

XÂY DỰNG CÔNG CỤ SÀNG LỌC CÁC THUỐC CÓ KHẢ NĂNG KHÔNG PHÙ HỢP TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM TIỀN GIANG

Nguyễn Dương Thảo Ngân*, Nguyễn Ngọc Khôi*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng danh mục (DM) các thuốc có khả năng không phù hợp (Potentially Inappropriate Medication - PIM) cần chú ý trên bệnh nhân (BN) cao tuổi bằng phương pháp Delphi và xác định độ tin cậy giữa các đánh giá viên (Inter-rater reliability - IRR). **Phương pháp:** DM các PIM được xây dựng dựa vào tiêu chuẩn Beers, STOPP, DM thuốc bệnh viện, tổng quan y văn và quy trình Delphi. Quy trình đánh giá IRR gồm 01 dược sĩ (xây dựng DM) và 01 bác sĩ (quy trình Delphi) đạt sự thống nhất trong xác định PIM của 20 ca lâm sàng (đánh giá viên số 1 (ĐGV1)) sau đó 02 dược sĩ và 02 bác sĩ (ĐGV 2-5) áp dụng độc lập DM. IRR được xác định bằng thống kê kappa. **Kết quả:** Sau 02 vòng, 85 tiêu chí (TC) được chấp nhận và 4 TC bị loại. Trung vị (TV) (khoảng tứ phân vị - Interquartile range (IQR)) hệ số Cohen kappa của 4 cặp ĐGV là 0,86 (0,85-0,87). Hệ số Fleiss kappa giữa 5 ĐGV là 0,835 (95% CI: 0,835 - 0,836). **Kết luận:** DM các PIM cần chú ý tại bệnh viện bao gồm 85 TC với hoạt chất cụ thể, lý luận nguy cơ và hướng lựa chọn thay thế/đề xuất. IRR của DM là tốt dù không có kinh nghiệm trước đó về DM.

Từ khóa: thuốc có khả năng không phù hợp, bệnh nhân cao tuổi, Delphi

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A SCREENING TOOL FOR POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS IN ELDERLY PATIENTS AT TIEN GIANG CENTRAL GENERAL HOSPITAL

Objective: This study aimed to establish a list of potentially inappropriate medications (PIMs) that need attention on elderly patients by Delphi method and determine the inter-rater reliability (IRR). **Method:** The list of PIMs developed based on Beers criteria, STOPP criteria, drug list, literature search and Delphi process. The process of evaluating IRR includes 1 pharmacist (PIM list originator) and 1 physician (Delphi process) reached complete agreement in determining PIM of 20 clinical cases (rater 1); 2 pharmacists and 2 physicians (rater2-5) independently applied the list. IRR was determined using kappa statistic. **Results:** After two rounds, 85 criteria were accepted and 4 criteria were rejected. The median (Interquartile range - IQR) Cohen kappa coefficient between raters was 0,86 (0,85-0,87). The Fleiss kappa

coefficient was 0,835 (95% CI: 0,835 - 0,836). **Conclusion:** The list of PIMs that need attention at the hospital has been developed, including 85 criteria with a specific active ingredient, risk theory and alternatives/suggestions. IRR of PIMs list is good, despite no prior knowledge of the list.

