

„Agyfényesítés” vagy evidenciák nélküli gyógyszerabúzus? A piracetám alkalmazása Magyarországon

Érszegi András^{1, 2}, Vámos Máté³, Viola Réka^{1, 2},
Csupor Dezső^{1, 4*}, Vágvölgyi Anna^{5*}



Szerzői videó-összefoglaló

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Központi Gyógyszertár, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Centrum, Szeged

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

⁵Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere és Endokrinológiai Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Csupor Dezső, e-mail: csupor.dezso@szte.hu

Piracetámtartalmú gyógyszerek 1971 óta vannak forgalomban, ezek elsődleges indikációja az időskori memóriazavar. Jelen összefoglaló célja, hogy bemutassa a piracetám alkalmazásával kapcsolatos ellentmondásokat.

A hatóanyag idegrendszeri és vaszkuláris hatásait az öregedéssel együtt jelentkező membránfluiditás-csökkenés befolyásával magyarázzák. A piracetám tudományos irodalma jelentős, ugyanakkor szisztematikus Cochrane-összefoglalók és -metaanalízisek is megkérdőjelezték hatásosságát demencia, kognitív zavar, akut stroke utáni afázia kezelése és vazookkluzív krízis profilaxisa esetében is. Ezzel szemben akut vertigo és kortikális mioklonus kezelésében a hatásossága megfelelően alátámasztottnak tűnik.

A hazánkban elérhető piracetámtartalmú gyógyszerek indikációi nem identikusak, továbbá az alkalmazási előiratban szereplő memóriazavar nem egyezik a betegájékoztatóban leírt, az agy egyes funkcióinak javítására (pl. tanulás) vonatkozó indikációval. Felhasználása Magyarországon a fenti ellentmondások ellenére is jelentős, 2022-ben megközelítőleg 10 000 lakos alkalmazott piracetámtartalmú gyógyszert napi szinten, a napi terápiás adagnak megfelelő, 2400 mg-os dózisban. Az európai gyógyszeradatbázisok alapján megállapítható, hogy az elérhetőség, az indikációs kör és a kognitív zavarban javasolt napi dózis is különbözik országonként. Az Egyesült Államokban piracetámtartalmú gyógyszert nem engedélyeztek, illetve étrend-kiegészítőként való alkalmazását sem támogatja az FDA. Időskorban a demencia, a kognitív zavar előfordulása gyakoribb, azonban a piracetám alkalmazását ilyen indikációban a nemzetközi és hazai irányelvek, illetve a megfelelő gyógyszerelést elősegítő eszközök (ún. PIM-listák) egyöntetűen nem javasolják. Összességében elmondható, hogy a hazánkban demencia és kognitív diszfunkció kapcsán igen széles körben alkalmazott piracetám hatásosságára vonatkozóan tényleges tudományos evidenciákkal nem rendelkezünk, ezekben az indikációkban alkalmazása megalapozatlan.

Kulcsszavak: piracetám, nootropikum, memóriazavar, demencia, kognitív zavar

*megosztott utolsó szerzők

A kézirat 2024. 02. 06-án érkezett a szerkesztőségbe, 2024. 04. 12-én került elfogadásra.

„Cognitive Enhancement” or non-evidence-based nootropic abuse? – Use of Piracetam in Hungary

Piracetam has been available on the market since 1971. Its primary indication is the age-related memory decline. The objective of this review is to highlight the controversies surrounding in the use of piracetam.

Piracetam modulates membrane fluidity, which is decreased in the elderly, and this explains its effects on the vascular and nervous system. The scientific literature on piracetam is extensive; nevertheless, Cochrane systematic reviews raised serious concerns about the efficacy of this pharmacoin the treatment of dementia, cognitive decline, aphasia in post-stroke, and the prophylaxis of vasoocclusive sickle cell disease crises. However, in the treatment of acute vertigo and cortical myoclonus, its efficacy appears to be supported by several studies.

The indications for drugs containing piracetam in Hungary are diverse. Furthermore, in the SPC, memory deterioration is mentioned as an indicator; nevertheless, the package leaflet emphasizes the improvement of brain functions (e.g. learning). Despite these facts, the use of piracetam in Hungary is still significant, approximately 10,000 inhabitants used this active substance every day in 2022, in the defined daily dose (DDD – 2400 mg). Based on European medicine databases, the availability, indications and daily dose of piracetam in cognitive decline vary by country to country in Europe. In the United States, no piracetam-containing drugs have been approved, and the FDA did not support the use of piracetam in food supplements. Dementia and cognitive decline are more prevalent in elderly; nonetheless, international and Hungarian guidelines do not support the use of piracetam in dementia or cognitive decline indications, nor do lists and screening tools (PIM lists).

In Hungary, piracetam is commonly used to treat dementia and cognitive decline; however, its efficacy is questioned due to a lack of data. As a result, the use of this pharmacoin this indication lacks evidence-based support.

