

Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)

E. Topinková^{1,2}, P. Mádlová^{1,2}, D. Fialová^{1,3}, J. Klán^{1,2}

¹ Geriatrická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednostka prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

² Subkatedra geriatrickeho Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha, přednostka prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

³ Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, přednostka prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Souhrn: Léková preskripce u seniorů je zatížena velkým množstvím preskripčních chyb, jejichž častým důsledkem je vysoký podíl nežádoucích polékových reakcí spojených s vyšší morbiditou, spotřebou zdravotní péče a zvýšenými náklady. Dosud nejrozšířenější metodu pro identifikaci rizikové, potenciálně nevhodné preskripce u seniorů představují revidovaná Beersova kritéria z roku 2003 zahrnující seznam rizikových léčiv a relativních kontraindikací lék-nemoc, jejichž předepisování ve stáří by mělo být omezeno. Pro posouzení nedostatečné preskripce potenciálně přínosných léčiv dosud chyběla standardizovaná metoda. Mezi limity Beersových kritérií patří zařazení některých starších léčiv a léčiv, která nejsou v Evropě užívána, zpochybněno bylo i zařazení několika léčiv, pro něž existují i ve stáří specifické indikace, kritizováno bylo též nezahrnutí lékových interakcí a duplicit a celkově jejich malá uživatelská přátelskost. Tyto důvody vedly v roce 2007 k vypracování nových kritérií STOPP a START, která představují screeningový nástroj pro komplexní posouzení bezpečnosti a kvality preskripce u pacientů nad 65 let. V přehledovém článku je poprvé v českém písemnictví představena česká verze obou kritérií. S pomocí STOPP kritérií jsou identifikovány v lékovém režimu potenciálně nevhodné léky, které mohou být buď zcela vysazeny, nebo nahrazeny bezpečnější alternativou. Současné užití kritérií START umožní lékařům zvážit přínos nasazení léčby ve vybraných častých klinických situacích, z nichž mohou starší nemocní profitovat. Oba screeningové nástroje představují novou metodu pro zlepšení kvality geriatrické preskripce v klinické praxi.

Klíčová slova: farmakoterapie založená na důkazech – senioři – kritéria STOPP a START – léčiva vhodná pro seniory

New evidence-based criteria for evaluating the appropriateness of drug regimen in seniors. Criteria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)

Summary: Drug prescribing in the old age is burdened by a significant number of prescribing errors often resulting in high rate of adverse drug events associated with increased morbidity, health care utilization and health costs. The revised 2003 Beers' Criteria represent the most widely used method for identification of high risk ("potentially inappropriate") medication in elderly persons. A standardized method for evaluating omission of potentially beneficial drugs has been lacking. The Beers' Criteria consist of the list of selected drugs with high potential of adverse drug events in old age and clinical conditions with relative contraindications of selected drugs (drug-disease interactions). Prescribing of these drugs should be avoided in older patients. However, several limitations prevent wider use of Beers' Criteria: several outdated drugs or drugs unavailable in Europe are listed, some controversial drugs with specific indications are on the list, drug-drug interaction and drug class duplications are not mentioned, and last but not least low user friendliness was criticized. To overcome these limitations, new STOPP and START Criteria were developed in 2007 to serve as a screening tool for comprehensive assessment of safety and quality of prescription in patients 65 years and older. In the current review article Czech version of both criteria are presented for the first time in the Czech literature. Using STOPP Criteria potentially inappropriate drugs are identified in drug regimen which could be stopped altogether or replaced by a safer drug alternative. Concomitant use of START Criteria will help the prescribing physician to consider the benefit of starting new drugs in selected clinical situations. Both screening tools represent a new method for improving quality of geriatric prescribing in clinical practice.

Key words: evidence-based pharmacotherapy – elderly – STOPP and START criteria – appropriate drugs in old age

Úvod

Narůstající nemocnost ve vyšších věkových skupinách znamená i vyšší pravděpodobnost předepsání většího počtu léčiv. Polyfarmakoterapie u seniorů

zvyšuje riziko polékových reakcí, vzájemných interakcí současně podávaných léčiv a interakcí lék-nemoc [1–3]. Toto riziko je dále potencováno věkově podmíněnými fyziologickými změnami,

kteří ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku ve stárnoucím organizmu [4,5]. Některé léky – relativně bezpečné ve středním věku – jsou ve stáří více rizikové: např. podávání benzodiazepinů

s dlouhým poločasem vede u seniorů častěji k protrahované sedaci a zvýšenému riziku pádů [6–8], nesteroidní antirevmatika častěji navozují gastropatii se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení [9,10], častější výskyt nežádoucích účinků léků (NÚL) u seniorů byl popsán při podávání tricyklických antidepresiv [11], opioidních analgetik, antiarytmik a dalších lékových skupin [12].

Potenciálně nevhodná preskripce ve stáří

Od počátku 90. let 20. století je patrný trend předepisovat seniorům léky, které jim přinášejí maximální prospěch a mají v této věkové skupině co nejmenší rizika polékových reakcí. Taková preskripce je označována termínem „vhodná preskripce“ (appropriate prescribing), pro léčiva se užívá označení „vhodná léčiva“ (appropriate drugs) ve stáří. Za vhodné jsou tedy považovány léky, které mají jasnou a vědeckými důkazy podloženou indikaci, jsou u většiny starších nemocných dobře tolerovány, mají příznivý poměr přínos/riziko a jsou nákladově efektivní. Vhodná preskripce reflektuje též pacientovy preference a adherenci a individuální očekávanou prognózu přežití. Např. není zahájena preventivní antiagregační léčba u pacienta s předpokládanou krátkou životní prognózou [13].

