d. dovoz obědů	d.			e. návštěva dobrovolníků (ČSČK)	e.			f. rehabilitace, fyzikální léčba	f.			g. rehabilitace, nácvik soběstačnosti	g.			h. logopedická léčba	h.			i. denní stacionář	i.			j. návštěva sociální pracovnice	j.																										
	(A) počet dní	(B) hodiny	(C) minuty																																																																			
a. domácí ošetrovatelská péče	a.																																																																					
b. návštěva sestry v bytě	b.																																																																					
c. pomoc v domácnosti, pečovatelka	c.																																																																					
d. dovoz obědů	d.																																																																					
e. návštěva dobrovolníků (ČSČK)	e.																																																																					
f. rehabilitace, fyzikální léčba	f.																																																																					
g. rehabilitace, nácvik soběstačnosti	g.																																																																					
h. logopedická léčba	h.																																																																					
i. denní stacionář	i.																																																																					
j. návštěva sociální pracovnice	j.																																																																					
2.	<b>Specializované léčebné programy</b>  CAP 21 CAP 24	Zaznamenejte poskytovanou léčbu a účast na specializovaných programech za <b>uplynulých 7 dní</b> a dodržování režimu. Týká se služeb poskytovaných v domácnosti nebo v ambulantním zařízení.  políčko nevyplněno – služba neposkytována 1. služby plánovány, režim dodržován 2. služby plánovány, částečně poskytnuty 3. služby plánovány, neposkytnuty																																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Respirační léčba</b></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>a. podávání kyslíku</td><td>a.</td><td>o. nácvik soběstačnosti, pracovní RHB</td><td>o.</td></tr> <tr><td>b. respirátor</td><td>b.</td><td>p. fyzikální léčba (elektro-, vodoléčba)</td><td>p.</td></tr> <tr><td>c. jiné (dechová rehabilitace)</td><td>c.</td><td><b>Léčebné programy</b></td><td></td></tr> <tr><td><b>Léčebné výkony</b></td><td></td><td>q. denní stacionář</td><td>q.</td></tr> <tr><td>d. odvykací léčba</td><td>d.</td><td>r. denní nemocnice</td><td>r.</td></tr> <tr><td>e. krevní transfuze</td><td>e.</td><td>s. hospicová péče</td><td>s.</td></tr> <tr><td>f. chemoterapie</td><td>f.</td><td>t. ambulantní vyšetření lékařem</td><td>t.</td></tr> <tr><td>g. dialýza</td><td>g.</td><td>u. respitní péče v lůžkovém zařízení</td><td>u.</td></tr> <tr><td>h. i.v. infuze - centrální žilní katetr</td><td>h.</td><td><b>Výkony prováděné v domácnosti</b></td><td></td></tr> <tr><td>i. i.v. infuze – periferní žíla</td><td>i.</td><td>v. denní monitorování sestrou (př. měření tlaku, výdeje moči, ekg)</td><td>v.</td></tr> <tr><td>j. aplikace injekcí</td><td>j.</td><td>w. monitor. sestrou méně než denně</td><td>w.</td></tr> <tr><td>k. péče o stomie</td><td>k.</td><td>x. signalizační zařízení (lékařská či sociální signalizace)</td><td>x.</td></tr> <tr><td>l. ozařování</td><td>l.</td><td>y. péče o kůži</td><td>y.</td></tr> <tr><td>m. péče o tracheostomii</td><td>m.</td><td>z. dietní stravování</td><td>z.</td></tr> <tr><td><b>Rehabilitace</b></td><td></td><td>aa. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO</td><td>aa.</td></tr> <tr><td>n. léčebná tělesná výchova</td><td>n.</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	<b>Respirační léčba</b>				a. podávání kyslíku	a.	o. nácvik soběstačnosti, pracovní RHB	o.	b. respirátor	b.	p. fyzikální léčba (elektro-, vodoléčba)	p.	c. jiné (dechová rehabilitace)	c.	<b>Léčebné programy</b>		<b>Léčebné výkony</b>		q. denní stacionář	q.	d. odvykací léčba	d.	r. denní nemocnice	r.	e. krevní transfuze	e.	s. hospicová péče	s.	f. chemoterapie	f.	t. ambulantní vyšetření lékařem	t.	g. dialýza	g.	u. respitní péče v lůžkovém zařízení	u.	h. i.v. infuze - centrální žilní katetr	h.	<b>Výkony prováděné v domácnosti</b>		i. i.v. infuze – periferní žíla	i.	v. denní monitorování sestrou (př. měření tlaku, výdeje moči, ekg)	v.	j. aplikace injekcí	j.	w. monitor. sestrou méně než denně	w.	k. péče o stomie	k.	x. signalizační zařízení (lékařská či sociální signalizace)	x.	l. ozařování	l.	y. péče o kůži	y.	m. péče o tracheostomii	m.	z. dietní stravování	z.	<b>Rehabilitace</b>		aa. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO	aa.	n. léčebná tělesná výchova	n.		
<b>Respirační léčba</b>																																																																						
a. podávání kyslíku	a.	o. nácvik soběstačnosti, pracovní RHB	o.																																																																			
b. respirátor	b.	p. fyzikální léčba (elektro-, vodoléčba)	p.																																																																			
c. jiné (dechová rehabilitace)	c.	<b>Léčebné programy</b>																																																																				
<b>Léčebné výkony</b>		q. denní stacionář	q.																																																																			
d. odvykací léčba	d.	r. denní nemocnice	r.																																																																			
e. krevní transfuze	e.	s. hospicová péče	s.																																																																			
f. chemoterapie	f.	t. ambulantní vyšetření lékařem	t.																																																																			
g. dialýza	g.	u. respitní péče v lůžkovém zařízení	u.																																																																			
h. i.v. infuze - centrální žilní katetr	h.	<b>Výkony prováděné v domácnosti</b>																																																																				
i. i.v. infuze – periferní žíla	i.	v. denní monitorování sestrou (př. měření tlaku, výdeje moči, ekg)	v.																																																																			
j. aplikace injekcí	j.	w. monitor. sestrou méně než denně	w.																																																																			
k. péče o stomie	k.	x. signalizační zařízení (lékařská či sociální signalizace)	x.																																																																			
l. ozařování	l.	y. péče o kůži	y.																																																																			
m. péče o tracheostomii	m.	z. dietní stravování	z.																																																																			
<b>Rehabilitace</b>		aa. NIC Z VÝŠE UVEDENÉHO	aa.																																																																			
n. léčebná tělesná výchova	n.																																																																					