Keywords: piracetam, nootropic, memory decline, cognitive dysfunction, dementia

Bevezetés

A piracetám Magyarországon széles körben használt gyógyszer. A hatóanyagot már több mint 50 éve alkalmazták, 1971-ben hozta forgalomba az UCB Phar-

ma gyógyszergyártó, ma már számos generikum is elérhető világszerte. Per os tablettaként 800 és 1200 mg-os hatáserősségben vényköteles, vény nélküli formában pedig 600 mg-os hatáserősségben érhető el hazánkban. Alkalmazható továbbá per os granulátum



GRAFIKAI ABSZTRAKT – GRAPHICAL ABSTRACT

1. TÁBLÁZAT. A Cochrane-metaanalízisben szereplő 24 vizsgálat (21)

Sorszám	Szerző/évszám	1. csoport	2. csoport	3. csoport	Időtartam
1	Chouinard, 1983	Piracetám 2,4 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	12 hét
2	Croisile, 1993	Piracetám 8,0 g/nap	Placebo		1 év
3	Davidson, 1987	Piracetám 8,0 g/nap + lecitin	Piracetám 8,0 g/nap + placebo	Double placebo	1 hét
4	Diesfeldt, 1978	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		15 hét
5	Fioravanti, 1991	Piracetám 6,0 g/nap	Piracetám 3,0 g/nap	Placebo	8 hét
6	Fleischhacker, 1986	Piracetám 24 g/nap	Piracetám 6,0 g/nap	Placebo	42 nap
7	Gainotti, 1989	Piracetám 2,4 g/nap	Oxiracetam 2,4 g/nap	Placebo	90 nap
8	Growdon, 1985	Piracetám 6,6 g/nap			3 hét
9	Gustafson, 1978	Piracetám 4,8 g/nap	Piracetám 8,4 g/nap	Placebo	4 hét
10	Hermann, 1987	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		12 hét
11	Israel, 1994	Piracetám 6,6 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	3 hónap
12	Kretschmar, 1976	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		6 hét
13	Lloyd-Evans, 1979	Piracetám 2,4 g/nap	Placebo		12 hét
14	Macchione, 1976	Piracetám 2,6 g/nap	Placebo		8 hét
15	Mindus, 1976	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		4 hét
16	Parnetti, 1985	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		12 hét
17	Pierlovisi, 1991	Piracetám 9,0 g/nap	Placebo		
18	Pomara, 1984	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		2 hét
19	Reisberg, 1982	Piracetám 7,2 g/nap	Placebo		4 hét
20	Sano, 1990	Piracetám 3,2 g/nap	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo	12 hét
21	Schmidt, 1991	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		42 nap
22	Trabant, 1977	Piracetám 4,8 g/nap	Placebo		6 hét
23	UCB Pharma, 2007	Piracetám 4,8 g/nap	Piracetám 9,6 g/nap	Placebo	52 hét
24	Vencovsky, 1980	Piracetám 2,4 g/nap	Placebo		6 hét

*A sötét szürkével jelölt vizsgálatokban írtak le globális pozitív benyomást

és parenterális oldatos injekció formában is. Orális alkalmazása nagyon elterjedt, különösen az időskorúak körében. Leggyakrabban memóriazavarok enyhítésének céljából (ahogy a betegek egy része mondja: „agyfényesítőként”) alkalmazzák. Jelen összefoglaló célja, hogy bemutassa a készítmény alkalmazásával kapcsolatos ellentmondásokat a piracetámmal végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek, valamint a hazai és európai forgalomban lévő készítmények alkalmazási előírásainak, illetve betegájékoztatóinak tükrében.

A piracetám farmakológiai tulajdonságai

Farmakodinámiás tulajdonságok

In vitro szövetvizsgálatok és *in vivo* állatkísérletek

A piracetám hatásmechanizmusát a membránfluiditás befolyásolásával magyarázzák. Emberi agyszöveten *in vitro* körülmények között, és patkányban *in vivo* kimutatták, hogy a sejtek membránjával, ott a foszfolipidfejjel lép interakcióba, valószínűsíthetően ezáltal befolyásolja a membránfluiditást. Károsodott sejteknél, jellemzően időskorban csökkent a membránfluiditás (1). *In vivo* patkány és egérkísérleteknél kimutatták azt is, hogy a piracetám

hatással van a szerotonerg (2), noradrenerg (3), kolinerg (4, 5) és glutamáterg (6) rendszerre egyaránt. A receptorokra ugyan nincs direkt hatással ($K_i > 10 \mu\text{M}$) (7), csupán a poszt-szinaptikus receptorok számát és a receptorok stabilitását befolyásolja (1, 2, 5–9). Kognitív zavarban a kolinerg és glutamáterg rendszerek károsodtak; mivel a piracetám ezeket a rendszereket elméletben javítja, feltételezték hatásosságát ebben az indikációban (8, 9). Patkánykísérletben *in vivo* a kortikális területen előidézett léziók általi iszkémiás károsodás a piracetám alkalmazása mellett szignifikánsan kisebb volt a placebo-csoport-hoz képest a 3 hetes vizsgálati periódusban. Ez alapján feltételezték pozitív hatását post-stroke állapotban is (10). A vaszkuláris hatások közé tartozik a vörösvérsejtek csökkent kitépődése az érfalhoz, amelyet *in vitro* patkányérszöveti vizsgálat során figyeltek meg. Ez a hatás sarlósejtes anémiában előnyösnek tűnt (11). A hatóanyag szignifikánsan növelte a vese vérkeringését olyan patkányoknál, amelyek veséje iszkémiásan károsodott (12).

In vivo humán vizsgálatok

A piracetám egy humán vizsgálat során dóziszfüggően (per os 4,8 g és 9,6 g) csökkentette a szérumban ke-

ringó fibrinogén és Von Willebrand-faktor mennyiségét (13) és egy másik, szintén humán vizsgálatban intravénásan adva (6,0–10,0 g) fokozta az agyi iszkémiás betegek cerebrális keringését (14).