Keywords: potentially inappropriate medication, elderly patients, Delphi

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kê đơn có khả năng không phù hợp (Potentially Inappropriate Prescribing - PIP) được biết đến là các yếu tố nguy cơ xảy ra phản ứng có hại của thuốc, có thể dẫn đến hậu quả lâm sàng bất lợi cho bệnh nhân (BN) cao tuổi. PIP bao gồm các PIM và các bỏ sót kê đơn tiềm ẩn. PIM liên quan đến việc kê đơn các thuốc mà nguy cơ vượt quá lợi ích lâm sàng mong muốn, đặc biệt khi có sẵn các thuốc thay thế được chứng minh có hiệu quả ngang bằng hoặc hơn và độ an toàn cao hơn [1]. Người cao tuổi (NCT) thường có nguy cơ cao gặp PIP, theo kết quả của một phân tích tổng hợp PIP có liên quan đến gia tăng về tỷ lệ nhập viện liên quan đến biến cố bất lợi của thuốc, suy giảm chức năng và phản ứng bất lợi của thuốc lần lượt là 91%, 60% và 26% [2]. Hiện nay trên thế giới có nhiều tiêu chuẩn được phát triển để đánh giá các PIM ở NCT. Trong đó, Beers và STOPP là hai tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu cũng như thực hành lâm sàng nhưng nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về khả năng phát hiện PIM giữa các tiêu chuẩn [3]. Tại Việt Nam nói chung cũng như bệnh viện nói riêng, hiện chưa có tiêu chuẩn hay hướng dẫn nào để đánh giá PIM ở NCT. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu xây dựng DM các PIM cần chú ý trên BN cao tuổi tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang bằng phương pháp Delphi và xác định IRR của DM đã xây dựng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tiêu chuẩn STOPP số 2 và Beers 2019, DM thuốc bệnh viện. Tiêu chuẩn lựa chọn: TC thuộc tiêu chuẩn STOPP, Beers có hoạt chất, nhóm hoạt chất trong DM thuốc bệnh viện. Tiêu chuẩn loại trừ: TC phần A chỉ định thuốc của tiêu chuẩn STOPP, TC trùng lặp giữa STOPP với Beers, TC không có đủ tài

*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
 Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khôi
 Email: nnkhoi@ump.edu.vn
 Ngày nhận bài: 3.01.2022
 Ngày phản biện khoa học: 24.2.2022
 Ngày duyệt bài: 3.3.2022

liệu chứng minh.

Thiết kế nghiên cứu:

Bước 1: Lập DM các PIM sơ bộ

Tổng quan y văn trong cơ sở dữ liệu PubMed, các phác đồ hoặc hướng dẫn điều trị (HDĐT) của Bộ Y tế và thể giới cập nhật đến 31/12/2020 để chứng minh, điều chỉnh, loại bỏ, bổ sung các TC đã chọn. Từ khóa gồm từng loại thuốc, nhóm thuốc, bệnh lý phối hợp với các cụm từ như “adverse drug events”, “adverse drug reactions”. Lựa chọn bài tổng quan hệ thống (TQHT), phân tích tổng hợp (PTTH), thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (TNLSCĐC), tổng quan (TQ), HDĐT, phân tích dữ liệu cấp 2 (PTDLC2), nghiên cứu quan sát (NCQS) trên người, ≥ 65 tuổi, viết bằng tiếng Anh. DM các PIM sơ bộ gồm 4 phần: I. PIM trên NCT/ NCT với tình trạng bệnh; II. Sử dụng thận trọng trên NCT; III. PIM trên chức năng thận ở NCT; IV. Tương tác thuốc trên NCT.

Bước 2: Hoàn thiện DM các PIM cần chú ý bằng phương pháp Delphi

Tổ chuyên gia gồm 11 bác sĩ thuộc các khoa liên quan kê đơn thuốc trên NCT và 02 dược sĩ dược lâm sàng có trình độ sau đại học đồng ý tham gia 2 vòng Delphi. Tại vòng 1 gửi DM các PIM sơ bộ và bản dịch tóm tắt tài liệu đến các thành viên và tài liệu gốc qua thư điện tử. Các chuyên gia đánh giá từng TC có khả năng không phù hợp trên thang Likert 5 điểm: 1=hoàn toàn đồng ý; 2=đồng ý; 3=trung lập; 4=không đồng ý; 5=hoàn toàn không đồng ý trong 3 tuần. Nếu không đồng ý các chuyên gia phải đưa ra lý do ngoài ra có thể đề xuất ý kiến sửa đổi và bổ sung các TC cần thiết khác, sau đó gửi kết quả đánh giá về cho nhóm nghiên cứu. Sau vòng 1, TV, tứ phân vị (TPV) thứ 3 và IQR được tính cho mỗi TC. TC có TV là 1 hoặc 2 và TPV thứ 3 ≤ 2, IQR ≤ 1 đưa vào DM các PIM cần chú ý; các TC có TV > 2 bị loại; các TC có TV là 1 hoặc 2 nhưng TPV thứ 3 > 2 và các TC có ý kiến bổ sung, sửa đổi sau khi xem xét sẽ được giữ lại đánh giá ở vòng 2 [4]. Tại vòng 2, gửi bản dự thảo các TC mới và bảng tóm tắt kết quả vòng 1 để các thành viên cho điểm lại trong 1 tuần. TC được đưa vào DM các PIM cần chú ý tương tự như vòng 1; các TC không đáp ứng bị loại trừ.