3.	<b>Manipulace s pomůckami (za poslední 3 dny)</b> CAP 1	<p>Jak je klient schopen používat specializované pomůcky/přístroje. Kódujte pro každou položku a-d.</p> <p>0. klient nepoužívá</p> <p>1. ovládá zcela samostatně</p> <p>2. ovládá s dohledem/instrukcí</p> <p>3. nutná pomoc druhé osoby</p> <p>4. provádí druhá osoba</p> <p>.....a. aplikace kyslíku ..... b. i.v. injekce/linka</p> <p>.....c. močový katetr ..... d. stomie</p>																																																																																																
4.	<b>Zdravotní péče (v uplynulých 90 dnech nebo od posledního vyšetření)</b>	<p>Uveďte počet epizod. Kódujte „0“ – žádná, „9“ pro devět a více</p> <p>..... a. počet hospitalizací</p> <p>..... b. počet akutních ošetření v nemocnici</p> <p>..... c. počet akutních ošetření pohotovostní službou/jiným lékařem nebo sestrou</p>																																																																																																
5.	<b>Léčebné cíle</b> CAP 27	<p>Bylo v uplynulých 90 dnech (od posledního vyšetření) dosaženo stanoveného léčebného cíle /cílů?</p> <p>..... 0. ne ..... 1. ano</p>																																																																																																
6.	<b>Změna v potřebě péče</b> CAP 4 CAP 27	<p>Celková soběstačnost klienta se při srovnání se stavem před 90 dny významně změnila.</p> <p>..... 0. nezměnila</p> <p>..... 1. zlepšila, potřebuje méně péče</p> <p>..... 2. zhoršila, potřebuje více péče</p>																																																																																																
7.	<b>Ekonomická situace</b>	<p>Pro omezené finanční zdroje klient v posledním měsíci nemohl získat následující služby (předepsané léky, topení, lékařskou péči, dostatečnou výživu, pomoc a péči doma.</p> <p>..... 0. ne ..... 1. ano</p>																																																																																																
<b>SEKCE Q UŽÍVÁNÍ LÉKŮ</b>																																																																																																		
1.	<b>Počet léků</b>	<p>Zaznamenejte celkový počet léků na předpis i volně prodejných včetně lokálně aplikovaných a očních kapek, které pacient pravidelně nebo příležitostně užíval v posledních 7 dnech (od minu- <input type="text"/> lého vyšetření) Kóduje „0“ – bez medikace, „9“ pro 9 a více léků</p>																																																																																																
2.	<b>Léčba psychofarmaky</b>	<p>Klient v uplynulých 7 dnech užíval psychofarmaka. U každé skupiny uveďte:</p> <p>0 = ne, neužíval 1 = ano, užíval</p> <p>..... a. antipsychotika / neuroleptika ..... c. antidepressiva</p> <p>..... b. anxiolytika ..... d. hypnotika</p>																																																																																																
3.	<b>Kontrola medikace lékařem</b>	<p>V posledních 180 dnech byla veškerá užívaná medikace souhrnně posouzena ošetřujícím lékařem</p> <p>..... 0. alespoň jedním lékařem nebo neužívá žádné léky</p> <p>..... 1. nebyla komplexně zhodnocena lékařem</p>																																																																																																
4.	<b>Compliance/ užívání léků dle doporučení</b> CAP 21	<p>Klient užívá správně veškerou lékařem ordinovanou medikaci. Týká se posledních 7 dnů.</p> <p>..... 0. vždy užívá správně</p> <p>..... 1. užívá správně v 80 %</p> <p>..... 2. užívá správně v méně než 80 %, nevyzvedl/nekoupil si doporučený lék</p> <p>..... 3. NEUŽÍVÁ ŽÁDNÉ LÉKY</p>																																																																																																
5.	<b>Seznam všech užívaných léků</b>	<p>Uveďte všechny předepsané i volně prodejně léky, které klient užíval v posledních 7 dnech</p> <p>(a) <b>název a síla preparátu</b></p> <p>(b) <b>léková forma</b> - kódujte dle způsobu podání:</p> <table border="0"> <tr> <td>1. perorální (p.o.)</td> <td>5. subkutánní (s.c.)</td> <td>8. inhalační</td> </tr> <tr> <td>2. sublingvální (s.l.)</td> <td>6. rektální (p.r.)</td> <td>9. enterální (sondou)</td> </tr> <tr> <td>3. intramuskulární (i.m.)</td> <td>7. lokální/topická</td> <td>10. jiné</td> </tr> <tr> <td>4. intravenozní (i.v.)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>(c) <b>počet tablet/kapek/množství</b> – Zaznamenejte počet při jednom podání (př. 2 tbl, 15 kapek ap.)</p> <p>(d) <b>frekvence podání léku</b>: Kódujte, jak často se lék podává. Použijte následujících zkratk:</p> <table border="0"> <tr> <td>PR = dle potřeby</td> <td>BID = dvakrát denně</td> <td>4W = čtyřikrát týdně</td> </tr> <tr> <td>QH = každou hodinu</td> <td>TID = třikrát denně</td> <td>5W = pětkrát týdně</td> </tr> <tr> <td>Q2H = každé 2 hodiny</td> <td>QID = čtyřikrát denně</td> <td>6W = šestkrát týdně</td> </tr> <tr> <td>Q3H = každé 3 hodiny</td> <td>5D = pětkrát denně</td> <td>1M = jednou měsíčně</td> </tr> <tr> <td>Q4H = každé 4 hodiny</td> <td>QOD = ob den</td> <td>2M = dvakrát měsíčně</td> </tr> <tr> <td>Q6H = každých 6 hodin</td> <td>QW = jednou týdně</td> <td>C = kontinuálně</td> </tr> <tr> <td>Q8H = každých 8 hodin</td> <td>2W = dvakrát týdně</td> <td>O = jiné</td> </tr> <tr> <td>QD = jedenkrát denně</td> <td>3W = třikrát týdně</td> <td></td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="571 1686 1485 2054"> <thead> <tr> <th>(a) Název a síla preparátu</th> <th>ATC skupina</th> <th>(b) lék. forma</th> <th>(c) počet tbl/amp/gtts</th> <th>(d) frekv.