Farmakokinetikai tulajdonságok

Per os bevétel esetében is a piracetám biohasznosulása közel 100%, a plazma-csúcskoncentráció éhgyomorra való alkalmazáskor 30 perc elteltével várható. Bár az egyidejűleg fogyasztott étel nem befolyásolja a felszívódását, a plazma-csúcskoncentrációt csökkenti (15). Nem metabolizálódik a szervezetben, változatlanul ürül a vizelettel, emiatt csökkent vesefunkció esetén a dózis módosítása szükséges. Átlépi a vér–agy gátat, és bejut a placentába is, szinte minden szövetbe eljut, kivéve a zsírszövetekbe (16). Tolerálhatósága igen jó, irreverzibilis toxicitást állatkísérletekben sem írtak le preklinikai vizsgálatokban (17).

A piracetám klinikai alkalmazására vonatkozó tudományos evidenciák

A piracetám tudományos irodalma jelentős. Általános kereséssel a PubMed orvostudományi adatbázisban „piracetam” kulcsszóval 3872, a Cochrane Library esetében 805, a Web of Science tudományos adatbázisban pedig 1714 találat adódik; a Cochrane Library 805 találatából 13 összefoglaló közlemény (2024. 01. 16-áig keresve). Az egyik legnagyobb, 2004-ben publikált Cochrane-metaanalízis és szisztematikus összefoglaló (18) a piracetám hatékonyságát vizsgálta különböző etiológiájú demencia és kognitív zavar kezelésében (úgy mint Alzheimer-kór, vaszkuláris demencia, kevert típusú demencia, nem kategorizált demencia vagy kognitív zavar, amely nem meríti ki a demencia kritériumait). A 33 éves vizsgálati periódusban 80 tanulmány készült a piracetámról ilyen indikációban, ebből 24 volt megfelelő minőségű, kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat (1. táblázat). A 24 vizsgálatból azonban csupán 4 tanulmányban kapták a betegek a piracetámot megfelelő napi terápia (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose, ATC/DDD) dózisban, továbbá csak 4 vizsgálat utánkövetési ideje volt hosszabb 4 hónapnál, illetve összességében csupán 8 vizsgálat bizonyult alkalmasnak a metaanalízisbe való bevonásra. E metaanalízis eredménye alapján nem volt szignifikáns különbség a placebo- és a vizsgálati csoportok között a vizsgált végpontokban a vizuospaceális (ismerős arc, hely vagy tárgy felismerése) és memóriakészségek Mini-Mental állapotteszttel végzett felmérése során. Egyedül a betegek által megadott klinikai benyomás pozitív javulását (Clinical Global Impression of Change, CGIC) lehetett megfigyelni, azaz kizárólag szubjektív paraméterek alapján volt a piracetámot kapó betegek esetében előny kimutatható.

További Cochrane-összefoglalók születtek a piracetám sarlósejtes vazookklúzív krízisben (19) és akut stroke utáni tüneti kezelésben (20) mutatott hatékonyságával kapcsolatban. Stroke utáni afázia kezelésében javulásról számoltak be néhány vizsgálatnál, ahol a piracetámot intravénásan, 12 000 mg-os dózisban, 5-10 napig alkalmazták, megjegyzendő azonban, hogy a korai halálozás magasabb arányban fordult elő a kezelt személyeknél (21). Mindkét metaanalízis esetében hangsúlyozni kell azonban, hogy a bevont vizsgálatok alacsony száma miatt nem lehetett egyértelmű következtetéseket levonni, ehhez több evidenciára lenne szükség. Több vizsgálat leírta, hogy a piracetámnak önmagában nincs antiepileptikus tulajdonsága, azonban adjuvánsként más antiepileptikum mellett fokozta azok hatását (pl. karbamazepin) (22–24). Corticalis myoclonus indikációban több, kisebb létszámú vizsgálat is egyértelműen támogatja a piracetám hatékonyságát (25–28). Akut vertigo kezelésében az intravénásan alkalmazott piracetám hasonló hatékonyságot mutatott, mint az intravénásan alkalmazott dimenhidrinát, viszont akik piracetámot kaptak, azoknál kevesebb mellékhatás jelentkezett (29, 30).

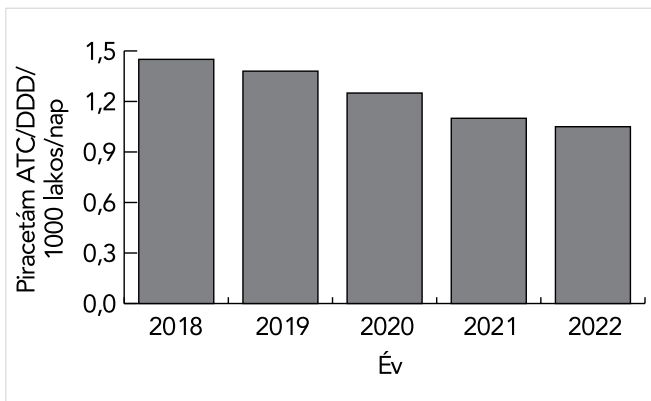
Megjegyzendő továbbá, hogy egy metaanalízist (31) és egy összefoglalót (17), amelyek a piracetám hatékonyságát igazolják kognitív zavar indikációban, az originális készítményt forgalmazó gyógyszercég támogatta. A metaanalízis 19 kettős vak, randomizált placebokontrollált vizsgálatot tartalmazott, amelyekben idős demens, kognitív zavarban szenvedő betegeket vizsgáltak. A tanulmány azonban csupán olyan kutatásokat vett alapul, amelyekben a globális benyomás hatását vizsgálták, és a különböző kognitív tesztek nem vették figyelembe (pl. Mini-Mental teszt). Továbbá több olyan vizsgálatot is bevontak, amelyeket az azonos indikációban készített, említett Cochrane-összefoglaló (21) kizárt (pl. randomizálás nincs említve a vizsgálatban), illetve olyan vizsgálatokat is bevontak, amelyek nem lettek hivatalosan publikálva (belső riportok). Később az originális készítményt forgalmazó gyógyszercég közreműködésével egy újabb klinikai vizsgálat is megjelent, amelyben enyhe kognitív zavarban a piracetám 4800 mg/nap és 9600 mg/nap dózisban sem idézett elő javulást a placebocsoporthoz képest (32).

A piracetám adagolása, indikációi és nemkívánatos hatásai az alkalmazási előírások és betegtájékoztatók alapján

A piracetám napi terápiás dózisa a WHO által inicializált, nemzetközi szabványosított osztályozási rendszer, az ATC/DDD alapján 2400 mg per os, és 6000 mg parenterálisan alkalmazva. Magyarországon a különböző piracetámtartalmú gyógyszerek egységes napi javasolt dózisa 2400–4800 mg kognitív zavar indikációban, aminek alsó határa a per os adagolásnak megfelel. To-

2. TÁBLÁZAT. Piracetámtartalmú gyógyszerek Magyarországon

Gyógyszer neve, hatáserősége	Gyógyszerforma	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kiadhatóság	A leiratban szereplő indikáció
Cognit 1200 mg	Filmtabletta	Goodwill Pharma Nyrt.	Vényre	Felnőttek <ul style="list-style-type: none"> Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése, a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). Gyermekek <ul style="list-style-type: none"> Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia).
Conwill 1200 mg	Filmtabletta	Goodwill Pharma Nyrt.	Vényre	Felnőttek <ul style="list-style-type: none"> Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése, a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisában és remisszióban való alkalmazás. Gyermekek <ul style="list-style-type: none"> Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia). Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisában és remisszióban való alkalmazása.
Lucetam 200 mg/ml	Oldatos injekció	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	<ul style="list-style-type: none"> Pszichoorganikus szindróma tüneti (memóriazavar, motivációhiány, figyelemzavar) kezelése. Corticalis myoclonus kezelése monoterápiában vagy kombinációban. Vertigo és az ehhez kapcsolódó egyensúlyzavar kezelése (vazomotoros és pszichés bizonytalanságérzés kivételével). Diszlexiás gyermekek kezelése egyéb módszerekkel (pl. logopédiával) kombinálva.
Lucetam 400 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Lucetam 800 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Lucetam 1200 mg	Filmtabletta	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „LUCETAM 200 mg/ml”-nél.
Memoril 800 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Felnőttek <ul style="list-style-type: none"> Pszichoorganikus szindróma tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. Cerebrovaszkuláris történések maradványtüneteinek kezelése, különös tekintettel az afáziára. Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint a pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével).
Memoril 1200 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Ua. mint a „MEMORIL 800 mg”-nál.
Memoril 2400 mg	Por belsőleges oldathoz	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Memoril Mite 600 mg	Filmtabletta	Meditop Gyógyszeripari Kft.	Vény nélkül	Felnőttek pszichoorganikus szindrómájának tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány.
Nootropil 800 mg	Filmtabletta	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Nootropil 1200 mg	Filmtabletta	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Nootropil 200 mg/ml	Oldatos injekció	UCB Magyarország Kft.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Pirabene 800 mg	Filmtabletta	Teva Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Pirabene 1200 mg	Filmtabletta	Teva Gyógyszergyár Zrt.	Vényre	Ua. mint a „CONWILL 1200 mg”-nál.
Piracetam AL 1200 mg	Filmtabletta	Stada Arzneimittel AG	Vényre	Felnőttek <ul style="list-style-type: none"> Organikus eredetű kognitív zavarok tüneti kezelése; a kezelés hatására javuló tünetek: memóriazavar, figyelemzavar, motivációhiány. Corticalis myoclonus kezelése – önmagában vagy kombinációban. Vertigo és az ehhez társuló egyensúlyzavar kezelése (a vazomotoros, valamint pszichés eredetű bizonytalanságérzés kivételével). Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa. Gyermekek <ul style="list-style-type: none"> Diszlexia kezelése – megfelelő egyéb módszerekkel kombinálva (pl. beszédterápia). Sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa.
Piracetam Sopharma 200 mg/ml	Oldatos injekció	Sopharma PLC	Vényre	Ua. mint a „COGNIT 1200 mg”-nál.



1. ÁBRA. Piracetámtartalmú per os vényköteles gyógyszerek felhasználása Magyarországon (2018–2022)

vább az alkalmazási előírásban javallt parenterális dózis megegyezik a per os alkalmazott dózissal (farmakokinetika miatt) (33). Ezekkel szemben a napi gyakorlat azonban azt mutatja, hogy inkább az 1200–2400 mg-os dózis szedése jellemző.

