

# Klinická farmacie v geriatrii a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích

**Daniela Fialová<sup>1,2</sup>, Milada Halačová<sup>3,1</sup>, Jovana Brkič<sup>1</sup>, Silvia Grešáková<sup>1</sup>, Ingrid Kummer<sup>1</sup>, Eva Topinková<sup>2</sup>, Božena Jurašková<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

<sup>2</sup>Oddělení geriatrie a gerontologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

<sup>4</sup>Geriatrická ambulance III. interní gerontometabolické kliniky, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Oddělení geriatrie a gerontologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Publikace shrnuje aktivity realizované v posledních 20 letech (2000–2020) v rozvoji klinické farmacie v geriatrii v oblasti klinické i výzkumné. V oblasti klinické poukazuje na významná specifika racionální geriatrické farmakoterapie oproti klasické interní medicíně a na zvláštnosti hodnocení a individualizace lékových režimů ve stáří. Vyzdvihuje významnou roli klinických farmaceutů jako specialistů v oboru klinická farmacie v individualizaci lékových režimů ve stáří, která vyžaduje hluboké znalosti klinické farmacie v geriatrii, v risk-managementu, aplikované geriatrické farmakologie, znalosti současných geriatrických studií a specifických přístupů individualizované geriatrické léčby. Ve výzkumné oblasti tato publikace poukazuje na výzkumné aktivity v ČR a Evropě, které přispěly a dále přispívají k rozvoji klinické farmacie v geriatrii, a do nichž je zapojena výzkumná skupina PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the AgeD“ Scientific Unit), vedoucí doc. Fialová. Z výzkumných aktivit jsou v publikaci zmiňovány především analýzy racionální geriatrické farmakoterapie v evropských projektech ADHOC (AgeD in HOme Care, 5. rámcový program Evropské komise, 2001–2005), SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7. rámcový program Evropské komise, 2009–2014), EU COST Action IS1402 „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (2015–2018), probíhající projekt EUROAGEISM Horizont 2020-MCSF-INT-764632 (2017–2021) a je zmíněn i nově podaný evropský projekt „I-CARE4OLD“ v programu Horizont 2020.

**Klíčová slova:** klinická farmacie, geriatrie, interdisciplinární spolupráce, individualizace farmakoterapie, Evropské a národní projekty.

## Clinical pharmacy in geriatrics and 20 years of clinical and scientific experience with the evaluation of rationality of geriatric drug prescribing in the Czech republic and European countries

Publication summarizes activities realized in the past 20 years (2000–2020) in the development of clinical pharmacy in geriatrics in clinical and scientific areas. In clinical area it emphasizes specific features of rational geriatric pharmacotherapy in comparison to classical internal medicine and specific aspects of evaluation and individualization of drug schemes in older patients. It highlights important role of clinical pharmacists as specialists in the field of clinical pharmacy in individualization of drug schemes and requirements of deep knowledge of clinical pharmacy in geriatrics, risk-management, applied geriatric pharmacology, current geriatric studies and principles of individualized geriatric pharmacotherapy. In the scientific area it summarizes significant research activities in the Czech Republic and Europe that contributed to the development of clinical pharmacy in geriatrics and in which

the scientific group PROGRESS Q42 KSKF-2 of the Faculty of Pharmacy, Charles University was involved, entitled „Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the AgeD“ (chair: Assoc. prof. Fialová). From these scientific activities are stated in this publication mainly analyses of rational geriatric pharmacotherapy in European projects ADHOC (AgeD in HOME Care, 5<sup>th</sup> Framework Program of the European Commission, 2001–2005), SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7<sup>th</sup> Framework program of the European Commission, 2009–2014), EU COST Action IS1402 project „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (2015–2018), currently ongoing project EUROAGEISM Horizon 2020-MCSF-INT-764632 (2017–2021) and newly submitted EU project „I-CARE4OLD“ in the Horizon 2020 program.

**Key words:** clinical pharmacy, geriatrics, interdisciplinary cooperation, individualization of pharmacotherapy, European and national research projects.

## Klinická farmacie a klinická farmacie v geriatrii

Klinická farmacie je klinickým oborem, který se zaměřuje na hodnocení racionality užití léčiv/lékových postupů v běžné klinické praxi u různých skupin nemocných (zejména u populací pacientů vysoce rizikových k projevům polékových komplikací). Zaměřuje se na sledování reálné, klinické/terapeutické hodnoty léčiv a lékových postupů (hodnocení jejich účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivity) a na studium negativních dopadů neracionální/rizikové lékové preskripce. Jak v praktické sféře, tak v oblasti výzkumu využívá k hodnocení jednak metody explicitní (s předem definovanými postupy), jednak metody implicitní, spočívající v přímé individualizaci lékového režimu a hodnocení jeho racionality, zejména při řešení polékových komplikací. Přístupy klinické farmacie zpravidla kombinují přístupy guidelinové s přístupy individualizované léčby. Kvalita těchto činností je významně ovlivněna erudiicí klinického farmaceuta (1, 2).

Cílem klinické farmacie je individualizace a racionalizace lékových režimů pacientů v přímé spolupráci s ošetřujícími/předepisujícími lékaři, a to s využitím komplexních znalostí klinické farmacie, risk-managementu, klinické farmakologie, guidelinové praxe a postupů individualizované farmakoterapie. Služby klinických farmaceutů se proto zaměřují především na rizikové skupiny/případy pacientů, kde je možné zaznamenat a řešit preskripční problémy a kde má individualizace léčby zásadní význam (např. u geriatrických pacientů s častou polymorbiditou a polyfarmakoterapií, u paliativních nemocných, u nemocných na jednotkách intenzivní péče, pediatrických pacientů apod.). Z potřeb klinických oborů a s délkou klinické praxe došlo k hlubšímu zaměření se praktikujících klinických farmaceutů na jednotlivé podobory, rozvíjí se tedy i specifické oblasti klinické far-

macie jako klinická farmacie v geriatrii, klinická farmacie v pediatrii, v paliativní péči, onkologii, akutní kardiologii, intenzivní péči apod.

Podstatnou oblastí klinické farmacie, která nabývá v těchto desetiletích na významu s ohledem na demografické stárnutí populace, je klinická farmacie v geriatrii. V České republice se rozvíjí již 20 let, tj. od r. 2001. Cílem článku je nastínit tento 20letý rozvoj, upozornit na zásadní mezníky a informovat čtenáře o současných klinických a výzkumných aktivitách na národní a mezinárodní úrovni v klinické farmácii v geriatrii.