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>a.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>b.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>c.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>d.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>e.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>f.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>g.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>h.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>i.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>j.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>k.</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	1. perorální (p.o.)	5. subkutánní (s.c.)	8. inhalační	2. sublingvální (s.l.)	6. rektální (p.r.)	9. enterální (sondou)	3. intramuskulární (i.m.)	7. lokální/topická	10. jiné	4. intravenozní (i.v.)			PR = dle potřeby	BID = dvakrát denně	4W = čtyřikrát týdně	QH = každou hodinu	TID = třikrát denně	5W = pětkrát týdně	Q2H = každé 2 hodiny	QID = čtyřikrát denně	6W = šestkrát týdně	Q3H = každé 3 hodiny	5D = pětkrát denně	1M = jednou měsíčně	Q4H = každé 4 hodiny	QOD = ob den	2M = dvakrát měsíčně	Q6H = každých 6 hodin	QW = jednou týdně	C = kontinuálně	Q8H = každých 8 hodin	2W = dvakrát týdně	O = jiné	QD = jedenkrát denně	3W = třikrát týdně		(a) Název a síla preparátu	ATC skupina	(b) lék. forma	(c) počet tbl/amp/gtts	(d) frekv.	a.					b.					c.					d.					e.					f.					g.					h.					i.					j.					k.				
1. perorální (p.o.)	5. subkutánní (s.c.)	8. inhalační																																																																																																
2. sublingvální (s.l.)	6. rektální (p.r.)	9. enterální (sondou)																																																																																																
3. intramuskulární (i.m.)	7. lokální/topická	10. jiné																																																																																																
4. intravenozní (i.v.)																																																																																																		
PR = dle potřeby	BID = dvakrát denně	4W = čtyřikrát týdně																																																																																																
QH = každou hodinu	TID = třikrát denně	5W = pětkrát týdně																																																																																																
Q2H = každé 2 hodiny	QID = čtyřikrát denně	6W = šestkrát týdně																																																																																																
Q3H = každé 3 hodiny	5D = pětkrát denně	1M = jednou měsíčně																																																																																																
Q4H = každé 4 hodiny	QOD = ob den	2M = dvakrát měsíčně																																																																																																
Q6H = každých 6 hodin	QW = jednou týdně	C = kontinuálně																																																																																																
Q8H = každých 8 hodin	2W = dvakrát týdně	O = jiné																																																																																																
QD = jedenkrát denně	3W = třikrát týdně																																																																																																	
(a) Název a síla preparátu	ATC skupina	(b) lék. forma	(c) počet tbl/amp/gtts	(d) frekv.																																																																																														
a.																																																																																																		
b.																																																																																																		
c.																																																																																																		
d.																																																																																																		
e.																																																																																																		
f.																																																																																																		
g.																																																																																																		
h.																																																																																																		
i.																																																																																																		
j.																																																																																																		
k.																																																																																																		