Đánh giá độ tin cậy của công cụ giữa các ĐGV trên 20 ca lâm sàng (CLS). 01 dược sĩ xây dựng DM và 1 bác sĩ tham gia 2 vòng Delphi cùng thảo luận, đánh giá 20 CLS và thống nhất trong việc xác định PIM theo DM PIM cần chú ý coi là tiêu chuẩn của ĐGV1 để so sánh với 4 ĐGV khác. Sau đó, 2 dược sĩ và 2 bác sĩ có thâm niên

ít nhất 2 năm, không có kinh nghiệm sử dụng DM (ĐGV 2, 3, 4, 5) được tập huấn, độc lập xác định PIM trên 20 CLS tương tự ĐGV1.

Phân tích thống kê. Dữ liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 26.0 và Excel 2016. Thống kê mô tả các biến liên tục được biểu diễn bằng TV và IQR; các biến định danh được mô tả theo tần số, tỷ lệ phần trăm. Phân tích IRR bằng thống kê kappa.

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu này tuân thủ các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh theo quyết định số 874/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 12/11/2020. Việc thu thập số liệu từ bệnh viện không làm ảnh hưởng đến sức khỏe, lợi ích của đối tượng nghiên cứu. Các thông tin về đối tượng nghiên cứu đều được bảo mật và mã hóa để phân tích.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Lập DM các PIM sơ bộ. Từ 170 TC STOPP và Beers dựa vào DM thuốc bệnh viện loại 52 TC. Qua tổng quan y văn loại 5 TC; điều chỉnh 4 TC được trình bày tại bảng 1 và 2; gom, tách 27 TC STOPP và 25 TC Beers thành 28 TC. Danh mục PIM sơ bộ có 89 TC với 304 tài liệu (25 TQHT, 28 PTTH, 35 RCT, 2 TNLSCĐC, 79 TQ, 29 HDĐT, 101 NCQS, 4 PTDLC2 và 1 sách) làm nguồn căn cứ.

Bảng 1. DM các TC loại bỏ

STT	TC
1	Chống co thắt atropin ở NCT
2	Kháng vitamin K, ức chế trực tiếp thrombin/ức chế yếu tố Xa ở BN huyết khối tĩnh mạch sâu lần đầu mà không có duy trì các yếu tố nguy cơ khởi phát > 6 tháng
3	Kháng vitamin K, ức chế trực tiếp thrombin/ức chế yếu tố Xa ở BN thuyên tắc phổi lần đầu mà không có duy trì các yếu tố nguy cơ khởi phát > 12 tháng
4	Opioid thường xuyên nhưng không phối hợp thuốc nhuận tràng
5	Opioid tác dụng kéo dài không kết hợp với opioid tác dụng ngắn để điều trị đau đột xuất

Bảng 2. DM các TC sau điều chỉnh

STT	TC
1	Aspirin + kháng vitamin K/ ức chế thrombin trực tiếp/ ức chế yếu tố Xa ở BN rung nhĩ mạn tính mà không có chỉ định khác của aspirin
2	Dẫn phế quản kháng muscarinic (ipratropium, tiotropium) ở BN có tiền sử tắc nghẽn dòng chảy bàng quang
3	Benzodiazepin ở BN suy hô hấp cấp tính và COPD có triệu chứng

4	Chẹn beta, lợi tiểu, nitrat tác dụng kéo dài ở BN hạ HA thể đứng (giảm HA tâm thu >20mmHg/HA tâm trương >10mmHg) trừ khi không kiểm soát được THA nặng khi nằm ngửa bằng các thuốc hạ HA khác
---	---

Xây dựng DM các PIM cần chú ý bằng đồng thuận Delphi. Sau khi gửi lời mời, có 13 bác sĩ, dược sĩ có trình độ sau đại học với các chuyên ngành lão khoa, nội khoa, thần kinh, nội tiết và dược lý - dược lâm sàng đồng ý tham gia. Kết quả của vòng 1 được tóm tắt tại bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đánh giá tại vòng 1

Kết quả	Số TC
Đưa vào DM (TV = 1 hoặc 2; TPV thứ 3 ≤ 2; IQR ≤ 1)	79
Loại khỏi DM (TV = 3)	2
Có ý kiến bổ sung (TV = 1 hoặc 2; TPV thứ 3 ≤ 2; IQR ≤ 1)	3
Còn nghi vấn (TV = 2; TPV thứ 3 > 2)	5

Sau vòng 1, có 3 TC có ý kiến bổ sung và 5 TC còn nghi vấn được xem xét, điều chỉnh để tiếp tục gửi đến các chuyên gia đánh giá tại vòng 2. Kết quả của vòng 2 được tóm tắt tại bảng 4.

Bảng 4. Kết quả đánh giá tại vòng 2

Kết quả	Số TC
Đưa vào DM (TV = 1 hoặc 2; TPV thứ 3 ≤ 2; IQR ≤ 1)	6
Loại khỏi DM (TV = 2; TPV thứ 3 > 2)	2

Sau vòng 2, tại phần I có 3 TC đã bổ sung ý kiến và 03 TC được điều chỉnh chuyển từ phần I sang phần II đều được chấp nhận đưa vào DM các PIM cần chú ý cuối cùng; 02 TC bị loại. Cụ thể các TC có bổ sung sửa đổi và bị loại được trình bày tại bảng 5.

Bảng 5. DM các TC bổ sung, sửa đổi và bị loại sau 2 vòng

Stt	TC
Bổ sung, sửa đổi	
1	Chẹn beta ở BN đái tháo đường (ĐTĐ) thường xuyên bị hạ đường huyết trừ BN suy tim, rung nhĩ phải dùng sử dụng chẹn beta
2	Amiodaron chống loạn nhịp đầu tay ở nhịp nhanh trên thất trừ nhịp nhanh trên thất kịch phát
3	Lợi tiểu quai điều trị đầu tay tăng huyết áp (THA) trừ THA dọa phù phổi cấp
Loại khỏi DM	
4	Giãn cơ xương ở NCT
5	Kháng H2 ở người có nguy cơ cao/đang mê sảng
6	Corticosteroid (uống, tiêm) ở người có nguy cơ cao/đang mê sảng
7	Chống trầm cảm amitriptylin ở NCT

Sau 2 vòng, DM các PIM cần chú ý gồm: 51 TC PIM trên NCT/ NCT với tình trạng bệnh; 7 TC sử dụng thận trọng trên NCT; 13 TC PIM trên chức năng thận ở NCT; 14 TC về tương tác thuốc trên NCT.

IRR trên 20 CLS. Tổng số thuốc là 104, theo ĐGV1, số PIM được xác định là 25. Kết quả tóm tắt IRR được trình bày tại bảng 6.

Bảng 6. IRR trên 20 CLS

Cặp ĐGV	Kappa (95% CI)
1 & 2	0,87 (0,77-0,97)
1 & 3	0,85 (0,75-0,95)
1 & 4	0,88 (0,79-0,98)
1 & 5	0,84 (0,73-0,95)

IRR của DM là tốt với TV (IQR) hệ số Cohen kappa của 4 cặp ĐGV là 0,86 (0,85-0,87) và hệ số Fleiss kappa giữa 5 ĐGV là 0,835 (95% CI: 0,835-0,836).