Naproti tomu je jako „nevhodná preskripce“ (inappropriate prescribing) označováno předepsání léčiva, u něž:

- není jasná indikace a/nebo dostatek vědeckých důkazů o jejich účinnosti a bezpečnosti (i když u mnoha léčiv z důvodu nezahrnutí starých osob do klinických studií vědecké důkazy chybějí [14])
- je upřednostněno léčivo s vyšším potenciálním rizikem NÚ, přestože je na trhu dostupná bezpečnější léková alternativa
- není respektován interakční potenciál léčiva nebo nejsou dodrženy relativní kontraindikace
- jsou přítomny chyby v dávkovacím schématu – je podávána nevhodná

dávka, v nesprávném intervalu nebo je léčivo předepisováno dlouhodobě, aniž by byly monitorovány jeho hladiny či požadovaná terapeutická účinnost a revidována indikace k jeho kontinuálnímu podávání

- nejsou podána léčiva, která mohou být pro nemocného prospěšná

Léčiva splňující některé z těchto kritérií jsou označována jako nevhodná. Někdy se setkáme i s termínem „potenciálně nevhodná léčiva“ (potentially inappropriate), protože tato léčiva nejsou u starších osob absolutně kontraindikována, mají však vysoký potenciál nežádoucích polékových reakcí ve srovnání se středním věkem a s bezpečnějšími léky.

Nevhodná, tj. vysoce riziková preskripce ve stáří se stává problémem veřejného zdravotnictví především pro přímou souvislost se zvýšenou nemocností, úmrtností a podstatným zvýšením nákladů na zdravotní péči (tj. vlastních nákladů na tyto léky, ale především nákladů na zdravotní komplikace spojené s užíváním nevhodných léčiv) [15–17]. Nevhodnou preskripcí je nejvíce zatížena populace seniorů nad 80 let, kde je též největší polymorbidita a nejvíce NÚL. Za nejzávažnější příčinu NÚL je považován nesprávný výběr léčiva pro seniora jeho předepisujícím lékařem. Přes závažnost problému nemáme dosud dostatek studií, které by jednoznačně odpověděly na otázku, jak nejúčinněji předcházet nevhodné preskripci u seniorů [15]. Jednou z cest je pravidelný přehled veškeré předepsané medikace jedním lékařem (nejlépe praktickým lékařem) s dostatkem znalostí a zkušeností z oblasti geriatrické farmakoterapie, nově jsou doklady o přínosu komplexního posouzení týmem lékař-farmaceut [18]. Pro zjednodušení tohoto úkolu byly vypracovány seznamy nevhodných léčiv a další screeningové nástroje.

Současné možnosti screeningu nevhodné preskripce ve stáří

Pro hodnocení potenciálně nevhodné preskripce u seniorů lze využít něko-

lika standardizovaných hodnotících kritérií:

- Beersova kritéria [19–21]
- IPET kritéria (Improved Prescribing in the Elderly Tool) [22]
- MAI kritéria (Medication Appropriateness Index) [23]

Validizována jsou americká Beersova kritéria a kanadská kritéria IPET.

Největšího rozšíření v klinické praxi i v mezinárodním měřítku dosáhla tzv. **Beersova kritéria**, navržená Beersem et al v roce 1991. Původně byla určena pro zvýšení kvality a bezpečnosti preskripce u starších pacientů ošetrovatelských ústavů, později byla rozšířena na geriatrické nemocné obecně a dále v roce 2003 revidována a doplněna o nová léčiva [19–21]. V české literatuře byla poprvé publikována, přeložena a pilotována Fialovou a Topinkovou v roce 2005 [13,24]. Původní Beersova kritéria zahrnovala seznam 30 léčiv s vysokým potenciálem polékových rizik, která by neměla být starším nemocným předepisována („drugs to be avoided“). Pro všechny léky na Beersově seznamu existovala bezpečnější alternativa a jejich podání by mělo být vyhrazeno pouze pro přísně indikované situace za dodržení zvýšených bezpečnostních opatření. Revidovaná kritéria z roku 2003 zahrnují celkem 49 nevhodných léčiv nebo lékových skupin a dalších 19 klinických situací nebo diagnóz vyžadujících vyšší opatrnost při podávání některých léčiv z důvodu relativní kontraindikace (interakce lék-nemoc). Dále upřesňují nevhodnost podávání řady potenciálně rizikových léčiv s ohledem na dávku, délku terapie nebo specifické indikace [21].

Epidemiologické studie využívající Beersova kritéria prokázaly, že riziková preskripce je ve stáří vysoce rozšířena. Prevalence kolísá v rozmezí 12–40% v závislosti na vyšetřované populaci a typu zdravotnických služeb (ambulantní, lůžková, dlouhodobá péče) [25–29]. V České republice jsou výsledky konzistentní, i když nepřilíš povzbudivé: nej-

méně jeden nevhodný lék mělo předepsáno 25,2% seniorů využívajících služeb domácí péče [26], 30% ambulantních seniorů v péči praktických lékařů a ambulantních specialistů [30] a 21% hospitalizovaných seniorů na interním oddělení ve Slovenské republice [31]. Nejčastěji předepisovanými nevhodnými léčivými byly benzodiazepiny s dlouhým poločasem (diazepam, chlordiazepoxid), amiodaron, digoxin, fluoxetin, piroxicam a doxazosin [26], v ambulantní praxi se stále předepisuje metyldopa, námelové alkaloidy (ergotamin) a neretardovaný nifedipin [30].

Kanadská kritéria IPET [22] navržená panelem expertů jako nástroj pro zlepšení preskripce zahrnují 14 částí chyb v preskripci (např. podání beta-blokátorů u pacientů s CHOPN, dlouhodobé podávání NSA v analgetické indikaci u nekomplikované osteoartrózy, tricyklických antidepresiv u nemocných s glaukomem apod.). Kritéria byla validizována u hospitalizovaných seniorů s prevalencí 12,5%. Mimo Kanadu však s výjimkou jedné recentní studie nebyla tato kritéria použita [33].