SEKCE R. DATUM A PODPIS VYŠETŘUJÍCÍHO												
a. Jméno a podpis vyšetřujícího												
b. Jméno a podpis koordinátora												
c. Datum kontroly vyplnění (den, měsíc, rok)												
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>												
SEKCE S UKONČENÍ PÉČE HOME CARE (vynechte, pokud péče pokračuje)												
1.	Datum ukončení péče (den,měsíc,rok)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>										
2.	Situace při propuštění z péče	<p>Zaškrtněte jednu z uvedených odpovědí</p> <table border="0"> <tr> <td>..... 1. vlastní domácnost bez služeb</td> <td>..... 6. domov důchodců</td> </tr> <tr> <td>..... 2. vlastní domácnost + služby</td> <td>..... 7. akutní nemocniční péče</td> </tr> <tr> <td>..... 3. dům s pečovatelskou službou/pension</td> <td>..... 8. psychiatrická léčebna/odd.</td> </tr> <tr> <td>..... 4. léčebna dlouhodobě nemocných</td> <td>..... 9. rehabilitační odd./ ústav/ lázně</td> </tr> <tr> <td>..... 5. ošetrovatelský ústav/odd./lůžko</td> <td>..... 10. klient zemřel</td> </tr> </table>	..... 1. vlastní domácnost bez služeb	..... 6. domov důchodců	..... 2. vlastní domácnost + služby	..... 7. akutní nemocniční péče	..... 3. dům s pečovatelskou službou/pension	..... 8. psychiatrická léčebna/odd.	..... 4. léčebna dlouhodobě nemocných	..... 9. rehabilitační odd./ ústav/ lázně	..... 5. ošetrovatelský ústav/odd./lůžko	..... 10. klient zemřel
..... 1. vlastní domácnost bez služeb	..... 6. domov důchodců											
..... 2. vlastní domácnost + služby	..... 7. akutní nemocniční péče											
..... 3. dům s pečovatelskou službou/pension	..... 8. psychiatrická léčebna/odd.											
..... 4. léčebna dlouhodobě nemocných	..... 9. rehabilitační odd./ ústav/ lázně											
..... 5. ošetrovatelský ústav/odd./lůžko	..... 10. klient zemřel											