## Stárnutí populace a význam klinické farmacie v geriatrii

Řada evropských a světových organizací – Organizace Spojených Národů (OSN), Světová zdravotnická organizace (WHO, z angl. World Health Organization) a další upozorňují na stárnutí populace v rozvinutých i rozvojových zemích světa a zvyšující se procentuální zastoupení seniorů, a to především velmi starých seniorů. Jedná se o úspěch současné „zachraňující“ medicíny, „anti-ageing“ přístupů a neustále se prodlužující střední délky života (které kromě pozitivních aspektů mají i své negativní důsledky) (3, 4). Zatímco v roce 1980 populace seniorů ve věku 60 let a více dosahovala celosvětově 382 milionů obyvatel, v roce 2017 se jednalo o 962 milionů a do roku 2050 by se tento počet měl zvýšit na 2.1 billionů obyvatel. V populaci velmi starých seniorů (tj. ve věku 80 let a více) se očekává do r. 2050 dokonce zvýšení počtu osob na trojnásobek, tj. ze 137 milionů na 425 milionů obyvatel (4). Mezi nejstarší kontinenty světa patří Evropa a mezi nejstarší země světa Japonsko, kde zastoupení osob ve věku 60 let a více bylo v roce 2017 33 %. Dále následují evropské země, zejména Itálie (29 %), Německo a Portugalsko (28 %). Ve většině zemí střední a východní Evropy nepřesáhlo zatím zastoupení seniorů 20 % (3, 4).

Demografické studie však očekávají i v této části Evropy do r. 2050 nárůst až na 30 %, zejména ve Slovinsku (33,7 %), Bulharsku (31,1 %), České republice a v Polsku (30,6 %) (4).

Senioři spotřebovávající 30–40 % všech nákladů na zdravotní péči, patří k nejčastějším uživatelům léků a podobně jako jiné (výše uvedené) rizikové populační skupiny (zejména senioři s polymorbiditou a polyfarmakoterapií) patří k nemocným s vysokým rizikem polékových komplikací. Dle publikovaných studií až 2/3 celkových nákladů na farmakoterapii jsou spotřebovávány na řešení polékových komplikací (polékové hospitalizace, opakované ambulantní návštěvy u praktických lékařů apod.) (1, 5–6) a správnou individualizací lékového režimu lze předcházet polékovým komplikacím ze 60–80 % (1, 2).

U geriatrických nemocných dochází jednak k častým chybám v užití léků (zapříčiněným lékovou nonadherencí, chybami v aplikacích lékových forem, nesprávnou kombinací léků s potravními doplňky, potravinami atd.). Zde sehrává významnou roli v edukaci a prevenci lékařská péče. Současně je však problematická i neindividualizovaná preskripce, zejména v kombinovaných lékových režimech, s ohledem na klinické charakteristiky pacienta, aktuální výsledky laboratorních a dalších klinických vyšetření apod. Tato oblast je doménou klinických farmaceutů (7). Nizozemská studie Leendertse A. a kol. prokázala, že zabráněním hospitalizací z komplikací farmakoterapie lze ušetřit (za jednu neuskutečněnou polékovou hospitalizaci) náklady ve výši až 5400 € (8). Snahou je proto rozvíjet klinicko-farmaceutické služby nejen v akutní, ale i v přednemocniční péči, tj. v ambulantní, domácí, dlouhodobé ošetrovatelské péči apod. (1, 2, 7).

Práce klinického farmaceuta v geriatrii respektuje principy individualizované léčby ve stáří, specifické rysy geriatrické farmakoterapie, individuální změny účinnosti a bezpeč-

**Tab. 1.** Příklady věkem podmíněných změn (anatomických, funkčních, farmakologických) a jejich vlivu na terapeutickou hodnotu léků – vybrány jsou pouze příklady na úrovni kardiovaskulárního, centrálního nervového a urogenitálního systému (1, 11, 12)