Kritéria Medication Appropriateness Index (MAI) publikovaná Hanlonem et al v roce 1992 hodnotí u každého podávaného léku jeho indikaci, výběr, dávkování, délku podávání, interakce lékové i s přidruženou nemocností a náklady. Kritéria se však nevztahují ke konkrétním lékům ani lékovým skupinám a nebyla validizována [23].

Limity současných screeningových nástrojů a potřeba nových kritérií pro komplexní posouzení lékového režimu seniora

Přestože koncept rizikových léčiv má nepochybné klinické opodstatnění, byla Beersova kritéria podrobována opakovaně kritice [32,33]. V první řadě je zdůrazňováno, že téměř polovina léčiv obsažených v Beersově seznamu není v evropských zemích dostupná, a tedy nemají opodstatnění, pokud je Beersův

seznam využíván v Evropě [26,29,33]. Diskutována je i oprávněnost zařazení některých přípravků do seznamu nevhodných léčiv, neboť v určitých klinických situacích mohou představovat indikovanou léčebnou alternativu, např. amitriptylin v léčbě neuropatické bolesti, nitrofurantoin v případě citlivosti bakteriálních kmenů vyvolávajících močovou infekci nebo amiodaron v léčbě některých arytmií [33,34]. Jiní autoři upozorňují na to, že některá léčiva v Beersově seznamu jsou „zastaralá“ a v běžné praxi byla nahrazena novými léčivými, nebo byla dokonce stažena z trhu (např. rezerpin, cyproheptadin, guanetidín, thioridazin, clonidin, kyselina ethakrynová) [35]. Proto nepřekvapuje, že v souboru 597 geriatrických pacientů přijímaných k hospitalizaci zachytili irští autoři pouze 18 nevhodných léčiv bez vztahu k diagnóze z celkového počtu 49 uvedených v Beersově seznamu a 5 z 19 léčiv nevhodných u konkrétních diagnóz [35].

I když jsou Beersova kritéria i nadále používána ve farmakoepidemiologických studiích ke zhodnocení obecné úrovně kvality a bezpečnosti geriatrické preskripce, jejich použití v denní klinické praxi u konkrétního nemocného je omezeno tím, že nejsou uživatelsky přátelská pro klinické lékaře, např. nejsou organizována logickým způsobem po jednotlivých skupinách léčiv nebo fyziologických systémech. Nezachycují ani některé další časté preskripční chyby, např. vzájemné lékové interakce nebo užívání duplicitních léčiv. Zvlášť významným omezením Beersových i IPET kritérií je nezohlednění časté preskripční chyby – nepodání léku s jednoznačným profitem pro pacienta (např. kyseliny acetylsalicylové, warfarinu, hypolipidemik nebo beta-blokátorů v prevenci kardiovaskulární morbiditity a mortality). Nepodání indikovaného a potenciálně prospěšného léku je označováno v anglickém písemnictví termínem „under-prescribing“, který nemá zatím český ekvivalent. Zlepšení potenciálně prospěšné preskripce řešili někteří autoři vypra-

cováním indikátorů kvality a algoritmů pro užití např. aspirinu, warfarinu a benzodiazepinů ve stáří. Mimo Spojené království však nejsou užívány [36,37]. Podobně ani systém ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders) vypracovaný Shekellem et al v roce 2001 ve Spojených státech pro zhodnocení nedostatečné/chybějící indikované preskripce nedosáhl většího využití v Evropě [38].

STOPP kritéria (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) jako nový nástroj pro screening potenciálně nevhodné preskripce ve stáří

Vzhledem k závažnosti problému a potřebě řešit systémově kvalitu a bezpečnost preskripce u seniorů prezentoval v loňském roce irský tým pod vedením Gallaghery a O'Mahonyho nová kritéria pro screening lékových chyb a užití nevhodných léčiv u seniorů [39]. Tento nový screeningový nástroj:

- slouží ke komplexnímu posouzení nevhodné preskripce v běžných klinických situacích u starších osob
- je založen na současných vědeckých důkazech
- má vysokou senzitivitu pro detekci preskripčních pochybení včetně pochybení z vynechání prospěšného léčiva
- je jednoduchý, časově nenáročný a snadno aplikovatelný v klinické praxi
- jeho validita je ověřena klinickými studiemi

V názvu je použit akronym STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions), který má signalizovat pozastavení/ukončení podávání nevhodného či nevhodně indikovaného léčiva. Byl validizován expertním panelem specialistů v oblasti geriatry, praktického lékařství, gerontopsychiatrie, klinické farmakologie a farmacie se zaměřením na geriatrickou farmakoterapii za použití Delphi metody, podobně jako původní Beer-

Tab. 1. STOPP kritéria: screening potenciálně rizikové preskripce u seniorů.

Následující seznam uvádí potenciálně nevhodné léky pro osoby starší 65 let.