## **Příloha VIc. Publikační aktivita 2001- 2005, Mgr. Fialová Daniela**

### **Publikace v zahraničních časopisech**

1. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially Inappropriate Medication Use among Home Care Elderly Patients in Europe. JAMA 2005 (March 16); 293 (11): 1348-1358 (IF= 21,455)
2. Onder G, Landi F, Liperotti R, Fialová D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of Inappropriate Drug Use among Hospitalized Older Adults. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61 (5-6): 453-9 (IF= 2,083)
3. Cooper C, Katona C, Schroll M, Topinková E, Fialová D, et al. The AdHOC study of Older Adults Adherence to Medication in Eleven Countries. Am J Ger Psych 2005; 13: 1067-1076 (IF= 3,469)
4. Ficková (Fialová) D, Topinková E, Vlček J. Znalost metabolických lékových interakcí- jedna z cest ke snížení rizik farmakoterapie ve stáří. Geriatria (Slovensko) 2003; 9 (1): 23-35 (ISSN: 1335-1850) (česky, angl. abstrakt)

### **Abstrakta a prezentace na mezinárodních konferencích**

1. Fialová D, Topinková E., Soerbye WL., Vlček J., Bernabei R for ADHOC project and interRAI. A Comparative Czech/Norway analysis of Inappropriate Drug Prescribing in Home Care Elderly Clients. 4th Spring Conference on Clinical Pharmacy- Clinical Pharmacy and Aging Patient, Lisboa- Portugal. 14-17 May 2003. Final Programme Abstract book 2003 (ISBN: 972-8152-78-7), p.120
2. Fialová D., Topinková E., Soerbye WL, Bernabei R. for ADHOC project and interRAI. Inappropriate Drug Prescribing in Home Care Elderly Clients- A Comparative Czech/Norway Analysis. Abstract in Rev Esp Geriatr Gerontol 2003; 38(suppl 1): p. 34 ((ISSN: 0211-139X) Vth Eur Congress of Gerontology, Barcelona, July 2-5, 2003
3. Topinková E., Fialová D., Klevetová D., Klán J. and Bernabei R. for ADHOC project and interRAI. Screening for Psychiatric Morbidity in Elderly Home Care Clients in the Czech Republic. Abstract in Rev Esp Geriatr Gerontol 2003; 38 (suppl 1): p.98 ((ISSN: 0211-139X) Vth Eur Congress of Gerontology, Barcelona, July 2-5, 2003
4. Fialová D., Topinková E., Carpenter GI, Frijters D., Soerbye L.W., Jonsson P., Scroll M., Wagner C., Bernabei R., Reissigová J., Zvárová J.: Geriatric Pharmacoepidemiology – Statistical Analysis of Inappropriate Drug Prescribing. Proceedings of the International Joint Meeting EURO MISE 2004, str. 27 (ISSN 80-903431-0-4)
5. Fialová D, Vlček J, Topinková E, Bohutínská L. Noncompliance Prevalence and Predictors in Czech Home Care Population with Polypharmacotherapy. International Congress on Clinical Pharmacy- Final Programme Abstract Book. ACCP-ESCP Join Meeting “Optimizing Outcomes in Pharmacotherapy”, 28- 30 April, Paris, France
6. Fialová D, Topinková E, Vlček J, Gambassi G, Bernabei R. Prevalence, Predictors and Outcomes of the Inappropriate Drug Prescribing in Frail Community-Living Elderly: Eastern European Country Study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2004, 13: S197 (Abstract). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Bordeaux, France, 22- 25 August, 2004. (ISSN 1053-8569)
7. Fialová D, Pelišková D, Slanař O, Topinková E. The role of the pharmacogenetic testing in individualized antidepressive therapy- a case report on bupropion treatment. General Programme and Scientific Abstracts. 4th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology. Basel, Switzerland, October 14-16, 2004
8. Novotná J, Fialová D, Vlček J. Drug utilization trends in the community-living elderly in the Czech Republic. 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy: Risk Management in Pharmacotherapy, Abstract book p.110. ESCP symposium Prague, 20-24.10.2004
9. Vlček J, Fialová D, Guerreiro M. Interactive workshop: Pharmacotherapy Risks Determination, Evaluation and Management in Patient-Oriented Care (international workshop) 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy, Congress Centre, Prague 20-24.10.2004