A piracetám hazai alkalmazási indikációinak összegyűjtéséhez a Magyarországon jelenleg forgalomban levő 17, piracetámtartalmú gyógyszer alkalmazási előírását és betegtájékoztatóját tekintettük át (2. táblázat). Ezek alapján piracetám az alábbi indikációkban adható: felnőtteknél vertigo, cerebrovaszkuláris események utáni afázia, organikus eredetű kognitív zavarok (memória-zavar, figyelemzavar, motivációhiány) tüneti kezelése, corticalis myoclonus, sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa; gyerekeknél diszlexia és sarlósejtes vazookklúzív krízis profilaxisa (34–44). A hazai alkalmazási előírásokban szereplő indikációkat áttekintve megállapítható volt, hogy a különböző, piracetámt tartalmazó gyógyszereknél az indikációs körök nem fedik egymást. Ilyen eltérés például, hogy az egyik készítménynél (MEMORIL 800; 1200 mg filmtabletta) a cerebrovaszkuláris események utáni afázia indikációként szerepel, viszont a corticalis myoclonus nem. Egy másik gyógyszer esetében (NOOTROPIL 800; 1200 mg filmtabletta) pedig a corticalis myoclonus indikáció, azonban a cerebrovaszkuláris esemény utáni afázia nincs említve az indikációk közt. Továbbá Magyarországon az összes piracetámtartalmú gyógyszernél megfigyelhető az az ellentmondás, hogy míg a betegtájékoztatóban indikációként az agy egyes funkcióinak (pl. tanulás) javítását adják meg, addig az alkalmazási előírásban kognitív zavar tüneti kezelését (pl. memória-zavar) jelölik.

Gyakori (>1/100 – ≤1/10) mellékhatásai közé tartozik a hyperkinesis, az idegesség és a testsúlynövekedés, nem gyakori (>1/1000 – ≤ 1/100) mellékhatásai pedig az aszténia (gyengeség), az aluszékonyság és a depresszió lehetnek. Intravénás gyógyszerforma esetén ritka (≥1/10 000 – ≤1000) mellékhatások közé tartozik a fájdalom az injekció helyén, a láz, a hipotenzió, a trombophlebitis (40, 42). Találhatunk olyan gyógyszer-

gyártót, ahol két piracetámtartalmú gyógyszer alkalmazási előírásában (34) nem szerepel a mellékhatások gyakorisága, azonban a másik kettőben igen (41, 43).

Magyarországon, az európai országokban és az Amerikai Egyesült Államokban való alkalmazás

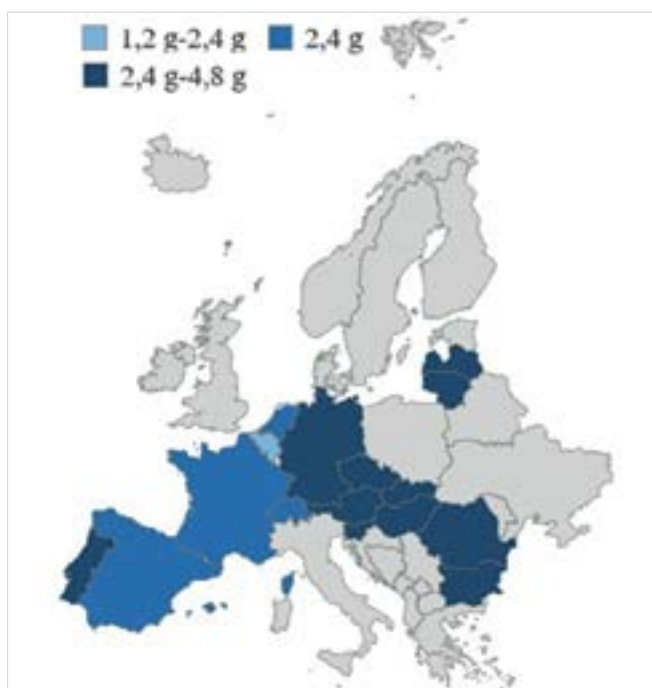
A piracetám igen népszerű készítmény hazánkban. 2022-ben a NEAK adatai (45) alapján a piracetám felhasználása 1,0 ATC/DDD/1000 lakos/nap volt (ATC/DDD; piracetámnál 2400 mg). Ez azt jelenti, hogy az év minden egyes napján 1000 lakosonként 1 DDD-t használnak. Ez értelmezhető úgy is, hogy 1000 lakos közül 1 lakos szedi a gyógyszert minden egyes nap, tehát a lakosság 0,1%-a (közel 10 000 lakos) alkalmaz piracetámt (1. ábra). Az elmúlt években a hatóanyag forgalma folyamatosan csökken.

A legtöbb európai ország gyógyszerhatósága rendelkezik online gyógyszeradatbázissal, így egyes gyógyszerek alkalmazási előírásai elérhetőek (kivételek: Fehéroroszország, Ukrajna, Moldova, Albánia, Bosznia, Montenegró – nincs online gyógyszeradatbázis, vagy nem elérhető angol nyelven). Ezeket áttekintve azt lehetett megállapítani, hogy piracetámtartalmú gyógyszer az Egyesült Királyságban, Írországban, Izlandon, Dániában, Szerbiában és Horvátországban nincs forgalomban. Szlovákiában és Csehországban a per os gyógyszerformák hatáserősségtől függetlenül vény nélkül elérhetőek. Hazánkban és Romániában hatáserősségtől függően vény nélküli vagy vényköteles a piracetám hozzáférhetősége, míg a fennmaradó európai országokban e gyógyszerek vénykötelesek (2. A ábra). Svédországban, Finnországban, Észtországban és Lengyelországban, Norvégiában ugyan elérhető piracetámtartalmú gyógyszer, azonban csupán corticalis myoclonus indikációban (2. B ábra). A piracetám alkalmazása kognitív zavar indikációban Belgiumban 1200–2400 mg-os; Spanyolországban, Franciaországban, Svájcban, Hollandiában 2400 mg-os, a többi európai országban pedig 2400–4800 mg-os dózisban javasolt (2. C ábra).

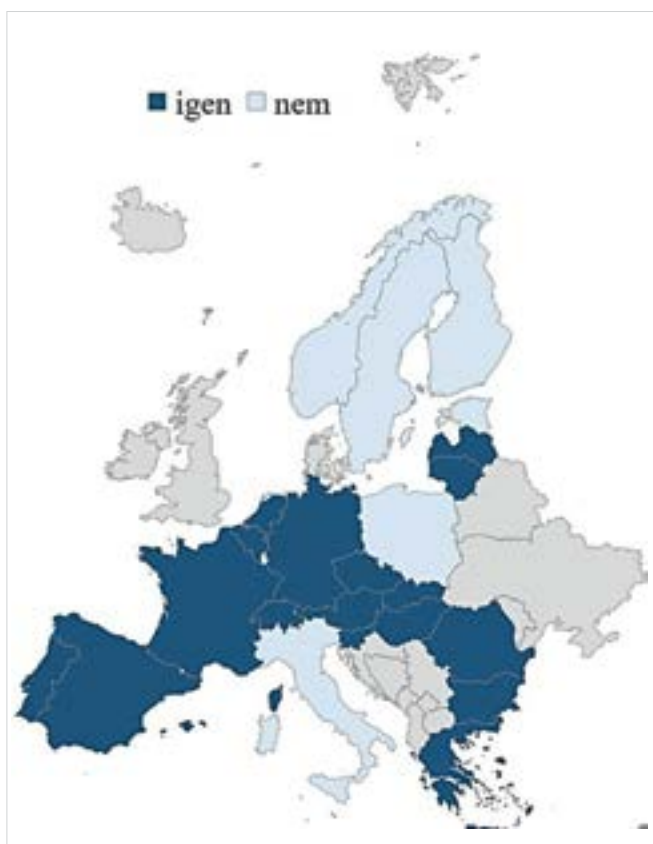
Az Amerikai Egyesült Államokban nincs forgalomban piracetámtartalmú gyógyszer, mind ez ideig illet az Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) nem is engedélyezett. 2019-ben az USA-ban is megjelentek ugyanakkor olyan étrend-kiegészítő készítmények, amelyek piracetámt tartalmaznak (46). Olyan, kognitív funkciót javítóként forgalmazott étrend-kiegészítő készítmény is hozzáférhető az Egyesült Államokban, amelynek javasolt napi dózisa 11 283 mg (47). A piracetám hazánkban nem érhető el étrend-kiegészítőként, és ez az Európai Unió többi tagálmában sem jellemző.



2. A ÁBRA. A piracetámtartalmú per os készítmények hozzáférhetősége Európában (nemzeti gyógyszerregiszterek és alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)



2. C. ÁBRA. A piracetámtartalmú per os készítmények napi ajánlott dózisa az európai országokban (alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)



2. B ÁBRA. Európai országok, ahol piracetámtartalmú per os készítmény rendelhető kognitív zavar indikációjában (alkalmazási előírások alapján, 2023. novemberi adat)

A piracetám alkalmazásának kockázatai időskorban

65 év felett az enyhe kognitív zavar és demencia kockázata általánosan emelkedett (48). Ezen állapotok, bár korlátozottan, de kezelhetők, rendelkezésre állnak igazoltan hatékony módszerek és gyógyszerek. A demencia kezelésére szolgáló magyar irányelv nem javasolja a piracetám és vinpocetin ilyen indikációban történő alkalmazását az evidenciák hiányossága miatt, viszont mint nootropikum a Ginkgo biloba standardizált kivonata (EGb761) és a nicergolin hatásossága megfelelően bizonyított az említett indikációban (49).

A klinikai vizsgálatokban alapvetően hatásos és biztonságos szerek egy részének alkalmazását az idős populáció esetében célszerű felülvizsgálni, mivel hatásosságuk ebben a korcsoportban gyakran nem kellően alátámasztott, vagy az életkorral összefüggő specifikus kockázataik vannak. Az időskorúak racionális farmakoterápiáját több eszköz is segíti. Ezek olyan protokollok, hatóanyaglisták, amelyek segítségével kiszűrhetőek a potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek (potentially inappropriate medications, PIM). Ilyen gyógyszerelést segítő eszköz többek között a Beers Criteria (50), az EU (7) PIM-lista (51), a PRISCUS-lista (52), a STOPP/START kritérium (53) vagy a FORTA-lista (54). Az EU (7) PIM-lista indoklása szerint a piracetám hatásossága nem bizonyított, a PRISCUS-lista pedig a mellékhatásai mellett a piracetám bizonytalan hatásosságát emeli ki, továbbá a FORTA- (Fit FOR The Aged) lista

„D” (abszolút ellenjavallt) kategóriába sorolta demencia indikációban.

A hyperkinesis és az idegesség a piracetám olyan gyakori mellékhatásai, amelyek akár növelhetik az elesési rizikót is. Az elesés jelentős pszichoszociális és szomatikus morbiditási, továbbá mortalitási következményei jól ismertek az idős korosztályban (55–63). Az időskori elesések nemcsak a betegre, hanem az egészségügyi rendszerre is óriási terhet rónak, mivel az ehhez köthető szövődmények (pl. csípőtáji törés) ellátása nagy finansiális többletterhelést jelent (64). Az esési kockázatot több faktor befolyásolja (csontdenzitás, időskor, neurodegeneratív betegségek, látás- és halláscsökkenés) (65), és a kockázati tényezők között szerepelnek az esési kockázatot befolyásoló hatóanyagok (falling risk increasing drugs, FRIDs) is (66–68).

Konklúzió

Bár a piracetám alkalmazása hazánkban igen elterjedt, és a betegektől származó szubjektív benyomások globálisan pozitívak lehetnek, tényleges, evidenciákkal alátámasztott javulásra vonatkozóan nem rendelkezünk egyértelmű tudományos bizonyítékokkal. Különösen az egyébként Magyarországon legnépszerűbb, kognitív diszfunkcióra vonatkozó indikáció kérdőjelezhető meg. Az indikáció és az érdemi hatékonyság bizonytalanságát a nemzetközi gyakorlatban megfigyelhető különbségek is jól tükrözik: egyes országokban egyáltalán nem, vagy csak nagyon szűk indikációban érhető el ez a gyógyszer. A megfelelően alátámasztott hatásosság nélküli, széles körben felírt (és vény nélkül vásárolt) készítmény az időskori polypragmasia, a potenciális mellékhatások és a gyógyszerterápiák keretében észszerűtlen felhasználásának problémáin túl az enyhe kognitív zavar gyorsabb progressziójának rizikóját is magában hordozza, a betegség megfelelő, evidenciákkal igazolt kezelésének elmaradása vagy megkésése miatt. A hatóanyag folyamatosan csökkenő forgalmából bár következtethetünk arra, hogy a hatóanyag indokolatlan használata tendenciózusan szorul vissza, azonban nincsenek olyan kutatási eredmények, amelyek ezt a feltételezést igazolnák.

Nyilatkozat

A TKP2021-E Alapból GA-32 számú projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

A publikáció, illetve az annak keretében ismertetett tudományos eredmény a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott Richter Gedeon Talentum Alapítvány (székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.) támogatásával, „Richter Gedeon Kiválósági PhD Ösztöndíj” keretében készült

Irodalom

- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 135–40. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(96\)00463-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(96)00463-7)
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 150–6. <https://doi.org/10.1159/000468431>
- Olpe HR, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam, and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol* 1981; 33: 249–51. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(81\)91716-7](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(81)91716-7)
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology* 1988; 94: 74–8. <https://doi.org/10.1007/BF00735884>
- Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 39–44. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90006-j](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90006-j)
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology* 1993; 47: 217–22. <https://doi.org/10.1159/000139100>
- Gualtieri F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 125–38. <https://doi.org/10.2174/1381612023396582>
- Segovia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: A critical perspective. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 1–29. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00225-6](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00225-6)
- Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 821–7. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>
- Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience* 2003; 118: 161–77. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00911-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00911-9)
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek L, Diglio CA. Diminished adherence of sickle erythrocytes to rat and human vascular endothelium by Piracetam (abstract). *Blood* 1981; 58: 63A. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830150206>
- Gianello P, Janssen T, Chatzopoulos C, et al. Beneficial effect of piracetam on renal blood flow in ischemically injured kidneys in the rat. *Transplant Proc* 1988; 20: 914–6.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 110–8.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin* 1978; 73: 195–202.
- Hitzenberger G, Rameis H, Manigley C. Pharmacological properties of piracetam. *Mol Diag Ther* 1998; 9(Suppl 1): 19–27. <https://doi.org/10.2165/00023210-199809001-00003>
- Gobert JG. Genèse d'un médicament: le piracetam. *Métabolisation et recherche biochimique. J Pharm Belg* 1972; 27: 281–304.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005; 11(2): 169–82. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x>
- Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD001011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001011>
- Al Hajeri A, Fedorowicz Z. Piracetam for reducing the incidence of painful sickle cell disease crises. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD006111. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006111.pub3>
- Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD000419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000419.pub3>
- Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000424. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000424>
- Chaudhry HR, Najam N, De Mahieu C, Raza A, Ahmad N. Clinical use of piracetam in epileptic patients. *Epilepsia* 1992; 52(3): 360. [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(05\)80407-2](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(05)80407-2)
- Hawkins CA, Mellanby JH. Piracetam potentiates the antiepileptic

- tic action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1986; 109: 117–121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1986.tb04871.x>
24. Mondadori C, Schmutz M, Baltzer V. Potentiation of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by “nootropics”; a potential new therapeutic approach. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984; 99: 131–132. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb05679.x>
25. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Sallama M, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993; 8(1): 63–68. <https://doi.org/10.1002/mds.870080112>
26. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry* 1999 Mar; 32 Suppl 1: 49–53. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979237>
27. Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, Mizuno Y, Kimura J. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. *Mov Disord* 1996 Nov; 11(6): 691–700. <https://doi.org/10.1002/mds.870110615>
28. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Mar; 64(3): 344–348. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.344>
29. Ozdemir H, Akinci E, Coskun F. Comparison of the effectiveness of intravenous piracetam and intravenous dimenhydrinate in the treatment of acute peripheral vertigo in the emergency department. *Singapore Med J* 2013 Nov; 54(11): 649–652. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013225>
30. Doğan NÖ, Avcu N, Yaka E, Yılmaz S, Pekdemir M. Comparison of the therapeutic efficacy of intravenous dimenhydrinate and intravenous piracetam in patients with vertigo: a randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2015 Jul; 32(7): 520–4. PMID: 25052217. <https://doi.org/10.1136/emermed-2014-204006> Epub 2014 Jul 22.
31. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13(4): 217–24. <https://doi.org/10.1159/000057700> PMID: 12006732.
32. Rossor MN. A multicentre randomised double-blind placebo controlled parallel group study of the efficacy and safety of 9600 and 4800 mg/day piracetam (oral 800 mg tablets, bid) taken for 12 months by subjects suffering with mild cognitive impairment (MCI). National Research Register 2000. UCB Pharma. UCB reference No.: RXCE06E1660. Approved by UCB 07-Sep-2007 (Study NCT00567060). Available from: 07 Sep 2007.
33. World Health Organization. ATC/DDD Index 2023. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BX03
34. Alkalmazási előírás, Memoril 1200 mg filmtabletta; Memoril 800 mg filmtabletta.
35. Alkalmazási előírás, Lucetam 1200 mg filmtabletta; Lucetam 800 mg filmtabletta; Lucetam 400 mg filmtabletta.
36. Alkalmazási előírás, Cognit 1200 mg filmtabletta.
37. Alkalmazási előírás, Pirabene 1200 mg filmtabletta; Pirabene 800 mg filmtabletta.
38. Alkalmazási előírás, Piracetam AL 1200 mg filmtabletta.
39. Alkalmazási előírás, Conwill 1200 mg filmtabletta.
40. Alkalmazási előírás, Lucetam 200 mg/ml oldatos injekció.
41. Alkalmazási előírás, Memoril Mite 600 mg filmtabletta.
42. Alkalmazási előírás, Piracetam Sopharma 200 mg/ml oldatos injekció.
43. Alkalmazási előírás, Memoril 2400 mg por belsőleg oldathoz.
44. Alkalmazási előírás, Nootropil 1200 mg filmtabletta; Nootropil 200 mg/ml oldatos injekció; Nootropil 800 mg filmtabletta.
45. https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok
46. Cohen PA, Zakharevich I, Gerona R. Presence of Piracetam in Cognitive Enhancement Dietary Supplements. *JAMA Intern Med* 2020; 180(3): 458–459. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5507>
47. Ars Technica. Researchers find dangerous FDA-rejected drug in supplements by reading labels. *Ars Technica*; 2019 Nov. Available from: <https://arstechnica.com/science/2019/11/researchers-find-dangerous-fda-rejected-drug-in-supplements-by-reading-labels/>
48. World Health Organization. Dementia. Geneva: World Health Organization; Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dementia>
49. Egészségügyi Szakmai Kollégium, Egészségügyi szakmai irányelv, A demencia kóriszmézése, kezelése és gondozása, 2022. május 31.
50. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023 Jul; 71(7): 2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372> PMID: 37139824.
51. 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): 861–75. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
52. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. *Dtsch Arztebl Int* 2023 Jan 9; 120(1–2): 3–10. PMID: 36507719; PMID: PMC10035347. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0377>
53. O’Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023 Aug; 14(4): 625–32. Erratum in: *Eur Geriatr Med* 2023 Jun 16. PMID: 37256475; PMID: PMC10447584. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
54. Pazan F, Weiss C, Wehling M, et al. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging* 2022; 39: 245–247. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00922-5>
55. New South Wales Health Department. Preventing injuries from falls in older people. Sydney: NSW Health Department; 2001.
56. Nelson RC, Amin MA. Falls in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am* 1990; 8: 309–24.
57. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): A randomised control trial. *Lancet* 1999; 353: 93–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06119-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06119-4)
58. Carson M, Cook J. A strategic approach to falls prevention. *Br J Clin Governance* 2000; 5: 136–41. <https://doi.org/10.1108/14664100010351233>
59. Davies AJ, Kenny RA. Falls presenting to the Accident and Emergency department: Types of presentation and risk factor profile. *Age Ageing* 1996; 25: 362–66. <https://doi.org/10.1093/ageing/25.5.362>
60. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician* 2000 Apr 1.
61. Kiel DP. The evaluation of falls in the emergency department. *Clin Geriatr Med* 1993; 9: 591–99.
62. Mamdani MM, Upshur RE. Fall-related hospitalizations: What’s in season? *Can J Public Health* 2001; 92: 113–6. <https://doi.org/10.1007/BF03404943>
63. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994 Sep 29; 331(13): 821–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311301>
64. Dykes PC, Curtin-Bowen M, Lipsitz S, et al. Cost of Inpatient Falls and Cost-Benefit Analysis of Implementation of an Evidence-Based Fall Prevention Program. *JAMA Health Forum* 2023; 4(1): e225125. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.5125>
65. Gazibara T, Kurtagic I, Kusic-Tepavcevic D, Nurkovic S, Kovacevic N, Gazibara T, Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics*. 2017 Jul; 17(4): 215–23. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130862. <https://doi.org/10.1111/psyg.12217>
66. De Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 371.e1–371.e9. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29396189. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>
67. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 371.e11–371.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098> PMID: 29402652.
68. Seppala LJ, Van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, De Vries M, Wermelink AMAT, Van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr; 19(4): 372.e1–372.e8. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29402646. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.099>