A. Kardiovaskulární systém

1. digoxin užívaný dlouhodobě v dávce > 125 µg/den při snížené funkci ledvin s hodnotou kreatininu > 150 µmol/l a GF < 50 ml/min (zvýšené riziko toxicity)
2. kličková diuretika při gravitačních otocích DK bez známek srdečního selhání (neprokázaná účinnost, vhodnější kompresní léčba bandáží DK nebo kompresní punčochy)
3. kličková diuretika jako lék volby v monoterapii hypertenze (jsou dostupné bezpečnější a efektivnější alternativy léčby)
4. thiazidová diuretika při anamnesticky zjištěné dně (nebezpečí vyvolání dnaveho záchvatu)
5. nonkardioselektivní beta-blokátory při CHOPN (riziko zhoršení bronchospasmu)
6. beta-blokátory v kombinaci s verapamilem (riziko symptomatické převodní srdeční poruchy)
7. podávání diltiazemu či verapamilu při srdečním selhání NYHA III–IV (nebezpečí zhoršení srdečního selhání)
8. blokátory kalciových kanálů při chronické zácpě (riziko zhoršení zácpy)
9. kombinace ASA s warfarinem bez podání antagonistů H₂-receptorů (nevztahuje se na cimetidin pro jeho interakci s warfarinem) či inhibitorů protonové pumpy (vysoké riziko gastrointestinálního krvácení)
10. monoterapie dipyridamolem v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (nebyla prokázána účinnost)
11. ASA při vředové chorobě gastroduodenální v anamnéze bez podávání antagonistů H₂-receptorů či inhibitorů protonové pumpy (zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení)
12. ASA v dávce > 150 mg/den (zvýšené riziko krvácení, není prokázáno zvýšení účinnosti při vyšší dávce)
13. ASA u nemocných bez anamnézy ischemických symptomů či příhod v povodí koronárních, mozkových či periferních tepen (není indikováno)
14. ASA v terapii závratě jiné než cerebrovaskulární etiologie (není indikováno)
15. warfarin po dobu delší než 6 měsíců v léčbě první nekomplikované hluboké žilní trombózy (neprokázán přínos delší léčby)
16. warfarin po dobu delší než 12 měsíců v léčbě první nekomplikované plicní embolie (neprokázán přínos delší léčby)
17. ASA, clopidogrel, dipyridamol či warfarin při krvácivých onemocněních (zvýšené riziko krvácení)

B. CNS a psychofarmaka

1. tricyklická antidepresiva u pacientů s demencí (vysoké riziko zhoršení kognitivního deficitu)
2. tricyklická antidepresiva u pacientů s glaukomem (riziko vyvolání akutního glaukomového záchvatu)
3. tricyklická antidepresiva u nemocných s převodní srdeční poruchou (proarytmogenní efekt TCA)
4. tricyklická antidepresiva u nemocných se zácpou (mohou zhoršovat zácpu)
5. tricyklická antidepresiva v kombinaci s opioidy či blokátory kalciových kanálů (riziko zácpy)
6. tricyklická antidepresiva při benigní hyperplazii prostaty či při anamnéze močové retence (nebezpečí retence moče)
7. dlouhodobé (> 1 měsíc) podávání benzodiazepinů s dlouhým poločasem – chlordiazepoxid, flurazepam, nitrazepam, chlorazepate a benzodiazepiny s dlouho působícími aktivními metabolity – diazepam (riziko protražované sedace, zmatenost, zhoršení rovnováhy, pády)
8. dlouhodobé podávání (> 1 měsíc) antipsychotik v hypnotické indikaci (nebezpečí vzniku hypotenze, pádů, zmatenosti a extrapyramidových příznaků)
9. dlouhodobé podávání antipsychotik (> 1 měsíc) při parkinsonizmu (nebezpečí zhoršení extrapyramidových příznaků)
10. fenothiazinová antipsychotika (chlormpromazin, levopromazin) při onemocnění epilepsií (mohou snížit záchvatový práh)
11. anticholinergika v léčbě extrapyramidových nežádoucích účinků při podávání antipsychotik (nebezpečí anticholinergní toxicity)
12. SSRI při klinicky významné hyponatremii (Na < 130 mmol/l v předchozích 2 měsících), která nebyla vyvolána léky (riziko opakovaní hyponatremie)
13. podávání antihistaminik 1. generace (diphenhydramin, chlorpheniramin, cyclizine, promethazin) po dobu delší než 1 týden (sedace a anticholinergní nežádoucí účinky)

C. Gastrointestinální systém

1. diphenoxylat, loperamid a kodein v terapii průjmu bez vyšetření jeho příčiny (nebezpečí opoždění diagnózy, mohou zhoršit zácpu a vést k inkontinenci stolice při nepravém průjmu, riziko vzniku toxického megakolonu při střevních zánětech, oddaluje úzdravu při nerozpoznané gastroenteritidě)
2. diphenoxylat, loperamid a kodein v terapii těžké infekční gastroenteritidy – průjmy s příměsí krve, provázené vysokou horečkou a těžkou systémovou reakcí
3. prochlorperazin a metoclopramid při parkinsonizmu (nebezpečí zhoršení extrapyramidového syndromu)
4. inhibitory protonové pumpy při terapii vředové choroby gastroduodenální v plné terapeutické dávce po dobu delší než 8 týdnů (je indikováno snížení dávky či ukončení terapie v terapii nebo profylaxi VCHGD, GERD nebo ezofagitidy)
5. anticholinergní spasmolytika při chronické zácpě (nebezpečí zhoršení zácpy)

D. Dýchací systém

1. theophyllin v monoterapii při CHOPN (existují bezpečnější a účinnější alternativy, nebezpečí nežádoucích účinků v důsledku úzkého terapeutického indexu)
2. systémové kortikosteroidy namísto inhalačních kortikosteroidů v udržovací terapii středně těžké až těžké CHOPN (pacient vystaven více NÚL ze systémového podání)
3. ipratropium v nebulizované formě při glaukomu (riziko vyvolání akutního záchvatu glaukomu)

Tab. 1. STOPP kritéria: screening potenciálně rizikové preskripce u seniorů – pokračování.

E. Muskuloskeletální systém

1. NSA při anamnéze vředové choroby gastroduodenální nebo krvácení do GIT, bez současného podávání antagonistů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy či misoprostolu (*riziko indukce peptického vředu*)
2. NSA při hypertenzi středně těžké až těžké (středně těžká: TK 160/100–179/109 mm Hg; těžká: ≥ 180/110 mm Hg) (*riziko zhoršení hypertenze*)
3. NSA při srdečním selhání (*nebezpečí zhoršení srdečního selhání*)
4. dlouhodobé podávání NSA (déle než 3 měsíce) v symptomatické léčbě mírné bolesti u osteoartrózy (*preferována analgetika bez protizánětlivého účinku, která jsou obvykle stejně účinná*)
5. kombinace warfarinu a NSA (*riziko gastrointestinálního krvácení*)
6. NSA při chronickém renálním selhání – sérový kreatinin > 150 μmol/l či GF 20–50 ml/min (*nebezpečí zhoršení renálních funkcí*)
7. dlouhodobé podávání kortikosteroidů (déle než 3 měsíce) jako monoterapie revmatoidní artritidy nebo osteoartrózy (*riziko systémových nežádoucích účinků*)
8. dlouhodobé podávání NSA či kolchicinu v chronické terapii dny, není-li kontraindikován allopurinol (*v prevenci dny je allopurinol lék první volby*)

F. Urogenitální systém

1. muskulotropní spasmolytika (antimuskarinika) s účinkem na močový měchýř u nemocných s demencí (*anticholinergní NÚL, nebezpečí zhoršení zmatenosti, agitovanost*)
2. antimuskarinika u pacientů s chronickým glaukomem (*nebezpečí akutního glaukomového záchvatu*)
3. antimuskarinika u nemocných s chronickou zácpou (*nebezpečí zhoršení zácpy*)
4. antimuskarinika u mužů s benigní hyperplazií prostaty (*nebezpečí močové retence*)
5. alfa-blokátory u mužů s častou inkontinencí moči, tj. při ≥ 1 epizodě inkontinence/den (*nebezpečí zvýšení četnosti močení a zhoršení inkontinence*)
6. alfa-blokátory u mužů s benigní hyperplazií prostaty s dlouhodobě zavedeným permanentním močovým katétre, tj. déle než 2 měsíce (*lék není indikován*)

G. Endokrinní systém

1. glibenclamid či chlorpropamid při DM 2. typu (*nebezpečí prodloužené hypoglykemie*)
2. beta-blokátory u nemocných s diabetes mellitus a častými epizodami hypoglykemie, tj. ≥ 1 hypoglykemická epizoda/měsíc (*nebezpečí zakrytí symptomů hypoglykemie*)
3. estrogeny u žen s anamnézou karcinomu prsu či žilní trombózy (*zvýšené riziko opětovného výskytu onemocnění*)
4. samostatné podávání estrogenů bez progesteronu u žen, které mají dělohu (*nebezpečí karcinomu endometria*)

H. Léky s nepříznivým účinkem u pacientů s pády v anamnéze

1. benzodiazepiny (*sedativní účinek, poruchy senzorky, koordinace, narušení rovnováhy*)
2. antipsychotika (*dyspraxie chůze, extrapyramidové příznaky*)
3. antihistaminika 1. generace (*sedativní účinek, poruchy senzorky*)
4. vazodilatancia při přetrvávající posturální hypotenzi, tj. při opakovaném poklesu systolického tlaku o > 20 mm Hg (*nebezpečí synkop, pády*)
5. dlouhodobé podávání opioidů u nemocných s opakovanými pády (*ospalost, posturální hypotenze, vertigo*)

I. Analgetika

1. dlouhodobé užívání silných opioidů – morfin, fentanyl – jako léků první volby pro mírnou až středně silnou bolest (*není indikace dle WHO „žebříčku léčby bolesti“*)
2. dlouhodobé užívání opioidů – déle než 3 měsíce – u pacientů s chronickou zácpou, nejsou-li současně podávána laxativa (*nebezpečí zhoršení zácpy*)
3. dlouhodobé užívání opioidů nemocnými s demencí s výjimkou těch, kteří jsou zařazeni do programu paliativní terapie či terapie syndromu těžké chronické bolesti (*nebezpečí zhoršení kognitivního deficitu*)

J. Duplicitní podání léků

jakákoli duplicita léků, tj. podávání 2 léků téže farmakologické skupiny/třídy, např. současné podávání 2 opioidů, NSA, SSRI, kličkových diuretik a ACE inhibitorů (*je třeba nejprve optimalizovat dávku a frekvenci podání monoterapie a dokumentovat před nasazením dalšího léku*)

sův seznam. Podrobně je tvorba celého nástroje popsána jinde [39]. Expertní panel posuzoval celkem 68 potenciálně nevhodných léčebných postupů doplněných literárními odkazy. Následně bylo zahrnuto 65 z nich do STOPP kri-

térií. STOPP kritéria zahrnují běžně se vyskytující situace nesprávné preskripce včetně lékových interakcí a interakcí lék-nemoc, dále léčiva/lékové skupiny zvyšující u seniorů riziko pádu a duplicitní preskripce. STOPP kritéria

jsou uspořádána podle jednotlivých fyziologických systémů, která usnadňují orientaci při jejich použití. Každá položka je doplněna vysvětlením, proč je preskripce v dané konkrétní klinické situaci potenciálně riziková. Tab. 1 uvádí

STOPP kritéria v českém jazyce. Český překlad byl proveden ve třech kolech. První překlad byl rozeslán panelu odborníků v oblasti geriatry, vnitřního lékařství a farmacie k připomínkám. Ve druhém kole byly jednotlivé připomínky diskutovány a byla připravena druhá verze překladu STOPP kritérií. Tato verze kritérií byla pilotována na modelových kazuistikách a byla hodnocena shoda mezi jednotlivými posuzovateli (interrater reliability) pomocí κ koeficientu – $\kappa = 0,686$ (CI 0,562–0,81) až 0,756 (CI 0,647–0,865). Hodnoty κ mezi 0,61 a 0,80 jsou posuzovány ze statistického hlediska jako podstatná (substantial) shoda [40]. Naše výsledky velmi dobře korespondují s hodnotou κ 0,75 v originální verzi STOPP kritérií irských autorů [39]. Po následné diskuzi a konečné úpravě českého textu dosáhla hodnota κ koeficientu 0,88 (CI 0,806–0,954) až 0,95 (CI 0,900–0,999) [41]. Tato finální česká verze je obsahem tab. 1.

První výsledky s novými kritérii byly publikovány v letošním roce Gallagherem a O'Mahonym. Autoři sledovali prevalenci nevhodné preskripce u 715 starších pacientů průměrného věku 77 let akutně přijímaných do univerzitní nemocnice v Korku. Pomocí STOPP kritérií identifikovali potenciálně nevhodnou preskripci, která se týkala 35% akutně hospitalizovaných seniorů. U 1/3 z uživatelů potenciálně nevhodných léčiv (11,5% ze všech hospitalizovaných) byly nežádoucí polékové reakce hlavním nebo významným důvodem hospitalizace [42]. Beersova kritéria byla ve srovnání se STOPP kritérii méně citlivá, neboť identifikovala pouze 25% pacientů jako uživatelů potenciálně nevhodné preskripce a jen polovinu (6%) hospitalizací v příčinné souvislosti s užíváním Beersových nevhodných léčiv. Výsledky z jiných zemí dosud nejsou známy, v současnosti probíhá mezinárodní srovnávací studie, které se účastní Itálie, Španělsko, Irsko, Švýcarsko a Česká republika reprezentovaná naším pracovištěm.

V Irsku byla mezi nevhodnými léčivy identifikována nejčastěji [42]:

- a) psychofarmaka, především benzodiazepiny s dlouhým poločasem, méně často i tricyklická antidepresiva v případech jednoznačné kontraindikace (u pacientů s demencí, převodními poruchami, se zácpou a u nemocných s benigní hyperplazií prostaty) a antihistaminika první generace
- b) druhou nejčastější skupinou byla léčiva nevhodná u nemocných s pády v anamnéze, neboť zvyšují riziko opakování pádu; v této skupině opět dominovaly benzodiazepiny následované antipsychotiky a vazodilatancii
- c) na třetí místo žebříčku nevhodně užívaných léčiv se zařadila nesteroidní antirevmatika (NSA) – především jejich podávání u nemocných se středně těžkou až těžkou nekorigovanou hypertenzí, současné podávání NSA s warfarinem, u pacientů se srdečním selháním a jejich dlouhodobé podávání v monoterapii jako jediného analgetika u nekomplikované bolesti u osteoartrózy

Z dalších preskripčních chyb se vyskytly častěji lékové duplicity, tedy neindikované předepisování 2 léků z téže lékové skupiny, např. dvou ACE inhibitorů, dvou SSRI antidepresiv a dále neindikované dlouhodobé podávání (více než 8 týdnů) inhibitorů protonové pumpy v léčbě nebo prevenci vředové choroby gastroduodenální.

START kritéria pro screening preskripčních chyb – nezhájení potenciálně přínosné medikace (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)

Dalším screeningovým nástrojem vyvinutým a ověřovaným samostatně, ale určeným pro současné použití s kritérii STOPP jsou kritéria START [43]. Jde opět o akronym (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment), který signalizuje vhodnost zahájit potenciálně prospěšnou léčbu. Na tento typ preskripčních chyb se myslí v praxi

mnohem méně, nejčastějším důvodem je neznalost či ignorování vědeckých důkazů, ale i finanční limity pro ambulantní sféru či omezování léčby z obavy před narůstáním polyfarmakoterapie či pouze z důvodů „stáří“ (ageismus). Přitom nezhájení přínosné léčby např. antikoagulace u nemocných s chronickou fibrilací síní bez kontraindikací k antikoagulační léčbě ohrožuje pacienta zvýšeným výskytem iktu v následujících letech. Validizace START kritérií proběhla podobným způsobem, jak bylo popsáno výše pro kritéria STOPP, stejně jako tvorba definitivní verze českého překladu [39,41]. START kritéria obsahují celkem 22 klinických situací, která jsou uspořádána podle jednotlivých fyziologických systémů. Také pro START kritéria byla prokázána dobrá hladina shody při hodnocení modelových kazuistik dvěma posuzovateli lékaři, kdy κ koeficient dosáhl hodnoty $\kappa = 0,826$ (CI 0,690–0,963). Při hodnocení shody lékař – klinický farmaceut dosáhla hodnota κ pouze 0,462 (CI 0,277–0,467), tedy shoda pouze střední (moderate) [40]. Po následné diskuzi a finální úpravě českého textu dosáhla hodnota κ koeficientu 0,725 (CI 0,577–0,873) až 0,798 (CI 0,669–0,926) [41]. Konečná verze START kritérií je uvedena v tab. 2.

Barry et al prezentovali výsledky prospektivní studie sledující prevalenci START kritérií v souboru 600 akutně hospitalizovaných seniorů [43]. U 57,9% pacientů identifikovala metoda START jeden či více léků, které by pro daného pacienta byly potenciálně prospěšné, ale nebyly předepsány. Téměř v polovině případů (u 26% nemocných) bylo indikováno podání statinů u pacientů s dokumentovaným postižením koronárních, mozkových nebo periferních tepen a u 7,3% z nich nebyla nasazena antiagregační léčba. U 9,5% nemocných s chronickou fibrilací síní nebyl podán warfarin (nebyly kontraindikace k jeho podání), u 8% nemocných bylo přítomno srdeční selhání, avšak nebyly nasazeny ACE inhibitory. 6% nemocných se symptomatickou os-

Tab. 2. START kritéria: screening pro zahájení vhodné a indikované léčby.

Terapie těmito léky by měla být zvážena u nemocných starších 65 let v následujících klinických situacích, nejsou-li kontraindikovány.

A. Kardiovaskulární systém

1. warfarin u nemocných s chronickou fibrilací síní
2. ASA u nemocných s chronickou fibrilací síní, je-li kontraindikován warfarin a není-li kontraindikována ASA
3. ASA či clopidogrel u nemocných s anamnesticky prokázaným onemocněním koronárních, mozkových či periferních tepen majících sinusový rytmus
4. antihypertenziva při systolickém krevním tlaku vyšším než 160 mm Hg
5. terapie statiny u nemocných s onemocněním koronárních, mozkových či periferních cév v anamnéze, kteří jsou nezávislí v aktivitách běžného denního života a jejichž odhadovaná doba přežití je delší než 5 let
6. ACE inhibitory u chronického srdečního selhávání
7. ACE inhibitory po proběhlém akutním infarktu myokardu
8. beta-blokátory u chronické stabilní anginy pectoris

B. Dýchací systém

1. pravidelná inhalace β_2 -agonistů či anticholinergik při mírném a středně těžkém astmatu a CHOPN
2. pravidelná inhalace kortikosteroidů při středně těžkém až těžkém astmatu či CHOPN, s prokázanou reverzibilitou obstrukce, je-li FEV_1 menší než 50%
3. kontinuální oxygenoterapie při chronickém respiračním selhání 1. typu (pO_2 nižší než 8,0 kPa, pCO_2 nižší než 6,5 kPa) či u 2. typu (pO_2 nižší než 8,0 kPa, pCO_2 vyšší než 6,5 kPa)

C. CNS

1. L-DOPA u idiopatické Parkinsonovy nemoci s vyjádřeným funkčním omezením a disabilitou
2. antidepresiva u nemocných se středně těžkou až těžkou depresí trvající déle než 3 měsíce

D. Gastrointestinální systém

1. inhibitory protonové pumpy u těžkého gastroezofageálního refluxu či peptické striktury jícnu vyžadující dilataci
2. potravní doplňky obsahující vlákninu u chronické symptomatické divertikulární choroby se zácpou

E. Muskuloskeletální systém

1. chorobu modifikující léky u aktivní středně těžké až těžké revmatoidní artritidy trvající déle než 12 týdnů
2. bisfosfonáty u nemocných užívajících udržovací kortikosteroidy
3. kalcium a vitamin D u nemocných s diagnostikovanou osteoporózou

F. Endokrinní systém

1. metformin u DM 2. typu s/ bez metabolickým syndromem (při zachovaných renálních funkcích – sérový kreatinin < 150 μ mol/l, GF > 50 ml/min)
2. ACE inhibitory či blokátory receptorů pro angiotenzin u diabetiků s nefropatií – proteinurií či mikroalbuminurií (> 30 mg/24 hod) \pm biochemickými známkami renálního selhávání
3. antiagregační terapie u diabetiků s přítomností jednoho a více kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, nikotinismus)
4. terapie statiny u diabetiků s přítomností jednoho a více kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolemie, nikotinismus)

teoporózou nemělo zahájení léčbu kalciumem a vitamínem D. Z uvedených výsledků vyplývá, že problém nepodání prospěšného léčiva je ještě více rozšířen než předepisování potenciálně rizikových léčiv. Důsledky mohou být méně zjevné, ale neméně závažné v podobě většího počtu cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních příhod, osteoporotických fraktur a diabetických komplikací.

Diskuze

V prezentované práci předkládáme poprvé české odborné lékařské obci nová

kritéria STOPP a START určená pro komplexní posouzení preskripce u pacientů nad 65 let. Současné použití obou kritérií umožní screening preskripce léčiv s ohledem na předepisování nevhodných, neindikovaných a potenciálně rizikových léčiv, nepodpořených vědeckými důkazy či nerespektujícími absolutní či relativní kontraindikace. Tyto nevhodné léky zvyšují komplikovanost lékového režimu, přispívají k obávané polypragmazii, ohrožují pacienta rozvojem polékových reakcí a zbytečně dále zvyšují náklady

na léčbu. S pomocí STOPP kritérií jsou uvedené situace identifikovány a nevhodné léky mohou být buď zcela vyloučeny, nebo nahrazeny bezpečnější alternativou. Současné užití kritérií START umožní lékařům zvážit přínos nasazení léčby ve vybraných častých klinických situacích, z nichž mohou starší nemocní profitovat. Oba screeningové nástroje představují novou dimenzi s potenciálem větší bezpečnosti a efektivity preskripce v geriatrici. Oproti běžně užívaným Beersovým kritériím obsahují STOPP kritéria dalších

33 situací potenciálně nevhodné preskripce, které nejsou obsaženy v Beersově seznamu. STOPP kritéria umožňují individualizované posouzení rizika: např. tricyklická antidepresiva nejsou paušálně řazena mezi nevhodná léčiva, jako je tomu v Beersově seznamu, ale jsou relativně kontraindikována pro svůj anticholinergní a arytmogenní účinek u nemocných s demencí, močovou retencí, zácpou, glaukomem a u srdečních arytmí. Jejich podávání je tedy možné u nemocných bez výše uvedených chorob. Ještě více volnosti pro individuální klinické posouzení přínosu potenciálně prospěšných léčiv umožňují START kritéria. Vyžadují však klinickou zkušenost a schopnost posoudit očekávanou délku přežití, závažnost komorbidit a celkovou kvalitu života seniora před návrhem zahájit léčbu považovanou obecně za potenciálně přínosnou/prospěšnou i u konkrétního pacienta-seniora.

Závěr

Posoudit kvalitu preskripce a bezpečnost komplexního lékového režimu u seniora není jednoduché. Atestovaný geriatr nebo zkušený klinický farmaceut může erudovaně posoudit vhodnost preskripce a navrhnout změnu v lékovém režimu [18,44]. Tito specialisté však nejsou dostupní pro posuzování léčby všech starších pacientů. Kritéria STOPP/START byla navržena nejen pro geriatry, ale především pro lékaře dalších odborností.

Kvalifikované použití STOPP/START kritérií vyžaduje od lékaře dobrou znalost pacienta. To se týká nejen aktuální klinické situace, anamnézy, chronických diagnóz, výsledků vyšetření (minimálně EKG, krevního tlaku vsedě a po postavení, základních biochemických parametrů včetně hodnoty GF/eGF), ale i dalších symptomů a stavů (spánek, kontinence, zácpa, pády, stav výživy). Problémem u starších pacientů někdy může být získání informace o všech užívaných lécích (název, indikace, forma, délka podávání) a vyžaduje doplnění informace z dalších zdrojů. Jen s kom-

plexní informací o nemocném je možné individuálně posoudit preskripci. Nová kritéria jsme pilotovali na našem pracovišti a osvědčila se jako klinicky relevantní nástroj pro ambulantní i lůžkovou praxi, jsou vhodná i pro edukační účely. Dosud však chybějí klinické studie z jiných zemí k vyhodnocení preskripčních chyb. Do budoucna bude třeba randomizovaných kontrolovaných studií, které by přinesly odpověď na otázku, zda užití STOPP/START kritérií může omezit nevhodnou preskripci a snížit léky indukovanou nemocnost a úmrtnost.

Poděkování

Autorský tým děkuje dalším pracovníkům Geriatrické kliniky 1. LF UK a VFN prim. MUDr. Dagmar Pelíškové, doc. MUDr. Jiřímu Neuwirthovi, CSc., MUDr. Ivaně Doleželové, MUDr. Lence Frousové a MUDr. Pavlíně Malochové za připomínky a pilotování a dále pracovníkům Kliniky interní, geriatric a praktického lékařství LF MU v Brně prof. MUDr. Haně Kubešové, CSc., a doc. MUDr. Pavlu Weberovi, CSc., za připomínky k české verzi kritérií STOPP/START.

Literatura

- Juurlink DN, Mamdami M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalised for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-1658.
- Goldberg RM, Mabee J, Chan L et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447-450.
- Křiška M, Wawruch M. Dilema farmakoterapie v geriatric. *Problém polypragmatie a interakcí. Geriatria* 2002; 8: 132-137.
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 6-14.
- Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* 2002; 12: 434-440.
- Tinetti M. Preventing falls in elderly persons. *New Engl J Med* 2003; 348: 42-49.
- Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 684-692.

8. Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT et al. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 224-230.

9. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.

10. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications. Systematic review of epidemiological studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563-571.

11. Sommer B, Fenn H, Pompei P et al. Safety of antidepressants in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 367-383.

12. Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962-1968.

13. Topinková E, Fialová D. Geriatrická farmakoterapie - léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgrad Med* 2006; 8 (mimořádná příloha): 28-35.

14. Topinková E. Máme dostatek vědeckých důkazů pro farmakoterapii seniorů. *Ageismus v klinických studiích. Postgrad Med* 2008; 10: 571-585.

15. Spinewine A, Schmader KE, Barber N et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet* 2007; 370: 173-184.

16. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 338-346.

17. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22: 69-82.

18. Spinewine A, Swine C, Dhillon S et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 658-665.

19. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.

20. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.

21. Fick DM, Cooper JW, Wade W et al. 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: 2716–2724.
22. Naugler CT, Brymer C, Stolee P et al. Development and Validation of an Improved Prescribing for the Elderly Tool. Can J Clin Pharmacol 2000; 7: 103–107.
23. Hanlon JT, Schmader KE, Sansa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992; 45: 1045–1051.
24. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedia 2005; 15: 410–417.
25. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. Ann Pharmacother 2000; 34: 338–346.
26. Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005; 293: 1348–1358.
27. 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.
28. van der Hoof CS, Jong GW, Dieleman JP et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria – a population based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2005; 60: 2137–2144.
29. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 725–731.
30. Vinšová J, Fialová D, Topinková E et al. Prevalence a vývojové trendy v preskripci léčiv potenciálně nevhodných ve stáří v České republice. Prakt Lék 2006; 86: 722–728.
31. Wawruch M, Fialová S, Žikavská M et al. Používání potencialne nevhodných liečiv pre starších pacientov v regióne bývalého Česko-Slovenska. Klin Farmakol Farm 2008; 22: 108–112.
32. Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. JAMA 1999; 282: 113–115.
33. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. Age Ageing 2008; 37: 138–141.
34. Kunin CM. Inappropriate medication use in older adults: does nitrofurantoin belong on the list for the reasons stated? Arch Intern Med 2004; 164: 1701.
35. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. Age Ageing 2008; 37: 96–101.
36. Osborne CA, Hooper R, Swift GG et al. Explicit, evidence-based criteria to assess the quality of prescribing to elderly nursing home residents. Age Ageing 2003; 32: 102–108.
37. Batty GM, Grant RL, Aggarwal R et al. Using prescribing indicators to measure the quality of prescribing to elderly medical in-patients. Age Ageing 2003; 32: 292–298.
38. Shekelle PG, Maclean CH, Morton SC. ACOVE quality indicators. Ann Intern Med 2001; 135: 653–667.
39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus Validation. Int J Clin Pharm Ther: 2008; 46: 72–83.
40. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159–174.
41. Topinková E et al. Nепublikované výsledky, 2008.
42. Gallagher P, O'Mahony D STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing, in press.
43. Barry P, Gallagher P, Ryan C et al. START Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment. An evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age Ageing 2007; 36: 628–631.
44. Krska J, Cromarty JA, Arris F et al. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomised, controlled trial in primary care. Age Ageing 2001; 30: 205–211.

prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
www.vfn.cz
e-mail: Topinkova.eva@vfn.cz

Doručeno do redakce: 10. 9. 2008
Přijato po recenzi: 1. 10. 2008

www.csnn.eu