10. Fialová D., Topinková E.: Inappropriate medication use in the Elderly of Europe – Results of the Aged in Home Care (ADHOC) Project. Meeting of Doctoral Schools of BIOMEDICINE- the Charles University (Prague) – University Louis Pasteur (Strasbourg), Green Auditorium of Carolinum, Charles University, Prague, 24.-27.10.2004
11. Topinková E, Fialová, D. The scale of inappropriate prescribing for older people - recent epidemiological findings and their implications. In: Book of Abstracts. Vienna, Austria, 2004, p. 42. 3rd Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, October 2004
12. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially Inappropriate Medication Use among Home Care Elderly Patients in Europe (abstract). 34th European Symposium on Clinical Pharmacy- Patient Profiling: Key to Successful Treatment, Amsterdam, Netherlands, 26 - 29 October 2005. Abstract book autumn 2005, ESCP Symposium: p.14
13. Fialová D, Vrbenský K, Topinková E, et al. Metabolic Drug interactions- the negative impact of prescribed drug regimens on medication safety (abstract). ESCP Spring Conference, Stockholm, 24.-27.7.2005, Sweden, In: Pharm World Sci (NL) 2005; 27 (5): A23 – A24
14. Fialová D, Vrbenský K, Topinková E, et al. Safety of combined drug regimens- potential for metabolic drug interactions (abstract), EuroDURG Ulster Meeting, Coleraine, UK, 29.6.-2.7. 2005, EuroDURG conference Abstract book 2005: S10
15. Novotná J, Fialová D, Vlček J. Drug utilization trends in the community-living elderly in the Czech Republic. 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy: Risk Management in Pharmacotherapy, abstract book p.110. ESCP symposium Prague, 20-24.10.2004. In: Pharm World Sci (NL) 2005; 27 (2): A122

#### **Publikace v domácích časopisech**

1. Topinková E., Ficková (Fialová) D. Účinná a bezpečná farmakoterapie ve stáří. Postgraduální medicína 2002, str. 477- 482
2. Ficková (Fialová) D. Nežádoucí příhody farmakoterapie ve stáří a možnosti jejich predikce. Sanquis 2002, str. 26-29
3. Ficková (Fialová) D., Vlček J., Topinková E. Role P-glykoproteinového transportu ve farmakokinetice léčiv a lékových interakcích. Remedia 2002; 12 (3): 207- 213 (ISSN: 0862-8947)
4. Fialová D. Vliv potravy na terapeutickou hodnotu léčiv ve vyšším věku. Čes ger revue 2003; 1 (1): 20-26 (ISSN: 1214-0732)
5. Fialová D. Bezpečnost a účinnost farmakoterapie ve stáří. ZdN, příloha Lékařské listy (Geriatric) 2003; (8):19-22
6. Fialová D. Farmakologická léčba ve stáří- trendy, účinnost, bezpečnost. ZdN, mimořádná příloha „Otazníky nad zdravím české populace“, prosinec 2003; 56-58
7. Fialová D., Topinková E. Specifika geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia 2002; 12(6):434-440 (ISSN: 0862-8947)
8. Fialová D., Topinková E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie. Postgraduální medicína 2004; 6 (3)- příloha Geriatric pro praktické lékaře: str.5-12 (ISSN 1212-4184)
9. Fialová D.: Aripiprazol – antipsychotikum s novým farmakodynamickým účinkem. Klin farmakol farm 2004; 18 (4): 203-206 (ISSN 1212-7973)
10. Fialová D. Mýty a průkazy o účinnosti a bezpečnosti lokálně podávaných nesteroidních antivermatik. PharmiNews 2004, 3-4: 36-37

11. Fialová D. Flexibilní dávkování léčiv v prevenci a terapii akutního astmatického záchvatu. *FarmiNews* 2005; 6 (1): 5
12. Fialová D. Analgetika a samoléčení- racionální doporučení lékárníka v individuální farmakoterapii. *Nové trendy v léčbě bolesti volně prodejnými léky* 2005: 5-7
13. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia* 2005; 15 (4-5): 410-417
14. Fialová D. Specifické aspekty léčby ICHS ve stáří. *Practicus* 2005; 4 (2): 69-72
15. Fialová D. Hospitalizace a úmrtí u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči související s preskripcí léčiv potenciálně nevhodných ve stáří. *Čes ger revue* 2005; 3 (1): 51-52
16. Fialová D. Publikace českých autorů v JAMě upozornila na časté užití léčiv nevhodných ve stáří. *Klin farmakol farm* 2005; 19 (4): 24
17. Fialová D. Užití nevhodných léčiv u starších osob v Evropě. *Campus medicorum. Postgrad Med* 2005; 1 (5):11
18. Fialová D, Topinková E. Léky potenciálně nevhodné ve stáří. *Medical Tribune* 2005; 16: 9
19. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, a kol. Užívání léčiv nevhodných ve stáří u starších seniorů domácí péče v Evropě. *JAMA. (České a slovenské vydání)* 2005; 13 (9): 505-576