|                          | Anatomické změny provázející stárnutí organismu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Funkční změny provázející stárnutí                                                                                                                                                                                                                                                                     | Změny účinnosti a bezpečnosti léčiv/lékových postupů ve stáří (příklady)                                                                                                                                                                                                                                                         | Doporučení v oblasti racionální geriatrické preskripce (příklady)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kardiovaskulární systém  | Zvýšená kumulace tuku, kolagenu, elastinu a lipofuscinu v myokardu tkáň. Mění se elektrické, mech. a biometrické vlastnosti srdce, roste tendence k ateroskleróze cév, k endoteliální dysfunkci, snižuje se pružnost cév.                                                                                                                                                                                                                                  | Senzitivita baroreceptorů se význ. snižuje ve stáří, a to i u normotenzních a hypotenzních pacientů. Tato změna odpovídá za vyšší riziko orthost. hypotenze u seniorů (ke kterému přispívá i možná dehydratace, nižší koncentrační schopnost ledvin a nižší schopnost vasokonstrikce kapacitních cév). | Léky negativně chronotropní, sedativní a vasodilatační zvyšující volumovou depleci, mohou zvyšovat riziko orthostatické hypotenze a pádů ve stáří, s následným rizikem imobilizace.                                                                                                                                              | Racionální je volba nízkodávkových a stále účinných režimů u léků navozujících/ zhoršujících orthostatické hypotenze, snažit se omezit užití těchto léků a jejich multikombinací, které různými mechanismy mohou potencovat orthostatické hypotenze a pády.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kompenz. mechanismy mohou udržovat ejekční frakci na normálních hodnotách, snížení srd. výdeje je zpravidla v důsledku patologických změn. Se zvyšující se cévní rezistencí může vzrůstat i diastolický krevní tlak.                                                                                   | Léky negativně chronotropní (beta-blokátory, verapamil, některé fluorochinolony atd.) mohou zvyšovat riziko „sick-sinus syndromu“, těžkých bradykardií nebo synkopálních stavů.                                                                                                                                                  | Pomalé titrování negativně chronotropních léčiv – beta-blokátorů, verapamilu, některých fluorochinolonů atd. (úprava dávek, dávkovacích intervalů).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Centrální nervový systém | V 70 letech je hmotnost mozku průměrně o 10 % nižší než ve 30 letech a v různých oblastech jsou odhadovány ztráty nervových buněk 10-50 % (nejvyšší ztráty byly zaznamenány v gyrus temporalis, ale bez velkého funkč. dopadu).<br><br>Snižuje se prokrvení mozku a tyto změny souvisí s významnými komplikacemi.<br><br>Méně robustní je hematoencefalická bariéra, častěji jsou zaznamenávány centrální NÚ léků (např. poléková deliria z polymedikace). | Změny v rovnováze prokonstrikčních/ proagregačních a vasodilatačních/ antiagregačních lokálních faktorů v cévní stěně vedou k projevům endoteliální dysfunkce (ve prospěch prokonstrikčních/proagregačních faktorů), je zaznamenávána vyšší pohotovost cév k agregaci a vasokonstrikci.                | Na některá léčiva, např. námelové alkaloidy, může změněná cévní stěna reagovat paradoxně vasokonstrikcí.<br><br>Naopak byla zaznamenána nedostatečná odpověď na přímá vasodilatační (např. pentoxifylin), pro dosažení účinnosti léčby je nutné významné naddávkování, které je možné pouze při příznivém profilu přínos/riziko. | Nejsou paušálně doporučována přímá vasodilatační a pentoxifylin, pouze u pacientů, kde je prokazován významný objektivní benefit. Studie zpochybňují užití centrálních vasodilancií v prevenci a léčbě demence (max 3 měsíce a jedná se pouze o „pomocnou léčbu“, ne o „kauzální léčbu“). Při podávání např. u piracetamu musí být v případě rozhodnutí léčivo užít zvoleny dostatečně vysoké dávky k zajištění účinnosti. Lékem volby v terapii demencí jsou inhibitory AChE (acetylcholinesterázy, popř. kombinované inhibitory AChE a butyrylcholinesterázy) a memantin. |
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Snižuje se dopaminergní transmise (k poklesu dopaminergních neuronů dochází zejména v substantia nigra), je snížena kapacita receptorů a transportérů pro dopamin a zvýšená aktivita monoaminoxidázy odbourávající dopamin.                                                                            | Vyšší riziko rozvoje pseudoparkinsonismu a extrapyramidových nežádoucích účinků při podávání antipsychotik (i atypických antipsychotik) a jiných antidopaminergních léčiv (např. cinarizinu).                                                                                                                                    | Snaha podávat co nejnižší dávky atypických antipsychotik po co nejkratší dobu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Stárnutí je provázeno poklesem periferní i centrální aktivity cholinergního systému. Byl pozorován úbytek cholinergních neuronů, nižší cholinergní odpověď na acetylcholin a snížená aktivita acetylcholintransferázy, která se podílí na tvorbě acetylcholinu.                                        | Centrální cholinergní deficit mohou prohloubit anticholinergní léčiva nebo lékové režimy s vysokým anticholinergním potenciálem (viz výše). Tato léčiva často navozují tzv. centrální polékový anticholinergní syndrom (poléková deliria, demence, deprese).                                                                     | Snaha nepodávat nebo podávat co nejnižší dávky anticholinergních léčiv (např. u tramadol, pokud je nutné užít, volíme raději nižší dávky v analgetických kombinacích), redukce dávek spasmolytik, anticholinergních antidepresiv atd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Byla prokázána zvýšená sedativní odpověď na léky, podmíněná zejména farmakodynamicky.                                                                                                                                                                                                                  | Častý psychomotorický útlum při podávání neredukovaných (negeriatrických) dávek sedativních léčiv (např. po podávání sedativních antidepresiv, benzodiazepinů, hypnotik).                                                                                                                                                        | U sedativních léčiv začínáme vždy 1/2 nebo 1/3 dávkou ve srovnání s pacienty středního věku. Dávky zolpidemu jsou 5 mg j.d., zopiclonu 3,75 mg j.d., alprazolamu 0,125–0,25 j.d. atd. Pro prodloužení eliminačního poločasu ve stáří řadu léčiv podáváme v prodloužených dávkovacích intervalech, např. benzodiazepiny (všechny, nejen dlouhodobě působící).                                                                                                                                                                                                                |
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Snížená odpověď centrálních adrenoreceptorů, je zvýšená aktivita monoaminoxidázy odbourávající katecholaminy v neuronálních štěrbinách.                                                                                                                                                                | Projev relativního nedostatku monoaminů v neuronálních štěrbinách při podávání centrálně působících sympatolytik a vyšší riziko navození polékových depresí (např. po metoprololu a jiných silně lipofilních beta-blokátorech)                                                                                                   | Snaha nepodávat nebo omezit podávání centrálně působících sympatolytik (i nových generací).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Renální funkce, Urogenitální systém | Glomerulární atrofie, atrofie ledvin, změny tubulární a vaskulární; muži: náchylní k rozvoji hypertrofie prostaty ženy: častější relaxace pánve, vyšší riziko rakoviny dělohy děložního čípku, vyšší výskyt močové inkontinence a infekcí močových cest. | Od 5. dekády je zaznamenáván postupný pokles renálních funkcí (cca 7 %/dekádu). Ve věku 70 let jsou renální funkce v průměru asi o 40 % nižší než ve věku 30 let; glomerulární filtrace klesá fyziologicky o 1 ml/min ročně (při absenci KVS a renálních onemocnění nebo akutního zhoršení).                                        | U 80 ti-letých nemocných se může jednat o fyziologické snížení renální clearance léčiv až na 50 % hodnot ve srovnání s optimem mezi 20.–30. rokem života.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Je třeba hodnotit vhodnost a zpravidla upravit dávkování u léků s významnou renální eliminací a u léků rizikových, kde renální eliminace hraje zásadní roli v jejich terapeutické hodnotě léku (např. v eliminaci aktivních metabolitů). Renální funkce při úpravách dávkování léků nelze odhadovat z plazmatických hladin kreatininu, je třeba počítat renální clearance. Současná SmPC uvádějí úpravy dávek zpravidla dle starší Cocroft- Gaultovy rovnice, přičemž klinické závěry o redukci dávky nejsou zcela ekvivalentní zhodnocení s pomocí výpočtů CKDepi. |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          | Plazm. koncentrace albuminu zůstávají relat. stabilní, s ohledem na pokles zastoupení svalové tkáně a sníženou produkci kreatininu s rostoucím věkem.                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          | Zhoršuje se koncentrační schopnost ledvin a retence Na <sup>+</sup> (pravděpodobně i s ohledem na nižší sekreci reninu).                                                                                                                                                                                                            | Významně vyšší riziko polékové hyponatrémie nebo SIADH ve stáří při užití léků startujících hyponatrémii (např. u SSRI, mirtazapinu a dalších). Významně vyšší riziko hyperkalémie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Standardně se nedoporučuje podávat spironolakton v dávkách vyšších než 25 mg/den, rizikovější jsou ve stáří i kombinace hyperkalemizujících léků (NSAID + ACE-I + kalium šetřící diuretika). V případě lékových kombinací je třeba občasné monitorovat kalémii. Léky stupňující hyponatrémii (např. SSRI) je nevhodné podávat u pacientů s hraniční natrémii. U všech pacientů je třeba monitorovat Na <sup>+</sup> v prvních 3–4 týdnech do nástupu účinku.                                                                                                        |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          | Vyšší koncentrace Na <sup>+</sup> v renálních tubulech vede k vyšším ztrátám vody, roste riziko dehydratací při nižším pocitu žízně ve stáří.                                                                                                                                                                                       | Diuretická léčba nemá být indikována v monoterapii na snižování krevního tlaku nebo u pacientů bez volumové podmíněných otoků. Diuretika mohou navodit nebo zhoršit močovou inkontinenci, zejména při podávání klič. diuretik.                                                                                                                                                                                                                                                            | V případech, že diuretika (např. v antihypertenzní indikaci) mohou být nahrazena jinými lékovými postupy, volíme bezpečnější alternativy antihypertenzní terapie. Pokud jsou diuretika nutná ke kontrole TK nebo při otocích (při symptomatickém srdečním selhání), je třeba volit co nejnižší možné dávky (v 1.volbě méně razantních diuretik).                                                                                                                                                                                                                    |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          | U zdravých seniorů mají ledviny významně nižší schopnost udržet objem krve a zastoupení tělních tekutin. Ve stáří se projevují častější sklonky k hemodynamické nedostatečnosti. Velmi významná je autoregulační aktivita renálních prostaglandinů k zajištění dostatečného renálního prokrvení a glomerulárního filtračního tlaku. | Léčiva snižující intraglomerulární tlak (ACE-I, sartany, NSAID, přímá vasodilatancia, např. urapidil atd.) mohou, zejména ve vysokých dávkách nebo v kombinacích, vést k hemodynamické nedostatečnosti ledvin. ACE-I a sartany snižují intraglomerulární tlak dilatací ve vas efferenc, NSAID snižují produkci renálních prostaglandinů a navozují vasokonstrikci vas afferenc. U citlivých seniorů byly zaznamenány i případy akutního renálního selhávání v důsledku nevhodné medikace. | U léků snižujících intraglomerulární tlak je třeba opatrnosti v indikacích, dávkování a délce podávání léků (např. pokud je nutné podávat NSAID systémově, je vhodné užití po co nejkraší dobu v nízkých geriatrických dávkách-ibuprofen max 3 × 200–400 mg, diklofenak max 3 × 25mg apod.). Při kombinacích více léků snižujících renální funkce je třeba významné opatrnosti a je třeba monitorovat v prvních dnech terapie (nebo v rizikových klin. situacích) možný pokles renálních funkcí.                                                                    |