IV. BÀN LUẬN

Xây dựng DM các PIM cần chú ý. Sau quá trình tổng hợp tài liệu, chúng tôi quyết định loại 05 TC gồm: 02 TC về chỉ định opioid giống TC kê đơn dưới mức tương đồng với nghiên cứu của Samaranayake [5]; 02 TC về chỉ định đối kháng vitamin K/ ức chế trực tiếp thrombin/ ức chế yếu tố Xa do mốc điều trị và điều kiện áp dụng không rõ ràng so với HDĐT [6] trong khi nghiên cứu của Samaranayake sửa mốc thời gian > 3 tháng và TC chỉ định thuốc chống co thắt atropin ở NCT vì tại bệnh viện atropin thường sử dụng trong phẫu thuật, cấp cứu, xử trí ngộ độc. Nghiên cứu đã điều chỉnh 4 TC gồm: kê đơn aspirin + kháng vitamin K/ ức chế thrombin trực tiếp/ ức chế yếu tố Xa ở BN rung nhĩ mạn tính vì một số trường hợp vẫn cần chỉ định aspirin như hội chứng mạch vành cấp tính hoặc can thiệp mạch vành trong 12 tháng qua, can thiệp bệnh động mạch ngoại biên đặt stent trong 1 tháng gần đây [7]; dẫn phế quản kháng muscarinic (ipratropium, tiotropium) ở BN có tiền sử glaucom góc hẹp do phụ thuộc vào cách sử dụng; benzodiazepin ở BN suy hô hấp cấp tính hoặc mạn tính với pO₂ < 8,0 kPa ± pCO₂ > 6,5 kPa vì các thông số không được đo phổ biến; thuốc giãn mạch (chẹn α-1, CCB, nitrat tác dụng kéo dài, ACEI, ARB) ở BN hạ HA thể đứng do theo các nghiên cứu mới đây ACEI, ARB và CCB ít có khả năng liên quan với hạ HA thể đứng hơn so với chẹn beta và lợi tiểu thiazid [8]. So với nghiên cứu của Samaranayake các TC này không có sự sửa đổi.

Sau vòng 1 có 2 TC bị loại bỏ: giãn cơ xương ở NCT, kháng H2 ở người có nguy cơ cao/đang

mê sảng so với tiêu chuẩn Beers 2 TC này có mức độ khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng lần lượt là trung bình và thấp. Có thể các chuyên gia cho rằng methocarbamol có tác dụng phụ kháng cholinergic nhẹ so với các thuốc khác như cyclobenzaprin, orphenadrin và không có thuốc tốt hơn để thay thế, các nghiên cứu về kháng H2 ở người có nguy cơ cao/ đang mê sảng cho kết quả không rõ ràng. Có 3 TC tuy được đồng ý nhưng có ý kiến bổ sung: nhịp nhanh kịch phát trên thất thì amiodaron (tiêm) là thuốc đầu tay vì bệnh viện không có thuốc thay thế, ở BN ĐTD thường xuyên bị hạ đường huyết đồng thời bị suy tim, rung nhĩ vẫn có thể sử dụng chẹn beta chọn lọc, furosemid là thuốc đầu tay cho THA dọa phù phổi cấp. Tại vòng 2, có 6 TC được chấp nhận và 2 TC bị loại: các nghiên cứu về thuốc corticosteroid ở người có nguy cơ cao hoặc đang mê sảng cho kết quả không rõ ràng so với tiêu chuẩn Beers TC này có mức độ khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng trung bình; TC chỉ định chống trầm cảm amitriptylin ở NCT không nhận được sự đồng ý do tùy từng BN và điều kiện bệnh viện. Kết quả loại TC này tương đồng với nghiên cứu của Samaranayake vì thuốc tốt hơn không có sẵn tại Sri Lanka [5], nhưng TC này có ở cả tiêu chuẩn STOPP và Beers với mức độ khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng cao.

Đánh giá IRR trên CLS. IRR của DM là tốt với TV (IQR) hệ số Cohen kappa: 0,86 (0,85-0,87) thấp hơn nghiên cứu của Gallagher về IRR của STOPP/ START 0,93 (0,90-0,96) [9], nguyên nhân có thể do là những bác sĩ lão khoa nên có kinh nghiệm trong đánh giá sử dụng thuốc ở NCT hơn các ĐGV của nghiên cứu là 2 dược sĩ và 2 bác sĩ thâm niên từ 3-4 năm. Nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Lavan về IRR của STOPPFrail với trung bình (\pm độ lệch chuẩn) hệ số Cohen kappa là 0,758 (\pm 0,059)[10]. Hệ số Fleiss kappa giữa 5 ĐGV 1, 2, 3, 4, 5 là 0,835 (95% CI: 0,835 - 0,836) cũng cao hơn nghiên cứu của Lavan giữa 13 ĐGV là 0,760 (\pm 0,059). Điều này có thể do Lavan đánh giá trên hồ sơ bệnh án của BN già yếu phức tạp hơn và số lượng ĐGV nhiều hơn so với nghiên cứu của chúng tôi sử dụng CLS khá đơn giản, số lượng ĐGV chỉ có 5.

V. KẾT LUẬN

Đã xây dựng DM các PIM cần chú ý tại bệnh viện gồm 4 phần: PIM trên NCT/ trên NCT với tình trạng bệnh; sử dụng thận trọng trên NCT; PIM trên chức năng thận NCT và tương tác thuốc trên NCT, với hoạt chất cụ thể, lý luận nguy cơ và hướng lựa chọn thay thế/ đề xuất bằng

phương pháp Delphi. IRR của DM đã xây dựng trên 20 CLS là tốt với Fleiss kappa = 0,836 (95% CI: 0,835-0,836) và TV (IQR) hệ số Cohen kappa = 0,86 (0,85-0,87) dù không có kinh nghiệm trước đó về sử dụng DM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- O'Connor M. N., Gallagher P., O'Mahony D. (2012).** Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*, 29 (6): 437-52.
- Mekonnen A. B., Redley B., de Courten B., Manias E. (2021).** Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 87 (11): 4150-72.
- Phạm Thị Thúy Vân (2017).** Áp dụng bộ tiêu chuẩn Beers và STOPP trong sàng lọc các thuốc có khả năng không phù hợp trên đơn thuốc xuất viện của bệnh nhân cao tuổi tại một bệnh viện tuyến Trung ương. *Tạp chí Dược học*, (497): 2-4.
- Bahat G., Ilhan B., Erdogan T., et al. (2021).** International Validation of the Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly (TIME) Criteria Set: A Delphi Panel Study. *Drugs Aging*, 38 (6): 513-21.
- Samaranayake N. R., Balasuriya A., Fernando G. H., et al. (2019).** 'Modified STOPP-START criteria for Sri Lanka'; translating to a resource limited healthcare setting by Delphi consensus. *BMC Geriatr*, 19 (1): 282.
- Ortel T. L., Neumann I., Ageno W., et al. (2020).** American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood advances*, 4 (19): 4693-738.
- Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. E. L., et al. (2018).** 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*, 39 (9): 763-816.
- Brignole M., Moya A., de Lange F. J., et al. (2018).** 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European heart journal*, 39 (21): 1883-948.
- Gallagher Paul, Baeyens Jean-Pierre, Topinkova Eva, et al. (2009).** Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age and Ageing*, 38 (5): 603-6.
- Lavan A. H., Gallagher P., O'Mahony D. (2018).** Inter-rater reliability of STOPPFrail [Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy] criteria amongst 12 physicians. *Eur J Clin Pharmacol*, 74 (3): 331-8.