#### **Abstrakta a prezentace na domácích konferencích**

1. Fialová D, Topinková E, Vlček J: Nevhodná léčiva ve stáří z pohledu preskripce ambulantním seniorům. *Pražské gerontologické dny 14.-16.5.2003. Sborník abstrakt a příspěvků. Gerontologické aktuality*: str.44-45 (ISSN: 1213- 4082, ISBN: 80-86541-096)
2. Fialová D. Terapeutická rizika léčiv z pohledu farmakologických změn ve stáří. *Sborník IX. vědeckého celostátního kongresu s mezinárodní účastí „Stárnutí populace- důsledky pro současnou medicínu“*. Zadák Z. (edit): str. 27-28 (ISBN: 80-239-1484-7), 12.-14. listopadu 2003, Hradec Králové
3. Fialová D, Topinková E, Soerbye WL, Vlček J, Bernabei R. Preskripce léčiv nevhodných ve stáří seniorům v domácí péči- srovnávací česko-norská studie. I. česko-slovenská konference klinické farmakologie (sborník abstrakt), Edit. Grundmann M. str. 13-14 (ISBN: 80-7042-347-1), 16.10-18.10.2003, Rožnov pod Radhoštěm
4. Bohutínská L, Fialová D, Vlček J, Topinková E. Noncompliance v populaci seniorů pražské domácí péče. I.česko-slovenská konference klinické farmakologie (sborník abstrakt) Edit. Grundmann M. str. 2-3 (ISBN: 80-7042-347-1), 16.10-18.10.2003, Rožnov pod Radhoštěm
5. Ficková (Fialová) D, Topinková E: „Nebezpečí lékových interakcí při léčbě psychofarmaky ve stáří. *Pražské Gerontologické dny, Gerontologické aktuality*, květen 2002
6. Topinková E, Klevetová D, Ficková D. Screening psychiatrické nemocnosti u rizikových seniorů v komunitě. *Psychiatrie* 2003; 7 (suppl.1): str. 49-50 (ISSN: 1211-7579), 45. česko-slovenská psychofarmakologická konference, 4.-8. ledna 2003, Lázně Jeseník
7. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. XII. výroční kongres České internistické společnosti ČLS JEP J.E. *Turkyně, 23.26. 10. 2005 (přednáška), Vnitřní lékařství* 2005; 51 (10): 1160 (abstrakt)
8. Fialová D, Pelišková D, Slanař O, Topinková E. Pharmacogenetic Testing and Individualized Drug Therapy (stať ve sborníku). 47. Česko-Slovenská psychofarm. konference, Lázně Jeseník, 5.-9.ledna 2005, Česko-Slovenská psychofarm.společnost. *Psychiatrie- časopis pro moderní psychiatrii* 2005, 9 (suppl 1): 44-44 (ISSN: 1211-7573)

9. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty (stať ve sborníku). X. kongres gerontologie a geriatrie s mezinárodní účastí – symposium geriatrické farmakoterapie, Zlín, 7.-9.10.2005, s. 9
10. Topinková E, Fialová D, Klán J, et al. Community Care Services for Elderly Clients with Cognitive Impairment and Dementia in 11 European Countries (abstract). 47. Česko-Slovenská psychofarm. konference, Lázně Jeseník, 5.-9.ledna 2005, Česko-Slovenská psychofarm. spol. ČLS JEP. Psychiatrie-časopis pro moderní psychiatrii 2005, 9 (suppl 1): 43

#### **Odborné přednášky na výzkumných setkáních v zahraničí**

1. Fialová D. „Inappropriate drug prescribing in the old age“. ADHOC Steering committee meeting. Paris, June 2003
2. Fialová D., „Predictors of inappropriate drug prescribing in ADHOC countries“. ADHOC Steering committee meeting. Roma, November 2003
3. Topinková E., Fialová D, Klán J. Country Report Form the Czech Republic.: Berlín – InterRAI Corporation meeting, 25.-27.3. 2004
4. Fialová D, Topinková E, Vlček J, Soerbye L, Wagner C. Metabolic drug interactions. INTER-RAI Corporation meeting, Berlin, 25-26.3. 2004
5. Fialová D, Topinková E, Vlček J, Gambassi G, Bernabei R. Prevalence, Predictors and Outcomes of Inappropriate Drug Prescribing in Frail Community-Living Elderly: Eastern European Country Study, Berlin– ADHOC Steering Committee meeting, 24.3. 2004
6. Topinková E, Fialová D: Country report from the Czech Republic. Inter-RAI Corporation meeting, Brisbane, Australia, June 2005