Vysvětlivky: ACE-I – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ACHE – acetylcholinesteráza, ASA – acetylsalicylová kyselina (z angl. acetyl salicylic acid), CKD-epi – výpočet renálních clearance (z angl. chronic kidney disease equation), cps – kapsle, ČR – Česká republika, d.d. – denní dávka, drg – dražé, EF LK – ejekční frakce levé komory, EU – Evropská Unie (z angl. European Union), CHSS – chronické srdeční selhání j.d. – jednotlivá dávka, KVS – kardiovaskulární, NSAID – nesteroidní antiflogistikum (z ang. non-steroidal antiinflammatory drug), SIADH – syndrom zhoršeného vyplavování antidiuretického hormonu (z angl. syndrome of impaired release of antidiuretik hormone), tbl – tablety, TK – tlak krve

nosti léčiv související s fyziologickými procesy stárnutí organismu, stařeckou morbiditou a změnami klinického a funkčního stavu seniorů v souvislosti s objektivním hodnocením laboratorních a klinických markerů (1, 9, 14). Kromě hodnocení těchto vyšetření si klinický farmaceut (obdobně jako lékař a jiní zdravot-

ničtí pracovníci) odebírá od pacienta i „svoji osobní anamnézu“ a zjišťuje cíleně subjektivní informace od nemocného vztahující se k rizikům farmakoterapie. Nepracuje tedy pouze s písemnou nebo elektronickou dokumentací.

Klinická farmacie v geriatрии má před sebou mnoho výzev, jednak v přístupech objektivního

hodnocení stárnutí fyziologických a patologických procesů v organismu, jednak v oblasti terapeutické hodnoty léků ve stáří, kde se současné poznatky dynamicky mění. Objevují se stále nové specifické studie o účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří, u různých skupin geriatrických nemocných, které je třeba důsledněji uplatňovat v klinické praxi.

## Specifika racionální geriatrické farmakoterapie a prosazování služeb klinických farmaceutů v interdisciplinární spolupráci

Řada léčiv mění ve stáří svou terapeutickou hodnotu (účinnost, bezpečnost, přínos a riziko) (11). Jednak s ohledem na změny anatomické a fyziologické ve stáří, které souvisejí se změnami farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv (viz vybrané příklady v tab. 1) (1, 11–12), jednak pro častou polymorbiditu, polyfarmakoterapii, adaptační změny, změny související se stařenkou křehkostí a dalšími rizikovými faktory (10). Senioři byli v minulosti zřídka zařazováni do randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs, z angl. Randomized Controlled Trials) a standardně doporučená dávkovací schémata (uváděná v kompendiích a SmPC-Summary Product Characteristics) u léčiv dlouhodobě používaných v klinické praxi jsou dle publikovaných studií stále negeriatrická, zpravidla vysoká. Evropský projekt PREDICT „Participation of the Elderly in Clinical Trials“ (7. rámcový program Evropské komise, 2007–2011) (13, 20), kterého se pracoviště Geriatrické kliniky 1. LF UK a VFN Praha účastnilo, potvrdil nízkou zařazenost seniorů do RCTs pouze z důvodu vyššího věku, a to v 80 % RCTs z více jak 5 200 analyzovaných (13). Geriatrická medicína bývá proto často označována za „Evidence-biased medicine“ („Medicínu zkreslenou důkazy“) s ohledem na skutečnost, že guidelineová doporučení jsou stále koncipována převážně v duchu klasické interní medicíny a nezohledňují geriatrická specifika léčby. O to více je v geriatrii podstatná individualizace léčby (úpravy dávek, dávkovacích intervalů, volba léčiv s ohledem na specifické indikace a kontraindikace nemocného atd.) (1, 10, 11). Geriatrická praxe se sama v minulosti začala ubírat cestou nízkodávkových režimů a „start low-go slow“ strategií (tj. „začnej nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“), neboť standardně indikované lékové režimy (dávky, dávkovací intervaly) potvrzené RCTs nebyly mnoha geriatrickými pacienty tolerovány a vyvolávaly časté a závažné komplikace, např. kognitivní dysfunkce, delíria, poruchy rovnováhy, polékové nespavosti, závažné bradykardie, polékový parkinsonský syndrom, malnutrice apod. (14, 15). Postupně začala být definována (i námi v klinických doporučeních) specifická pravidla indikačních schémat v geriatrii (jiné zahajovací, standardní a maximální geriatrické dávky, jiné

dávkovací intervaly, interakce lék-nemoc apod.) (15–19). Řada léčiv začala být považována za potenciálně nevhodná nebo zcela nevhodná pro geriatrické pacienty s ohledem na změny provázejících stárnutí organismu (např. dlouhodobě působící benzodiazepiny, klasická antipsychotika, sedativní hypnotika apod.) (15–18). Některá léčiva mění významně poměr riziko/přínos ve stáří a je třeba kontrolovat klinické podmínky, za kterých jsou podávána (např. ACE-inhibitory, nesteroidní antiflogistika, atypická antipsychotika atd. – viz tab. 1). Jiná se vyznačují zhoršenou nebo nedostatečnou účinností ve stáří (např. pentoxifylín v některých indikacích, přímá vasodilatační, nootropika, antivertiginóza apod.) (1, 11–12, 15–18).

Od r. 2001 sumarizujeme evidence o specifických principech lékové preskripce v geriatrii ve snaze identifikovat další riziková léčiva a klinické podmínky jejich bezpečného užití ve stáří (v interakci s procesy stárnutí při souhrně řady dalších klinických rizik, častých u seniorů, např. při dehydrataci, snížení renálních funkcí, nižším zastoupení svalové hmoty, vyšších stupních stařecké křehkosti, při přítomnosti specifických geriatrických syndromů a symptomů apod.) (18). Naše klinické aktivity postupně vedly k definicím specifických doporučení v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie a začaly v ČR poprvé poukazovat na geriatrické odlišnosti v lékových režimech. Od r. 2003 pořádáme vzdělávací kurzy pro lékaře a klinické farmaceuty pod názvem „Klinická farmakologie vyššího věku“ (organizované Subkatedrou geriatrie a gerontologie IPVZ) a „Klinická farmacie v geriatrii“ (organizované Subkatedrou klinické farmacie IPVZ a dále (od r. 2014) Univerzitním vzdělávacím centrem klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (UCKF FaF UK)) (20). Tyto kurzy se podílí na předatestačním vzdělávání v oboru klinická farmacie a nabízejí aktuální poznatky o problematice racionální geriatrické preskripce a působení klinických farmaceutů v geriatrii. Jejich cílem je posilovat interdisciplinární spolupráci lékařů a klinických farmaceutů v péči o geriatrické nemocné.

Mezi lety 2001–2020 jsme zorganizovali řadu národních a mezinárodních přednášek, sympozií a workshopů (viz přehled domácích a zahraničních aktivit v klinické farmácii v geriatrii v publikaci č. 21). Každoročně jsou realizována vystoupení na Geriatrickém kongresu v Hradci Králové, na domácích internistických kongresech a akcích

klinické farmacie – např. Pracovních dnech klinické farmacie a Sympoziu klinické farmacie René Macha. Byla organizována i Sympozia na kongresech praktických lékařů. V roce 2013 byl v Praze uspořádán geriatrický blok v rámci 42. Evropského sympozia klinické farmacie (ESCP, z angl. European Society of Clinical Pharmacy) (22) a v roce 2016, s finanční podporou EU COST Action IS1402, byla uspořádána Evropská tréninková škola racionální geriatrické farmakoterapie pod názvem „European Perspectives in Individualized Drug Therapy in Older Patients and Ageism-Priorities for Next Decades“ (23). Publikovali jsme mnoho domácích článků pro zdravotnické pracovníky o specifických přístupech v racionální geriatrické farmakoterapii, významu spolupráce klinických farmaceutů a lékařů a o základních přístupech individualizace lékových režimů ve stáří (v časopisech Remedia, Postgraduální medicína, Praktické lékařství, Vnitřní lékařství atd., viz seznam článků v publikaci č. 21). Publikována byla i monografie „Specifické rysy geriatrické farmakoterapie (I). Změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“ (11) a doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře – 1. vydání v roce 2010, novelizované vydání v r. 2014 (24, 25). Podíleli jsme se na připomínkování mezinárodně uznávaných explicitních STOPP/START kritérií verze II. definujících nejčastější problémy racionální geriatrické preskripce (26), spolupracovali jsme na vydání učebnice Klinická farmacie I. (27) a tvorbě Konceptu oboru klinická farmacie (7). V lednu 2018 byla založena ve spolupráci Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SKF ČFS ČLS JEP) a České geriatrické a gerontologické společnosti (ČGGG) ČLS JEP pracovní skupina „Klinická farmacie v geriatrii“ (vedoucí: doc. PharmDr. Fialová D., Ph.D. a PharmDr. Halačová M., Ph.D.). Členové vedení této pracovní skupiny jsou přední odborníci v oblasti geriatrie a klinické farmacie v geriatrii v České republice. Tato skupina prosazuje inovativní přístupy v nastavení geriatrických lékových režimů ve spolupráci klinických farmaceutů a lékařů. V posledních 5 letech Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce rozvinulo pod vedení PharmDr. Halačové M., Ph.D. a s podporou aktivít Lékového průvodce pilotní projekty týkající se zapojení klinických farmaceutů ve spolupráci s praktickými lékaři v sociálních zařízeních a v ambulantní sféře. Tyto projekty probíhaly ve východních Čechách (28) a spolu s dalšími aktivitami napomohly prosazení ambulantního výkonu

**Tab. 2.** Příklady některých expertních kritérií rizikových léčiv a lékových postupů ve stáří (expertní kritéria publikovaná v letech 2012–2015) (16–18, 31–34)

| Název explicitních kritérií       |                       | Rakouská kritéria                                                                                     | Taiwanská kritéria                                                                                                               | Beersova kritéria                                                       | Česká kritéria                                                                                  | NORGE NH kritéria                                                                                                            | EU-(7) kritéria                                                                                                     | Beersova kritéria                                                                                  |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stát (citace)                     |                       | Rakousko (Mann et al., 2012) (31)                                                                     | Taiwan (Chang et al., 2012) (32)                                                                                                 | USA (The AGS, 2012) (16)                                                | ČR (Fialová et al., 2013) (18)                                                                  | Norsko (Nyborg et al., 2015) (33)                                                                                            | 7 zemí (Renom-Guiteras et al., 2015) (34)                                                                           | USA (AGS, 2015) (17)                                                                               |
| Rok publikování kritérií          |                       | 2012                                                                                                  | 2012                                                                                                                             | 2012                                                                    | 2013                                                                                            | 2015                                                                                                                         | 2015                                                                                                                | 2015                                                                                               |
| Období tvorby                     |                       | 3/2009–3/2011                                                                                         | 10/2010–11/2011                                                                                                                  | neuvedeno                                                               | 10/2010–12/2011                                                                                 | 8/2011–3/2012                                                                                                                | 10/2012–9/2013                                                                                                      | neuvedeno                                                                                          |
| Počet členů panelu                |                       | 8                                                                                                     | 21                                                                                                                               | 11                                                                      | 15                                                                                              | 49                                                                                                                           | 24 (ze 7 zemí EU)                                                                                                   | 13                                                                                                 |
| Odbornost členů expertního panelu |                       | 1 praktický lékař, 1 neurolog, 3 experti z oboru interní medicíny, 1 psychiatr, 2 kliničtí farmaceuti | 21 expertů z oboru geriatric, neurologie, psychiatrie, kardiologie, pneumologie, gastroenterologie, urologie a klinické farmacie | experti z oboru geriatric, ošetrovatelství, výzkumu a hodnocení kvality | 6 geriatrů, 2 internisté, 3 všeobecní praktičtí lékaři, 3 kliničtí farmakol., 1 klin. farmaceut | experti z oboru geriatrické farmakoterapie, klinické farmakologie/ klinické farmacie, lékaři pracující v ošetrov. zařízeních | 14 geriatrů, 3 klin. farmaceuti, 7 klinických farmakologů, 9 jiných odborností z oblasti geriatrické farmakoterapie | experti z oboru geriatric, ošetrovatelství, klin. farmacie, výzkumu a měření kvality lékařské péče |
| Rizikové postupy/ léčiva          | Počet uvedených léčiv | 73                                                                                                    | 83                                                                                                                               | 134 léčiv, 6 fixních lékových kombinací, 2 lékové skupiny               | 74 kritérií                                                                                     | 5 léčiv, 1 fixní léková kombinace, 10 lékových skupin                                                                        | 282 léčiv                                                                                                           | 151 léčiv                                                                                          |
|                                   | Důvod nevh.           | ✓                                                                                                     | ✓                                                                                                                                | ✓                                                                       | ✓                                                                                               | ✓                                                                                                                            | ✓                                                                                                                   | ✓                                                                                                  |
|                                   | Terap. alter.         | ✓                                                                                                     | ✓                                                                                                                                |                                                                         | ✓                                                                                               |                                                                                                                              | ✓                                                                                                                   | ✓                                                                                                  |
| Lékové interakce                  | Int. lék-nemoc        |                                                                                                       | 99 léčiv ke 12 diagn.                                                                                                            | 14 kritérií ke 14 diagn.                                                | 46 interakcí                                                                                    |                                                                                                                              |                                                                                                                     | 108 léčiv vzhledem ke 12 diagnózám                                                                 |
|                                   | Inter. lék-lék        |                                                                                                       |                                                                                                                                  |                                                                         |                                                                                                 | 15 interakcí                                                                                                                 |                                                                                                                     | 13 interakcí                                                                                       |

Vysvětlivky: NH – dlouhodobé ošetrovatelské zařízení (z angl. nursing home), NORGE – z angl. Norwegian General Practice, USA – Spojené Státy Americké (z angl. United States of America)

klinických farmaceutů, který byl podán ČOSKF ČLS JEP (Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP) a v červnu 2020 schválen.

## Výzkumné aktivity v klinické farmacii v geriatrii na národní a mezinárodní úrovni

Výzkumné aktivity v klinické farmacii v geriatrii mají za sebou obdobně jako aktivity klinické již také dlouhou dráhu. V r. 2001 byla zahájena spolupráce na multicentrickém evropském projektu ADHOC (AgeD in HOme Care, 5. rámcový program Evropské komise, 2001–2005) (29). Jednalo se o analýzy využívajících data seniorů v domácí péči, které hodnotily předepisování léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (PIMs, z angl. Potentially Inappropriate Medications). Sledovány byly u řady léčiv jednotlivé a denní dávky, volba v rámci indikace, nevhodné lékové formy apod., které představují u seniorů významně vyšší riziko komplikací ve srovnání s bezpečnějšími, široce a srovnatelně ekonomicky dostupnými alternativami (15,

18, 30). Koncept PIMs se úzce prolínal s námi studovanou problematikou změn terapeutické hodnoty léčiv ve stáří. Studie zahrnovala prospektivní komplexní vyšetření seniorů v domácí péči a analýzy racionality farmakoterapie v souboru více jak 2700 seniorů ve věku 65 let a více v 8 evropských zemích (viz publikace JAMA 2005, IF= 21,46) (30). Výzkumné výstupy poukázaly na skutečnost, že riziko předepisování potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) ve stáří narůstalo s kumulací rizikových faktorů, které mohou přispívat k vyššímu výskytu polékových komplikací. Při správné preskripční praxi by trend měl být opačný. Jednotlivé země se mezi sebou významně lišily v národních specifikách užití PIMs a v dostupnosti zpětnovazebních mechanismů kontrolujících kvalitu lékové preskripce (30).

Mezi lety 2008–2011 jsme v našich podmínkách směřovali úsilí ke koncipování multidisciplinárního expertního panelu, složeného z klinických farmaceutů, geriatrů, klinických farmakologů, internistů a praktických lékařů. S jeho pomocí byla v rámci grantu Interní gran-

tové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (IGA MZČR, č. NT 10029–4/2008) pod názvem „Zvýšení kvality lékové preskripce seniorům – validace nástrojů pro potřeby národní lékové politiky v České republice“ vytvořena česká národní expertní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, specifická pro podmínky českého farmaceutického trhu (18). Tato národní kritéria jsou citlivějším nástrojem v oblasti hodnocení racionality geriatrické preskripce v našich podmínkách než jiná zahraniční kritéria (přehled některých vybraných zahraničních kritérií je uveden v tab. 2) (16–18, 31–34). K tvorbě národních expertních kritérií byly využity všechny explicitní nástroje potenciálně nevhodné preskripce, otištěné ve světové literatuře do doby vydání českých kritérií, s vyloučením postupů neregistrovaných v ČR a se zahrnutím postupů užívaných pouze v našich podmínkách (18).

Mnohé publikace prokázaly negativní dopady při užití potenciálně nevhodných léčiv, zejména horšení kognitivních funkcí u seniorů (35), horšení funkčního stavu (36), častější am-

bulantní návštěvy lékařů (37), vyšší riziko pro umístění v dlouhodobé ošetrovatelské péči v důsledku polékových komplikací (38) a vyšší riziko akutních hospitalizací (39). V současné době jsou jak národní, tak mezinárodní expertní kritéria prosazována jako klinický, edukační a výzkumný nástroj v národním i mezinárodním kontextu.

Mezi lety 2008–2016 probíhala spolupráce na dalším evropském multicentrickém projektu SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7. rámcový program Evropské komise, 2009–2014), jehož data jsou dále analyzována s ohledem na specifické přístupy racionální geriatrické preskripce (40–42). Projektu SHELTER se účastnilo 4156 seniorů z celkem 57 ošetrovatelských zařízení ze 7 evropských zemí (Česká republika, Francie, Finsko, Nizozemí, Velká Británie, Itálie, Německo) a z Izraele. Ve sledovaných zemích 40–79,6 % seniorů užívalo rizikové lékové postupy, nejčastěji v České republice. Byl zaznamenán odklon lékařů od užití velmi starých rizikových postupů (např. odklon od užívání sedativních antipsychotik, sedativních a silně anticholinergních antidepresiv, dlouhodobě působících benzodiazepinů atd.) a častější užití jiných, v té době nově definovaných rizikových postupů ve stáří (např. předepisování negeriatrických dávek tramadolu, vysokých dávek a nevhodných indikačních schémat u inhibitorů protonové pumpy, užití atypických antipsychotik v nevhodných indikacích, předepisování negeriatrických dávek nebenezodiazepinových hypnotik atd.) (41, 42).

S dalším evropským projektem probíhajícími v letech 2015–2018 pod názvem EU COST Action IS1402 „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (43) jsme se soustředili na spolupráci a podporu rozvoje klinické farmacie ve střední a východní Evropě (kromě klinických oblastí byly hodnoceny i regulační aspekty týkající se dostupnosti rizikových lékových postupů ve stáří). EU COST Action projekt byl zakončen závěrečnou konferencí v Bruselu pod názvem „Towards a World for All Ages“ v říjnu 2018. Poprvé byla navázána spolupráce s evropský-

mi organizacemi, a to s UNECE (United Nations Economic Commission of Europe), Světovou zdravotnickou organizací (WHO, z angl. World Health Organisation), Age Platform Europe a dalšími organizacemi (44).

V návaznosti na tento projekt probíhá v současnosti ve výzvě Horizont 2020-MCSF-INT-764632 další výzkumný projekt pod názvem EUROAGEISM H2020 (2017–2021) (45). Práce v 7. výzkumném projektu EUROAGEISM H2020 jsou zaměřeny na sledování nevhodného předepisování léků u seniorů v 10 zemích v různých prostředích zdravotní péče pod názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe“. Jsou orientovány na popis současných problematických oblastí racionální geriatrické preskripce, a to zejména ve střední a východní Evropě (45). Výstupy projektu budou zpracovávány ve spolupráci s evropskými organizacemi, které jsou partnery tohoto projektu, a to UNECE, WHO, Age Platform Europe a dalšími (45). Řešení projektů EU COST Action, EUROAGEISM H2020 i nového evropského projektu INOMED se účastnila a dále účastní výzkumná skupina programu PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Age“) Scientific Unit, vedoucí: doc. Fialová (46). V současné době v národních podmínkách probíhá i zmíněný projekt INOMED (VZ4), a to ve spolupráci klinických farmaceutů a geriatrů. Jeho cílem je pomoci rozvinout klinicko-farmaceutické služby v primární ambulantní péči a vytvořit softwarové nástroje využitelné k rozvoji interdisciplinární spolupráce lékařů a klinických farmaceutů v péči o geriatrické nemocné (47). V programu Horizont 2020 byl podán i další evropský projekt pod názvem „I-CARE4OLD H2020“, který se zaměřuje na principy individualizované geriatrické farmakoterapie u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči.

## Závěr

Geriatrická pravidla nejsou v každodenní praxi lékaři různých specializací dostatečně respektována. Roli v tomto fenoménu sehrává jak určitá setrvačnost v dlouhodobých preskripčních zvyklostech, tak převaha poznatků klasické interní medicíny a nedostatek důkazů z RCTs pro řadu běžně užívaných léků u seniorů. Lékové schémata, zejména u polymorbidních nemocných s polyfarmakoterapií, vyžadují čas-to individualizaci lékových režimů. Vzhledem k náročnosti individualizace lékových režimů u komplexních geriatrických nemocných vyžaduje klinická farmacie v geriatрии hluboké znalosti geriatрии, klinické farmacie, risk-managementu, klinické farmakologie a schopnosti klinických farmaceutů individualizovat lékové režimy při zohlednění všech klinických informací a faktorů spolupůsobících ve stáří. Za posledních 20 let bylo v racionální geriatrické farmakoterapii u klinické farmacie v geriatрии vykonáno mnoho práce v oblasti vzdělávací, klinické i výzkumné. Tyto aktivity dále pokračují na národní a evropské úrovni v klinické i výzkumné oblasti.

*Poděkování patří výzkumné skupině „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“ PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK (vedoucí: doc. Fialová), SVV 260417, skupině projektu SHELTER, projektu InoMed (reg. No: CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, 2019–2022) a projektu EUROAGEISM H2020-MCSF-INT-764632.*

*Tento projekt, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046: „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, je spolufinancován Evropskou unií.*

*This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632.*



## LITERATURA

1. Fialová D. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie, role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří (Specific features of rational geriatric pharmacotherapy, the role of clinical pharmacists in individualized drug therapy in the aged). Vnitř Lék 2018; 64(11): 1028–1103.
2. Fialová D, Bouvy M, Vlček J, Desplenter F. Clinical Pharmacy Services, Rational Pharmacotherapy and Interdisciplinary Cooperation in the Optimization of Pharmacotherapy in Older patients in Different Settings of Care. Drugs Aging 2016; 33 (3): 161–222.
3. World population ageing 2019. Department of Economic

- and Social Affairs Population Division. United Nations, 2019. Available online at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (Last access Aug 28, 2020)
4. World population ageing 2017. Department of Economic

- and Social Affairs Population Division. United Nations, 2017 (ST/ESA/SER.A/408). Available online at: [http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_Report.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf) (Last access Aug 28, 2020)
5. Onder G, Marengoni A, Russo P, et al. Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA); Medicines Utilization Monitoring Center Health Database Network. Advanced age and medication prescription: more years, less medications? A nation wide report from the Italian Medicines Agency. *JAMDA*. 2016; 17(2): 168–172.
  6. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995; 155(18): 1949–1956.
  7. Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepce oboru klinická farmacie-historie oboru, definice, cíle, pregraduální a postgraduální vzdělávání, činnosti klinických farmaceutů. I., vzdělávací část. *Česká Slov Farm*. 2016;(4): Suppl.1, 1–20. (ISSN 1210-7816)
  8. Leendertse AJ, Van den bemt PM, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts AC, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health*. 2011; 14(1): 34–40.
  9. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: „There's got to be a happy medium“. *JAMA*. 2010; 304(14): 1592–1601
  10. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doró P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdíglesias V. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European journal of clinical pharmacology*. 2019; 4: 1–6.
  11. Fialová D. Specifické rysy farmakoterapie ve stáří - změny terapeutické hodnoty léků u geriatrických nemocných. *Karolinum*, Praha, 1008: pp 92 (ISBN 978-80-246-1353-6).
  12. Simonson W. Introduction to the Aging Process. In: Delafuente MS and Steward RB. *Therapeutics in the elderly* (3rd Ed.). Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, USA, 2001: pp 842 (Library of Congress Control Number: 00-132410)
  13. Merics, Sinclair-Cohen J. There need to be more elderly people in clinical trials, says European consortium PREDICT. Available at: <http://cordis.europa.eu/wire/index.cfm?fuseaction=article.Detail&rcn=18648> (Last access 22 Aug, 2020).
  14. Cohen JS. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics*. 2000; 55 (2): 54–6.
  15. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (22): 2716–24.
  16. American geriatrics society 2012 beers criteria update expert panel. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4): 616–631.
  17. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63 (11): 2227–2246.
  18. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Oddíl I. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů Oddíl II Interakce lék-nemoc ve stáří. (2012 CZ expert consensus for potentially inappropriate medication use in old age: Appropriate choice of drugs and drug dosing in geriatric patients (Section I), drug-disease interactions in the old age (Section II.) *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013; 27(1): 18–28.
  19. Wehling M. Efficacy and safety of medication in the old age, clinical guidelines and FORTA recommendations In: Fialová D, Lukačšínová-Ballóková A., Ayalon L, Tesch-Rimer C. EU COST Action 1402 Training School Abstract Book „European Perspectives in Rational and Individualized Drug Therapy and Ageism-Priorities for Next Decades“. Prague: Prager press, Czech Republic, 2016: p. 10-13 (ISSN: 2336\_8101).
  20. UCKF – univerzitní centrum klinické farmacie pro specializační a kontinuální vzdělávání. Dostupné z: <https://www.faf.cuni.cz/Studium/Celozivotni-vzdelavani/Univerzitni-vzdelavaci-centrum-klinicke-farmacie/> (poslední přístup 28. srpna 2020).
  21. Fialová D. Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v mezinárodním kontextu. 2019: pp 263 (habilitační práce, obhájena na FaF UK duben 2019)
  22. 42nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Prague, Czech Republic, 16–18 October, 2018. Implementation of clinical pharmacy practice: Research, Education and Management. Available online at: <http://www.escp-prague.eu/programme-preliminary/thursday-17th-october.htm> (Last access 22 Aug, 2020).
  23. Fialová D, Lukačšínová-Ballóková A, Ayalon L, Tesch-Romer C. Eu cost Action 1402 Training School Abstract Book „European Perspectives in Rational and Individualized Drug Therapy and Ageism-Priorities for Next Decades“. Prague: Prager press, Czech Republic, 2016 (ISSN: 2336\_8101)
  24. Topinková E, Červený R, Býma S, Doleželová I., Fialová D., Holmerová I., Jurašková B., Kalvach Z., Kubešová H. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. *Geriatric*. 1 vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2010: pp 24 (ISBN 978-80-86998-37-4) (doporučený postup).
  25. Červený R, Topinková E, Býma S, Fialová D, Jurašková B, Matějovská-Kubešová H. *Geriatric*: novelizace 2014. 1 vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014: pp 29 (ISBN 978-80-86998-69-5) (doporučený postup).
  26. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. Stopp/Start criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015; 44(2): 213–218
  27. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Grada, Praha, 2010: pp 368. (ISBN 978-80-247-3169-8)
  28. Ústav lékového průvodce. Domovy pro seniory na Vysočině se zapojily do projektu, který pomáhá s bezpečnějším užíváním léků. Dostupné z: <https://www.lekovypruvodce.cz/cs/domovy-pro-seniory-na-vysocine-se-zapojily-do-projektu-ktery-pomaha-s-bezpecnejsim-uzivanim-leku> (poslední přístup 29. srpna 2020).
  29. Sørbye LW, Garms-Homolová V, Henrard JC, Jónsson PV, Fialová D, Topinková E, Gambassi G. Shaping home care in Europe: the contribution of the Aged in Home Care project. *Maturitas*. 2009; 62 (3): 235–242
  30. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R and ADHOC project research group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293 (11): 1348–1358.
  31. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglšeder B. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr*. 2012; 124 (5–6): 160–169.
  32. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, Hwang SJ, Chan DC. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2012; 21 (12): 1269–1279.
  33. NYBORG G, STRAAND J, KLOVNING A, BREKKE M. The Norwegian General Practice-Nursing Home criteria (NORGE-PNH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33 (2): 134–141.
  34. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (7): 861–875.
  35. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69 (4): 423–429.
  36. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Investigators of the CRIME Study. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014; 43 (6): 767–773.
  37. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8(2): 146–160.
  38. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006; 44(8): 722–730.
  39. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One*. 2014; 9(8): e105425.
  40. Onder G, Carpenter I, Finne-Soveri H, et al. Shelter project. Assessment of nursing home residents in Europe: the Services and Health for Elderly in Long Term care (SHELTER) study. *BMC Health Serv Res*. 2012; 12: 5.
  41. Fialová D. There are Substantial Differences in Potentially Inappropriate Medication Use in European Countries. Why? Final Brussels conference of the EU SHELTER project- „Long Term Care of Europe's Older Citizens- Policy and Facts: Providing Data to Support Relationship Between Care Practice and Quality of Care in Long-Term Care Facilities in Europe“. International Press Centre, Brussels, Belgium, Dec 5, 2011.
  42. Fialová D. Usefulness of interRAI EU ADHOC and SHELTER datasets for conducting medication-related research and informing drug-policy (oral presentation in Symposium, methodological aspects informing about previous EU project and current Euroageism H2020 project) International Association of Geriatrics and Gerontology European Region Congress, Gothenburg, Sweden, May 23–25, 2019 (oral presentation in Symposium).
  43. Fialová D, on behalf of Tasić L, Skowron A, Soos G, Vlček J, Doró P, Marengoni V, Ballóková A. Eastern and Central European Perspectives in Potentially Inappropriate medication Use and Polypharmacy in Older Patients-EU COST initiative IS1402. In: „Medicine Information, Making a Better Decision“. Programme and Abstract Book, 44th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Lisbon, Portugal, Oct 28–30, 2015 (PT-003)
  44. Fialová D. Ageism in Health Care (session). „Medication Prescribing in Older Patients and Aspects of Ageism“ (oral presentation). Symposium at the Final meeting and dissemination of the EU COST Action IS1402 project „Towards a World for all Ages“ (held for policy makers, NGOs, research institutions and researchers). European Commission of Regions, Brussels, Belgium, Oct 26th, 2018 (co-presenter Alpina Mair, PharmD, Ph.D. from the Scottish government, chair of the EU SIMPATHY project on national systems helping to manage polypharmacy in older patients).
  45. EU H2020 EUROAGEISM projekt (2017–2021). Dostupné na: <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/> (poslední přístup 27. srpna, 2020).
  46. Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged Scientific Unit (Chair Assoc. Prof. D. Fialová). Scientific Portal. Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University. Available online at: <https://portal.faf.cuni.cz/Groups/Ageing-Polypharmacy-Research-Unit/> (Last accessed 28 Aug, 2020).
  47. Pre-application research into innovative medicines and technologies. RP 4 Pre-application research into rational pharmacotherapy in elderly – developing and practically applying knowledge of clinical pharmacy in geriatrics. Scientific Portal. Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University. Available at: <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/InoMed/?lang=en-GB> (Last accessed 28 Aug, 2020).