## VII. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

1.LF UK	1.lékařská fakulta University Karlovy
ACCP	z angl. American Corporation of Clinical Pharmacy, Americká společnost pro klinickou farmacii
ACE	angiotensin konvertující enzym
AdHOC projekt	z angl. "Aged in Home Care" project, projekt "Senioři v domácí péči"
ADL	z angl. Activities of Daily Living, Aktivity denního života
AS CR	z angl. Academy of Science, Czech Republic, Akademie věd České republiky
AV- uzel	atrio-ventrikulární uzel
Ca- blokátory	blokátory vápníkových kanálů
CAMIAT	studie Canadian Myocardial Infarctions Arrhythmia Trial Investigators
CAPRIE	studie Clopidogrel versus Aspirin in Orient at Risk for Ischemic Events
CATS	studie Canadian American Ticlopidine Study
ČFS JEP	Česká farmaceutická společnost J.E.Purkyně
ČGGS	Česká geriatrická a gerontologická společnost
CI	z angl. confidence interval, konfidenční interval
ČLK	Česká lékárnická komora
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
COX1-NSAID	nesteroidní antiflogistika selektivní k cyklooxygenáze I
CPS	z angl. Cognitive Performance Scale, standardizovaná škála k testování kognitivních funkcí
CYP	cytochrom P-450
CZ	z angl. Czech Republic, Česká republika
D	z něm. Deutschland, Německo
DK	Dánsko
DRS	z angl. Depression Rating Scale, standardizovaná škála k hodnocení klinické deprese
EBM	z angl. Evidence Based Medicine, medicína založená na důkazech
EC	z angl. European Committee, Evropská komise
ECU	z angl. European Currency Unit, Jednotka evropské měny
EMIAT	studie European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators
ESCP	z angl. European Society for Clinical Pharmacy, Evropská společnost pro klinickou farmacii
ESPS-2	European Stroke Prevention Study-2
EU	European Union, Evropská Unie
F	Francie
FaF UK	Farmaceutická fakulta University Karlovy
FCE	z angl. First Certificate in English, Základní certifikovaná zkouška z anglického jazyka
FI	Finsko
GAUK	Grantová Agentura University Karlovy
GIT	gastrointestinální trakt
H <sup>+</sup> ionty	vodíkové ionty
HCFA	z angl. Health Care Financing Administration, americká regulační agentura
I	Itálie

IADL	z angl. Instrumental Activities of Daily Living, Instrumentální aktivity denního života
IF	impakt faktor
IM	infarkt myokardu
inter-RAI	nepřekládá se, mezinárodní výzkumná korporace expertů v geriatrii a gerontologii ( <a href="http://www.interrai.org">www.interrai.org</a> )
IPVZ	Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
IS	Island
JAMA	z angl. Journal of the American Medical Association, Časopis americké lékařské asociace
MDS-HC	z angl. Minimum Data Set in Home Care, Mezinárodní soubor údajů pro domácí péči
MMSE	z angl. Mini Mental State Examination, standardizovaný dotazník k hodnocení kognitivních funkcí
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
N (NL)	z angl. The Netherlands, Nizozemsko
NIVEL	překlad z vlámstiny: Nizozemský institut pro výzkum zdravotních služeb
NO	Norsko
OR	z angl. odds ratio, poměr šancí
P (p)	hladina pravděpodobnosti
RR	z angl. relative risk, relativní riziko
RUG	z angl. Resource Utilization Group, standardizovaný systém hodnocení spotřeb zdravotnických služeb na základě údajů z dotazníku MDS-HC
S (SW)	z angl. Sweden, Švédsko
SD	z angl. standard deviation, standardní odchylka
STAKES/CHESS	v překladu z finštiny: Národní centrum pro výzkum a vývoj v sociální sféře a zdravotnictví
TASS	studie Ticlopidine Aspirin Stoke Study
TIA	transitorní ischemická ataka
UK	z angl. United Kingdom, Spojené království Irska a Velké Británie
US (USA)	Spojené státy americké
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice