

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

HABILITAČNÍ PRÁCE

Možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii

Poděkování

Za cenné rady, připomínky, inspiraci a péči po celou dobu mého dosavadního pedagogického a výzkumného působení na Katedře sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové děkuji prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc.

Dále děkuji všem spolupracovníkům, kteří jakkoli přispěli k této práci.

Zvláštní poděkování za dlouhodobou spolupráci jak na poli výzkumu, tak při plnění výukových povinností bych rád věnoval PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D., PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D., PharmDr. Janu Babicovi, Ph.D., PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D., a MUDr. Karlu Mackovi, CSc.

Za trvalou podporu a trpělivost děkuji rovněž celé rodině.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Leden 2019

PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Obsah

OBSAH.....	4
SEZNAM ZKRATEK.....	5
1. ÚVOD PRÁCE	6
2. CÍL PRÁCE	9
3. TEORETICKÁ ČÁST PRÁCE.....	10
3.1. LÉKOVÉ PROBLÉMY A REVIZE FARMAKOTERAPIE V TEORII A PRAXI	10
3.2. PÁDY PACIENTŮ – ZÁVAŽNÝ PROBLÉM ZDRAVOTNICTVÍ.....	18
3.3. GENERICKÁ LÉČIVA A GENERICKÁ SUBSTITUCE JAKO SOUČÁST RACIONÁLNÍHO POUŽÍVÁNÍ LÉČIV .	22
3.4. TERAPEUTICKÁ HODNOTA ANTIKOAGULANCÍ	26
4. PRAKTICKÁ ČÁST PRÁCE.....	31
4.1. ANALÝZA PÁDŮ JAKO NEŽÁDOUCÍCH UDÁLOSTI LŮŽKOVÝCH ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ.....	31
4.2. ANALÝZA ZNALOSTÍ, POSTOJŮ A ZKUŠENOSTÍ VYBRANÝCH SKUPIN ZDRAVOTNÍKŮ A PACIENTŮ NA GENERICKÁ LÉČIVA A GENERICKOU SUBSTITUCI	55
4.3. ANALÝZA TERAPEUTICKÉ HODNOTY ANTIKOAGULANCÍ	69
5. DISKUZE.....	78
6. ZÁVĚR.....	83
7. SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ.....	86
8. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH VĚDECKÝCH A ODBORNÝCH PRACÍ.....	88
9. LITERATURA.....	97

Seznam zkratk

ATC	anatomicko-terapeuticko-chemický
AUC	plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva v čase
C _{max}	maximální koncentrace léčiva v plazmě
CHAID	Chi square automatic interaction detection
CI	konfidenční interval
CNS	centrální nervová soustava
CMP	cévní mozková příhoda
ČR	Česká republika
DDD/TID	poměr počtu definovaných denních dávek na 1000 obyvatel za den
DOAC	přímé perorální antikoagulancium
DRP	drug-related problem (lékový problém)
EMA	European Medicines Agency (Evropská léková agentura)
FIS	fibrilace síní
FP	farmaceutická péče
FRID	fall risk-increasing drug (léčivo zvyšující riziko pádu)
GS	generická substituce
IDS	interaktivní dispenzační seminář
LMWH	nízkomolekulární heparin
MR	medication reconciliation
NU	nežádoucí událost
OAC	perorální antikoagulancium
OR	odds ratio (poměr šancí)
OH	ortostatická hypotenze
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická studie
SD	směrodatná odchylka
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEN	tromboembolická nemoc
USA	Spojené státy americké
VKA	antagonista vitamínu K
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

1. Úvod práce

Podání léčiv je nedílnou součástí moderních postupů při léčbě a prevenci akutních i chronických onemocnění. Přestože nyní představuje preklinické a klinické hodnocení léčiv rozsáhlý a komplexní proces, nelze veškeré žádoucí a nežádoucí, resp. očekávané a neočekávané účinky léčiv před jejich uvedením na trh dostatečně spolehlivě ověřit. Po vstupu léčiva do klinické praxe na něho čeká různě dlouhá a někdy značně složitá dráha, do které se promítají faktory související nejen s vlastnostmi léčiva, ale také s chováním zdravotníků a pacientů, principy lékové politiky, ekonomickými možnostmi plátců atd.^{1, 2} Disciplína, která se zabývá léčivem po jeho uvedení do klinické praxe, se nazývá farmakoepidemiologie a jejím cílem je upřesnění terapeutické hodnoty léčiva (poměru mezi benefity a riziky léčiva). Ke studiu terapeutické hodnoty léčiv využívá různé zdroje a formy dat.³

Přestože bezpečné zacházení s léčivy patří mezi oblasti zájmu farmakoepidemiologie, opravdu hluboký zájem o bezpečnost při poskytování zdravotní péče vyvolala před 20 lety publikace „*To Err Is Human: Building a Safer Health System*“.⁴ Otázka bezpečnosti pacientů při poskytování zdravotní péče je však stále celosvětový problém a je považována za prioritu a klíčový indikátor kvality poskytované péče. Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že šance na poškození pacienta při poskytování zdravotní péče dosahuje 1/300, což je oproti jiným činnostem nebo aktivitám reálného života mnohem rizikovější činnost.⁵ Proto je rozvoj tzv. kultury bezpečí při poskytování zdravotní péče včetně užívání léčiv stále jedním z významných parametrů při hodnocení kvality poskytované zdravotní péče.

Cílem kultury bezpečí je vytvoření takového prostředí ve zdravotnickém zařízení, v němž je chování jednotlivce a kolektivu založeno na neustálém úsilí minimalizovat poškození pacienta, k němuž by mohlo dojít v souvislosti s poskytováním zdravotní péče včetně používání léčiv.^{6, 7} Nárok na bezpečnou farmakoterapii je považován za právo každého pacienta,^{7, 8} a přestože již bylo na poli bezpečnosti pacientů při poskytování zdravotní péče mnoho uděláno, mají i velmi vyspělé země v oblasti bezpečné farmakoterapie stále nemalé rezervy.⁹ Farmaceut by měl být vedoucím činitelem aktivit, které směřují k redukci rizik farmakoterapie a optimalizaci systémů zaměřených na řízení a kontrolu bezpečnosti pacientů při používání léčiv.¹⁰

V podmínkách České republiky (ČR) musí být poskytování zdravotní péče prováděno v souladu s platnou legislativou, přičemž je v této oblasti rozhodující zákon o zdravotních službách.¹¹ Tato právní norma mimo jiné definuje principy a zásady hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb.¹¹ V ČR mají všichni farmaceuti působící v různých typech zdravotnických zařízení (nemocnice, ambulance lékařů, zařízení lékárenské péče, zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče, zařízení sociální péče aj.) předpoklady podílet se významným způsobem na racionalizaci terapie.^{11, 12} Výhodou

klinického farmaceuta při poskytování klinicko-farmaceutické péče je pak komplexní pohled na farmakoterapii pacienta ve všech jejích aspektech, který je dán integrací znalostí a dovedností v oblasti aplikované biochemie, patofyziologie, farmakologie, farmakokinetiky, toxikologie, farmakoepidemiologie, farmakoinformatiky, farmakoekonomiky a dalších farmaceutických, medicínských a psychosociálních disciplín. Současně je klinický farmaceut díky postupné přímé integraci do zdravotnických (multidisciplinárních) týmů pečujících o pacienty v přímém kontaktu s dalšími zdravotníky. Je proto z podstaty nucen spolupracovat s mnoha jinými zdravotnickými odborníky a díky tomu může být určitým pojítkem a lídrem činností směřujících k podpoře kultury bezpečí při poskytování farmakoterapie, a to na všech úrovních systémů zdravotní péče.^{12, 13, 14} Disertační práce autora naznačila, že v ČR se nedostatečná aplikace principů klinické farmacie do farmaceutické péče (FP) zdá být jednou z bariér rozvoje moderní FP orientované na pacienta, jeho farmakoterapii a management lékových problémů (DRP). Za DRP je přitom považován jakýkoliv problém spojený s farmakoterapií.^{12, 13} V rámci navazujícího výzkumu autor danou problematiku dále rozvíjí, analyzuje perspektivy kultury bezpečí ve farmakoterapii v podmínkách ČR a v habilitační práci mimo jiné představuje zásadní témata, která s kulturou bezpečí při používání léčiv úzce souvisí.

Jedním z témat jsou pády pacientů ve zdravotnických zařízeních, které představují pro svou multifaktoriální povahu, dopady na zdraví pacientů a náklady zdravotnických zařízení důležitou oblast zájmů nejen expertů na kulturu bezpečí.^{15, 16, 17}

Další z témat se věnuje analýzám spotřeb léčiv, které patří mezi důležité signální studie ve farmakoepidemiologii. Umožňují sledovat pohyb léčiva ve společnosti a mohou tak být jedním z indikátorů vhodné či nevhodné preskripce nebo mohou přinášet první signály možných rizik farmakoterapie nebo DRP.^{18, 19} Z terapeutických skupin jsou nyní v centru pozornosti antikoagulantia, což může souviset nejen s nedávným rozšířením palety perorálních antikoagulantů (OAC), ale jistě také s lepšími diagnostickými možnostmi, vyšší prevalencí onemocnění v populaci dané např. jejím stárnutím nebo obecně většími obavami z dopadů tromboembolické nemoci (TEN).²⁰ Terapeutická hodnota antikoagulantů se proto může díky novým zkušenostem s jejich používáním významně měnit.

V neposlední řadě je třeba sledovat problematiku optimalizace nákladů na léčiva spojenou se zvyšováním podílu generických léčiv nebo zavedením a realizací generické substituce (GS) v běžné praxi. To se neobejde bez edukace jak zdravotníků, tak i pacientů. Tato edukace by měla vysvětlovat nejen podstatu a limity těchto nástrojů, ale také motivovat obě skupiny k tomu, aby už jakékoli podezření na problém spojený s generickými léčivy nebo GS bylo nahlášeno příslušné autoritě, analyzováno a veřejnosti odpovídajícím způsobem prezentováno, což je princip, který je taktéž součástí kultury bezpečí.^{7, 12}

Autor této práce se spolu s dalšími spolupracovníky z výzkumné skupiny farmakoepidemiologie a klinické farmacie²¹ dlouhodobě zaměřuje především na výzkum a analýzy spotřeby léčiv, rozvoj metodiky a její aplikace v rámci analýzy různých forem DRP v různorodých typech zdravotnických zařízení včetně aspektů chování pacienta k farmakoterapii (postoje, názory, zkušenosti a dále potřeba, obavy a léková adherence) a analýzu indikátorů FP. Dále se zabývá rozvojem a efektivitou farmakovigilančních aktivit včetně využívání odborných informací o léčivech v klinické praxi.

Habilitační práce se dotýká uvedených prvků kultury bezpečí a přináší významné výsledky, které byly publikovány v odborných periodikách indexovaných v mezinárodních citačních databázích a prezentovány na tuzemských i zahraničních fórech.

2. Cíl práce

Cílem práce bylo analyzovat možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii v podmínkách ČR.

Práce se skládá z těchto dílčích částí:

- Lékové problémy a revize farmakoterapie v teorii a praxi.
- Analýza pádů jako nežádoucích událostí v lůžkových zdravotnických zařízeních.
- Analýza znalostí, postojů a zkušeností u zdravotníků a pacientů ve vztahu ke generickým léčivům a GS.
- Analýza terapeutické hodnoty antikoagulancií.

3. Teoretická část práce

3.1. Lékové problémy a revize farmakoterapie v teorii a praxi

3.1.1. Lékové problémy a revize farmakoterapie v teorii

Bezpečnost pacientů (*patient safety*) je definována jako osvobození od náhodného poškození při poskytování zdravotní péče, přičemž zahrnuje aktivity zaměřené na zabránění nebo zmírnění nepříznivých následků na zdraví pacienta, které mohou vzniknout ve zdravotnictví.⁷

Otázky spojené s bezpečností pacientů představují závažný problém jak pro dopad na veřejné zdraví, tak i pro vysokou ekonomickou zátěž. V členských státech Evropské unie je asi u 8 až 12 % pacientů přijatých k hospitalizaci způsobena újma v důsledku nežádoucích událostí (NU) při poskytování zdravotní péče.¹⁷

Právě lidské omyly jsou jednou z hlavních příčin jakýchkoli nehod. Lidské omyly spojené např. s předepisováním, podáváním nebo uchováním léčiv představují významné riziko pro pacienty jak v ambulantní, tak lůžkové péči.²² Bez používání léčiv si však nelze zdravotnictví minimálně v rozvinutých zemích světa vůbec představit.²³ Za jednu z hlavních příčin iatrogeně navozených komplikací terapie jsou považována léková pochybení.²⁴

Jakékoli problémy spojené s farmakoterapií se mohou obecně klinicky manifestovat jako nežádoucí účinky nebo nežádoucí lékové události a v souvislosti s nimi může vzrůstat utrpení pacientů. Dále se může prodlužovat doba hospitalizace pacientů (dle publikovaných prací průměrně o 2 až 5 dní) nebo se mohou zvyšovat náklady spojené s léčbou pacienta nebo korekcí nežádoucích lékových událostí.^{23, 25, 26} Výhodou však je, že při vhodně nastavených systémových opatřeních se lze velké části z nich zcela vyhnout.^{17, 27}

Krähenbühl-Melcher a kol. ve svém přehledovém článku na základě analýzy dat z literatury uvedli, že prevalence lékových pochybení se u hospitalizovaných pacientů v souvislosti s podáním léčiva pohybovala kolem 5 %. Nežádoucí lékové události včetně nežádoucích účinků se pak vyskytly přibližně u 6 % hospitalizovaných pacientů.²⁵

Vyšší riziko nežádoucích účinků uvedl systematický přehled a metaanalýza z roku 2012. Ukázaly, že nežádoucí účinky se mohou objevit až u 16,88 % hospitalizovaných pacientů v závislosti na typu pacientů, oddělení nemocnice nebo metodiky sběru dat.²⁸

Poměrně značný problém činí terminologická nejednotnost a výklad, resp. interpretace jednotlivých pojmů a jejich definicí, které se navíc mohou lišit dle místa nebo účelu vzniku. Někdy velmi drobné rozdíly komplikují jejich využití a srovnání výstupů jak ve výzkumu, tak v běžné klinické praxi. Takovým příkladem může být rozdílná definice, resp. odlišné chápání lékového pochybení dle Evropské lékové

agentury (EMA)²⁹ a U. S. Food & Drug Administration, kde se kloní k definici pocházející z *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*.³⁰ Dle Bates a kol. lze dopadům lékových pochybení úspěšně předcházet.³¹

Tabulka 1 ukazuje definice a příklady jednotlivých kategorií ve snaze maximálně je přiblížit na reálných příkladech z klinické praxe.

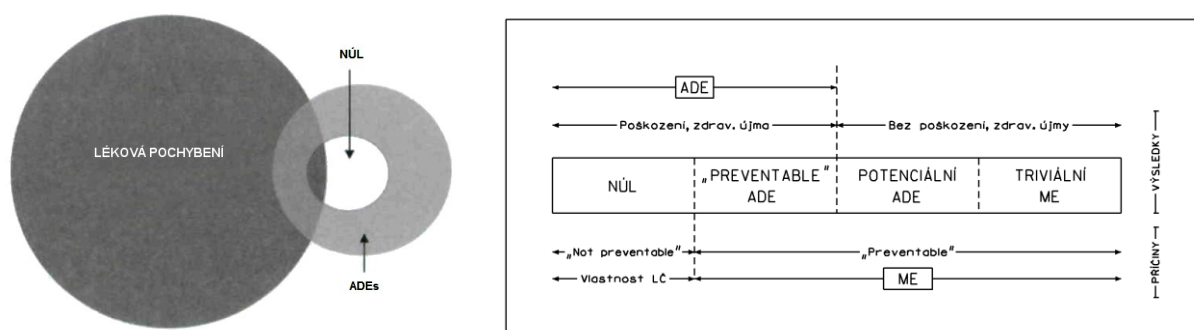
Tabulka 1 Definice a příklady jednotlivých kategorií problémů spojených s farmakoterapií, doplněno dle^{12, 25}

Kategorie	Definice	Příklady
DRP	Jakýkoliv problém spojený s farmakoterapií nebo událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.	U pacienta po transplantaci ledvin se nachází dva LP s betaxololem, oba byly indikovány pro léčbu arteriální hypertenze. Pacient vysadil metformin z důvodu přetrvávajícího průjmu.
NÚL	Nepříznivá a nezamýšlená odezva po podání jednoho nebo více LP, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí.	Zarudnutí pokožky po aplikaci gelu s ibuprofenem. Zácpa u pacienta užívaného fentanyl a verapamil.
ME	Jakýkoliv jev, který může vést k nevhodnému použití LČ nebo poškození pacienta nebo se na nich může spolupodílet, ačkoliv je zacházení s LČ pod kontrolou zdravotníka nebo pacienta. Vznikají mohou při předepisování, distribuci, označování nebo přípravě LČ a dále při jejich dispenciaci, podávání, užívání. Tyto jevy mohou souviset s výkonem zdravotnické profese nebo se dotýkat zdravotnických produktů, postupů a systémů.	Preskripce vysoké dávky tramadolu 75leté pacientce užívaní navíc fluoxetin. Na místo morfinu 1% vydán na oddělení morfin 2%. Rozdrcení Betaloc ZOK a jeho podání do gastroduodenální sondy.
ADE	Je definována jako nepříznivá změna zdravotního stavu, resp. poškození pacienta, která vzniká jako následek farmakoterapie nebo je důsledkem nesprávně poskytnuté zdravotní péče při používání LČ. Tzn., že může být důsledkem NÚL (vlastností LČ) i ME.	Akutní renální selhání jako důsledek kombinace vyšších dávek dvou nefrotoxických antibiotik u pacienta se středně těžkou renální insuficiencí.

ADE – nežádoucí léková událost; DRP – lékový problém; LČ – léčivo; LP – léčivý přípravek; ME – lékové pochybení; NÚL – nežádoucí účinek léčiva.

Shoda nepanuje ani při výkladu vzájemných vztahů mezi jednotlivými kategoriemi problémů spojených s farmakoterapií. Podle některých autorit může být lékové pochybení příčinou jak nežádoucí lékové události, tak i nežádoucího účinku.²⁵ Jiní odborníci naopak zdůrazňují, že lékové pochybení souvisí s chováním zdravotníků nebo pacientů a nežádoucí účinky odráží zejména

vlastnosti léčiv.³² Recentní monografie zaměřená na implementaci FP od de Costa a kol. se snaží DRP a léková pochybení od sebe zcela oddělit. Argumentují tím, že farmaceut je zaměřen na péči o pacienta a vnímá DRP jako problém pacienta a EMA definuje lékové pochybení jako nezamýšlené selhání v léčebném procesu, které vede nebo potenciálně může vést k poškození pacienta.³³ Autor této habilitační práce, pracoviště, na kterém působí,³⁴ nebo autoři Konceptce oboru klinické farmacie I. z roku 2016¹³ se kloní k tomu, že DRP lze chápat jako jakýsi deštník, pod který lze zahrnout ostatní kategorie (nežádoucí účinky, léková pochybení a nežádoucí lékové události), (Obrázek 1). Jedním z argumentů může být i usnadnění komunikace s lékaři a ostatními zdravotníky. Podobný názor byl vysloven i v práci Krähenbühl-Melcher a kol.²⁵



Obrázek 1 Vztahy jednotlivých kategorií problémů spojených s farmakoterapií (převzato z Malý J.).¹²

Legenda: ADE – nežádoucí léková událost; LC – léčivo; ME – lékové pochybení; NÚL – nežádoucí účinek léčiva.

V literatuře a klinické praxi se můžeme setkat s mnoha způsoby záchytu, resp. evidence DRP. V dalším textu bude stručně pojednáno o čtyřech z nich: přímém pozorování, spontánním hlášení, *medication reconciliation* (MR) a revizi farmakoterapie. Přímé pozorování je metodou velmi časově i finančně náročnou, ale nejefektivnější a nejpřesnější.³⁵ Uplatnění může najít např. při sledování pochybení sester při podávání léčiv, na kterém se autor práce spolupodílí metodickým vedením.³⁶ Forma spontánního hlášení se využívá např. pro sběr případů nežádoucích účinků léčiv nebo nežádoucích (lékových) událostí. V klinické praxi se využívá spontánního hlášení pro sběr signálů velmi často. Povinností všech zdravotníků v ČR je hlásit už podezření na neočekávaný nebo závažný nežádoucí účinek léčiva.³⁷ Hlášení NU včetně těch, které souvisí s farmakoterapií, je na příkladu pádů diskutováno v samostatné kapitole 3.2.2. Např. ve Spojených státech amerických (USA) se díky působení *Institute for Safe Medication Practices* rozšířilo hlášení lékových pochybení jako tzv. *medication error reporting system*.³⁸ Podstatou spontánního hlášení je poučení se z vlastních chyb při sdílení maximálního množství informací. Aby systém mohl dobře fungovat v praxi, je třeba dodržovat určitá pravidla. Osobě, která nahlašuje případ, by neměl hrozit postih ani jiná restriktivní opatření v souvislosti s daným případem (nesankční přístup), a to ani ze strany nadřazené autority, ani zdravotnického zařízení nebo spolupracovníků. S veškerými informacemi musí být nakládáno jako

s důvěrnými, hlášení by mělo být umožněno i anonymně. Analýza jednotlivých případů (tzv. kořenová analýza) patří do rukou zkušených a trénovaných osob, které rozumí nejen klinickým aspektům, ale zároveň jsou schopny determinovat podstatu. Vytvořené závěry by měly být spíše zaměřeny a v praxi následně promítnuty do systémových změn nebo úprav dílčích kroků jednotlivých činností než do chování jednotlivce nebo osobních postihů.^{12, 35, 39}

MR je proces získávání a udržování úplného a přesného seznamu pacientem současně užívaných léčiv za jakýchkoli okolností (např. příjem pacienta, propuštění pacienta z hospitalizace) nebo na jakémkoli místě (např. lůžkové zařízení akutní péče, zařízení následné péče).^{40, 41} MR je jeden z možných nástrojů prevence lékových pochybení nebo odchylek v léčbě a následného poškození pacienta zejména při překladech mezi odděleními jednoho zdravotnického zařízení nebo mezi různými zdravotnickými zařízeními.⁴² Současně může přispět k zajištění větší kontinuity péče o pacienta.

Revize farmakoterapie představuje standardizované individuální hodnocení farmakoterapie pacienta postavené na identifikaci a návrhu řešení manifestovaných i potenciálních DRP s cílem optimalizovat farmakoterapii a přispět ke zlepšení zdravotních výstupů. Uvedené znění definice představuje určitý kompilát aktuální definice podle *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)*^{33, 43} a pohledu prezentovaného v Koncepti oboru klinická farmacie I.,¹³ na které se autor práce podílel, a navazuje na definici uvedenou v jeho disertační práci.¹² Vnímání tohoto nástroje se může lišit dle místa a podmínek realizace, dostupných údajů o pacientovi, účelu provedení a osoby, která revizi farmakoterapie vykonává.¹²

Barnet a kol. ve Velké Británii vytvořili na základě předchozích přístupů (Shaw⁴⁴ a Clyne⁴⁵) nové členění revize farmakoterapie, kdy kladli větší důraz na roli pacienta a jeho zapojení do výsledků revize farmakoterapie (*prescription review, concordance and compliance review, clinical medication review*). Současně zdůraznili, že tento návrh nemohl zohlednit všechny aktivity spojené s kontrolou farmakoterapie prováděné v lékárnách.⁴⁶

Jak vyplývá z publikace Griese-Mammen a kol.,⁴³ prezentovaný model revize farmakoterapie je třeba vždy zasadit do kontextu dané země a nastavení systému zdravotní péče. Tabulka 2 předkládá model revize farmakoterapie uzpůsobený podmínkám v ČR. Model předpokládá, že revizi farmakoterapie bude provádět farmaceut a současně tak bude naplňovat principy FP.^{12, 13, 47} Model představuje určitý rámeček jednotlivých typů, resp. stupňů revize farmakoterapie, proto nemohl zahrnout všechna místa, kde může být revize farmakoterapie dnes v ČR reálně prováděna (např. domovy pro seniory). Charakter jednotlivých stupňů ve značné míře souvisí s množstvím objektivních informací, které má farmaceut k dispozici. Např. zdrojem informací pro lékárníka při výdeji léčiv (1) nebo při poskytování individuálních konzultací pacientům v lékárně (2a) může být nejen léková anamnéza, ale částečně i objektivní informace jako výpis ze zdravotnické dokumentace či zpráva z hospitalizace aj. Další

informace o stavu pacienta pak lékárníci mohou získat na základě konzultace s ošetřujícím lékařem apod. Naproti tomu pokročilá revize (3) předpokládá přístup ke všem klinickým údajům ze zdravotnické dokumentace. Role lékaře je rovněž proměnlivá, ale minimálně u typu 3 se předpokládá aktivní spolupráce s ostatními zdravotníky tak, jak je tomu i nyní v reálné praxi. Protože se revize farmakoterapie týkají ve většině případů terapie vázané na preskripci lékaře, je předpokládáno, že minimálně s výsledky a návrhy provedené revize bude lékař přímo nebo prostřednictvím pacienta seznámen.

Tabulka 2 Typy revizí farmakoterapie upravené dle^{12, 14, 43} a doplněné komentářem.

Typ revize	Označení	Zdroj dat	Kdo realizuje v podmínkách ČR
Jednoduchá	1	Léková anamnéza (zejména lékařský předpis nebo léková historie)	Farmaceut při dispenzační činnosti v lékárně
Středně pokročilá	2a	Léková anamnéza (zejména lékařský předpis nebo léková historie pacienta) a rozhovor s pacientem	Farmaceut při poskytování individuálních konzultací pacientům v lékárně
Středně pokročilá	2b	Zdravotnická dokumentace včetně klinických údajů	Klinický farmaceut ve zdravotnickém zařízení, popř. farmaceut v přípravě k atestaci nebo v rámci plnění výzkumných úkolů
Pokročilá	3	Zdravotnická dokumentace včetně všech dostupných klinických údajů o pacientovi, rozhovor s pacientem a obvykle s ostatními zdravotníky	Klinický farmaceut ve zdravotnickém zařízení

ČR – Česká republika.

Tabulka 3 sumarizuje konkrétní příklady DRP, které lze při daném typu revize farmakoterapie na základě zkušeností autora práce obvykle identifikovat a navrhnout u nich racionální řešení.

Tabulka 3 Typy revizí farmakoterapie s příklady DRP

Typ revize	Příklady DRP, které lze při revizi obvykle identifikovat a řešit
Jednoduchá (1)	LI; duplicity v terapii; dávkování; kontraindikace nebo nevhodné LČ z důvodu věku, pohlaví, jiného onemocnění; náklady; částečně NÚL; adherence k terapii.
Středně pokročilá (2a)	LI; duplicity v terapii; dávkování; kontraindikace nebo nevhodné LČ z důvodu věku, pohlaví, jiného onemocnění; náklady; NÚL; adherence k terapii; nesprávně poskytnuté informace o užívání LČ.
Středně pokročilá (2b)	LI; duplicity v terapii; dávkování; kontraindikace nebo nevhodné LČ z důvodu věku, pohlaví, jiného onemocnění, poklesu funkce eliminačních orgánů; náklady; částečně adherence k terapii; NÚL; chybějící LČ i přes jasnou indikaci; pro LČ chybí indikace; účinnost terapie.

Pokročilá (3)	LI; duplicita v terapii; dávkování; kontraindikace nebo nevhodné LČ z důvodu věku, pohlaví, jiného onemocnění, poklesu funkce eliminačních orgánů; náklady; adherence k terapii; NÚL; chybějící LČ i přes jasnou indikaci; pro LČ chybí indikace; účinnost terapie; nesprávně poskytnuté informace o užívání LČ; kontrola doporučených postupů.
------------------	---

DP – doporučený postup; LČ – léčivo; LI – léková interakce; NÚL – nežádoucí účinek léčiva.

Bezsporu zajímavou a dosud ne zcela vyjasněnou otázkou je vztah mezi MR a revizí farmakoterapie. MR lze chápat jako součást revize farmakoterapie, ale také může probíhat odděleně, resp. samostatně.³³ Při odlišném vnímání pojmů DRP a lékové pochybení je někdy uváděno, že revize farmakoterapie se orientuje na management DRP, zatímco MR naopak na identifikaci lékových pochybení. S čím lze ale v každém případě souhlasit je skutečnost, že oba procesy se mohou vhodně doplňovat ve prospěch pacienta a představovat jeden ze střípků v mozaice aktivit a opatření, které vytváří kulturu bezpečí ve farmakoterapii. V podmínkách ČR je to příležitost pro zapojení dalších skupin farmaceutů, což by mělo podmínit jejich spolupráci stran kultury bezpečí. Vyšší stupně revize farmakoterapie (2b, 3) však musí zůstat v gesci klinického farmaceuta.^{33, 48, 49}

3.1.2. Lékové problémy a revize farmakoterapie v praxi

Následující úsek práce stručně sumarizuje zkušenosti autora a jeho spolupracovníků týkající se sběru dokladů o managementu DRP ve spojitosti s revizí farmakoterapie. Zkušenosti reflektují publikace P15, P17, P18, P19, P26, P27, P28, P31, P32, P33, P34, P40, P57, P63, disertační práce DS1 a dále rigorózní RP2, RP3 a diplomové práce DP4, DP10, DP13, DP16, DP17, DP19, DP24, DP26. Většina uvedených prací obsahuje nejen vlastní výsledky revize farmakoterapie prováděné farmaceuty nebo týmy farmaceutů v různých typech zdravotnických zařízení, ale ve vybraných případech je také diskutován management řešení konkrétních DRP. Tyto práce jsou mimo jiné využívány v pregraduálním a navazujícím kontinuálním vzdělávání farmaceutů, popř. ostatních zdravotníků, jehož se autor práce aktivně účastní.

Ve většině případů revize probíhala dle algoritmu SAZE (signál – analýza – změření – eliminace), který byl vytvořen jako univerzální pomůcka pro lékárníka i klinického farmaceuta v rámci řešení různých typů DRP při poskytování FP nebo při výzkumných a výukových činnostech. Algoritmus by měl pomoci při minimalizaci rizik farmakoterapie, přičemž nejnáročnějším krokem je analýza individuálního rizika a odhad (změření) jeho významnosti v kontextu pacienta.^{13, 50} Pro třídění identifikovaných DRP byla používána modifikovaná PCNE klasifikace V5.01, která je komplexní a dostatečně univerzální na to, aby byla využitelná v různých typech revize farmakoterapie.^{12, 13, 47} Zároveň je třeba dodat, že při revizích farmakoterapie byly zaznamenávány jak potenciální, tak manifestované DRP. Pokud revizi neprováděl klinický farmaceut s příslušnou specializovanou způsobilostí, bylo podmínkou, aby se však podílel na analýze a kontrole získaných dat.

V disertační práci autora (Malý, 2013)¹² byla podrobně rozepsána a diskutována jednoduchá revize (1) farmakoterapie prováděná za tárou lékárny. U necelého 1 % lékařských předpisů byl identifikován DRP. Dominovaly DRP týkající se dávkování (více než 50 %), větší podíl DRP byl nalezen u pacientů starších 65 let a DRP se týkaly zejména kardiovaskulárních léčiv, analgetik a léčiv ovlivňujících muskuloskeletální systém. Lepší znalost pacientů a výhodně koncipovaný prostor oficiální lékárny mimo jiné pomohl v práci Močárkové, 2013 k vyššímu zachytu DRP (0,13 DRP na pacienta; 0,9 DRP na 10 léčivých přípravků). K tomu více než 80 % intervencí u DRP bylo ze strany předepisujícího lékaře přijato.⁵¹ Ukázalo se tak, že lékárník je schopen identifikovat a řešit takové DRP, ke kterým má alespoň určité množství objektivních informací, a současně, že může být určitou pojistkou pochybení, která vznikají při preskripci léčiv (duplicitní preskripce, dávkování léčiv aj.). Dále dokáže upozornit na preskripci nevhodných léčiv např. ve vztahu k věku pacienta (explicitní hodnocení farmakoterapie).⁵² Druhý typ revize farmakoterapie (2a) byl realizován v rámci individuálních konzultací poskytovaných pacientům v lékárnách. Například v pracích Dobrucké a kol.,⁵³ Gregora a⁵⁴ Kotlanové⁵⁵ byla revize farmakoterapie a management DRP součástí FP vázané na určitou oblast, jako např. FP o pacienty s nadváhou a obezitou nebo měření krevního tlaku pacientům/klientům lékárny. Průměrný počet DRP se v těchto studiích pohyboval přibližně od 0,5 do 1,1 DRP na pacienta. Oproti jednoduché revizi byly ve větší míře identifikovány nežádoucí účinky nebo případy non-adherence k léčbě.

Po dobu 7 měsíců roku 2016 byla ve spolupráci s Českou lékárnickou komorou a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou realizována studie zaměřená na detekci a řešení DRP v rámci individuálních konzultací poskytovaných pacientům v 19 lékárnách v ČR.^{56, 57} Identifikováno bylo 2,7 DRP na pacienta se zastoupením všech skupin DRP. Téměř 30 % DRP bylo při analýze označeno za velmi závažné nebo zásadní, naproti tomu 21 % DRP bylo označeno jako málo významné nebo nevýznamné. To může vysvětlovat vyšší podíl identifikovaných DRP. Roli mohl sehrát i fakt, že zapojení lékárníci absolvovali před projektem Garantovaný kurz České lékárnické komory a že se jednalo o motivované lékárníky. V práci Šolínové a kol. bylo poukázáno na důležitost kontinuity péče při managementu DRP a způsob komunikace s lékaři.⁵⁸

Tabulka 4 shrnuje základní parametry studií provedených formou revize farmakoterapie typu 2b. Zmíněné studie byly realizovány v lůžkovém zdravotnickém zařízení poskytujícím rehabilitační péči. Vždy se jednalo o náhodně vybraná oddělení zdravotnického zařízení, ale jak je zřejmé z tabulky, hodnocené soubory pacientů se v čase lišily a docházelo i ke změnám ve spektru DRP. Roli zde mohlo hrát, že uvedené zdravotnické zařízení změnilo v průběhu doby skladbu pacientů a zřídilo ošetřovatelská lůžka. Kohorta pacientů se tak rozšířila o pacienty vyššího věku s polymorbiditou a polyfarmakoterapií. Tito pacienti byli hospitalizováni často delší období a cílem hospitalizace pacientů již nebyla pouze rehabilitace, přičemž ošetřující lékaři měli více prostoru na případné zásahy

do terapie oproti ostatním pacientům tohoto zařízení. Tento fakt se projevil mimo jiné v ochotě intervence navržené farmaceuty u pacientů realizovat. U ostatních pacientů to nebylo možné. Za určitý kompromis lze proto považovat i to, že zásadní doporučení z revize farmakoterapie lékař případně uvedl v propouštěcí zprávě pro praktického lékaře. Opomenout nelze ani skutečnost, že detekce DRP mimo jiné závisí na zkušenostech osob, které revizi provádí. Na druhou stranu dlouhodobá spolupráce měla vliv i na předepisující lékaře, protože spektrum a četnost DRP se měnily pozitivním směrem. Pro úplnost je třeba dodat, že většina DRP se týkala dávkování léčiv; další skupinou DRP byly problémy s výběrem léčiva (výběr nevhodného léčiva např. z důvodu poklesu funkce vylučovacích orgánů nebo chybějící léčivo přes jasnou indikaci aj.).^{12, 47}

Tabulka 4 Srovnání výsledků získaných pomocí revize farmakoterapie typu 2b

Studie; rok publikace	Počet revidovaných pacientů	Ø věk ± SD pacientů (v letech)	Ø počet LČ na pacienta	Ø počet DRP na pacienta	Ø počet DRP na 10 LČ	% podíl pacientů s ≥ DRP
A; 2013 ⁴⁷	70	59 ± 19,1	5,9	2,0	3,4	78,6
B; 2014 ⁵⁹	175	58 ± 21,2	6,4	2,7	4,3	84,0
C; 2016 ⁶⁰	99	66 ± 14,1	7,1	2,9	4,4	86,0
D; 2018 ⁶¹	103	67 ± 13,7	8,6	2,2	2,6	83,5

DRP – lékový problém; LČ – léčivo; Ø – průměrný; SD – směrodatná odchylka.

Pokročilá revize farmakoterapie (3) byla prováděna např. při analýze pádů (kapitola 4.1.).

Management DRP je jedním z hlavních pilířů soudobého modelu FP konsenzuálně přijatého autoritami i v ČR.^{12, 13} DRP jsou mostem ke spolupráci jak s ostatními zdravotníky, tak pacienty. Prezentované příklady z praxe ukázaly, že právě přes DRP a jejich management lze najít společnou cestu s leckterým zdravotníkem, což může být v dnešní náročné době klíčové zejména při poskytování FP v lékárně. Získané výsledky ukázaly, že s vyšším stupněm revize roste prevalence DRP, kdy hlavní příčinou bude vedle více zkušeností revidujícího farmaceuta především větší množství objektivních informací o pacientovi, které umožní identifikovat širší spektrum typů DRP. Zatím není k dispozici nástroj, který by dokázal spolehlivě provést individuální zhodnocení farmakoterapie pacienta, proto pokud se bude farmaceut věnovat na různých úrovních managementu DRP, nemusel by se o svoje místo na slunci obávat. Autor v závěru své disertační práce¹² uváděl jako jednu z bariér FP nedostatek znalostí a zkušeností farmaceutů, jejichž překonání je kontinuálním procesem. Negativem je však metodická roztříštěnost jednotlivých pracovišť, zejména těch poskytujících klinicko-farmaceutickou péči v ČR, proto jedním z úkolů do budoucna je provést ve spolupráci s dalšími pracovišti relevantní validační studii zaměřenou na klasifikaci DRP, intervence a možnosti stanovení klinické závažnosti těchto DRP.

3.2. Pády pacientů – závažný problém zdravotnictví

3.2.1. Pády pacientů ve zdravotnických zařízeních

Pády představují celosvětově výraznou zátěž pro zdravotnická zařízení, přičemž jsou odbornou i laickou veřejností vnímány jako významný zdravotnický problém.^{62, 63} Patří mezi hlavní NU v lůžkových zdravotnických zařízeních a tvoří více než 70 % všech příhod u hospitalizovaných pacientů.⁶⁴ WHO definuje pád jako událost, která způsobuje neúmyslnou změnu polohy jedince a vede k jeho spočinutí na zemi, podlaze nebo na jiné nižší úrovni, než je sám jedinec. Pády patří mezi hlavní příčiny náhodných nebo neúmyslných zranění nebo úmrtí.⁶⁵ Hospitalizovaní pacienti jsou vystaveni vysokému riziku pádu, přičemž prevalence se pohybuje mezi 1,4 až 17,9 pády na 1000 dní hospitalizace v závislosti na typu zdravotnického zařízení a typu populace pacientů. Komplikace spojené s pády zvyšují morbiditu a mortalitu pacientů včetně prodloužení hospitalizace, brzké institucionalizace pacientů a jejich snížené kvality života.^{62, 63} Až u 30 % případů mohou pády způsobit pacientům vážné komplikace, jako jsou poranění, zlomeniny, traumata lebky a měkkých tkání, ale také se může jednat o projevy jako obavy a strach, ztráta důvěry v sebe sama nebo zdravotníky, úzkost a deprese.^{66, 67} Opomenout nelze současné zvýšení finančních nákladů na zdravotní péči.^{62, 63} Heinrich a kol. vyčíslil v systematickém přehledu z roku 2010 průměrné náklady na pád od 1059 do 42 840 USD v závislosti na závažnosti pádu.⁶⁸

Pád pacienta má obvykle multifaktoriální charakter a je tvořen vnitřními a vnějšími rizikovými faktory.^{69, 70} Nalezeno bylo až 400 různých rizikových faktorů pro pády.^{71, 72} Mezi hlavní vnitřní faktory patří vyšší věk pacienta a involuční změny organismu, některé akutní stavy a chronická onemocnění, svalová slabost, předchozí pád v anamnéze, porucha mobility nebo pokles kognitivních funkcí. Externí faktory naopak zahrnují aspekty prostředí, činnosti či aktivity prováděné pacientem nebo používání některých léčiv.^{73, 74, 75} Existuje několik publikovaných studií, které hodnotily riziko spojené s pádem u vybraných onemocnění a rovněž diskutovaly možnosti prevence pádů.^{76, 77, 78}

Léčiva se ukázala jako významný rizikový faktor pádů, který je z části ovlivnitelný, resp. pádům s lékovou příčinou lze předcházet vhodným managementem rizik užívané farmakoterapie. Na základě recentně publikovaných systematických přehledů jsou nejčastější lékovou příčinou pádů různá léčiva s vlivem na centrální nervovou soustavu (CNS) s potenciálem ovlivnit bdělost, koordinaci nebo rovnováhu pacienta.⁷⁹ Podobně je tomu u kardiovaskulárních léčiv, která mohou vyvolat hypotenzi (zejména ortostatickou – OH) a následnou synkopu nebo poruchy rytmu.^{74, 80} Podle dostupné literatury zvyšují některá psychofarmaka riziko pádu o 27 až 102 %, ⁷⁹ u kardiovaskulárních léčiv se toto riziko pohybuje okolo 40 %.⁸⁰ Nicméně riziko pádu mohou zvyšovat také jiná léčiva, např. laxativa, antiepileptika, analgetika nebo inhibitory protonové pumpy.⁸¹ Kombinace dvou nebo více

léčiv zvyšujících riziko pádu (FRID) rovněž umocňuje riziko pádu,⁸² a to o 18 až 50 % v závislosti na počtu užívaných léčiv.⁸³

Z hlediska rizika pádu je nutno brát vedle farmakologického profilu jednotlivých léčiv v úvahu také jejich interakci s patofyziologickými změnami spojenými s onemocněními, jimiž pacient trpí. Proto léčiva ovlivňující CNS, která způsobují poruchy homeostázy a cirkulace (např. glykemie, OH) a ovlivňují svalový tonus, stejně jako senzorické funkce, patří k rizikovým skupinám, jak bylo uvedeno výše. Navíc individuální reakce pacienta po podání léčiva je někdy významně odlišná ve srovnání s jinými pacienty (např. u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu). Porozumění těmto vztahům je proto nezbytným předpokladem pro snížení rizika pádu souvisejícího s léčivem.^{84, 85}

Znalost všech okolností, včetně projevů FRID, s potenciálem zvyšovat riziko pádů pacientů, včasné rozpoznání těchto faktorů, posuzování jejich závažnosti a nakonec navrhování vhodných preventivních strategií zůstává i nadále výzvou pro současnou klinickou praxi.⁸⁶

Pro zhodnocení celkového rizika pro pacienta a následného navržení vhodných intervencí je důležitá nejen znalost potenciálních FRID, ale i znalost dalších okolností, které mohou toto riziko potencovat. Včasným rozpoznáním a zhodnocením závažnosti rizikových faktorů s následnou intervencí lze zvýšit bezpečnost pacientů a posílit kvalitu poskytované zdravotní péče. V takových případech se může pozitivně projevit multioborová spolupráce, kdy jednotliví zdravotníci zváží včas míru vlivu všech rizikových faktorů pádu v kontextu pacienta. Současná doporučení naznačují, že v tomto týmu by neměl chybět specialista na farmakoterapii, který by u všech pacientů, nebo alespoň těch rizikových, prováděl revizi farmakoterapie a na základě jejích výsledků navrhl její optimalizaci.^{65, 87, 88, 89}

Příspěvek farmaceuta by měl spočívat v komplexním hodnocení užívané farmakoterapie, včetně dávkových schémat, farmakokinetických, farmakodynamických a populačních vlastností a v minimalizaci rizik FRID. Mezi efektivní preventivní nástroje minimalizace rizik lze počítat především záměnu rizikových léčiv za méně riziková nebo jejich vysazení.^{87, 89, 90}

V ČR se dosud problematice pádů pacientů ve zdravotnických zařízeních věnovaly zejména zdravotní sestry. Dokládají to mnohé ústní i písemné výstupy.⁹¹ Hlavní pozornost byla věnována sběru a analýzám dat o samotných pádech, jako jsou místo, čas, základní charakteristika pacienta, okolnosti a podmínky při pádu (např. stav zevních rizikových faktorů, aktuální stav pacienta), dopad nebo konsekvence pádu a dále možnosti optimalizace a prevence těchto NU více z ošetřovatelské stránky. Výrazně menší pozornost však byla věnována možným lékovým příčinám pádu. Obvykle se pozornost věnovala pouze poměrně úzkému spektru léčiv nebo lékových skupin (antihypertenziva, diuretika, opioidní analgetika, hypnotika, benzodiazepiny a inzuliny).⁹²

3.2.2. Pády jako nežádoucí událost v lůžkových zařízeních v České republice

Hodnocení kvality a bezpečí zdravotních služeb lze jednoduše rozdělit na interní a externí. Interní hodnocení kvality a bezpečí je standardním sebehodnotícím nástrojem, který je primárně zaměřen na kvalitu procesů při poskytování zdravotních služeb a je povinné. Sebehodnocení by měl být komplexní, systematický a pravidelný proces, kterým poskytovatel zdravotní péče posuzuje kvalitu a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb na úrovni daného zdravotnického zařízení. Základem je sebekritické vyhodnocení všech oblastí poskytované péče a vyhledání nejslabších míst při zachování objektivnosti v sebekritičnosti, kontinuitě a sledování dynamiky vývoje.^{11, 93}

Naproti tomuto systému stojí systém externího hodnocení kvality a bezpečí, který je dobrovolný a nepovinný a je zakončen certifikátem kvality a bezpečí s platností na definovanou dobu (3 roky).^{11, 94}

V rámci projektu „Evidence a řízení nežádoucích událostí při poskytování zdravotních služeb“ byl vybudován Národní systém hlášení nežádoucích událostí, jehož účelem byla zejména metodická podpora při hlášení NU dle jednotné terminologie, samotné sledování výskytu NU v klinické praxi a také uplatňování preventivních opatření. Tento systém vychází z Doporučení Rady Evropské unie o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí ze dne 9. 6. 2009 (2009/C151/01).¹⁷ Od 1. 1. 2018 je hlášení NU dle vyhlášky o Programu statistických zjišťování na rok 2018 pro poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče povinné.⁹⁵ Ministerstvo zdravotnictví definovalo v roce 2015 prostřednictvím Věstníku minimální požadavky pro interní systém hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb včetně sledování a vyhodnocování NU (tzn. zavést systém hlášení, evidence, vyhodnocování NU a stanovit způsob nápravných, resp. preventivních opatření a způsob ověření realizace a účinnosti standardu v čase).

NU se dle Ministerstva zdravotnictví ČR rozumí:

- události nebo okolnosti, které mohly vyústit nebo vyústily v tělesné poškození pacienta, kterému bylo možné se vyhnout,
- případy, kdy došlo k poškození pacienta v rovině psychické či socioekonomické,
- případy, kdy poškozeným je poskytovatel zdravotních služeb nebo jeho zaměstnanec,
- neočekávané zhoršení klinického stavu pacienta, pokud je následkem trvalé poškození nebo úmrtí pacienta,
- události nebo okolnosti, které mohly vyústit nebo vyústily v tělesné poškození pacienta, u nichž není dosud známo, zdali bylo možné se jim vyhnout,
- situace, k jejichž identifikaci došlo před poškozením pacienta či jiné osoby v procesu poskytování zdravotních služeb a péče,

- situace („skorochyby“, z ang. „*near miss*“), při nichž byl odhalen postup, který je nesprávný nebo neodpovídá platným doporučením a potenciálně by vedl k poškození pacienta či jiných zainteresovaných osob.⁹⁶

Mezi sledované NU v rámci ČR patří např. pády pacientů, dekubity, pochybení v souvislosti s klinickým výkonem, farmakoterapií, krevními roztoky, výživou, medicínami, plyny a přístroji, potíže s chováním pacientů.⁹⁶

Pády pacientů ve zdravotnických zařízeních jsou jednou z nejčastějších NU, a to nejen u pacientů vyššího věku. Povinností poskytovatele zdravotní péče je vést evidenci všech pádů pacientů, analyzovat je a vytvářet nápravná opatření, která by vedla ke zvýšení bezpečnosti pacientů.⁹³

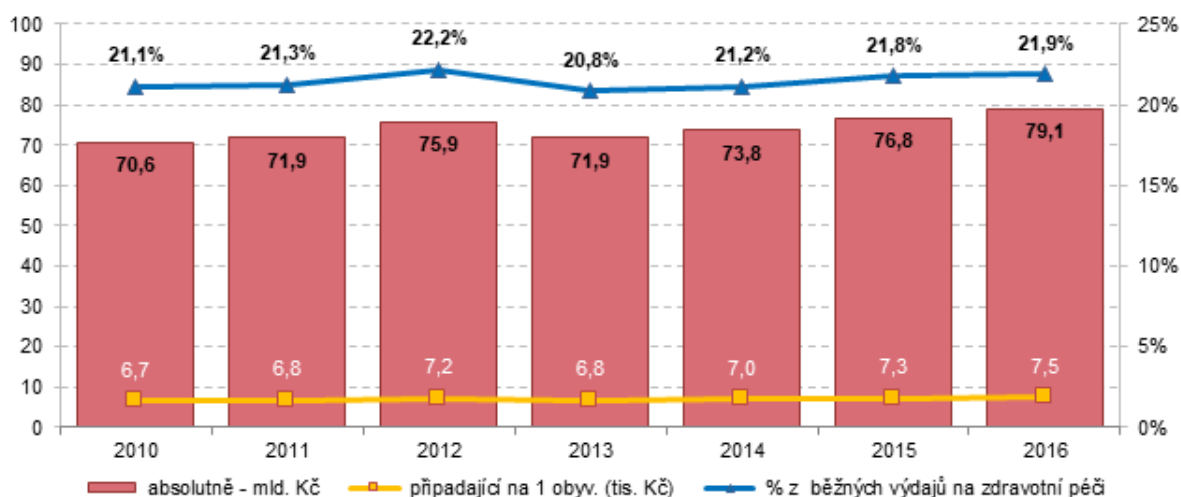
Pád definuje Ministerstvo zdravotnictví ČR jako událost, při níž se pacient (ošetřovaná osoba) neplánovaně ocitne na podlaze nebo na jiném níže uloženém vodorovném povrchu, ať již s poraněním anebo bez poranění pacienta. Jde o nezamýšlenou událost, kdy je přítomen svědek, nebo takovou událost pacient sám oznámí. Evidovány by měly být všechny typy pádů bez ohledu na příčinu (pády z fyziologických příčin jako mdloby nebo i pády v důsledku vlivu prostředí), včetně tzv. asistovaných pádů, kdy se zaměstnanec snaží omezit důsledky pádu.⁹⁷

Z výše uvedeného vyplývá, že interní systém hlášení NU představuje spolu s dalšími opatřeními jeden ze základních způsobů, jak mohou poskytovatelé zdravotních služeb zvyšovat bezpečnost svých pacientů.^{96, 98}

3.3. Generická léčiva a generická substituce jako součást racionálního používání léčiv

Používání nákladově efektivních terapeutických intervencí je jedním z důležitých úkolů udržitelnosti systému zdravotní péče.² V roce 2014 patřila ČR mezi evropské země se spíše nižšími výdaji na zdravotní péči na obyvatele (mírně pod 2000 EUR dle parity kupní síly). Přitom lze ČR společně s Německem, Nizozemskem, Francií či Slovenskem zařadit mezi státy, ve kterých je základem plateb na zdravotní péči systém veřejného zdravotního pojištění pokrývající v těchto zemích více než 70 % všech výdajů na zdravotní péči. Výdaje za léčiva představují významnou položku v celkových výdajích na zdravotní péči a v souvislosti s vývojem nových a nákladných léčiv je důležité se jimi zabývat z hlediska udržitelnosti financování zdravotní péče. ČR se v roce 2014 s 286 EUR vydanými za léčiva na obyvatele zařadila na konec žebříčku sledovaných evropských států. Na prvním místě se umístilo Německo s 550 EUR vydanými za léčiva na obyvatele. Celkem 62 % výdajů za léčiva bylo v roce 2014 v ČR uhrazeno z veřejných zdrojů.⁹⁹

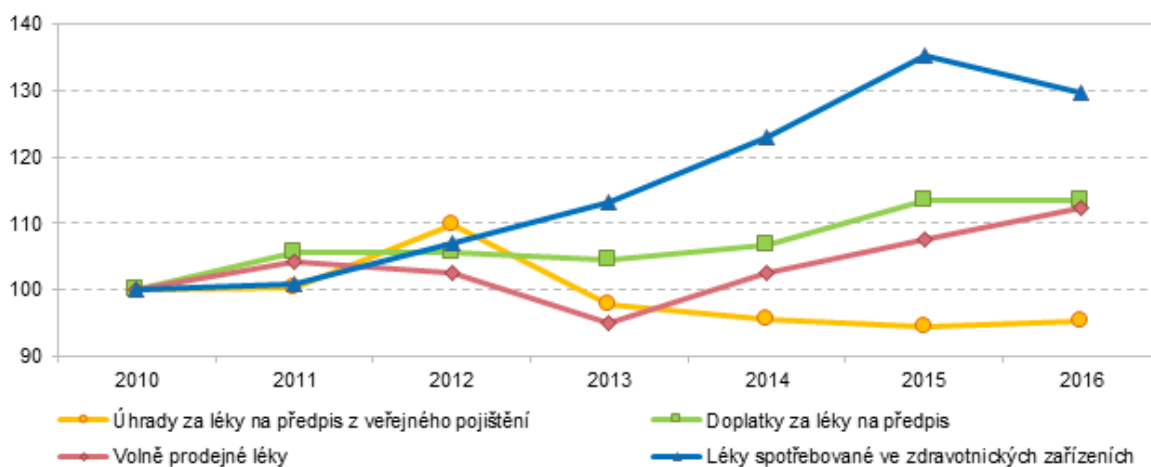
V roce 2016 dosahovaly v ČR celkové výdaje na léčiva téměř 80 mld. Kč, přitom tyto výdaje tvořily necelých 22 % celkových výdajů na zdravotní péči. Obrázek 2 ukazuje trend celkových výdajů na léčiva v ČR. Ty od roku 2013 mírně stoupají. Na nárůstu se podílí zejména výdaje na léčiva spotřebovaná zdravotnickými zařízeními, jak dokumentuje Obrázek 3.



Obrázek 2 Celkové výdaje na léčiva v České republice, 2010–2016 (mld. Kč; na 1 obyv., %), převzato z ČSÚ, 2018.¹⁰⁰

Za ambulantně vydávaná léčiva hrazená z veřejného zdravotního pojištění a doplatky domácností bylo v roce 2016 vynaloženo bezmála 56 mld. Kč, přičemž u léčiv vydávaných na předpis to bylo 42,3 mld. Kč. Asi 30 % výdajů na léčiva bylo v tomto roce tvořeno přímými výdaji domácností na doplatky na léčiva na předpis (10,3 mld. Kč) a na volně prodejná léčiva (13,4 mld. Kč). Výdaje na léčiva

představovaly největší položku výdajů domácností na zdravotní péči, tj. více než 46 % veškerých výdajů domácností na zdravotní péči. Přibližně 2000 Kč utratil každý obyvatel ČR ročně za léčiva z vlastní rozpočtu. Tento stav se v průběhu několika posledních let příliš neměnil.



Obrázek 3 Vývoj výdajů za léčiva v České republice v letech 2010–2016 (index, 2010 = 100), převzato z ČSÚ, 2018.¹⁰⁰

Jednou z cest, jak regulovat výdaje na ambulantně vydávaná léčiva a rovněž léčiva spotřebovaná při hospitalizaci pacientů, je používání generických léčiv, případně biosimilars u biologických léčiv. Při dobře nastaveném systému by z tohoto stavu mohl profitovat i pacient.^{101, 102, 103}

Generický léčivý přípravek může vstoupit na trh po vypršení exkluzivity příslušného originálního (referenčního) léčivého přípravku (obvykle 10 let), resp. po vypršení patentu originálního přípravku. Lze jej charakterizovat jako léčivý přípravek, který má shodné kvalitativní i kvantitativní složení léčivých látek a shodnou lékovou formu jako jeho referenční léčivý přípravek a byla u něho prokázána bioekvivalence s referenčním přípravkem.^{104, 105, 106, 107}

Na finanční úspoře se vedle samotného vstupu generických léčiv na trh může podílet i boj o místo na trhu mezi výrobci generických léčiv, resp. držiteli registrace. To s sebou přináší dostupnost léčiv pro širší skupinu pacientů než pouze při používání originálních léčiv. To znamená, že roste počet pacientů, kteří mohou užívat danou terapii hrazenou z veřejného zdravotního pojištění. Ve výsledku dochází ideálně k redukci nákladů na léčbu jak u plátců, tak u pacientů. Současně však vyvstává otázka, zda by ušetřené prostředky neměly být použity také na oblast výzkumu a vývoje nových léčiv na vzácná nebo nákladná onemocnění.^{108, 109}

Při neuvážlivě nastaveném systému stanovování cen léčiv, kdy cena léčivých přípravků klesne až příliš, však roste riziko reexportu a možného odchodu výrobců léčiv, resp. držitelů registrace z trhu a současně může docházet k výpadkům léčiv.^{110, 111} K tomu dochází nyní i v ČR. Je však třeba

konstatovat, že faktorů, které v tomto sehrávají roli, je více, včetně legislativních pravidel, resp. překážek.^{112, 113}

Používání generických léčiv je obvykle podpořeno GS, která je v některých zemích zavedena už více než 30 let. Při GS je zachována shodná léčivá látka, léková forma a cesta podání, kterou může, ale nemusí doprovázet nižší cena ve srovnání s předepsaným léčivým přípravkem.^{114, 115, 116, 117} Dalším možným nástrojem lékové politiky směřujícím k rozšíření generických léčivých přípravků je princip generické preskripce.¹¹⁸

Přestože jsou generická léčiva k dispozici pro terapii akutních i chronických onemocnění již řadu let, mezi laickou i odbornou veřejností stále přetrvává určitá nedůvěra vůči generickým léčivům.¹¹⁹ Dříve publikovaná literatura jasně naznačila, že negativní názory na generická léčiva z hlediska účinku, kvality nebo bezpečnosti jsou patrné napříč různými zeměmi jak ve skupině zdravotníků (lékařů a farmaceutů),^{120, 121, 122} tak mezi laickou veřejností.¹²³ Existuje nemálo studií, které hodnotí postoje pacientů, avšak stanoviska lékařů, kteří předepisují konkrétní léčivé přípravky, jsou také velmi zásadní, neboť pacienti jejich názory často přebírají. Nastavený vztah mezi poskytovateli zdravotní péče a pacienty proto může významně ovlivnit užívání generických léčiv a realizaci GS.¹¹⁹

Podle nedávného systematického přehledu patří faktory související s lékařem do sedmi domén, které hrají významnou roli při zavádění a udržitelnosti GS v oblasti zdravotní péče. Znalost lékařů je proto nezbytná při dalším budování lékové politiky, vzdělávání v problematice GS a vývoji intervencí podporujících správné užívání generických léčiv v klinické praxi.¹²⁴

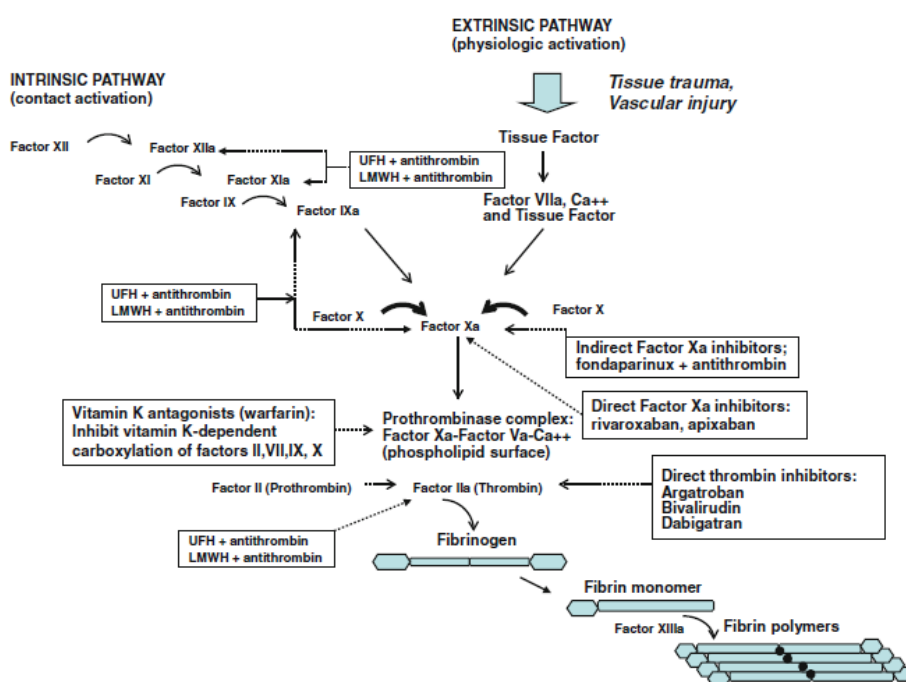
V ČR byla GS jednoznačně definována v prosinci 2007.¹¹⁷ Lékárníci mohou od této doby na základě souhlasu pacienta nahradit předepsané léčivo za alternativu, a to i po zvážení všech možných rizik spojených s GS. Jedním z benefitů GS může být i redukce finanční zátěže pro pacienta. První studie provedené na skupině českých praktických lékařů a farmaceutů, realizované jeden rok po legislativním zavedení tohoto nástroje, naznačily nedůvěru k těmto nástrojům zejména kvůli nízkému povědomí o principech bioekvivalence, nedostatečným znalostem právních předpisů nebo negativním osobním zkušenostem. Přitom se ukázalo, že u obou skupin je lepší znalost legislativních pravidel spojena s pozitivnějším vnímáním GS. Jako důležité se proto jeví implementovat už do pregraduální výuky dostatek validních informací o této problematice. Lékaři se navíc obávali možných duplicít v terapii. Dále argumentovali, že při neznalosti, jaký léčivý přípravek pacienti v lékárně při výdeji skutečně obdrží, nemohou převzít odpovědnost za léčbu daného pacienta. Tyto obavy by mohla pomoci vyřešit elektronizace spojená s předepisováním léčiv a možností sdílet informace o pacientově farmakoterapii mezi zdravotníky. Jak lékaři, tak farmaceuti se shodli, že by přivítali možnost mít k dispozici výsledky provedených bioekvivalenčních studií. Za poněkud

překvapivé lze považovat, že neznalost principů a zásad GS se objevila i mezi lékárníky.^{122, 125} Naopak stejně jako zahraniční práce i naše výsledky ukázaly, že lékárníci vnímali generická léčiva a GS pozitivněji.¹²⁶

3.4. Terapeutická hodnota antikoagulancií

TEN představuje jednu z hlavních příčin současné morbidity a mortality v rozvinutých zemích.^{127, 128} Odhaduje se, že roční incidence žilní TEN se postupně zvýší až na 10 milionů případů.¹²⁹ Vyšší počet onemocnění souvisejících s TEN může být vysvětlen zlepšením diagnostiky a intenzivnějším zachytem dosud nezjištěných nebo latentních forem onemocnění. K nárůstu může dále přispívat stárnutí populace nebo zvyšující se výskyt predisponujících faktorů, jako jsou imobilizace, chirurgické a ortopedické výkony, nádorová onemocnění¹³⁰ nebo kardiovaskulární komorbidity.¹³¹

V prevenci a léčbě akutních i chronických forem TEN lze využívat široké spektrum parenterálních a perorálních antikoagulancií.¹³² Obrázek 4 ukazuje schéma koagulační kaskády a místa působení jednotlivých antikoagulačních léčiv. Koagulační kaskáda je tvořena vnitřní a vnější koagulační cestou, přičemž každá dráha vytváří řadu reakcí, v nichž se neaktivní cirkulující enzymy a jejich kofaktory postupně stávají aktivními. Tyto aktivované faktory potom katalyzují další reakce v kaskádě. Klíčovou roli zde sehrává trombin, protože spouští konverzi rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin, který slouží jako základ pro tvorbu trombu. Trombin také aktivuje faktory V, VIII a XIII. Faktor XIII vytváří kovalentní vazby, které propojují fibrinová vlákna a zajišťují strukturální integritu trombu.^{133, 134}



Obrázek 4 Schéma koagulační kaskády (převzato z Alquwaizani M. a kol.).¹³²

Legenda: LMWH – low molecular weight heparin; UFH – unfractionated heparin.

Mezi parenterální antikoagulancia důležitá pro klinickou praxi v ČR patří: nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny (LMWH) jako enoxaparin, nadroparin a bemiparin nebo jejich alternativa fondaparinux. Z OAC je třeba zmínit antagonistu vitamínu K (VKA) warfarin a z přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) pak dabigatran, přímého antagonistu trombinu (faktor IIa), a rivaroxaban, apixaban a edoxaban jako přímé antagonisty faktoru Xa.¹³⁵ Z toho mimo jiné vyplývá, že se zdravotníkům nabízí širší výběr terapeutických alternativ, což může korelovat se změnami ve spotřebách antikoagulancií, jak je demonstrováno v kapitole 4.3. Na druhou stranu vedle výhod představujících širší výběr léčiva nebo dobrou účinnost je třeba zdůraznit i rizika antikoagulancií, jelikož je jejich podávání zatíženo častým výskytem polékových komplikací (zejména s rizikem krvácení) či nutnosti opakovaných hospitalizací.¹³² Rizikem však může být i nedostatečný účinek antikoagulancií a s ním spojený vznik plicní embolie, hluboké žilní trombózy nebo (kardioembolické) cévní mozkové příhody (CMP) asociované s fibrilací síní (FIS).¹³³

Kromě DOAC jsou všechna výše uvedená antikoagulancia v klinické praxi k dispozici poměrně dlouhou dobu.^{136, 137} Jejich terapeutická hodnota (poměr mezi benefity a riziky) se však stále mění, neboť jsou získávány nové zkušenosti s jejich používáním (nevýrazněji je to nyní patrné u DOAC). To může odrážet i skutečnost, že je například možné pozorovat větší množství pacientů, kterým jsou antikoagulancia podávána, ať už z důvodu lepší diagnostiky základního onemocnění, vyšší prevalence TEN či vyšších obav z komplikací TEN.¹³⁸

I když je warfarin dosud nejvíce předepisovaným OAC na světě, je jeho použití limitováno mnoha nevýhodnými vlastnostmi a asociováno se zvýšeným rizikem selhání terapie nebo manifestace nežádoucích účinků. Warfarin jako VKA je příkladem léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím, jeho účinek navíc nastupuje se zpožděním nebo s určitým časovým odstupem. Warfarin dále vykazuje vysokou intra- a interindividuální variabilitu účinku v průběhu času, na které se může podílet mnoho rozličných faktorů, jako jsou věk, tělesná hmotnost, genetická výbava příjemce warfarinu, komorbidity v anamnéze, užívání mnoha dalších léčiv, příjem potravy bohaté na vitamín K apod.^{133, 137, 139} Podmínkou bezpečného podávání warfarinu je proto pravidelný monitoring účinku a důraz na edukaci pacienta.¹³² Uvedené nevýhody warfarinu, resp. VKA měly od roku 2007 překonat na trh přicházející DOAC (neboli *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*), jejichž indikace se postupně rozšiřovaly.¹³⁷ U pacientů s nevalvulární FIS dokonce brzy získaly superioritu v doporučeních oproti VKA.¹⁴⁰ I přes vysoké náklady se DOAC staly oblíbeným prostředkem, jak u zdravotníků, tak pacientů.¹²⁸ Recentní systematický přehled však ukázal, že minimálně u pacientů s nevalvulární FIS je terapie pomocí DOAC oproti warfarinu nákladově efektivní.¹⁴¹

Poměrně krátké období od uvedení DOAC na trh však neposkytlo dostatečné klinické zkušenosti a důkazy o jejich terapeutické hodnotě.^{127, 140, 142} Barr a kol. analyzovali a diskutovali v recentním

přehledovém článku dosavadní zkušenosti stran NU spojených s používáním DOAC. Riziko krvácení ve spojitosti s DOAC mohou zvyšovat léková pochybení související s nesprávným používáním DOAC. Různé indikace a s tím spojená složitost lékových režimů mohou také přispívat k nevhodnému použití DOAC. Autoři přehledu současně otevřeli otázku rutinního monitorování DOAC v souvislosti s možnostmi lepší optimalizace očekávaných terapeutických výsledků DOAC. Do standardů a doporučení je třeba ve větší míře zakomponovat i management rizik DOAC, a to jak na nadnárodní, tak na lokální úrovni.¹⁴³ Poměr mezi benefity a riziky DOAC je třeba pečlivěji posuzovat u vybraných skupin pacientů s vyšším potenciálním rizikem DRP (např. pacienti vyššího věku).¹⁴⁴

Nadnárodní šetření z roku 2016 ukázalo na nedostatky ve znalostech farmaceutů stran DOAC. Lékárníci se cítili jistěji při poskytování FP pacientům, kteří užívali VKA oproti těm s DOAC. S rostoucím podílem DOAC v terapii a při vnímání rizik spojených s antikoagulační terapií se ukázalo jako nezbytné podpořit edukaci farmaceutů, aby získali větší jistotu stran DOAC a mohli při poskytování FP lépe identifikovat a řešit DRP spojené s DOAC.¹⁴⁵ Vztah pacientů k léčbě definuje a reflektuje adherence k léčbě.

Adherence k léčbě u pacientů užívajících DOAC

Adherence k léčbě je definována jako rozsah, ve kterém se chování jedince vzhledem k užívání léčiv a dodržování změn v životním stylu shoduje s doporučeními zdravotníka při aktivnějším zapojení pacienta do léčebného plánu. Termínem compliance je dle současných autorit naopak doporučeno označit spíše pasivní následování léčby předepsané lékařem.^{146, 147}

Adherence k léčbě hraje klíčovou roli v terapii mnoha chronických onemocnění a je jedním z předpokladů dosažení stanovených terapeutických cílů. Adherence k léčbě představuje komplexní problém odrážející odchylky chování pacientů z hlediska užívání léčiv.^{146, 147} Je důležitá při maximalizaci účinku a minimalizaci rizik terapie a redukci nákladů na zdravotní péči.¹⁴⁸ Přitom jakoukoli formu non-adherence k léčbě lze zařadit mezi formy DRP.^{149, 150}

Nedostatečná adherence k chronické léčbě OAC, resp. DOAC může negativně ovlivnit výsledek léčby jak ve smyslu zvýšené morbiditity a mortality, tak i dalších nákladů na léčbu.¹⁵¹ Příkladem onemocnění s indikací k dlouhodobé léčbě OAC je FIS. FIS představuje jedno z onemocnění, jehož prevalence vzrůstá v souvislosti se stárnutím populace a CMP jako následek nevalvulární FIS postihuje celosvětově přibližně 30 milionů pacientů s očekávaným ročním nárůstem stovek tisíc pacientů.¹³¹ Po zhodnocení tromboembolického rizika a rizika CMP (pomocí skóre CHA₂DS₂-VASc) mohou pacienti trpící tímto onemocněním profitovat z dlouhodobé antikoagulační léčby.¹⁵² V léčbě nevalvulární FIS lze indikovat DOAC, přitom v podmínkách ČR je to při splnění definovaných preskripčních a indikačních omezení.^{135, 152} DOAC měla překonat nevýhody, které přinášela léčba warfarinem, což

se v mnoha aspektech podařilo. DOAC vykazují predikovatelnou farmakokinetiku, pravděpodobně nižší riziko závažných krvácení, nižší riziko lékových interakcí, nástup účinku je rychlejší bez nutnosti přemostění LMWH a není nutný pravidelný monitoring účinku.^{153, 154} Na druhou stranu správný antikoagulační účinek vyžaduje vysokou adherenci pacienta. Vedle nedostatečné adherence mohou bezpečnost léčby DOAC komplikovat také okolnosti jako vysoký věk pacienta, hmotnost pacienta, dávkové schéma, stav renálních funkcí, farmakogenetika nebo užívání některých léčiv, jako jsou silné induktory a inhibitory izoformy 3A4 cytochromu P450 nebo P-glykoproteinu.^{133, 155} Pro pacienty spadající do některé z těchto skupin proto nemusí být DOAC vždy racionální volbou.¹³⁶

V práci Dvořáčkové a kol., na které se autor habilitační práce podílel metodickým vedením a korekcí textu článku, byl vytvořen přehled studií zaměřených na problematiku adherence pacientů k DOAC získaný systematickou rešerší v databázích Embase (1974 až leden 2017) a PubMed (1950 až leden 2017). Jako klíčová slova byla pro vyhledávání použita: dabigatran, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, adherence, medication adherence, compliance, patient compliance, atrial fibrillation.¹⁵⁶ Z původního seznamu prací bylo získáno 25 studií, které splnily kritéria definovaná v metodice, ve všech případech se však jednalo pouze o kohortové nebo průřezové studie, chyběly randomizované kontrolované klinické studie (RCT). Analýzu komplikoval fakt, že práce používaly různé metody měření adherence. Mezi hlavní metody měření adherence lze zařadit výpověď pacienta, analýzu vyzvednutých balení léčiv, počítání tablet, elektronické monitorování, přímou observaci pacienta, měření hladin léčiv nebo klinických parametrů odrážejících podání/užití léčiva (surogát).^{157, 158}

Při užívání DOAC oproti VKA byla pozorována mírně vyšší míra adherence k léčbě, která byla posílena, užíval-li pacient před DOAC jako léčbu VKA. Vyšší adherence byla sledována u pacientů užívajících rivaroxaban oproti dabigatranu, s tím, že s délkou léčby docházelo k jejímu poklesu. Studií s apixabanem bylo v době provedení rešerše velmi málo na to, aby se promítly do celkových výsledků. I to byl fakt, proč zjištěné výstupy práce byly limitující. Vzhledem k relativně krátkému výskytu DOAC v klinické praxi nebylo zatím publikováno mnoho prací analyzujících adherenci k léčbě DOAC, a to zejména v dlouhodobém kontextu a za využití různých a přitom spolehlivých metod měření adherence. Právě kombinací více metod měření lze pravděpodobně získat validnější výsledky a redukovat možné riziko nadhodnocení nebo jiné limity dané metody. Některé z prací naznačily, že jako další potenciálně vhodná objektivní metoda měření adherence se jeví přímé monitorování aktivity léčiv v plazmě, ale i tato metoda má svá úskalí kvůli krátkému poločasu DOAC. Rešerše dále naznačila, že k vyšší adherenci při užívání DOAC mohou pravděpodobně přispět vyšší věk pacienta, předchozí CMP v anamnéze, častější kontakt zdravotníka s pacientem, opakovaná edukace pacienta nebo monitoring nežádoucích účinků. Z toho lze soudit, že větší kontakt pacienta se zdravotníkem

a pacientovo porozumění vlastnímu onemocnění a navržené léčbě jsou zásadními jak v posilování důvěry mezi těmito hráči na poli managementu správné farmakoterapie, tak i ve zlepšení adherence k léčbě. Zjednodušeně lze také říci, že důsledek některých forem non-adherence k léčbě může být závažnější u DOAC než u warfarinu, a to pro jejich krátký poločas eliminace. S tímto faktem souvisí i dávkování jednotlivých DOAC, kdy však byly získány nejednoznačné závěry stran výhodnějšího dávkového schématu (jedna denní dávka vs. dvě denní dávky).¹⁵⁹ Lehce navrch ve vztahu k lepší adherenci však měl jednodávkový režim. Je důležité připomenout, že u léčiv s kratším biologickým poločasem (u DOAC kolem 12 hod.) udržuje dávkování dvakrát denně stabilnější hladiny léčiva než jednodávkové režimy, tzn., že při vynechání dávek u jednodávkového režimu lze očekávat závažnější následky. Proto pokud se u pacienta projevuje non-adherence zapomínáním, může být řešením paradoxně podávání warfarinu. Na druhou stranu při užívání dabigatranu mohly k nižší adherenci přispívat i vyskytující se nežádoucí účinky (např. dyspepsie).^{133, 156, 160}

Jako velice důležitý se ukazuje individuální přístup k pacientovi s DOAC, což může být paradoxně u DOAC problém, protože za jeden z předpokladů individualizace terapie lze považovat možnost monitoringu aktivity DOAC v plazmě. Rutinní monitorování DOAC v klinické praxi však může být i z důvodu finančních nákladů či dosud ne zcela jasné interpretace získaných výstupů problematické.¹⁵⁴

4. Praktická část práce

4.1. Analýza pádů jako nežádoucích události lůžkových zdravotnických zařízení

Prezentovaný projekt vznikl za spolupráce se Zdravotně sociální fakultou Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích a byl podpořen grantem z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-33463A. Výsledky projektu reflektují publikace P1, P4, P5, P12, P14, P25, P26. Pilotní zkušenosti byly získány v rámci rigorózní (RP2) a diplomové práce (DP18).

4.1.1. Cíl práce

Cílem studie bylo analyzovat vliv farmakoterapie a faktorů spojených s farmakoterapií na pády u pacientů hospitalizovaných ve zdravotnických zařízeních Jihočeského kraje poskytujících lůžkovou péči.

4.1.2. Metodika

Parametry studie

Data v rámci studie byla sbírána prospektivně od ledna 2017 do prosince 2017 na 16 odděleních čtyř nemocnic Jihočeského kraje ČR. Z nich bylo: šest interních oddělení, pět oddělení následné péče, dvě chirurgická oddělení, jedno psychiatrické oddělení, jedno plicní oddělení a jedno rehabilitační oddělení. Oddělení těchto zdravotnických zařízení byla vybrána na základě retrospektivní analýzy provedené v letech 2014–2015, kdy sběr dat proběhl na odděleních s nejvyšším množstvím pádů v daném období.⁷⁵ Do analýzy byly zahrnuty všechny pády dospělých pacientů hospitalizovaných na daných odděleních ve sledovaném období. Ke každému pádu byli navíc přiřazováni kontrolní pacienti, kteří splnili definovaná kritéria (více dále), ale během hospitalizace nespádli. Projekt probíhal za přísných podmínek ochrany citlivých dat a byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové dne 24. 6. 2015.

Popis sběru dat

Za účelem sběru a analýzy dat byla připravena webová databáze (PharmaPortal EU), do které byla zaznamenána data ze zdravotnické dokumentace pacientů doplněná o další informace týkající se vlastních pádů. Vývoj databáze proběhl za účelem jak evidence a analýzy dat, tak i vzájemné komunikace mezi řešiteli studie, resp. zdravotníky z jednotlivých pracovišť participujících ve výzkumném projektu (forma telemedicíny/farmacie). Data do databáze zaznamenávala poučená zdravotní sestra z daného oddělení, správnost zaznamenaných dat vždy verifikoval ošetřující lékař oddělení. Databáze pro sběr dat byla stran funkčnosti a správnosti používání pilotně testována (dva měsíce roku 2016), výsledky testování nebyly do hodnocení zahrnuty. U 10 % náhodně vybraných případů byla autory studie provedena kontrola správnosti zaznamenaných údajů.

Ze zdravotnické dokumentace byly zaznamenávány: věk a pohlaví pacienta, osobní anamnéza, kompletní údaje z lékové anamnézy včetně volně prodejných léčiv, prostředků komplementární a alternativní medicíny, infuzí apod. U užívaných léčiv byly evidovány: anatomicko-terapeuticko-chemický (ATC) kód daného léčiva, dávkování, cesta podání, doba nasazení léčiva (dlouhodobé podávání (> 7 dní) vs. nové podávání (0 nebo ≤ 7 dní)), informace o podání léčiva za posledních 24 hod. Dále byly evidovány výsledky vybraných fyzikálních, biochemických a hematologických vyšetření, jako např. krevní tlak po pádu, pulz, body mass index, hladina hemoglobinu, sodíku, draslíku a chloridů v séru, glykémie u diabetiků nebo odhad glomerulární filtrace dle metodiky příslušného zdravotnického zařízení, případně další vyšetření dle potřeb daného pacienta.

Zaznamenány byly následující údaje týkající se pádu: datum a čas pádu, místo pádu, činnost spojená s pádem, míra zranění pacienta po pádu, stav vědomí pacienta bezprostředně po pádu, vnitřní (např. porucha rovnováhy v anamnéze) a vnější (např. uklouznutí) příčiny pádu, vliv prostředí, přítomnost zdravotníka při pádu, provedená vyšetření a ošetření pacienta, míra vlivu pádu na hospitalizaci a opatření provedená po pádu.

Sledovány byly další důležité rizikové faktory pádu: přítomnost pádu v anamnéze v posledních 12 měsících, používání kompenzačních pomůcek pacientem (např. berle, brýle), aktivní kouření při hospitalizaci nebo abúzus alkoholu v anamnéze nebo přítomnost alkoholu při pádu.

Vedle výše uvedených dat byly sbírány i údaje z ošetrovatelské anamnézy: počet bodů z Barthelova testu a výsledek testu „Get Up and Go“ při příjmu a při rescreeningu, kategorie pacienta v den pádu dle pojišťoven, psychický stav před pádem (např. zmatený), smyslové bariéry (např. problémy se zrakem), pohyblivost pacienta před pádem (např. chodící s dopomocí), porucha příjmu potravy, inkontinence moči a stolice, obava/strach z pádu, zahájení rehabilitace nebo preventivní opatření stran pádu (např. použití postranic, zvonek v dosahu).

U každého pacienta, který spadl, popsal ošetřující lékař vždy jeho aktuální stav. Kromě diagnóz pacienta, popisu pádu sestrou a lékařem byly ostatní údaje ve strukturované formě. U kontrolních pacientů byly sbírány shodné údaje jako u pádu kromě údajů o samotném pádu.

Analýza rizikových diagnóz a léčiv

Dílčí analýza dat byla zaměřena na zhodnocení rizikových diagnóz u pacientů s pádem. Rizikové diagnózy byly získány na základě rešerše literatury:⁸⁵ anémie, arteriální hypertenze, bipolární porucha, demence, Alzheimerova choroba, diabetes mellitus, delirium, deprese, epilepsie, hypoglykémie v anamnéze, hypotenze v anamnéze, imobilizace, inkontinence moči a stolice v anamnéze, kachexie, nestabilita, oční onemocnění (glaukom, katarakta, poruchy vizu), Parkinsonova choroba, pohybové nemoci (onemocnění kloubů končetin, onemocnění svalů a šlach),

poruchy chování, poruchy rytmu bradykardizujících, poruchy rytmu tachykardizujících, poruchy spánku (insomnie/hypersomnie), průjmy, roztroušená skleróza, schizofrenie, srdeční selhávání, stav po CMP (do 12 měsíců), stav po totální endoprotéze dolní končetiny (do 3 měsíců), synkopa v anamnéze, úzkost a závratě.

Dále byla provedena identifikace a analýza FRID a rizikových faktorů (externích i interních), které zesilovaly riziko pádu. U každého pacienta bylo vždy dvojicí klinických farmaceutů (auditor a kontrolor) stanoveno populační (potenciální) a individuální riziko. Populační riziko představovalo všechna léčiva, u kterých bylo v dostupné literatuře popsáno zvýšené riziko pádu nebo jej bylo možné dle mechanismu účinku nebo známých nežádoucích účinků předpokládat. Za individuálně rizikové bylo označeno takové populační FRID, u kterého nebylo po analýze klinickými farmaceuty možné jednoznačně vyloučit vliv užívaného populačního FRID na daný pád.

Při analýze pádu byly uvažovány veškeré dostupné informace o pádu a ze zdravotnické dokumentace pacienta, důraz byl kladen zejména na tyto významné rizikové faktory pádu: věk nad 65 let, polyfarmakoterapie v anamnéze (4 a více jakýchkoliv léčiv), užívání 2 a více populačních FRID, předchozí pád v anamnéze za posledních 12 měsíců, aktivní kouření při hospitalizaci, abúzus alkoholu v anamnéze nebo vliv požití alkoholu při pádu, rizikový čas pádu vzhledem k podání léčiva, využívání zdravotnických pomůcek nebo jiné vnější faktory související s prostředím.

Celkový vliv užívané farmakoterapie na daný pád byl klinickými farmaceuty a ošetřujícími lékaři klasifikován pomocí 4stupňové Likertovy škály (ano – 1 bod; spíše ano- 2 body; spíše ne – 3 body; ne – 4 body).

Klinický farmaceut navíc sestavil intervenci zaměřenou na minimalizaci individuálních a populačních FRID stran pádu, kterou obdržel ošetřující lékař. Intervence obsahovala vedle analýzy daného pádu rovněž návrh na konkrétní doporučení směřující k minimalizaci rizika pádu u daného pacienta (např. změna terapie, úprava dávky, monitoring pacienta apod.). Veškerá komunikace mezi sestrou a farmaceutem a lékařem a farmaceutem probíhala na uvedeném webovém rozhraní PharmaPortal EU.

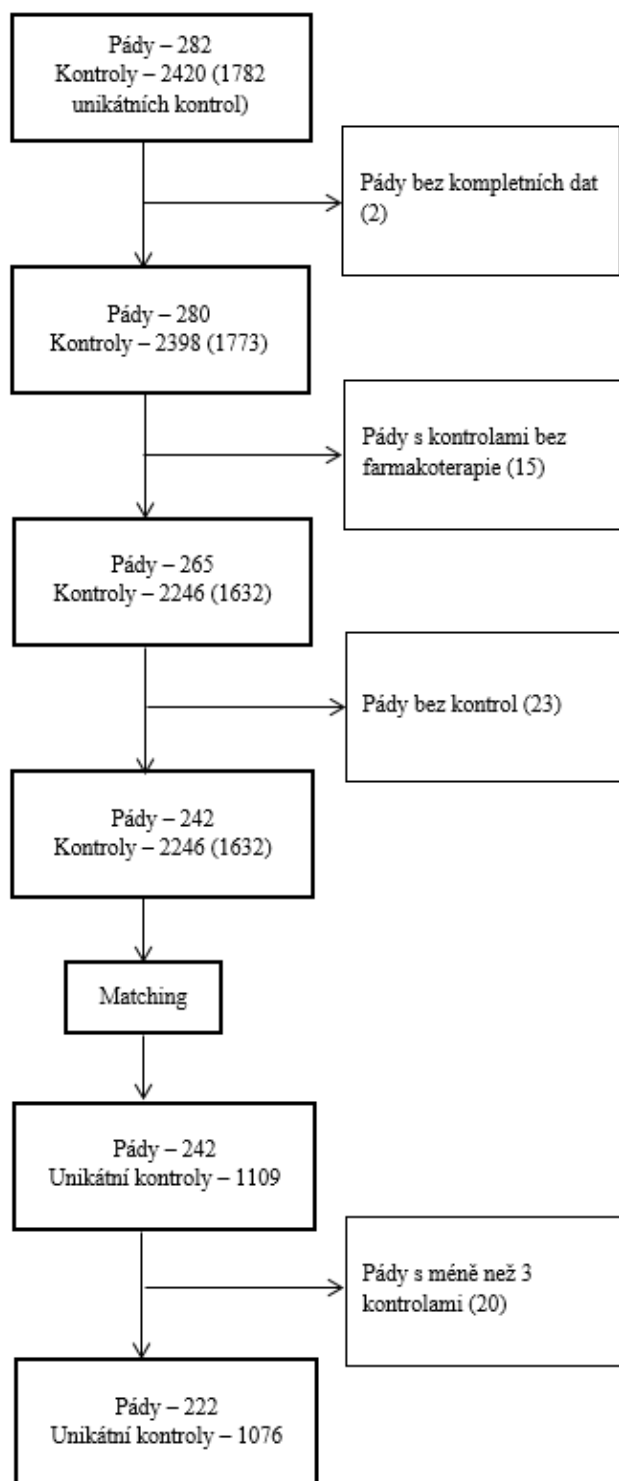
Přiřazování pádů a kontrol („matching“)

K zaznamenanému pádu bylo na každém z 16 oddělení vyhledáno a přiřazeno optimálně 10 kontrolních pacientů bez pádu (kontroly). Parametry kontrol: stejné pohlaví, věk \pm 10 let, doba hospitalizace \pm 5 dní (pro psychiatrické a oddělení následné péče \pm 28 dní) a užívaný počet léčiv \pm 5.

Ve spolupráci se statistikem byla vytvořena síť pádů a kontrol. Cílem následných redukcí bylo zamezit pseudoreplikaci kontrol a transformovat síť do bipartitního grafu při zachování následujících principů:

- Jedinec, který se objevil zároveň v roli pádu i kontroly, byl upřednostněn v roli pádu a všechny uzly navrhuující jej jako kontrolu byly odstraněny.
- Násobné pády téhož pacienta nebyly pro účel „*matching*“ považovány za pseudoreplikace.

Metodiku přiřazování kontrol k pádům shrnuje Obrázek 5.



Obrázek 5 Consort chart.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena v programu Wolfram, Mathematica, verze 11.2 (Wolfram Research Inc.). Testovaná populace byla popsána metodami deskriptivní statistiky; u nominálních proměnných frekvenční analýzou a pro metrická data ve tvaru průměru \pm směrodatné odchylky (SD), mediánu nebo dolního (25 %) a horního (75 %) kvartilu. Vztahy a závislosti byly testovány prostřednictvím chí kvadrát testu a neparametrických testů (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis). Variabilita byla porovnávána pomocí Conoverova testu a vzájemná závislost dvou binárních proměnných byla vyhodnocena Fisher exact testem nebo pomocí odds ratio (OR) s 95% konfidenčním intervalem (CI). Pro zjištění vlivu populačních FRID podle ATC klasifikace na riziko pádu byla využita Paretova analýza; do další ATC úrovně byla Paretova analýza provedena, pokud četnost léčiv s rizikem pádu dosáhla alespoň 60 %. Multivariantní analýza v podobě techniky regresních stromů – Chi square automatic interaction detection (CHAID)¹⁶¹ – byla aplikována pro zjištění závislosti mezi přítomností léčiv či diagnóz s rizikem pádu a názory lékaře a klinického farmaceuta, resp. jinými binárními nezávisle proměnnými. Výpočet konkrétního tvaru stromu algoritmem CHAID zahrnoval rovněž korekci mnohačetného testování. Vždy byla zvažována hladina významnosti minimálně $p < 0,05$.

V kontextu statistické signifikance byl ve vhodných případech pádů a kontrol vypočítán tzv. *effect size* (velikost efektu); Cramer V pro rozdíl v zastoupení binární proměnné ((ne)přítomnost vybrané diagnózy nebo (ne)užívání léčiv dané skupiny), Cohenova konvence pro rozdíl v poloze metrické proměnné. Podle Cohenovy konvence byl *effect size* označen jako malý u $0,1 \leq \varphi < 0,3$ nebo $0,2 \leq d < 0,5$; střední u $0,3 \leq \varphi < 0,5$ nebo $0,5 \leq d < 0,8$ a velký $\varphi \geq 0,5$ nebo $d \geq 0,8$.

Obrázky a grafy byly generovány prostřednictvím Microsoft Office Word a Publisher 2016.

4.1.3. Výsledky

4.1.3.1. Prospektivní analýza pádů v roce 2017

Během roku 2017 bylo zaznamenáno 280 pádů, které byly zahrnuty do finální analýzy. V 72 (25,7 %), resp. 102 (36,4 %), resp. 130 (46,4 %) případech se pád stal do 3, resp. 5, resp. 7 dnů od začátku hospitalizace. Průměrně došlo k pádu 19,8. den hospitalizace \pm 31,74 dní (medián 8). Ve většině případů (242; 86,4 %) se jednalo o jednorázové pády. Dvakrát spadlo 14 pacientů, třikrát 2 pacienti a čtyřikrát 1 pacient. Počet lůžkodnů čtyř zdravotnických zařízení byl čtvrtletně relativně konstantní (59 533 vs. 57 912 vs. 56 229 vs. 56 661 lůžkodnů), celkový počet pádů však čtvrtletně statisticky významně klesal (122 vs. 61 vs. 50 vs. 47 pádů) ($p < 0,001$).

Více než polovina pádů byla zaznamenána u žen (143; 51,1 %). Průměrný věk pacientů s pádem dosáhl $77,0 \pm 12,0$ let (minimum 27 a maximum 95 let). Průměrný věk žen s pádem byl $79,3 \pm 11,1$ let, mužů $74,6 \pm 12,4$ let. V nižším věku docházelo k pádům signifikantně častěji u mužů než žen ($p < 0,001$).

Celkově pacienti s pádem užívali průměrně $8,8 \pm 4,2$ léčiv (medián 8; minimum 1; maximum 24). Ženy užívaly signifikantně více léčiv ($9,3 \pm 4,5$ léčiv; medián 9) než muži ($8,2 \pm 3,7$ léčiv; medián 8) ($p = 0,027$).

Celkem bylo u pacientů s pádem zaznamenáno 775 rizikových diagnóz stran možného vlivu na pád, tj. $2,8 \pm 1,4$ diagnózy na pád (medián 3; minimum 0; maximum 7). Nejčastějšími rizikovými diagnózami byly (se zastoupením alespoň u 20,0 % případů): arteriální hypertenze u 194 (69,3 %), diabetes mellitus u 93 (33,2 %), poruchy rytmu tachykardizující u 86 (30,7 %) a demence včetně Alzheimerovy choroby u 56 (20,0 %) pádů. U 224 (80 %) pádů nebyly shledány jiné vnější faktory ukazující na příčinu pádu. Další vybrané rizikové faktory spojené s pádem sumarizuje Tabulka 5.

Tabulka 5 Rizikové faktory spojené s pádem (N = 280).

<i>Rizikový faktor</i>	<i>Počet (%)</i>
Věk nad 65 let.	233 (83,2 %)
Polyfarmakoterapie (4 a více léčiv).	246 (87,9 %)
Užívání dvou nebo více populačně rizikových léčiv.	230 (82,1%)
Denní doba, ve které došlo k pádu, ukazovala s vysokou pravděpodobností na lékovou příčinu.	112 (40,0 %)
Pád(y) v anamnéze v posledních 12 měsících.	110 (39,3 %)
Pacient s pádem používal kompenzační pomůcky (např. berle).	59 (21,1 %)
Abúzus alkoholu v anamnéze nebo přítomnost alkoholu při pádu.	22 (7,9 %)
Aktivní kouření při hospitalizaci.	21 (7,5 %)

N – denominátor (100 %).

Pacienti s pádem užívali celkem 1134 populačních FRID, tj. $4,1 \pm 2,4$ populačních FRID na pád (medián 4; minimum 0; maximum 13). Většina populačních FRID (994; 87,7 %) byla podávána dlouhodobě (více než 7 dní) před pádem. Na každé užívané léčivo připadalo 0,41 populačního FRID (95% CI 0,36–0,46). Celkový počet užívaných populačních FRID se s rostoucím věkem zvyšoval ($p = 0,007$), naopak celkový počet všech užívaných léčiv s věkem pacientů statisticky významně nesouvisel ($p = 0,075$). Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v počtu užívaných populačních FRID mezi pohlavími ($p = 0,323$). Pacienti s předchozím pádem v anamnéze během 12 měsíců neužívali statisticky více populačních FRID než pacienti bez předchozího pádu v anamnéze ($p = 0,629$). Klinický farmaceut vyhodnotil 498 (43,9 %) populačních FRID jako léčiva individuálně riziková. To znamená, že pacienti s pádem užívali $1,8 \pm 1,7$ individuálních FRID (medián 1; minimum 0; maximum 9). U individuálních FRID nebyly nalezeny rozdíly v demografických charakteristikách pacientů s pádem.

Na základě Paretovy analýzy do 1. úrovně ATC klasifikace byla nalezena populační FRID ze skupin „N“ (léčiva pro nervovou soustavu) a „C“ (léčiva pro kardiovaskulární systém), které souvisela s více než 60 % pádů. Tabulka 6 a Tabulka 7 sumarizují nejčastěji používaná populační a individuální FRID ze skupin „C“ a „N“.

Tabulka 6 Populačně a individuálně riziková léčiva ze skupiny „N“ dle ATC klasifikace (N = 280).

	<i>Populačně rizikové léčivo (%)</i>	<i>Individuálně rizikové léčivo (%)</i>	<i>I/P (%)</i>
N05 – psycholeptika	193 (68,9 %)	145 (51,8 %)	75,1 %
N05A – antipsychotika, neuroleptika	132 (47,1 %)	94 (33,6 %)	71,2 %
N05BA – benzodiazepiny	43 (15,4 %)	35 (12,5 %)	81,4 %
N05BB01 – hydroxyzin	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	100,0 %
N05C – hypnotika a sedativa	16 (5,7 %)	14 (5,0 %)	87,5 %
N06 – psychoanaleptika	109 (38,9 %)	40 (14,3 %)	36,7 %
N06AB – SSRI	66 (23,6 %)	14 (5,0 %)	21,1 %
N06AX05 – trazodon	15 (5,4 %)	11 (3,9 %)	73,3 %
N06AX11 – mirtazapin	8 (2,9 %)	5 (1,8 %)	62,5 %
N06AX14 – tianeptin	4 (1,4 %)	4 (1,4 %)	100,0 %
N06AX14 – venlafaxin	4 (1,4 %)	2 (0,7 %)	50,0 %
N06AX21 – duloxetin	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0,0 %
N06D – léčiva proti demenci	11 (3,9 %)	4 (1,4 %)	36,4 %
N02 – analgetika	52 (18,6 %)	40 (14,3 %)	76,9 %
N02AA-F – opioidní analgetika	15 (5,4 %)	15 (5,4 %)	100,0 %
N02AX – tramadol	34 (12,1 %)	22 (7,9 %)	64,7 %
N02BE71 – paracetamol, kombinace s psycholeptiky	3 (1,1 %)	3 (1,1 %)	100,0 %
N03 – antiepileptika	48 (17,4 %)	37 (13,2 %)	77,1 %
N03AE01 – klonazepam	9 (3,2 %)	8 (2,9 %)	88,9 %
N03AF01 – karbamazepin	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)	75,0 %
N03AX12, 16 – gabapentin, pregabalin	25 (8,9 %)	18 (6,4 %)	72,0 %

N04 – antiparkinsonika	19 (6,8 %)	16 (5,7 %)	84,2 %
N07 – jiná léčiva CNS včetně parasymptomimetik	2 (0,7 %)	0 (0 %)	0 %

CNS – centrální nervový systém; I – individuálně rizikové léčivo; N – denominátor (100 %); P – populačně rizikové léčivo, SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.

Tabulka 7 Populačně a individuálně riziková léčiva ze skupiny „C“ dle ATC klasifikace (N = 280).

	<i>Populačně rizikové léčivo (%)</i>	<i>Individuálně rizikové léčivo (%)</i>	<i>I/P (%)</i>
C03 – diuretika	169 (60,4 %)	70 (25,0 %)	41,4 %
C03A, C03B, C03E – thiazidy a thiazidům podobná diuretika	14 (5,0 %)	5 (1,8 %)	35,7 %
C03C – furosemid	97 (34,6 %)	45 (16,1 %)	46,4 %
C03D – spironolakton	58 (20,7 %)	20 (7,1 %)	34,5 %
C07 – beta blokátory	146 (52,1 %)	39 (13,9 %)	26,7 %
C09 – látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém	87 (31,1 %)	27 (9,6 %)	31,0 %
C08 – blokátory kalciového kanálu	55 (19,6 %)	16 (5,7 %)	29,1 %
C01 – kardiaka	53 (18,9 %)	14 (5,0 %)	26,4 %
C01B – antiarytmika, třída I a III	23 (8,2 %)	4 (1,4 %)	17,4 %
C01AA05 – digoxin	19 (6,8 %)	3 (1,1 %)	15,8 %
C01DA – organické nitráty	10 (3,6 %)	7 (2,5 %)	70,0 %
C01CA17 – midodrin	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0,0 %
C02 – antihypertenziva	16 (5,7 %)	4 (1,4 %)	25,0 %
C02CA06 – urapidil	8 (2,9 %)	3 (1,1 %)	37,5 %
C02AC – agonisté imidazolinových receptorů	8 (2,9 %)	1 (0,4 %)	12,5 %
C10 – prostředky snižující hladinu lipidů v séru	2 (0,7 %)	1 (0,4 %)	50,0 %

I – individuálně rizikové léčivo; N – denominátor (100 %); P – populačně rizikové léčivo.

Léčivo jako příčina pádu pohledem lékařů a klinických farmaceutů

Posouzení možného vlivu léčiv na pád z pohledu lékařů a klinických farmaceutů ukazuje Tabulka 8, kdy rozdíl obou pohledů byl statisticky významný ($t = 0,392$, $p < 0,001$).

Tabulka 8 Míra lékové příčiny pádu pohledem lékařů a klinických farmaceutů (N = 280).

Léková příčina pádu	Pohled lékařů (%)	Pohled dvou klinických farmaceutů (%)
Ano	13 (4,6 %)	27 (9,6 %)
Spíše ano	51 (18,2 %)	129 (46,1 %)
Spíše ne	140 (50,0 %)	87 (31,1 %)
Ne	73 (26,1 %)	17 (6,1 %)
Nelze posoudit/neuvedeno	3 (1,1 %)	20 (7,1 %)

N – denominátor (100 %).

Kliničtí farmaceuti častěji ukazovali na lékovou příčinu pádu. Průměrné skóre klinických farmaceutů a lékařů bylo $2,4 \pm 0,8$ (medián 2), resp. $3,0 \pm 0,8$ (medián 3), viz Obrázek 6. Avšak u 17 (6,1 %) pádů dal lékař vyšší váhu lékové příčině pádu oproti klinickým farmaceutům.

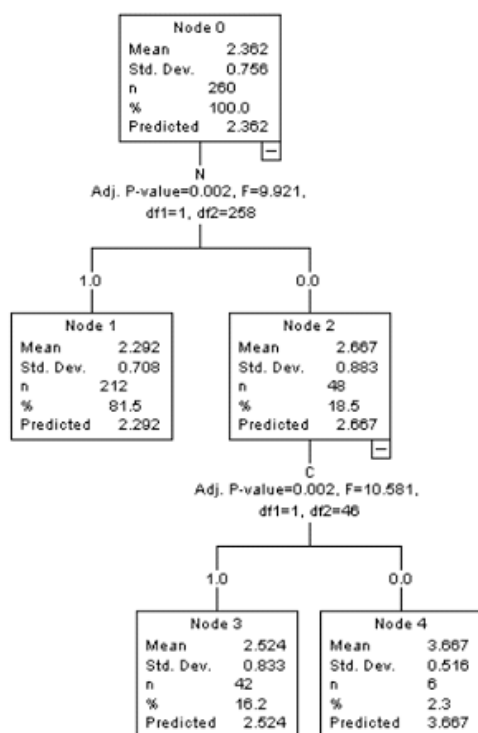


Obrázek 6 Odlišný pohled na lékové příčiny pádu (převzato z Maly a kol.).¹⁶²

Legenda: ano – 1 bod; spíše ano – 2 body; spíše ne – 3 body; ne – 4 body.

V případě lékařů nebyla nalezena skupina ze všech léčiv užívaných pacienty (uvažována 1. úroveň ATC klasifikace), která by dle jejich názoru predikovala možnou lékovou příčinu pádu. Naproti tomu léčivo z ATC skupiny N v terapii pacientů ukazovalo na vyšší šanci na lékovou příčinu pádu z pohledu

klinického farmaceuta ($p = 0,002$). Pokud nebylo užíváno léčivo z této skupiny, predikovalo lékovou příčinu pádu léčivo ze skupiny C ($p = 0,002$), viz Obrázek 7.

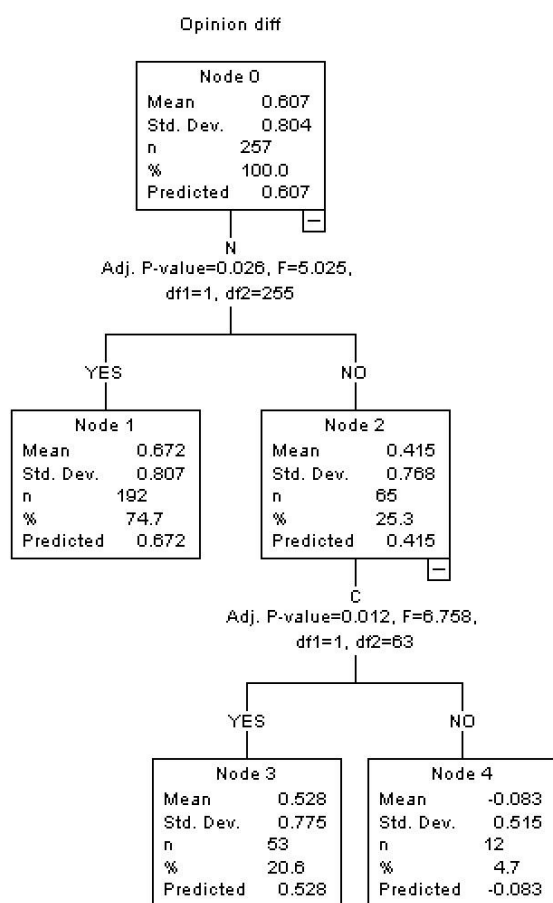


Obrázek 7 Prediktory vlivu lékových skupin jako příčin pádu pohledem klinického farmaceuta metodou regresních stromů.

Legenda: 1,0 – ano; 0,0 – ne.

Co se týče populačně rizikových léčiv, populační FRID ze skupiny N (uvažována 1. úroveň ATC klasifikace) v anamnéze pacienta ukazovalo na vyšší šanci na lékovou příčinu pádu pohledem lékaře i klinického farmaceuta. Pokud nebylo užíváno léčivo z této skupiny, predikovalo rozdílnost pohledů na lékovou příčinu pádu populační FRID ze skupiny C ($p = 0,012$). Pokud nebylo užíváno populační FRID ze skupiny N nebo C, byl rozdíl mezi pohledem lékaře a klinického farmaceuta zcela zanedbatelný (Obrázek 8).

Rostoucí počet užívaných léčiv rovněž signifikantně zvyšoval podezření lékaře nebo klinického farmaceuta na lékovou příčinu pádu. V případě lékaře koreloval celkový počet léčiv, resp. celkový počet populačních FRID s podezřením na lékovou příčinu pádu ($t = 0,157$; $p = 0,004$), resp. ($t = 0,179$; $p = 0,002$). Rovněž v případě klinického farmaceuta koreloval celkový počet léčiv, resp. celkový počet populačních FRID s podezřením na lékovou příčinu pádu ($t = 0,184$; $p < 0,001$), resp. ($t = 0,224$; $p < 0,001$). Rozdíl pohledů obou odborností v závislosti na celkovém počtu užívaných léčiv ($p = 0,294$), resp. populačních FRID ($p = 0,132$), nebyl statisticky významný.



Obrázek 8 Rozdílné pohledy lékařů a klinických farmaceutů na lékovou příčinu pádu metodou regresních stromů (převzato z Maly a kol.).¹⁶²

4.1.3.2. Analýza případů a kontrol

Výše popsanou metodikou byly získány kontroly pouze u 222 pádů, z toho většina pacientů (200) spadla ve sledovaném čase právě 1x, osm pacientů 2x a tři pacienti 3x. Celkem bylo získáno 1076 kontrol, což představovalo 4,85 kontrol na jeden pád. U 23 pádů nebylo možno přiřadit dle zadaných kritérií z metodiky alespoň 5 vhodných kontrol (11 pádů má proto tři kontroly, 12 pádů čtyři kontroly), do analýzy jsou však zahrnuty. Pacienti s pádem se statisticky významně nelišili v pohlaví a věku od kontrol, avšak lišili se v počtu užívaných léčiv ($p < 0,001$; $d = 0,218$). Základní charakteristiky pádů a kontrol shrnuje Tabulka 9.

Tabulka 9 Základní charakteristiky pádů a kontrol.

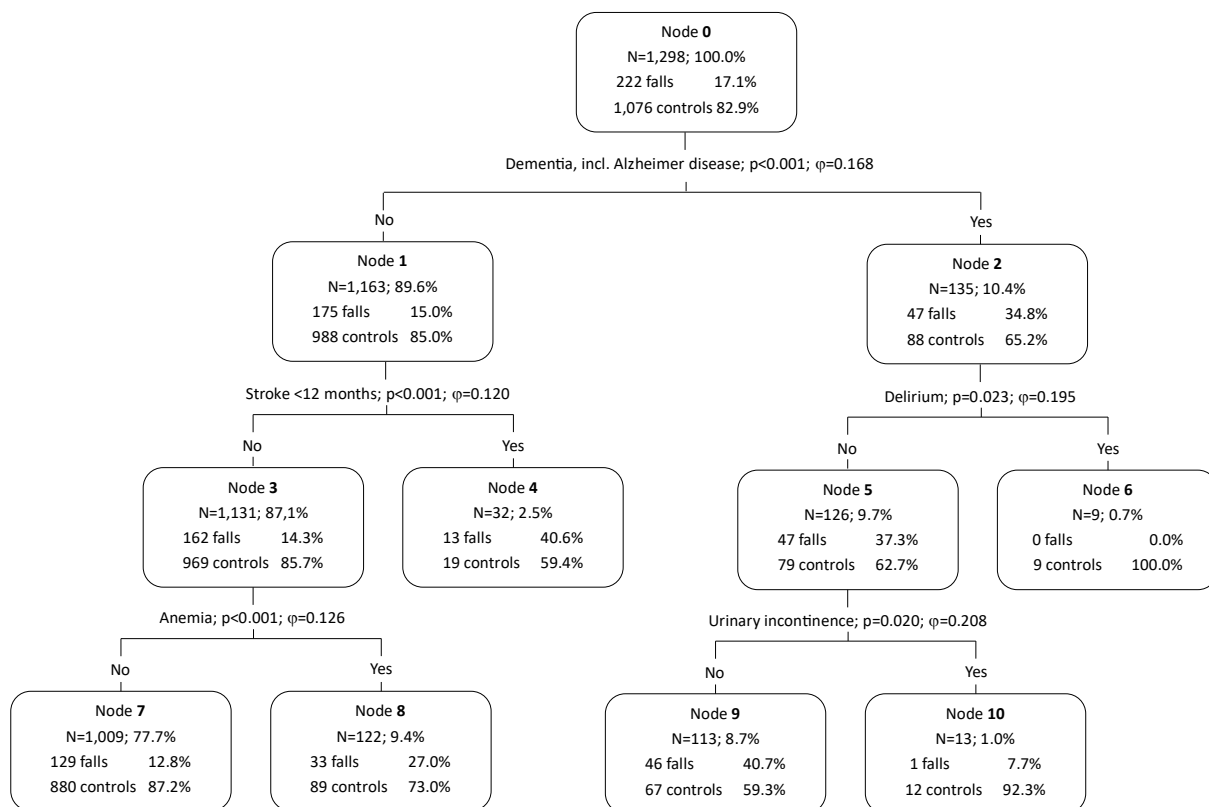
	<i>Pády</i>	<i>Kontroly</i>	<i>P-value</i>	<i>φ, d</i>
Počet pádu a kontrol	222	1076		
Pohlaví			p = 0,9474	φ = 0,002
muž	107 (48,2 %)	516 (48,0 %)		
žena	115 (51,8 %)	560 (52,0 %)		
Věk – medián (roky)	81 (71; 86)	80 (72; 85)	p = 0,4505	d = 0,0085
Barthelův test při příjmu – medián	52,5 (30; 65)	55 (25; 85)	p _{MW} = 0,0817 p _{Conover} = 0,0011*	d = 0,139
Get up and go test při příjmu – medián	5 (1; 8)	5 (0; 10)	p _{MW} = 0,3022 p _{Conover} = 0,0012*	d = 0,086
Pád v anamnéze v předchozím roce			p < 0,001*	φ = 0,324
Ano – opakovaně	57	56		
Ano – 1x	37	212		
Ne	64	443		
Není známo	64	365		
Kategorie pacienta dle pojistovny – medián	3 (3; 3)	3 (2; 3)	p _{MW} = 0,01351 p _{Conover} < 0,001*	φ = 0,111
Celkový počet léčiv – medián	8 (6; 11)	8 (6; 9)	p < 0,001*	d = 0,218

Legenda: d, φ – effect size; numerické veličiny – medián (dolní (25 %) kvartil); horní (75 %) kvartil); p_{Conover} (p-value of Conover test) (srovnání variability); p_{MW} – P-value of Mann Whitney test (srovnání polohy); * p < 0,05.

Rizikové diagnózy

Bylo zjišťováno, zda jsou některé diagnózy rizikovější stran pádu, tzn., zda je zastoupení u pádů statisticky významnější než u kontrol. Takto bylo posuzováno 30 rizikových diagnóz (viz metodika). Při použití nástroje regresních stromů byla v naší studii jako nejvíce riziková diagnóza stran pádů demence (OR = 3,02; 95% CI 2,04–4,45). Z pacientů, kteří demencí netrpěli, měli větší riziko pádu ti, kteří nebyli v deliriu (OR nelze; p = 0,023). U pacientů s demencí a bez deliria byla protektivní stran pádu inkontinence moči či stolice v anamnéze (OR = 0,12; 95% CI 0,02–0,97). U pacientů, kteří netrpěli demencí, byl rizikový stran pádu stav po CMP do 12 měsíců od příhody (OR = 4,09; 95% CI 1,98–8,45).

U pacientů bez demence a cévní mozkové příhody v anamnéze byla riziková anémie (OR = 2,53; 95% CI 1,63–3,93). Detaily viz Obrázek 9.



Obrázek 9 Rizikové diagnózy a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.

Riziková léčiva

Při analýze zastoupení farmakoterapie u pádů a kontrol na 1. úrovni ATC klasifikace byl nalezen statisticky významný rozdíl pouze u ATC skupin N, P, S (Tabulka 10).

Tabulka 10 Zastoupení léčiv na 1. úrovni ATC klasifikace u pádů a kontrol.

ATC kód	Pády s léčivy (N)	Pády bez léčiv (N)	Kontroly s léčivy (N)	Kontroly bez léčiv (N)	Odds ratio	P-value	ϕ
A – trávicí ústrojí a metabolismus	175	47	816	260	1,19	0,386	0,027
B – krev a krve tvorné orgány	175	47	822	254	1,15	0,485	0,022
C – kardiovaskulární systém	189	33	894	182	1,17	0,489	0,021
D – dermatologika	0	222	11	1065	0,00	0,228	-0,042

G – urogenitální systém a pohlavní hormony	25	197	87	989	1,44	0,148	0,043
H – systémové hormonální přípravky kromě pohlavních hormonů a inzulínu	52	170	229	847	1,13	0,475	0,020
J – protiinfekční léčiva pro systémové použití	59	163	239	837	1,27	0,162	0,039
L – antineoplastika a imunomodulující léčiva	7	215	26	1050	1,31	0,486	0,018
M – muskuloskeletální systém	43	179	272	804	0,71	0,071	-0,052
N – nervová soustava	184	38	807	269	1,61	0,012*	0,070
P – antiparazitika, insekticidy, repelenty	7	215	12	1064	2,89	0,031*	0,064
R – dýchací ústrojí	58	164	283	793	0,99	1,000	-0,001
S – smyslové orgány	23	199	53	1023	2,23	0,004*	0,087
V – různé	10	212	48	1028	1,01	1,000	0,001

* $p < 0,05$; φ – effect size.

Při analýze zastoupení farmakoterapie u pádů a kontrol byl u skupiny N nalezen významný rozdíl u léčiv skupiny N05 (psycholeptika). U dalších skupin nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (Tabulka 11). Pokud analýza skupiny N05 pokračovala, bylo statisticky významné pouze zastoupení skupiny N05A (antipsychotika, neuroleptika) ($p < 0,001$), v rámci této skupiny byl statisticky významný rozdíl nalezen pouze u tiapridalu ($p < 0,001$), viz Tabulka 12.

Tabulka 11 Zastoupení léčiv skupin N01–N07 u pádů a kontrol.

ATC kód	Pády s léčivy (N)	Pády bez léčiv (N)	Kontroly s léčivy (N)	Kontroly bez léčiv (N)	Odds ratio	P-value	φ
N01 – anestetika	1	221	11	1065	0,44	0,703	-0,022
N02 – analgetika	91	131	473	603	0,89	0,457	-0,023
N03 – antiépiletika	27	195	142	934	0,91	0,743	-0,012

N04 – antiparkinsonika	7	215	45	1031	0,75	0,576	-0,020
N05 – psycholeptika	122	100	400	676	2,06	0,0000013*	0,137
N06 – psychoanaleptika	82	140	333	743	1,31	0,083	0,048
N07 – jiná léčiva CNS vč. parasymptomimetik	5	217	32	1044	0,75	0,663	-0,016

CNS – centrální nervový systém; *p < 0,05; φ – effect size.

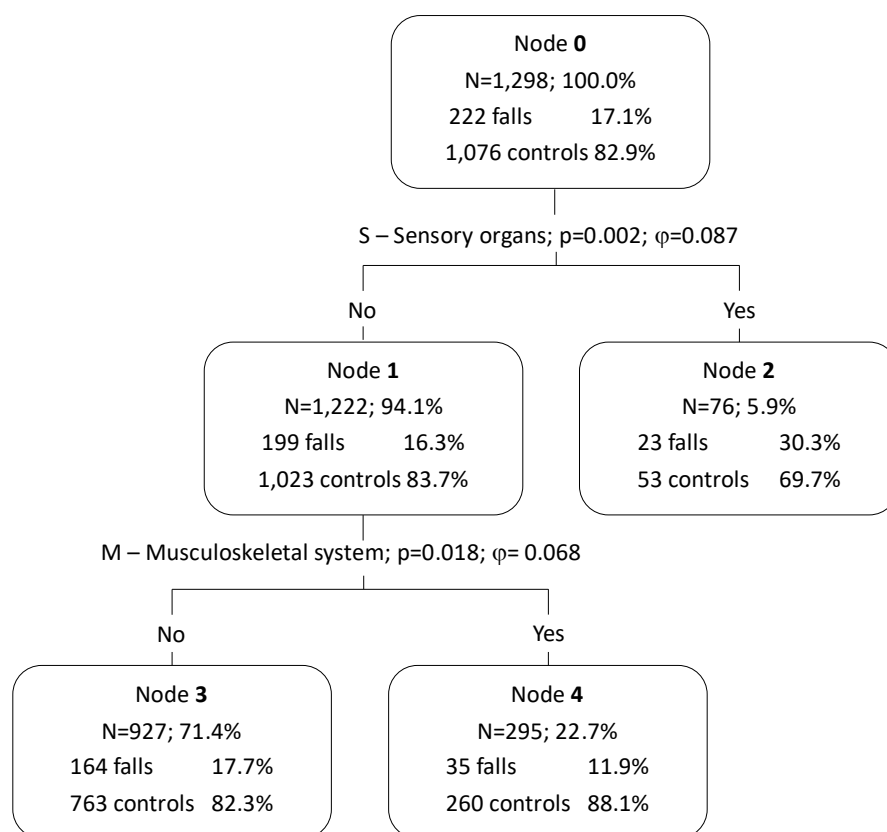
Tabulka 12 Zastoupení léčiv skupiny N na 3. úrovni ATC klasifikace u pádů a kontrol.

ATC kód	Pády s léčiv (N)	Pády bez léčiv (N)	Kontroly s léčiv (N)	Kontroly bez léčiv (N)	Odds ratio	P-value	φ
N01B – anestetika lokální	1	221	11	1065	0,44	0,703	-0,022
N02A – opioidní analgetika	47	175	251	825	0,88	0,540	-0,019
N02B – jiná analgetika a antipyretika	52	170	289	787	0,83	0,315	-0,029
N03A – antiepileptika	27	195	142	934	0,91	0,743	-0,012
N04A – anticholinergika	1	221	8	1068	0,60	1,000	-0,013
N04B – dopaminergní léčiva	7	215	42	1034	0,80	0,702	-0,015
N05A – antipsychotika	92	130	246	830	2,39	0,000000*	0,159
N05B – anxiolytika	29	193	122	954	1,17	0,490	0,020
N05C – hypnotika a sedativa	12	210	67	1009	0,86	0,758	-0,013
N06A – antidepresiva	73	149	285	791	1,36	0,058	0,054
N06B – psychostimulancia, látky k léčbě ADHD a nootropika	4	218	23	1053	0,84	1,000	-0,009
N06D – léčiva proti demenci	9	213	58	1018	0,74	0,506	-0,023
N07A – parasymptomimetika	1	221	7	1069	0,69	1,000	-0,010
N07C – antivertiginóza	4	218	24	1052	0,80	1,000	-0,011
N07X – jiná léčiva CNS	0	222	1	1075	0,00	0,758	-0,013

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CNS – centrální nervový systém; *p < 0,05; φ – effect size.

Při subanalýze skupiny S, bylo zjištěno, že statisticky významný vliv na pád souvisel pouze s užíváním oftalmologik (S01). Otologika (S02) nebyla u pacientů zastoupena a pouze jednou byl použit přípravek ze skupiny oftalmologika a otologika (S03), ale byl použit u pacienta v oční indikaci. Dle analýzy byla riziková skupina S01 jako celek. Nejčastěji byla zastoupena léčiva ze skupiny antiglaukomatika a miotika (S01E), která se na celé skupině podílí z 63 %. Jednotlivé ATC kódy skupiny S do 3. úrovně nehrály dle analýzy při pádu významnou roli. Z ATC skupiny P užívali pacienti pouze metronidazol.

Metoda regresních stromů ukázala, že pacienti s pádem užívali více léčiv ze skupiny S, většinou oftalmologika, (OR = 2,23; 95% CI 1,33–3,59). Jestliže pacienti nebyli léčeni léčivy ze skupiny S, byl u těchto pacientů statisticky významný rozdíl v užívání léčiv ze skupiny M, kdy pacienti s pádem užívali tato léčiva s nižší frekvencí (OR = 0,63; 95% CI 0,42–0,93), viz Obrázek 10. Při subanalýze léčiv ze skupiny M (protektivní vliv) nebyl nalezen statisticky významný vliv pro žádnou skupinu do 3. úrovně ATC klasifikace.



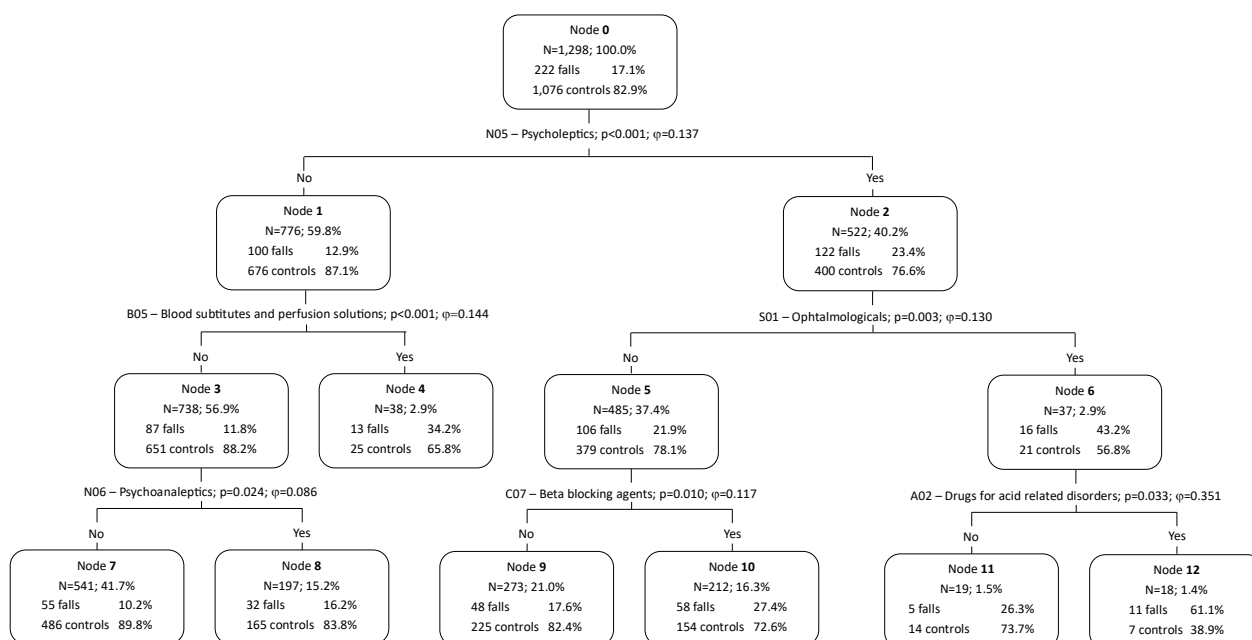
Obrázek 10 Riziková léčiva na 1. úrovni ATC klasifikace a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.

Analýza pomocí regresních stromů na 2. úrovni ATC klasifikace (Obrázek 11) ukázala, že pacienti s pády byli signifikantně častěji léčeni léčivy ze skupiny N05 (psycholeptika) (OR = 2,06; 95% CI 1,54–2,76). V podskupině pacientů, kteří užívali psycholeptika, bylo dalším rizikovým faktorem užívání léčiv ze skupiny S01 (oftalmologika) (OR = 2,72; 95% CI 1,37–5,41). Pro pacienty, kteří neužívali

psycholeptika, bylo rizikovým faktorem užívání léčiv ze skupiny B05 (intravenózní roztoky nebo aditiva k intravenózním roztokům) (OR = 3,89; 95% CI 1,92–7,89). Na třetí úrovni analýzy regresních stromů predikovalo riziko pádu užívání léčiv ze skupiny C07 (beta blokátory), N06 (psychoanaleptika) a A02 (antacida, antiulceróza a antiflatulencia).

Za nejrizikovější kombinaci bylo staveno společné užívání léčiv ze skupin N05, S01 a A02, což lze interpretovat tak, že pacienti s touto kombinací měli výrazně vyšší riziko pádů vůči celému studovanému vzorku pacientů (OR = 7,96; 95% CI 3,05–20,77).

Dále byla rovněž provedena subanalýza léčiv skupiny C, která jsou často zmiňována mezi FRID.⁸⁰ V tomto případě však nebyl nalezen žádný signál vyššího rizika pádu u pacientů užívajících léčiva z této skupiny, a to ani na 3. úrovni ATC klasifikace nebo při subanalýze skupiny diuretik.



Obrázek 11 Riziková léčiva na 2. úrovni ATC klasifikace a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.

4.1.4. Diskuze

Tento projekt ukázal, že pád je multifaktoriální jev a současně naznačil, že jedině vícesložkové intervence mohou tento problém v lůžkových zdravotnických zařízeních řešit. Jednou z preventivních intervencí je významná mezioborová spolupráce, která může lépe zhodnotit individuální riziko a přínosy farmakoterapie a optimalizovat terapii při dosažení navržených cílů u konkrétního jedince.^{163, 164}

V ČR jsou informace o pádech sbírány dlouhodobě. Česká databáze obsahující longitudinální data byla nejprve spuštěna na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a následně v Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR.⁹² Hlášení pádů charakterizovaných jako mimořádná událost ukázalo, že mezi

lékaři ani zdravotními sestrami nejsou dostatečně vnímána všechna léčiva, která mohou vést k pádům, neboť mezi riziková léčiva pro pády byla řazena pouze sedativně působící léčiva ze skupiny benzodiazepinů, opioidů a hypnotik, a dále antihypertenziva a inzuliny. To signalizuje riziko, že další riziková léčiva mohou unikat pozornosti lékařů i sester.

Jak bylo popsáno v teoretické části, ve schopnosti zhodnotit riziko pádů je důležitá nejen znalost mechanismů účinků léčiv v kontextu pádu, ale také vnímání individuální reaktivity pacienta. V populaci našich pacientů se vyskytovala léčiva, která působila různými mechanismy. V souladu s publikovanou literaturou, pacienti nejčastěji užívali léčiva snižující bdělost nebo vyvolávající sedaci, zmatenost, OH, poruchy rytmu, případně hypoglykémii.⁸⁵ Jak ukazuje Tabulka 6, prevalence populačních FRID s vlivem na CNS byla vysoká. Avšak benzodiazepiny nebo silná opioidní analgetika byla zastoupena méně, než bychom očekávali (15,4 %, resp. 5,4 %). Oproti tomu Z-hypnotika a léčiva s indikací neuropatické bolesti (gabapentin, pregabalin, karbamazepin) byla identifikována mnohem častěji. Naše výsledky naznačily, že lékaři nejdříve uvažovali léčiva běžně spojovaná s rizikem pádu a až po kontaktu s klinickým farmaceutem, který jim nadnesl potřebné informace o daném riziku, označovali i další FRID. Tento signál mohl být zesílen skutečností, že pacienti s předchozím pádem v anamnéze neužívali více populačních FRID než pacienti bez pádu v anamnéze. Navíc léčiva na neuropatickou bolest přímo nesignalizují vliv na CNS, proto nemusí být zdravotníky vnímána jako riziková.

Podobně může být podceňován potenciál antidepresiv stran rizika pádu. Takovým příkladem jsou trazodon nebo mirtazapin, které jsou nezřídka indikovány při úzkosti, depresi nebo poruchách spánku. Pravděpodobně to může souviset s menší klinickou zkušeností s těmito léčivy (s výjimkou psychiatrů) a nízkým povědomím o možném útlumu CNS. V našem případě se nabízí první možnost, protože ve studovaném souboru se nacházelo pouze jedno psychiatrické pracoviště a léčiva tak mohla být předepisována i jinými specialisty, pravděpodobně v jiných než psychiatrických indikacích. Za další spíše podceňovanou skupinu s rizikem pádu lze považovat antipsychotika, která byla v našem souboru také velmi často předepisována. U nich nelze stran pádu opomenout vedle útlumu CNS ani riziko OH související s bloádou alfa1 receptorů, které je také podceňováno.¹⁶⁵

Antipsychotika a zejména tiaprid nejsou uváděna mezi rizikovými léčivy v hlášení ve zdravotnických zařízeních, ale jsou v současné době často využívána u pacientů s demencí, zmateností, neklidem a u pacientů s potížemi s usínáním nebo jinými poruchami spánku, velmi často proto slouží v českých zdravotnických zařízeních jako hypnotika v režimu off-label. Skupina antipsychotik (N05A), jmenovitě tiaprid, vykazovala proti kontrolám výrazně vyšší riziko pádu, což odpovídalo závěrům práce Bozate-Emre a kol.¹⁶⁶ Určitý vliv zde mohl sehrát konfounder, tzn., že pacient exponovaný tiapridem častěji trpěl demencí a tiaprid byl léčivem volby pro zklidnění takového pacienta. Navíc naši pacienti neužívali

tak vysoké dávky tiapridu jako u Bozat-Emre a kol.¹⁶⁶ Domníváme se proto, že by mohlo jít o kombinaci obou proměnných. Na větší populaci je však nutno ověřit, že tato kombinace „nemoc a léčivo“ může paradoxně zvýšit riziko pádů.

Specifické postavení zaujímá tramadol, který často není lékaři ani sestrami považován za rizikové léčivo. Tento fakt může opět souviset s farmakologickými znalostmi a zkušenostmi těchto skupin zdravotníků s daným léčivem. Přitom vliv tramadolu na opioidní receptory je prokázán a lze tím predikovat útlum CNS. Zmatenost pacienta po tramadolu může odrážet serotoninový účinek tohoto duálního analgetika.¹⁶⁷

Vedle léčiv na onemocnění nervové soustavy nelze z pohledu klinických farmaceutů opomenout další léčiva navozující OH. OH je významný nežádoucí účinek především u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Tato léčiva se používají poměrně často (podobně v našem souboru) a tím, že ovlivňují periferní rezistenci, preload a afterload, jsou významně riziková. Menší riziko OH je spojeno s užíváním alfa1 sympatolytik, která přímo ovlivňují schopnost cév reagovat a zvyšují tonus sympatiku při změně polohy těla. Tento mechanismus je patrný i u tamsulosinu, který byl ve studii široce používán pro léčbu benigní hyperplazie prostaty. Toto sympatolytikum je sice částečně orgánově specifické, ale u citlivých pacientů může OH navodit. Domníváme se, že se málo počítá s tím, že by toto léčivo mohlo působit na cirkulaci i z důvodu jeho odlišné indikace. Další mechanismus navození OH spočívá ve snížení srdečního minutového objemu, kdy betablokátory omezují vliv sympatiku na srdeční činnost. Také velmi často používaná diuretika snižují krevní objem a tím preload. Preload lze snížit i vazodilatací kapacitních cév prostřednictvím nitrátů. Kombinace zmíněných léčiv včetně dalších antihypertenziv (vysoká prevalence arteriální hypertenze ve studovaném souboru), případně i užívání antipsychotik, mohla riziko OH výrazně navýšit. V našem souboru se tato léčiva kombinovala a mohla vyvolat ortostatickou hypotenzi častěji.^{85, 168}

Dále nelze opomenout proarytmogenní působení, které je reálné jak u antiarytmik (v prezentovaném souboru zejména digoxin nebo amiodaron), tak u dalších léčiv, jako jsou např. citalopram, antipsychotika nebo theofylin, který vykazuje i účinky v CNS. Další možnou příčinou polékového pádu je riziko vzniku hypoglykémie. Toto riziko mají především antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey a inzuliny, ve velikosti rizika se však mohou jednotliví zástupci významně lišit.¹³⁵

Vnímat je nutné i další rizikové faktory, které mohly přispět k pádům navozeným FRID. Takovým příkladem je dehydratace. Zaznamenali jsme menší důraz při hlášení sester na stav hydratace, který byl reportován pouze u malého procenta pádů. Hydratace je ovlivnitelný faktor, který lze dobře monitorovat, a je potřeba na tento aspekt upozorňovat, optimálně u všech hospitalizovaných pacientů, minimálně však u pacientů užívajících léčiva s vlivem na OH nebo majících hypotenzi

v anamnéze. Ze strany ošetrovatelského personálu je nutno klást důraz na monitoring dehydratace u pacientů, s čímž úzce souvisí nutnost zvýšeného dohledu nad pacienty s ohledem na jejich příjem tekutin během dne.¹⁶⁹ S dehydratací může poměrně úzce souviset užívání furosemidu. Při revizi farmakoterapie, kterou kliničtí farmaceuti u každého pacienta s pádem provedli, vznikl signál neracionální preskripce furosemidu. Přičemž např. vyšší věk pacientů nebo užívání jiných léčiv s podobným působením nebo mechanismy mohou důsledky dehydratace navozené furosemidem prohloubit. Furosemid je proto řazen mezi potenciálně riziková léčiva ve stáří.^{170, 171} Vždy je nutno zvážit, zda je furosemid pro konkrétního pacienta účelný, a pokud není, tak by měl být vysazen. Neracionální používání furosemidu bylo publikováno autory studie v nedávné době formou kazuistiky doplněné kritickým rozbohem při zohlednění individuálních specifík pacienta.¹⁷²

Při individuálním hodnocení populačních FRID by měla být mimo jiné uvažována i rychlost nástupu účinku léčiva po jeho podání, délka působení a doba podávání, které jsou odvislé od farmakokinetických a farmakodynamických vlastností daného léčiva. Příkladem je tzv. efekt první dávky po podání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, alfa1 sympatolytik nebo některých sedativně působících léčiv.¹⁷³

Zajímavým výsledkem bylo větší zastoupení očních přípravků u pacientů s pádem oproti kontrolám. Vzhledem k jejich relativně omezenému zastoupení však již nebyly výsledky subanalýzy zaměřené na další skupiny očních přípravků statisticky významné. Asi ve 2/3 případů se jednalo o přípravky k léčbě glaukomu. V literatuře jsme nenalezli přímou souvislost mezi užíváním těchto přípravků a pády. Pravděpodobně se zde může jednat o riziko vlastního onemocnění, které může zhoršovat zrakové schopnosti pacientů, a tím vést k většímu riziku pádů. Je popsáno, že pacienti s glaukomem s defektem očního pole a zrakové ostrosti mají větší strach z pádu¹⁷⁴ a že celkové odchylky v dolním periferním zorném poli byly statisticky významně rizikovými pro pád.¹⁷⁵

Skupina M dle ATC klasifikace byla v našem souboru tvořena zejména systémovými nesteroidními antiflogistiky nebo alopurinolem, v menší míře pak bisfosfonáty. V literatuře se nachází práce, které předpokládají vyšší riziko pádu spojené s užíváním nesteroidních antiflogistik u pacientů vyššího věku.^{176, 177} Naproti tomu v recentním systematickém přehledu a metaanalýze byl při adjustování dat tento jev již statisticky nevýznamný.⁸¹ Na signálu určitého protektivního vlivu skupiny M se mohlo podílet několik okolností. Nesteroidní antiflogistika jsou obecně považována za rizikovou skupinu, zejména u seniorů, a jejich užívání při hospitalizaci je nyní výrazně omezováno co do vlastní indikace, dávek a doby užívání. Riziko může být dále minimalizováno volbou samotného nesteroidního antiflogistika, kdy cílem by mělo být omezení zástupců s centrálními účinky a významnou gastropatií, která je obvykle minimalizována podáváním inhibitorů protonové pumpy. Ty však mohou riziko pádů při spojení několika mechanismů dále zvyšovat.⁸¹ Dosažení lepší analgezie nebo redukce symptomů

mohou např. u pacientů s revmatickými onemocněními zlepšit jejich pohyblivost, což se mohlo ve výsledku projevit snížením rizika pádu.¹⁷⁸ Protože skupina M obsahuje alopurinol, domníváme se, že by i to mohlo mít vliv na objevenou protektivní asociaci skupiny M u pádů. Beveridge a kol. pozorovali, že užívání alopurinolu bylo spojeno se zlepšením funkčního stavu měřeného pomocí Barthelova testu.¹⁷⁹ Domníváme se, že nesignifikantní rozdíly mezi některými skupinami léčiv u pádů a kontrol mohou odrážet i fakt, že intervence klinického farmaceuta ovlivnily chování lékařů a sester stran rizikových léčiv.

Benefit ze zapojení farmaceuta

Benefit klinického farmaceuta nebo farmaceuta jako experta na léčiva v různých zařízeních zdravotní nebo sociální péče je dobře znám.⁸⁹ V ČR dosud nejsou jasné doklady o přínosu farmaceuta v managementu pádů ve zdravotnických zařízeních. Souviset to může s tím, že poskytování klinicko-farmaceutické péče v ČR je stále na začátku a zapojení klinického farmaceuta do managementu pádů není ve zdravotnických zařízeních prozatím systémové. Pádům jako NU se v současnosti obvykle věnuje oddělení kvality a bezpečnosti daného zařízení, ve kterém však nemá farmaceut své pevné místo. Podobně je tomu v zahraničí. Nebyly nalezeny zahraniční práce, které by ukazovaly na klinicko-farmaceutický servis v kontextu pádů. Léčiva jako příčiny pádů jsou ovlivnitelný a proměnlivý faktor a de Jong a kol. uvedli nutnost začlenit revizi farmakoterapie do managementu pádů.⁷³ Proto je důležité posílit intervence prováděné farmaceutem při minimalizaci rizika pádu v kontextu FRID jak v ambulantních,^{180, 181} tak i lůžkových zařízeních, a to ve všech rizikových skupinách pacientů.¹⁸² Marvin a kol. prokázali, že zapojení farmaceuta do revize farmakoterapie ve skutečnosti vedlo k významnému snížení počtu pacientů s FRID na jednoho pacienta.¹⁸³ Chen a kol. doporučuje v rámci své práce připravit seznam FRID a dát jej k dispozici zdravotníkům v daném zařízení, dále zavést elektronický systém záchytu FRID, hledat vhodné terapeutické alternativy mezi léčivy s nižším rizikem pádu, zapojit farmaceuty do revize farmakoterapie, omezit používání FRID u rizikových pacientů a pokud se nelze jejich podávání vyvarovat, je třeba, aby zdravotníci byli maximálně pozorní a věnovali pacientům zvýšený dohled. Opomenout nelze ani lékovou adherenci pacientů k FRID, jakékoli změny v terapii je třeba provádět velmi opatrně a riziko pádu spojené s léčivy je třeba opakovaně periodicky hodnotit.⁹⁰

Rozdílný pohled lékaře a farmaceuta na lékovou příčinu pádu

Podceňovat lékovou příčinu pádů se nevyplácí.¹⁸⁴ Na druhou stranu je třeba připomenout multifaktoriální podstatu pádů. Výhodou lékaře mohl být denní kontakt s pacientem a s tím spojená znalost aktuálního zdravotního stavu pacienta. Tento handicap by se odstranil, pokud by byl klinický farmaceut přítomen u lůžka pacienta a nemusel se spolehnout na přepis informací o pádu

a zdravotním stavu spadnuvšího pacienta. I to mohlo hrát roli v případech, kdy dal lékař u některých pádů vyšší váhu lékové příčině oproti klinickému farmaceutovi a naopak. Obecně však lze konstatovat, že lékaři méně vnímají rizika farmakoterapie oproti farmaceutům. Tento fakt bude zesílen zejména u těch léčiv, se kterými není daný lékař v tak častém kontaktu, resp. je předepisuje zřídka nebo patří do portfolia jiných lékařských odborností. Větší důraz na rizika farmakoterapie u farmaceutů je pochopitelný a naprosto logický. V posledních letech je kladen stále větší důraz na management DRP v klinické praxi.

Už v rámci pregraduálního studia farmacie jsou na obou farmaceutických fakultách rizika farmakoterapie vyučována.¹⁸⁵ Tento trend je po změnách v kurikulu studia patrný zejména na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové.¹⁸⁶ Připomenout je také nutné náročné specializační vzdělávání ve farmaceutických oborech orientovaných na pacienta (Praktické lékárenství, Nemocniční lékárenství a zejména Klinická farmacie)¹⁸⁷ a oblast celoživotního vzdělávání včetně projektu Interaktivních dispenzačních seminářů (IDS; společný projekt České lékárnické komory a Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně). Projekt IDS funguje již více než 20 let. Principem projektu IDS je posílit komplexní vnímání farmakoterapie a díky tomu také potenciál farmaceuta zachytit rizikové místo v lékovém režimu pacienta, kvalifikovaně odhadnout míru rizika u daného pacienta a navrhnout možné řešení. Semináře tohoto projektu mají 3 charakteristické znaky: výuka je založena na řešení kazuistik, je realizována interaktivní formou a seminářů, které probíhají pod vedením vyškoleného farmaceuta (lektor), se vždy účastní lékař (konzultant). Řešení kazuistik umožňuje trénovat individualizovaný přístup k farmakoterapii a k řešení DRP. Přítomnost lékaře dává možnost prezentovat, porovnat a propojit přístup lékaře a přístup farmaceuta k farmakoterapeutickým otázkám, zejména co se týká priorit v cílech farmakoterapie a míry akceptování jejích rizik a dále zkušeností s odpovědí pacienta na léčbu a jeho chováním vzhledem k léčbě.¹⁸⁸

Celý proces minimalizace pádů komplikuje fakt, že je velmi obtížné měřit vliv většiny rizikových faktorů, stejně jako vzájemné ovlivňování více faktorů. Je proto nezbytné, aby všechny tři skupiny zdravotnických pracovníků (lékaři, farmaceuti a zdravotní sestry) spolupracovaly při prevenci a řešení pádů a intervence by měly být optimálně výsledkem jejich konsenzu.

Vzhledem k tomu, že nejvíce pádů se odehrálo v nočních hodinách na pokojích u pacientů s rizikem pádu a bez přítomnosti zdravotníků, ukazuje se jako nutné doplnit již fungující preventivní opatření o další, která se budou opírat o využití moderních informačních technologií (např. senzorové podložky nebo jiná monitorovací zařízení) a jiných nástrojů včetně opakované edukace pacienta. Ukázalo se, že používání postranic nemusí být z pohledu prevence pádů dostatečné. Při nedostatku ošetrovatelského personálu může být z hlediska klinické praxe snazší prosadit větší zastoupení

informačních technologií než navýšení častějších kontrol pacientů např. v nočních hodinách.¹⁸⁹ Dále se domníváme, že je nutné pacienty s rizikem pádu maximálně možným způsobem stratifikovat. V našem souboru došlo k 50 % pádů v prvních sedmi dnech hospitalizace, kdy svoji roli hrálo nové prostředí nebo nové terapeutické a rehabilitační postupy¹⁹⁰ pro daného pacienta. Negativní roli sehrává rovněž vysoký věk pacientů, kdy zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům nad 80, resp. 85 let. Proto jednou ze skupin pacientů, kterým je třeba věnovat zvýšený dohled a pozornost, jsou nově hospitalizovaní pacienti vyššího nebo velmi vysokého věku. Dalším důležitým parametrem je stav mentálních funkcí pacienta (např. zmatenost nebo neklid), který se ukázal jako statisticky významný faktor u pacientů s pádem oproti kontrolám.¹⁸⁹

Celkový longitudinální pokles pádů v předkládané práci není náhodný a pravděpodobně se jedná o kombinaci několika faktorů. Už samotná studie mohla zvýšit zájem o tuto problematiku a stimulovat diskusi zdravotníků. Vyloučit nemůžeme, že intervence klinického farmaceuta mohly pozitivně ovlivnit zacházení lékařů s populačními FRID. Studie tedy mohla rovněž podpořit rozvoj kultury bezpečí ve farmakoterapii ve zdravotnických zařízeních zapojených do projektu.¹⁹¹

Pokračování studie a navazující analýzy pacientů bez pádů ukážou, do jaké míry hrál roli mezioborový přístup, a zda se např. díky intervencím farmaceuta skutečně změnila preskripční zvyklosti lékařů u rizikových léčiv.

Limity studie

Za jeden z hlavních limitů studie lze označit individuální odpověď pacienta na podanou terapii, která mohla zvýšit nebo snížit riziko lékové příčiny pádu. S ohledem na způsob sběru dat nebylo vždy možné získat všechny aktuální údaje o stavu pacienta (např. stav hydratace pacienta) nebo naopak nebylo možné získat vždy zcela přesné informace z předchozí léčby, resp. historie pacienta. Tyto skutečnosti mohly zatížit prezentované výsledky formou informačního bias. Opomenout nelze ani časovou náročnost sběru dat do webové databáze, při náhodné kontrole však nebyla nalezena zásadní pochybení při sběru dat do webové aplikace. Toto se mohlo projevit i při hledání shodných kontrol k pádům, kdy jsme získali menší soubor pádů a kontrol, než bylo původně předpokládáno.

Pro velké množství údajů jsme se v této fázi studie zaměřili pouze na rizika spojená s farmakoterapií, tj. naše výsledky jsou signální k interakci léčiva s pacientem s různou morbiditou a v dalších studiích budeme tyto informace hodnotit i s dalšími rizikovými faktory a s údaji od nemocných, kteří během hospitalizace neupadli.

4.1.5. Závěr

Racionální přístup při minimalizaci pádů ve zdravotnickém zařízení vyžaduje multidisciplinární spolupráci lékaře, zdravotní sestry a farmaceuta, jejichž výstupem bude přesnější zhodnocení

okolností pádu, akutního a chronického stavu pacienta (etiopatogeneze onemocnění), vlastností a míry rizikosti užívané farmakoterapie a dalších možných faktorů pádu a hledání racionálních možností eliminace těchto rizik v kontextu pacienta. Domníváme se, že v rámci prezentované studie jsme se o tuto formu pokusili a věříme, že se to mimo jiné projevilo ve významném poklesu pádů během sledovaného období.

Provedené analýzy ukázaly na rizikové skupiny léčiv, zejména se jednalo o léčiva nebo lékové skupiny ze skupiny N dle ATC klasifikace. Pozornost je však třeba věnovat i léčivům, u kterých není riziko vlivu na pád v literatuře a klinické praxi diskutováno, jako jsou oftalmologika (S01). Dále vyšší věk pacientů, vyšší počet užívaných léčiv nebo vyšší počet užívaných populačních FRID byly určeny jako možné prediktory pádů související s léčivem.

Kliničtí farmaceuti oproti lékařům častěji identifikovali možné lékové příčiny pádů, zejména v případě léčiv ze skupin antipsychotik, antidepresiv, opioidních analgetik nebo antiepileptik.

Při multifaktoriální podstatě pádů však zůstává velmi obtížné zohlednit, resp. rozklíčovat vliv léčiv nebo lékových skupin v kontextu dalších rizikových faktorů pádů (např. diagnóz nebo akutních změn zdravotního stavu daného pacienta). Další analýzy budou mimo jiné zaměřeny tímto směrem.

Do národního písemnictví jsme přinesli dosud nepublikované výsledky, které mohou být značnou inspirací pro další výzkum i klinickou praxi.

4.2. Analýza znalostí, postojů a zkušeností vybraných skupin

zdravotníků a pacientů na generická léčiva a generickou substituci

Problematiku používání generických léčiv a GS zkoumáme dlouhodobě od roku 2007. Prezentovaný projekt ukazuje na současné znalosti, postoje a zkušenosti lékařů ve srovnání s obdobím od zavedení GS v českých podmínkách a diskutuje výsledky v kontextu dalších zdravotnických profesionálů a pacientů. Výsledky práce reflektují publikace P2, P7, P9 a 3 diplomové práce (DP7, DP12, DP15).

4.2.1. Cíl práce

Cílem práce bylo analyzovat znalosti, postoje a zkušenosti s generickými léčivy a GS na reprezentativním vzorku českých lékařů včetně jejich porozumění legislativním požadavkům na poskytování GS a tyto výsledky diskutovat v kontextu publikovaných prací a výsledků, které byly získány sběrem dat, na kterých se autor podílel přímo nebo formou vedení kvalifikačních prací.

4.2.2. Metodika

Průřezové sociologické šetření bylo provedeno od listopadu do prosince roku 2016 formou strukturovaných rozhovorů s reprezentativním vzorkem respondentů z řad českých lékařů. Tato forma šetření, kdy proškolení tazatelé pokládají zdravotníkům otázky na různá zdravotnická témata včetně jejich názorů na úroveň zdravotní péče, prevence nebo terapeutické strategie, probíhá pravidelně od roku 1995. V našem průzkumu byly pomocí strukturovaných otázek zkoumány názory, postoje a zkušenosti českých lékařů s generickými léčivy a GS. Studie byla provedena na základě zásad stanovených Helsinskou deklarací a Mezinárodním kodexem ICC / ESOMAR o trhu, názoru a sociálním výzkumu a analýzou údajů.¹⁹²

Do výběrového souboru byla zařazena kohorta lékařů z celé ČR vybraná náhodným výběrem pomocí kvót (kvótní výběr). Jejich složení z hlediska jednotlivých sociodemografických znaků (pohlaví, věkových charakteristik a regionální distribuce klinické praxe) bylo voleno tak, aby odpovídalo struktuře základního souboru lékařů ČR. O účast ve studii bylo požádáno 1551 lékařů praktikujících v ČR. Parametry výběrového souboru byly konstruovány na základě údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky při Ministerstvu zdravotnictví ČR platných k 31. prosinci 2015.¹⁹³

Kromě sociodemografických charakteristik (3 položky), údajů o typu odbornosti daného lékaře, místa a formy výkonu profese a informace o složení atestace se průzkum zaměřil na názory lékařů prostřednictvím 10 tvrzení týkajících se znalostí a postojů k originálním a generickým léčivům a GS. Tyto odpovědi byly zaznamenány na pětistupňové Likertově škále (1 – naprosto souhlasím; 2 – spíše souhlasím; 3 – nedokážu posoudit; 4 – spíše nesouhlasím; 5 – naprosto nesouhlasím). Dále byly zkoumány předchozí zkušenosti lékařů s generickými léčivy a poskytováním GS pacientům, porozumění legislativním podmínkám pro GS v ČR nebo postoje lékařů na GS v lékárnách (Likertova

škála: 1 – pozitivní; 2 – spíše pozitivní; 3 – neutrální; 4 – spíše negativní; 5 – negativní). Před vlastním šetřením byl proveden pilotní sběr u 156 respondentů, který potvrdil pochopení otázek a srozumitelnost průzkumu. Studie navázala na předchozí šetření realizované v roce 2008,¹²⁵ se kterým byla následně získaná data srovnána.

Statistická analýza

Testovaná kohorta byla charakterizována popisnou statistikou (absolutní a relativní četnosti, medián, průměr a SD). Korelace byly vypočteny pomocí Pearson Chi-Square testu v softwaru SPSS verze 20.0. Analyzována byla také vnitřní spolehlivost škály (Cronbachovo alpha; inter-item correlation) zaměřené na legislativní pravidla GS, stejně tak byla u těchto pravidel realizována faktorová analýza s cílem získat nezávislé faktory vyplynuvší z jednotlivých položek. Kendalova tau (t) korelace a Kruskal Wallis test byly použity při analýze postojů ke GS. Uvedené testy, jakož i generování grafů, bylo provedeno v programu Wolfram, Mathematica, verze 11.2 (Wolfram Research Inc.). T-test byl použit pro srovnání mezi současnými a dříve publikovanými výsledky kohorty praktických lékařů. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

4.2.3. Výsledky

Z celkového počtu oslovených lékařů jich 1237 (79,8 %) souhlasilo s účastí ve studii. Důvodem neúčasti v šetření byly zejména časové důvody (61,2 %), nezájem (22,4 %) nebo nedůvěra v takové šetření (6,9 %). Mezi respondenty šetření převažovaly ženy (697; 56,3 %). Průměrný věk respondentů byl 47,5 let \pm 11,6 let. Věkové rozložení respondentů: 29 a méně let (119; 9,6 %), 30–39 let (269; 21,7 %), 40–49 let (283; 22,9 %), 50–59 let (298; 24,1 %) a 60 a více let (268; 21,7 %). Hlavní město Praha jako místo výkonu své praxe uvedlo 255 respondentů (20,6 %). Z hlediska odborností byli zastoupeni zejména praktičtí lékaři pro dospělé (352; 28,5 %), praktičtí lékaři pro děti a dorost (220; 17,8 %) a gynekologové a porodníci (172; 13,9 %). Ostatní odbornosti tvořily necelých 40 % (493; 39,8 %), z nich byli nejčastěji zastoupení internisté a chirurgové. Přibližně polovinu respondentů (642; 51,9 %) tvořili soukromí lékaři nebo členové nebo společníci soukromých společností. Většina respondentů již získala příslušnou atestaci (1028; 83,1 %), s tím, že častěji ji uváděli starší lékaři a lékaři působící v soukromém sektoru ($p < 0,001$). Více než 10 % lékařů se na složení příslušné atestace aktivně připravovalo (127; 10,3 %).

Pohlaví, věkové kategorie a místa klinické praxe byly distribuovány s odchylkou 0,1 %, 0,3 % a 0,1 % od celkového vzorku v ČR. Lze proto konstatovat, že výsledky výzkumu jsou reprezentativní pro lékaře ČR z hlediska pohlaví, věku a regionu.

Názory na originální a generická léčiva a GS

Tabulka 13 shrnuje názory lékařů na tvrzení týkající se originálních a generických léčiv a GS.

Tabulka 13 Názory a postoje lékařů na originální a generická léčiva a GS (N = 1237).

Tvrzení	1	2	3	4	5	P	SD
Každý generický LP je ve srovnání s originálním LP terapeuticky ekvivalentní.	15,8 %	44,8 %	20,5 %	16,7 %	2,2 %	2,4	1,014
Každý LP je ve srovnání s ostatními generickými LP terapeuticky ekvivalentní.	10,7 %	45,6 %	25,5 %	16,4 %	1,8 %	2,5	0,947
Generický LP je bioekvivalentní s příslušným originálním LP.	12,0 %	41,5 %	29,4 %	14,9 %	2,2 %	2,5	0,957
Abych se mohl/a zodpovědně rozhodnout ve věci použití generických LP, potřebuji mít více informací o výsledcích hodnocení bioekvivalence.	31,0 %	36,5 %	22,3 %	9,1 %	1,1 %	2,1	0,991
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně kvalitní.	6,3 %	23,4 %	27,7 %	35,3 %	7,3 %	3,1	1,054
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně účinné.	5,3 %	19,5 %	26,4 %	39,9 %	8,9 %	3,3	1,041
Generické LP mají ve srovnání s originálními LP více nežádoucích účinků.	5,4 %	23,1 %	31,0 %	33,7 %	6,8 %	3,1	1,019
Generické LP jsou ve srovnání s originálními LP méně nákladné.	19,5 %	42,4 %	23,0 %	12,9 %	2,2 %	2,4	1,004
U generických LP je legislativou požadována stejná bezpečnost jako u originálních LP.	37,5 %	36,8 %	18,8 %	5,7 %	1,2 %	2,0	0,949
GS redukuje náklady pacientů na farmakoterapii.	21,4 %	42,0 %	27,1 %	7,9 %	1,6 %	2,3	0,937

1 – naprosto souhlasím; 2 – spíše souhlasím; 3 – nedokážu posoudit; 4 – spíše nesouhlasím; 5 – naprosto nesouhlasím; GS – generická substitute; LP – léčivý přípravek; N – denominátor; P – průměr; SD – směrodatná odchylka.

Pokud jde o terapeutickou ekvivalenci mezi generickými a originálními léčivy, respondenti většinou souhlasili (749; 60,6 %), častěji pak praktičtí lékaři pro děti a dorost ($p < 0,001$). S terapeutickou ekvivalencí mezi generickými léčivy souhlasilo 697 (56,3 %) lékařů, a to především muži ($p < 0,05$). Mírně nižší shoda byla patrná u bioekvivalence. Generická léčiva považovali za bioekvivalentní k originálním léčivům častěji lékaři v ambulantní péči než lékaři pracující v nemocnicích ($p < 0,05$). Je zajímavé, že asi jedna třetina respondentů (364; 29,4 %) nevyjádřila žádný názor na tvrzení týkající se bioekvivalence a téměř čtvrtina respondentů (276; 22,3 %) nevěděla, zda by výsledky bioekvivalence mohly být užitečné pro jejich odpovědné rozhodování.

Většina lékařů považovala generická léčiva za rovnocenná k originálním léčivům, pokud jde o kvalitu, účinnost a výskyt nežádoucích účinků. Poměrně velká část respondentů však opět nebyla schopna vyjádřit svůj názor. Lékaři s atestací se oproti lékařům v předatestační přípravě statisticky významně častěji domnívali, že generická léčiva jsou méně bezpečná ($p < 0,01$). Přitom si však 1183 (95,6 %) respondentů v předchozích 3 měsících nevšimlo u svých pacientů žádných nežádoucích účinků nebo jiných problémů v souvislosti s GS. Pokud nějaké problémy nastaly, jednalo se nejčastěji o alergické reakce, duplicitní užívání, nižší účinnost a výskyt některých nežádoucích účinků. Toto uvedli zvláště lékaři ve věku 40–59 let ($p < 0,05$).

Znalost legislativních podmínek pro provádění GS v lékárně

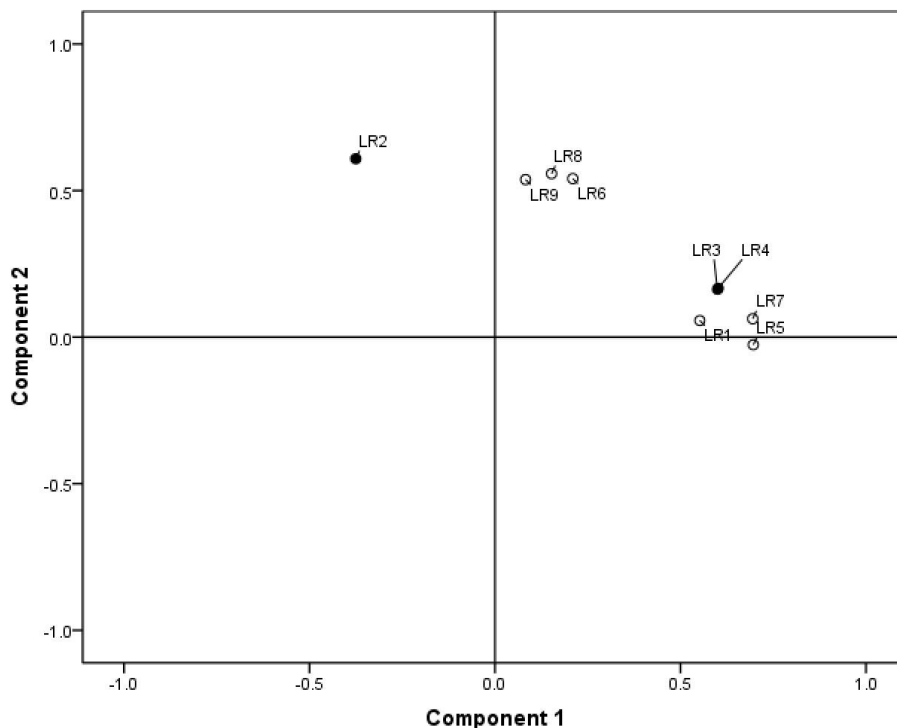
Za každou správnou odpověď byl respondentovi udělen jeden bod (maximum 9 bodů). Tabulka 14 rekapituluje znalost legislativních pravidel platných pro GS. S výjimkou souhlasu lékaře a stejné síly léčivého přípravku musí být dle platné české legislativy splněna všechna pravidla uvedená v této tabulce.

Tabulka 14 Znalost legislativních podmínek souvisejících s GS (N = 1237).

<i>Legislativní podmínka</i>	<i>Správná odpověď (%)</i>
Stejná léčivá látka LP (LR1)	1004 (81,2)
Souhlas lékaře (LR2)	711 (57,5)
Stejná celková dávka LP (LR3)	648 (52,4)
Stejná síla LP (LR4)	526 (42,5)
Stejná léková forma LP (LR5)	488 (39,5)
Souhlas pacienta (LR6)	476 (38,5)
Stejná cesta podání LP (LR7)	463 (37,4)
Na receptu není „nezaměňovat“, za předpokladu, nehrozí-li nebezpečí z prodlení (LR8)	316 (25,5)
Nižší spoluúčast pacienta (LR9)	219 (17,7)

GS – generická substituce; LP – léčivý přípravek; LR – legal rule (legislativní pravidlo); N – denominátor (100 %).

Respondenti odpověděli v průměru správně na $3,9 \pm 1,6$ otázek. Žádný z respondentů nedovedl správně odpovědět na všechny otázky týkající se pravidel GS. Na základě odpovědí respondentů byla namodelována faktorová analýza, která určila dva faktory ze všech 9 položek zaměřených na legislativní požadavky na GS (Obrázek 12).



Obrázek 12 Faktor konsenzu a faktor shody v kontextu legislativních podmínek GS.

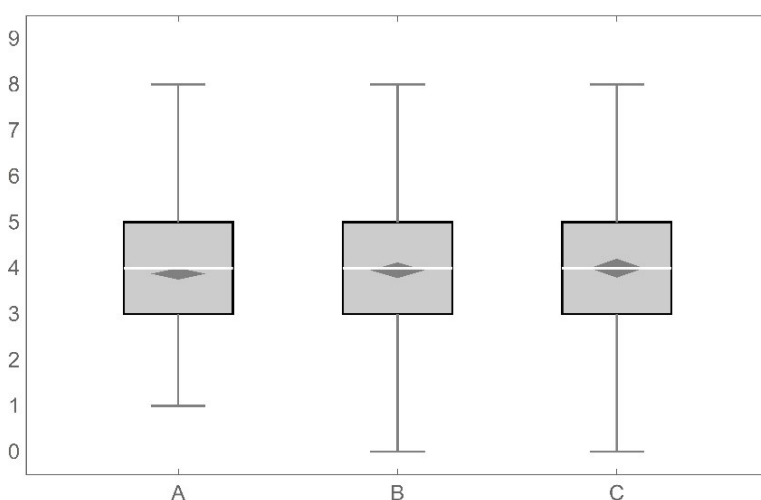
Legenda: Faktor konsenzu (LR2 Souhlas lékaře; LR6 Souhlas pacienta; LR8 Na receptu není „nezaměňovat“, za předpokladu, nehrozí-li nebezpečí z prodlení; LR9 Nižší spoluúčast pacienta); Faktor shody (LR1 Stejná léčivá látka LP; LR3 Stejná celková dávka LP; LR4 Stejná síla LP; LR5 Stejná léková forma LP; LR7 Stejná cesta podání LP); nesprávné odpovědi jsou vyznačeny tučně (LR2, LR4). GS – generická substitute; LP – léčivý přípravek.

Korelace obou faktorů s jednotlivými pravidly ukázala na to, že lékaři požadovali striktnější pravidla pro GS, než by odpovídalo legislativním požadavkům. To znamená, že respondenti nadsazovali legislativu nad její skutečný rámec, což odráželo jejich nižší znalost právní normy. První faktor vysvětloval 24,5% variabilitu škály a zejména koreloval s položkami zahrnujícími potřebu shody u GS, tj. jak moc musí být zaměňovaná léčiva mezi sebou podobná (tzv. faktor shody). V případě položky podobnosti síly léčivých přípravků koreloval faktor shody pozitivně s nesprávnou odpovědí a negativně se správnou odpovědí. Respondenti s největším skóre ve faktoru shody odpovídali na tuto položku pozitivně, tedy nesprávně, což ukazovalo na vyšší compliance s pravidly GS, než by vyžadovala legislativa. Druhý faktor vysvětloval 14,7% variabilitu škály a koreloval zejména s otázkami stran nutnosti konsenzu všech zúčastněných osob při provádění GS (faktor konsenzu). Podobně

i u položky týkající se souhlasu lékaře koreloval faktor konsenzu negativně se správnou a pozitivně s nesprávnou odpovědí. Respondenti s vyšším skóre faktoru konsenzu požadovali u GS nutnost souhlasu lékaře, což však neodpovídalo legislativě.

Výše uvedená interpretace faktorové analýzy byla podpořena analýzou vnitřní spolehlivosti. Cronbachovo alpha bylo u všech 9 položek 0,318, pokud byly uvažovány všechny správné i nesprávné odpovědi respondentů. Pokud však byly odpovědi na položky stran podobnosti síly zaměňovaných přípravků a souhlasu lékaře vymazány, Cronbachovo alpha vzrostlo (0,528, resp. 0,336). U položky týkající se podobnosti síly zaměňovaných přípravků byla item-total korelace signifikantně negativní (-0,393), zatímco u souhlasu lékaře byla blízko nuly (0,038). Nicméně pokud byly vzaty v potaz skutečné odpovědi respondentů k těmto dvěma položkám, Cronbachovo alpha vzrostlo na 0,553. Lze tedy konstatovat, že čím lepší znalosti respondenti měli, tím méně trvali na konsenzu.

Vztahy mezi znalostmi legislativních pravidel včetně obou faktorů a sociodemografickými charakteristikami ani odbornou specializací nebyly statisticky významné. Medián skóre znalostí mezi jednotlivými specializacemi lékařů byl 4 (Obrázek 13).



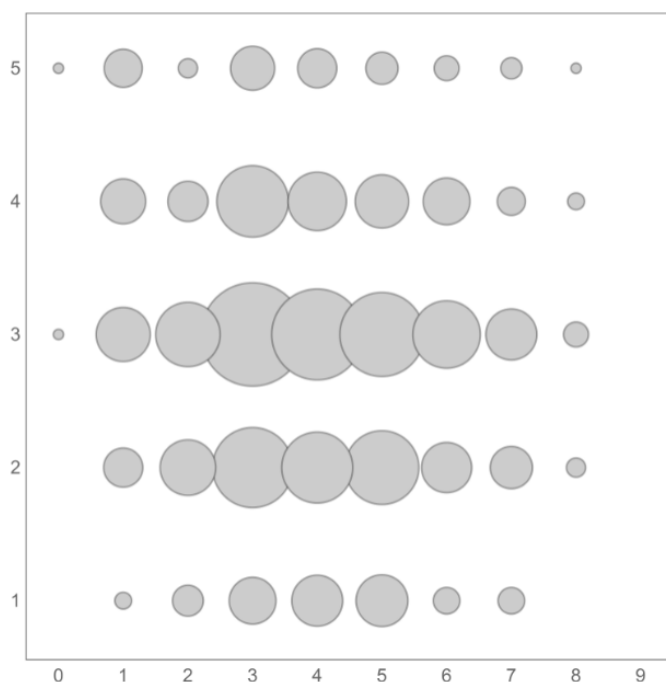
Obrázek 13 Znalosti legislativních podmínek GS dle odborností respondentů.

Legenda: osa x: odbornost lékaře (A – praktický lékař pro dospělé, B – praktický lékař pro děti a dorost, C – ostatní odbornosti); osa y: znalost legislativních podmínek GS (každá správná odpověď byla ohodnocena jedním bodem, maximum 9 bodů); GS – generická substituce.

Postoje lékařů ke GS v lékárně

Většina oslovených lékařů (497; 40,2 %) vnímala GS v lékárně neutrálně, zatímco pozitivně se k ní stavělo 434 lékařů (35,1 %) a negativní postoj uvedlo 306 (24,7 %) z nich. Pouze méně než 8 % lékařů (88; 7,1 %) vnímalo GS velmi negativně. Lékaři s atestací vyjadřovali statisticky významně častěji negativní postoje ke GS ($p < 0,01$), nicméně pouze s malým *effect size*. Při analýze byla zjištěna

statisticky významná asociace mezi znalostmi legislativy ke GS a postoji ke GS ($\tau = 0,06$; $p < 0,05$), přičemž vyšší znalosti legislativy predikovaly pozitivnější přístup ke GS (Obrázek 14). Respondenti s vyšším stupněm znalostí a vyšším faktorem shody vnímali GS statisticky významně pozitivněji ($p < 0,05$). Vyšší faktor konsenzu naopak souvisel s postojem ke GS v lékárně negativně, tato závislost však nebyla statisticky významná.



Obrázek 14 Závislost postojů respondentů ke GS a jejich znalostí legislativních podmínek GS.

Legenda: osa x: znalost legislativních podmínek GS (každá správná odpověď byla ohodnocena jedním bodem, maximum 9 bodů); osa y: postoj ke GS (1 – pozitivní, 2 – spíše pozitivní, 3 – neutrální, 4 – spíše negativní, 5 – negativní); GS – generická substituce.

Srovnání znalostí a postojů ke GS dvou kohort praktických lékařů

Průměrné znalosti legislativních podmínek kohorty praktických lékařů pro dospělé byly oproti výsledkům získaným v předchozí studii (Doseděl a kol.)¹²⁵ nižší, tj. 3,9 versus 4,7 ($\eta^2 = 0,172$; $p < 0,001$; velký *effect size*). Srovnání postojů dvou kohort praktických lékařů ke GS v lékárně sumarizuje Tabulka 15. V čase došlo k určitému posunu v postojích praktických lékařů ke GS v lékárně, nyní byl kladnější. Podobně se obě skupiny statisticky významně lišily ve svých postojích k provádění GS v lékárnách ($\eta^2 = 0,172$; $p < 0,001$; velký *effect size*).

Tabulka 15 Srovnání postojů dvou kohort praktických lékařů ke GS.

	Pozitivní (%)	Spíše pozitivní (%)	Neutrální (%)	Spíše negativní (%)	Negativní (%)
Rok sběru dat 2008 ¹²⁵ (N = 263)	14 (5,3)	42 (16,0)	51 (19,4)	95 (36,1)	61 (23,2)
Rok sběru dat 2016 (N = 352)	27 (7,7)	101 (28,7)	148 (42,0)	44 (12,5)	32 (9,1)

GS – generická substitute; N – denominátor.

4.2.4. Diskuze

Racionální terapie znamená podávat pacientům účinná a bezpečná léčiva za přijatelných finančních podmínek. Jedním z klíčových úkolů lékové politiky, resp. zdravotní péče je optimalizace nákladů na farmakoterapii. Toho lze docílit mnoha způsoby, mezi které jistě patří prevence a identifikace DRP a dále např. racionální používání generických léčiv a GS. Problematika generických léčiv je stále aktuální jak v ambulantní, tak v lůžkové péči. I do budoucna se lze domnívat, že by tomu nemělo být jinak, především kvůli rostoucímu počtu biologických léčiv a příchodu prvních biosimilars u důležitých molekul (adalimumab, infliximab, rituximab atd.) do zemí Evropské unie. Přestože nelze srovnávat generická léčiva a biosimilars, bylo by dobré využít zkušenosti získané při zavádění generických léčiv a GS také u biosimilars.

Výsledky tohoto reprezentativního šetření naznačily, že lékaři působící v ČR měli spíše kladné postoje ke generickým léčivům a GS. Generická léčiva považovali za terapeuticky ekvivalentní k příslušným originálním léčivům ale i ostatním generickým léčivům. Přibližně podobný podíl lékařů souhlasil, že generické léčivo splňuje principy bioekvivalence k příslušnému originálnímu léčivu. Ve srovnání s předchozím průzkumem u praktických lékařů z roku 2008¹²⁵ převažovaly nyní pozitivnější názory na terapeutickou ekvivalenci a bioekvivalenci, což může souviset s větší zkušeností s GS v ČR, lepšími znalostmi principů bioekvivalenčních studií či také větším zájmem o tuto problematiku, než tomu bylo kolem roku 2008. Na druhou stranu, je-li test bioekvivalence předpokladem registrace generického léčiva, očekávali bychom u zdravotnického pracovníka větší míru souhlasu.

Názory na bezpečnost a garanci kvality generických léčiv ve srovnání s jejich originálními protějšky v ČR byly také pozitivní, proto lze předpokládat vyšší míru důvěry v procesy schvalování léčivých přípravků přicházejících na český trh. Podobně pozitivní názory lze nalézt ve studiích realizovaných v rozvinutých zemích, kde byla nastavena transparentní, jednoznačná a účinná pravidla pro GS.^{194, 195}

Naopak zdravotníci ze zemí s méně rozvinutým systémem zdravotní péče měli větší obavy stran vlastní výroby generických léčiv.¹²⁶

Z asociací se sociodemografickými charakteristikami lze podtrhnout pozitivní názor na bioekvivalenci u ambulantních lékařů, u kterých lze očekávat vyšší preskripci receptů s vyšší mírou benevolence, což konkrétně je předepisováno, než jak je tomu u lékařů pracujících na lůžkových odděleních. Pozitivní listy či vliv farmaceutických firem mohou být důvodem menší ochoty lékařů předepisovat generická léčiva nebo podporovat GS.¹⁹⁴ Asociace jednotlivých výsledků k sociodemografickým charakteristikám je však třeba vnímat s opatrností a je nutné je v budoucnu ještě ověřit. V literatuře nacházíme příležitostně odchylky v těchto výsledcích, resp. protichůdné závěry. Nelze tedy jednoznačně shrnout, jakým způsobem ovlivňuje věk, délka praxe nebo získaná atestace pohled na generická léčiva a GS. Rozdílné výsledky mohou odrážet priority národní lékové politiky včetně odlišných strategií jednotlivých regulačních autorit, míru znalostí lékařů, možnosti farmaceutů stran provádění GS nebo vyspělost země. Tyto okolnosti se mohou v průběhu času rovněž měnit.^{119, 195}

Za překvapivý až alarmující je třeba označit fakt, že poměrně velká skupina respondentů nevyjádřila žádný názor ani na bioekvivalenci nebo terapeutickou ekvivalenci, ani na garanci kvality a bezpečnosti. Tato skutečnost by mohla spolu s nedostatkem důvěry v GS hrát negativní roli při vnímání generických léčiv a GS ze strany lékařů.¹¹⁹

Důvěra různých skupin zdravotníků v generická léčiva, resp. v proces hodnocení bioekvivalence by patrně posílila, jestliže by byly k dispozici výsledky bioekvivalenčních studií. V tomto duchu se opakovaně vyjádřili čeští zdravotníci nyní i v minulosti.^{122, 125} V roce 2011 navíc van der Meersch a kol. publikoval v přehledovém článku porovnání kvality bioekvivalenčních studií.¹⁹⁶ Ukázalo se, že publikované studie nebyly transparentní a chyběla v nich celá řada důležitých informací nutných pro pečlivé posouzení výsledků konkrétního testování.

Zejména mladí lékaři v přípravě k atestaci neměli stran nežádoucích účinků ve spojitosti s generickými léčivy a GS jasný názor, což lze vysvětlit jejich nízkým povědomím nebo nezkušeností s touto problematikou v klinické praxi.¹²⁴ Až na výjimky lze předpokládat, že lékaři bez atestace byli spíše mladšího věku a přestože věk lékaře nebyl dle analýzy statisticky významný, nelze zcela vyloučit, že tato problematika není dostatečně srozumitelně prezentována již během studia medicíny nebo v rámci předatestační přípravy. Současně to může ukazovat na fakt, že lékaři se v této oblasti více spoléhali na osobní zkušenosti.

U lékařů s atestací, resp. starších lékařů pak převažoval spíše skepticismus, že generická léčiva jsou více bezpečná, nicméně naprostá většina oslovených lékařů nebyla v poslední době svědkem jakýchkoliv nežádoucích účinků nebo DRP spojených s generickými léčivy nebo GS. Pokud byly

reportovány nežádoucí účinky, jednalo se převážně o alergické reakce, což bylo ve shodě s předchozím výzkumem.¹²⁵ Negativní zkušenosti s generickými léčivy a GS se však příliš nepromítaly do spontánního hlášení nežádoucích účinků léčiv na SÚKL, kdy vedle podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku je třeba hlásit i zneužití nebo nesprávné použití léčivého přípravku, předávkování, podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.³⁷ Dle ústního sdělení pracovníků oddělení farmakovigilance SÚKL bylo za poslední roky reportováno naprosté minimum hlášení týkajících se GS nebo generických léčiv.

Více než polovina respondentů uvedla, že princip GS je primárně založen na snížení nákladů na zdravotní péči pro pacienty. To je však diskutabilní vzhledem k tomu, že farmaceutické společnosti soutěží o svou pozici na trhu a ceny léčiv (včetně nutnosti spoluúčasti pacienta) po vypršení původního patentu originálního léčiva rychle klesají. Proto mohou ceny generických léčiv zůstat víceméně shodné, resp. podobné. Naopak často se lze setkat s tím, že ceny originálních léčiv klesají a přibližují se tak cenám generických léčiv. V některých zemích je úhrada originálních a generických léčiv stejná a finanční úleva pro pacienta není prioritou, která by měla motivovat ke GS.¹⁹⁷ Preskripce konkrétního léčivého přípravku proto může rovněž souviset s marketingovými aktivitami jednotlivých farmaceutických firem, kdy předepisující lékař může vykazovat určitou loajalitu k dané společnosti či určitému výrobku.¹⁹⁵ Konečný spotřebitel, tedy pacient, pak ani rozdíl v ceně nemusí poznat a vybírá takový léčivý přípravek, který mu vyhovuje. Z toho důvodu je potřeba podtrhnout důležitost spolupráce nejen pacienta a lékaře při výběru vhodného přípravku, ale také lékárníka, aby při jakékoliv změně zvážil rizika farmakoterapie a charakteristiku vlastního pacienta. Nevhodná GS může způsobit non-adherenci pacienta k léčbě včetně předčasného ukončení terapie a ztrátu důvěry ve zdravotníka.¹⁹⁸ Naopak správné pochopení léčebného plánu ze strany pacienta může vést k lepší péči pacientů o své vlastní zdraví, což se může promítnout i ve vyšší adherenci pacienta k léčbě.^{199, 200}

Lékové agentury a odborné společnosti navíc vydávají doporučení nebo seznamy léčiv, která není vhodné v rámci GS zaměňovat. V těchto seznamech nikdy nechybí léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím.^{126, 201} Dodržování těchto zásad nebo doporučení je důležité nejen z hlediska rozvoje kultury bezpečí při poskytování farmakoterapie, ale také proto, aby byla GS vnímána jako pozitivní nástroj lékové politiky, a nikoliv pouze jako ekonomický nástroj, kdy není uvažována možnost nevhodného použití GS a tím poškození pacienta.²⁰²

Na vyšší riziko léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím myslí i pravidla pro bioekvivalenční studie, kdy se 90% CI poměru testovaného a srovnávaného léčiva pro maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC_{0-t}) musí u léčiv s nízkým terapeutickým indexem nacházet v rozmezí 90,00–

111,11 % oproti léčivům s okamžitým uvolňováním, u kterých se musí parametry nacházet v intervalu 80,00–125,00 %.^{105, 106}

Zásady minimalizace rizik při realizaci GS je možné shrnout následujícím způsobem: Vždy je třeba uvažovat nejen vlastnosti léčivé látky (např. léčiva s nízkým terapeutickým indexem), ale také lékovou formu léčivého přípravku (např. inhalační přípravky, lékové formy s řízeným nebo jinak modifikovaným uvolňováním léčivé látky nebo jiná velikost tablet u substituovaného léčivého přípravku), osobu pacienta (např. epileptik, diabetik, pacient s chronickou medikací, senior nebo dítě) a míru adherence k terapeutickým doporučením (např. nespolupracující pacient).^{105, 201, 203} Jednou z prevencí takových pochybení v souvislosti s GS je důsledná a stále opakovaná edukace pacienta. GS by neměla být nikdy provedena, jestliže se jedná o některou z výše uvedených situací nebo se objeví i jakýkoli sebemenší signál možného nesprávného použití substituovaného léčivého přípravku. Tzn., má-li být GS v lékárně prováděna v souladu s etickými, zdravotními a právními aspekty, je třeba vždy uplatnit individuální přístup. Jedině tak je možno eliminovat případná negativa, která může GS přinášet všem subjektům v systému zdravotní péče.^{201, 203, 204}

V posledních letech byly publikovány poměrně rozsáhlé relevantní práce, které nijak nezpochybnily terapeutickou ekvivalenci originálních a generických léčiv, resp. nepřinesly negativní doklady stran generických oproti originálním léčivům.²⁰⁵ Takovým příkladem může být metaanalýza 74 RCT publikovaná v roce 2016. Její výsledky by měly posílit vnímání terapeutické ekvivalence mezi generickými a originálními kardiovaskulárními léčivy (např. antihypertenziva, antikoagulancia, protidestičková léčiva, statiny). Pouze ve dvou studiích z celkového počtu 32 studií zaměřených na výskyt mírných nebo středně závažných nežádoucích polékových událostí (tj. nežádoucích lékových událostí a nežádoucích účinků léčiv) byl nalezen rozdíl, nebyl však statisticky významný. A současně v 52 studiích bylo nalezeno pouze 8 závažných polékových událostí (jako jsou např. smrt, život ohrožující stav, přijetí k hospitalizaci), z toho pět polékových událostí u uživatelů generických léčiv a tři polékové události u uživatelů originálních léčiv. Potenciální problém nebyl nalezen ani stran účinnosti, protože u všech 53 studií, které hodnotily účinnost, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi generickými a originálními kardiovaskulárními léčivy.²⁰⁶

Zejména u antiepileptik jako jedněch ze zástupců léčiv s úzkým terapeutickým indexem byly publikovány práce, které ukázaly na vyšší riziko nežádoucích účinků nebo nedostatečného účinku při výměně antiepileptik u konkrétního pacienta. Zde je třeba připomenout, že v praxi mohou nastat různé situace. GS může být samozřejmě provedena jak z originálního léčiva na generické, ale rovněž z generického léčiva na generické. Zejména v druhém případě roste riziko komplikací spojených s GS, kdy pak i přísnější pravidla pro léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím nemusí dostačovat. Proto u antiepileptik není vhodné provádět opakovaně GS u různých léčivých přípravků a de facto střídat

u pacienta několik léčivých přípravků. Studie případů a kontrol publikovaná v roce 2013 ukázala na asociaci mezi výskytem urgentních křečových stavů a změnami originálního antiepileptika na generické (OR adjustované = 1,27; 95% CI: 1,14–1,41).²⁰⁷ Systematické přehledy toto zjištění zcela nepotvrdily, ale prokázaly pouze vyšší frekvenci návštěv nebo vyšší počet hospitalizací, resp. delší dobu hospitalizací.^{208, 209} V diskuzi se autoři často shodují, že změnu antiepileptik není racionální provádět u stabilizovaných pacientů. V současné době však může být i u stabilizovaných pacientů změna konkrétního přípravku vynucena např. dočasnou nedostupností léčiva nebo dokonce trvalým výpadkem souvisejícím s ukončením registrace léčiva na trhu v ČR. V tomto případě je na místě pečlivější kontrola pacienta a těsnější spolupráce trojice lékař – lékárník – pacient.

Kontroverze nebo negativní postoje často vyplývají z nedostatečné znalosti principů generických léčiv a zásad GS. Jak bylo uvedeno výše, zdá se, že porozumění terapeutické rovnocennosti a bioekvivalence se mezi českými lékaři zlepšilo. Znalosti právních předpisů upravujících GS jsou stále velmi slabé. Žádný z účastníků nereagoval správně na všechny otázky týkající se znalostí právních předpisů. Mezi čtyři hlavní pravidla GS v lékárně uvedli respondenti také nutnost souhlasu lékaře a shodné síly u substituovaného léčivé přípravku. Přitom lékař může GS omezit tím, že uvede na receptu „nezaměňovat“. Druhou podmínku lze vyřešit úpravou dávkování. Je tedy otázka, zda by lékaři nepřivítali přísnější pravidla pro realizaci GS v lékárně. Přitom souhlas pacienta, který nebyl pro více než 50 % respondentů legislativní podmínkou GS, je důležitým předpokladem pro racionální GS, posiluje roli pacienta v celém procesu. Navíc principy a možná úskalí GS by měl pacientovi vysvětlit spolehlivě zejména lékárník. A zde se zdá, že nejen data z našich šetření,¹²² ale i další publikované práce ukázaly, že farmaceuti prokázali nejen pozitivnější postoje ke GS, ale zejména hlubší znalosti stran generických léčiv a GS.¹²⁶ Farmaceuti pracující v lékárnách hrají zásadní roli při výběru vhodných pacientů pro GS, resp. při identifikaci těch, pro které je GS z výše diskutovaných důvodů nevhodná nebo dokonce velmi riziková. Studie Lewek a kol. navíc ukázala, že poskytování informací o GS pacientům ze strany farmaceutů mělo zásadní vliv rovněž na vnímání GS ze strany lékařů.²¹⁰ Další aspekty postojů farmaceutů k používání generických léčiv jsou detailně popsány a diskutovány v dizertační práci autora.¹²

Šetření uskutečněná mezi pacienty provedená v rámci diplomových prací (Novotná, 2015;²¹¹ Kůtková 2016;²¹² Papoušková, 2017)²¹³ a v rámci dosud nepublikovaného reprezentativního šetření mezi pacienty v ČR prokázala stále malou informovanost laické veřejnosti, kdy až 1/3 pacientů se s GS dosud nesešla. Další zajímavý výsledek ze všech těchto šetření naznačil, že pacienti se domnívali, že nezbytným předpokladem pro provedení GS je souhlas lékaře. Určitou roli mohlo hrát vzdělání, protože vysokoškolsky vzdělaní pacienti tento názor nesdíleli ($p < 0,001$). Názory pacientů zdůrazňovaly, resp. podtrhovaly roli lékaře a z toho lze usuzovat, že pacient na lékaře ve věci

vhodnosti GS a použití generických léčiv do jisté míry spoléhá. Přitom nemalá část pacientů věděla, že lékař může zakázat provedení GS označením na receptu. Pacientům činilo problém vyjádřit se k tvrzením týkajícím se nákladů, účinnosti, kvality, bezpečnosti a výskytu nežádoucích účinků generických léčiv oproti originálním léčivům. Až 50 % z nich se k danému tvrzení nedokázalo vyjádřit, resp. zvolilo možnost nevím. Největší pochybnosti panovaly v otázce kvality a možného výskytu nežádoucích účinků u generických léčiv oproti léčivům originálním, s tím, že s horší kvalitou a vyšším výskytem nežádoucích účinků generických léčiv nejméně souhlasili pacienti se zdravotnickým vzděláním nebo ti, kteří působili ve zdravotnictví ($p < 0,01$). Šetření ukázala, že lékárníci ve větší míře nabízeli pacientům GS, což byl poměrně výrazný posun oproti výsledkům šetření Factum Invenio z roku 2008.²¹⁴ Aktivnější nabídka GS byla přitom zaznamenána u lékárníků z řetězcových lékáren, jejichž počet narůstá,²¹⁵ což mohlo být spolu s marketingovými a dalšími aktivitami výrobců generických léčiv jedním z důvodů tohoto posunu v chování lékárníků. Stejně tak větší skupina pacientů tuto nabídku GS přijala. Zde se mohla projevit zkušenost pacientů a pravděpodobně opět vyšší počet řetězcových lékáren, které tento nástroj využívají častěji. Proč lékárníci nenabízeli pacientům GS ještě častěji, může souviset s obavou lékárníků ze zodpovědnosti z provedené záměny léčivého přípravku, ale rovněž se mohli obávat i rizika duplicitního užívání jako jednoho z rizik GS nebo právní odpovědnosti při výskytu nežádoucích účinků po provedené GS. Tyto dvě záležitosti zařadili lékárníci v roce 2008 mezi hlavní bariéry GS.¹²² Pro úplnost je třeba uvést, že opomenout nelze ani situaci, kdy pro realizaci GS u daných pacientů lékárník nemusel shledat racionální důvod. Lékárníci se před provedením GS rutinně nezajímali o aktuální zdravotní stav pacienta, to však není pozitivní signál, protože ve většině případů nemá lékárník k dispozici dostatek informací o pacientovi (při minimu objektivních údajů na lékařském předpisu a absenci lékových záznamů v lékárně).¹²² Určitý posun by v tomto směru mohl nastat se zavedením plánovaného elektronického lékového záznamu pacienta navázaného na elektronický recept.

Nižší míra znalostí lékařů stran legislativních podmínek GS oproti předchozímu šetření na kohortě lékařů může souviset s výběrem respondentů. V roce 2008 byli osloveni účastníci konference, u kterých lze obecně předpokládat lepší znalosti nebo větší ochotu se vzdělávat. Dále je vhodné připomenout, že se jednalo pouze o skupinu praktických lékařů pro dospělé. Zlepšení postojů lékařů ke GS lze však vysvětlit i bohatšími zkušenostmi lékařů s GS, stejně jako lepší interdisciplinární spoluprací. To mohlo spolu s osobními zkušenostmi respondentů (méně než 5 % respondentů uvedlo problém v souvislosti s GS nebo generickými léčivy) přispět i přes slabší znalosti legislativy k celkově pozitivnějšímu vnímání GS v lékárně.

Silné stránky šetření a limity šetření mezi lékaři

Studie byla postavena jako reprezentativní šetření o postojích a názorech lékařů ke generickým léčivům a GS v ČR a byla doprovázena vysokou návratností, která je spíše unikátní v kontextu obdobných dosud publikovaných studií. Výsledky ukázaly cca po 10 letech určitý posun v postojích a názorech lékařů ke generickým léčivům a GS. Přestože se jednalo o formu dotazníkového šetření, otázky byly kladeny lékařům osobně a respondenti nebyli za odpovědi nijak honorováni. Námi použitá epidemiologická studie (průřezová studie) však nedokázala zhodnotit časový faktor nebo identifikovat další faktory ovlivňující postoje lékařů.

4.2.5. Závěr

Výsledky reprezentativního šetření mezi lékaři ukázaly na ne příliš dostatečné povědomí o generických léčivech a GS. Lepší postoje ke GS v lékárnách mohou pravděpodobně spíše odrážet osobní zkušenosti lékařů než lepší znalost legislativy, kdy úroveň těchto znalostí je stále poměrně nízká. Toto se projevilo i při srovnání s postoji praktických lékařů pro dospělé z roku 2008, kdy byl identifikován méně pozitivní přístup ke GS v lékárně ale vyšší míra legislativních znalostí pro provádění GS. Obě šetření realizovaná mezi lékaři však jasně ukázala, že lepší znalost legislativních podmínek predikuje lepší postoje ke GS, resp. generickým léčivům. Opět je tedy nutno zdůraznit potřebu opakované edukace stran principů a legislativních předpokladů generických léčiv a GS, protože racionální zacházení s GS a generickými léčivy může přispět k vyšší bezpečnosti pacientů při podávání farmakoterapie.

4.3. Analýza terapeutické hodnoty antikoagulancií

Antikoagulancia představují skupinu léčiv, jejíž celkový význam v klinické praxi roste, ale současně představují skupinu, která nemalým způsobem zatěžuje rozpočty plátců péče včetně pacientů. Dosavadní výsledky práce reflektují již přijaté publikace P3, P16. Dokončovány jsou publikace zaměřené na nežádoucí účinky OAC.

4.3.1. Cíl práce

Analyzovat spotřebu antikoagulancií v ČR v letech 2007–2017 s důrazem na OAC.

4.3.2. Metodika práce

Byla provedena retrospektivní analýza zaměřená na spotřeby antikoagulancií z centrální databáze SÚKL. Data týkající se spotřeby léčiv získává SÚKL od distributorů na základě jejich dodávek do zdravotnických zařízení včetně lékáren, dále prodejcům vyhrazených léčiv a veterinárním lékařům. Hlášení poskytují distributoři na SÚKL povinně každé 3 měsíce. Tato hlášení neobsahují vzhledem ke svému charakteru žádné charakteristiky pacientů.

Do analýzy byla zahrnuta všechna antikoagulancia registrovaná v ČR od roku 2007 do roku 2017, u kterých byla hlášena distributory spotřeba. Rok 2007 byl zvolen záměrně, protože v tomto roce vstoupila na český trh DOAC. Léčiva byla klasifikována dle ATC/DDD klasifikace.²¹⁶ Do analýzy byla zahrnuta parenterální antikoagulancia heparin (B01AB01), LMWH (dalteparin B01AB04; enoxaparin B01AB05; nadroparin B01AB06; reviparin B01AB08; bemiparin B01AB12), fondaparinux (B01AX05) a rovněž OAC warfarin (B01AA03), dabigatran (B01AE07), rivaroxaban (B01AF01), apixaban (B01AF02), edoxaban (B01AF03), včetně všech dostupných sil jednotlivých léčivých přípravků. Spotřeba léčiv byla spočítána jako poměr počtu definovaných denních dávek na 1000 obyvatel za den (DDD/TID). Spotřeba LMWH byla spočítána jako celková spotřeba všech zástupců LMWH dostupných v daném období v ČR. Ve skupině OAC byla spotřeba počítána celkově pro celou skupinu a pro každé léčivo zvlášť za kalendářní rok. V případě DOAC byla spotřeba vyjádřena po jednotlivých zástupcích a stratifikovaná po jednotlivých letech a silách. Nakonec byla porovnána se spotřebou warfarinu. U každé síly jednotlivých DOAC byly vzaty v úvahu změny v jejich terapeutickém použití (indikace, preskripční a indikační omezení) v kontextu dokumentace týkající se schvalování cen a úhrad DOAC a informací ze souhrnu údajů o přípravku získaných od SÚKL.

Studie dále zahrnovala analýzu výdajů definovaných jako procentní podíl výdajů na všechna antikoagulancia a OAC. Tyto výdaje refletovaly ceny výrobců (původců), tj. ceny, za které výrobci dodávali antikoagulancia distributorům. Do analýzy tudíž nebyla zahrnuta ani daň z přidané hodnoty ani obchodní přírážka distributorů a lékáren. Obecně platí, že všechna léčiva se stanovenou úhradou (sem patří i antikoagulancia) musí podléhat regulaci tak, aby byly v průběhu času v ČR udržovány

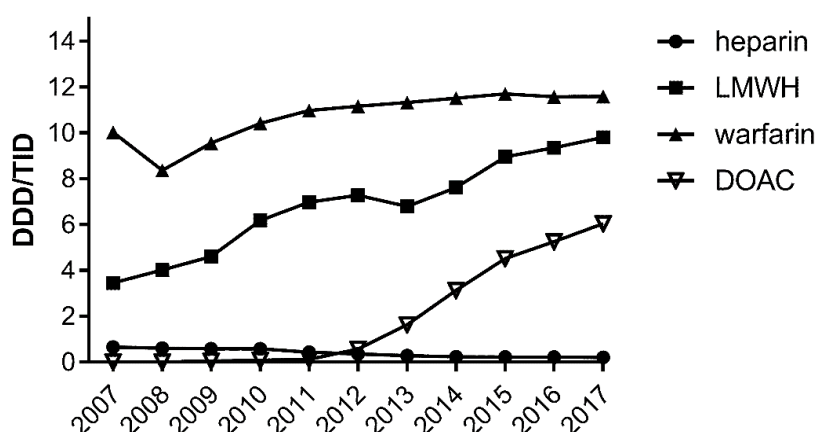
odpovídající ceny pro pacienty. Cenová regulace je založena jednak na regulaci maximální výrobní ceny původce (průměr tří nejnižších cen z referenčních zemí v Evropské unii), které nelze překročit, a jednak na regulaci maximální obchodní přírážky, která je rozdělena mezi distributora a lékárnou. Nicméně obchodní přírážku a daň z přidané hodnoty (10 % z ceny a přírážky) určuje Ministerstvo zdravotnictví, resp. Ministerstvo financí, proto tyto dvě položky nebyly zahrnuty v analýze dat.^{217, 218}

Statistická analýza

Data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky popisující aspekty spotřeby antikoagulancií v analyzovaném období. Cross-korelace jako ukazatel podobnosti mezi dvěma sériemi proměnných byly použity ke zjištění vztahů mezi spotřebou DOAC a warfarinu. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Data byla analyzována pomocí PASW software (verze 18.0, IBM Corporation, NY, U. S., 2009) a obrázky byly vytvořeny v Prism for Windows (verze 7.04, GraphPad Software, Inc.).

4.3.3. Výsledky

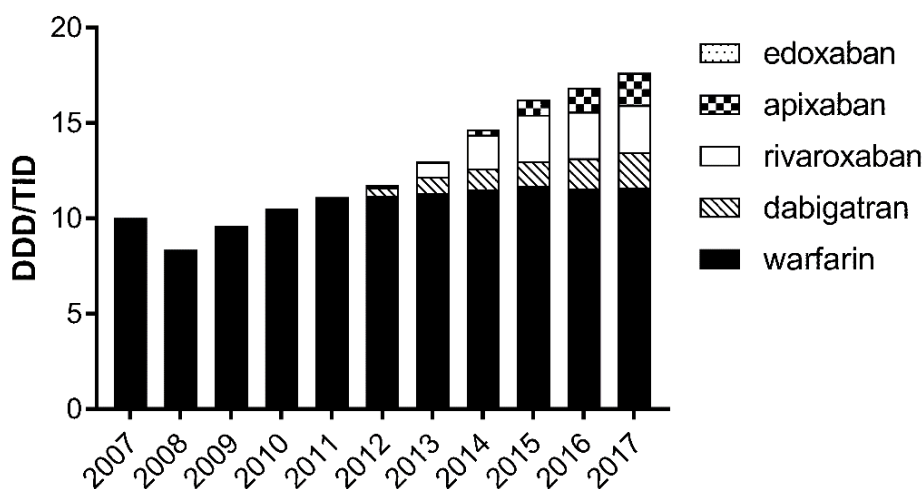
Celková spotřeba antikoagulancií měla vzrůstající charakter, neboť ve sledovaném období vzrostla z 14,15 DDD/TID v roce 2007 na 27,67 DDD/TID v roce 2017. Daný trend byl pozorovatelný jak u OAC, tak u parenterálních antikoagulancií (Obrázek 15). Spotřeba byla v celém období jednoznačně vyšší u OAC, jelikož v roce 2007 činila 70,9 % (10,03 DDD/TID) celkové spotřeby antikoagulancií, zatímco v roce 2017 to bylo jen o něco méně (63,8 %; 17,64 DDD/TID). Vedle toho činila spotřeba LMWH, tj. nejvíce používaných parenterálních antikoagulancií, v roce 2007 3,46 DDD/TID a v roce 2017 9,81 DDD/TID. Používání fondaparinuxu bylo za celé období zanedbatelné (0,001 DDD/TID v roce 2007; 0,009 DDD/TID v roce 2017), proto není součástí obrázku.



Obrázek 15 Spotřeba všech antikoagulancií v České republice v letech 2007–2017 (převzato z Maly a kol.).¹³⁸

Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek/1000 obyvatel za den; DOAC – přímá perorální antikoagulantia; LMWH – nízkomolekulární heparin.

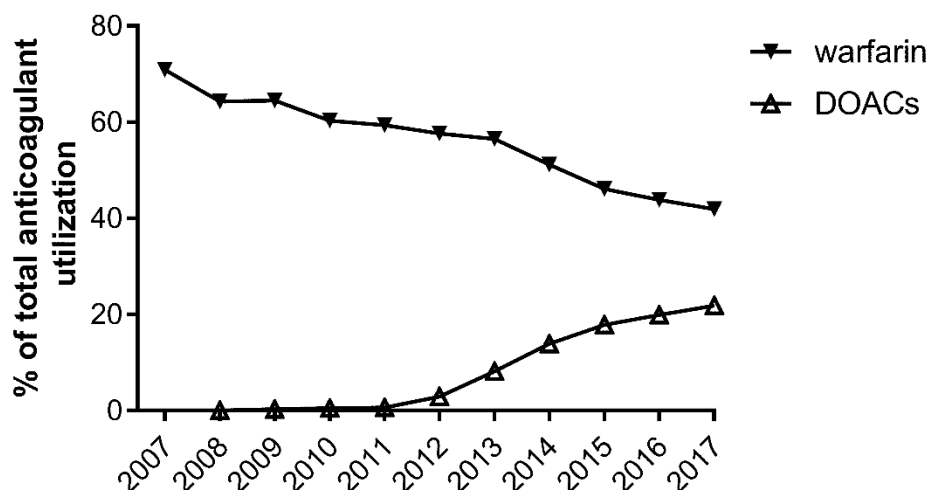
Nárůst spotřeby DOAC demonstruje Obrázek 16. DOAC začala být na českém trhu obchodována v roce 2008, kdy prvním zástupcem byl dabigatran. Právě spotřeba dabigatranu vzrostla z počátečních 0,002 DDD/TID na 6,04 DDD/TID v roce 2017. Z inhibitorů faktoru Xa byl v roce 2009 prvním obchodovaným zástupcem rivaroxaban se spotřebou 0,01 DDD/TID, která narostla na 2,45 DDD/TID v roce 2017. Od roku 2014 byl stran spotřeby rivaroxaban preferovanější než dabigatran. Ke konci roku 2011 pak přišel na trh apixaban, jehož spotřeba začínala na 0,004 DDD/TID v roce 2012 a dosáhla 1,70 DDD/TID v roce 2017. Posledním dosud obchodovaným zástupcem ze skupiny DOAC byl edoxaban, který ve svém roce uvedení na trh (2017) dosáhl spotřeby 0,02 DDD/TID.



Obrázek 16 Spotřeba perorálních antikoagulancií v České republice v letech 2007–2017 (převzato z Maly a kol.).¹³⁸

Legenda: DDD/TID – počet definovaných denních dávek/1000 obyvatel za den.

Jak již bylo zmíněno, spotřeba OAC na začátku sledovaného období byla 70,9 %, což vyjadřovalo spotřebu warfarinu, jediného obchodovaného OAC na českém trhu v daném roce. Spotřeba warfarinu v roce 2017 byla jednoznačně nižší, čítající 41,9 % a 65,8 % z celkové spotřeby všech antikoagulancií, resp. OAC (Obrázek 17). Při bližší analýze se ukázalo, že spotřeba warfarinu byla lehce nižší po příchodu dabigatranu na trh (pokles z 10,03 DDD/TID v roce 2007 na 8,36 DDD/TID v roce 2008), nicméně v roce 2009 vzrostla na 9,55 DDD/TID a následně si udržovala relativně stabilní úroveň (Obrázek 16). Průměrná roční spotřeba warfarinu za posledních 5 let (2013–2017) byla $11,55 \pm 0,14$ DDD/TID, z toho v roce 2017 činila 11,60 DDD/TID. Spotřeba warfarinu byla statisticky významná vzhledem ke spotřebě DOAC. S tím, že nárůst spotřeby warfarinu byl zastaven právě vstupem DOAC na český trh ($p < 0,05$).



Obrázek 17 Procentuální podíl spotřeby warfarinu a přímých perorálních antikoagulancií (převzato z Maly a kol.).¹³⁸

Legenda: DOACs – přímá perorální antikoagulancia.

Není bez zajímavosti, že byly zaznamenány určité rozdíly ve spotřebách různých sil dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu (Tabulka 16). Dabigatran nebyl v době svého uvedení na trh schopný konkurovat warfarinu z toho důvodu, že byly obchodovány pouze jeho nižší síly, a to do roku 2010. Od roku 2012 byl léčivý přípravek o síle 150 mg upřednostňován před tabletami o síle 75, resp. 110 mg. V případě rivaroxabanu a apixabanu jednoznačně dominovaly spotřeby vyšších sil (20 mg, resp. 5 mg).

Po celé sledované období však nebyla obchodována síla 2,5 mg u rivaroxabanu, která se vyznačuje jedinečnou indikací, kterou je prevence aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Daná síla rivaroxabanu je podávána buď v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, nebo s kyselinou acetylsalicylovou a klopido-grelem nebo tiklopidinem.²¹⁹

Také stojí za povšimnutí, že v posledních dvou letech mohou DOAC předepisovat lékaři více odborností, než tomu bylo na počátku jejich výskytu na trhu.

Tabulka 16 Spotřeba přímých perorálních antikoagulancií v ČR v letech 2007–2017 (převzato z Maly a kol.).¹³⁸

DDD/TID	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Dabigatran										
75 mg	0,0003	0,0031	0,0034	0,0062	0,0071	0,0076	0,0073	0,0074	0,0081	0,0079
110 mg	0,0021	0,0345	0,0328	0,0449	0,2079*	0,3565	0,4913	0,6924	0,6908	0,8900
150 mg	-	-	-	0,0045	0,2305*	0,4726	0,6104	0,7034	0,8833	0,9760
Rivaroxaban										
10 mg	-	0,011	0,049	0,059	0,057	0,076	0,096	0,105	0,094	0,077
15 mg	-	0	0	0	0,005**	0,067	0,194	0,342	0,317	0,312
20 mg	-	0	0	0	0,053**	0,635	1,472	2,004	2,022	2,062
Apixaban										
2,5 mg	-	-	-	-	0,001	0,006	0,026***	0,089	0,209	0,373
5 mg	-	-	-	-	0	0,017†	0,231	0,693	1,034	1,328

ČR – Česká republika; DDD/TID – počet definovaných denních dávek/1000 obyvatel za den.

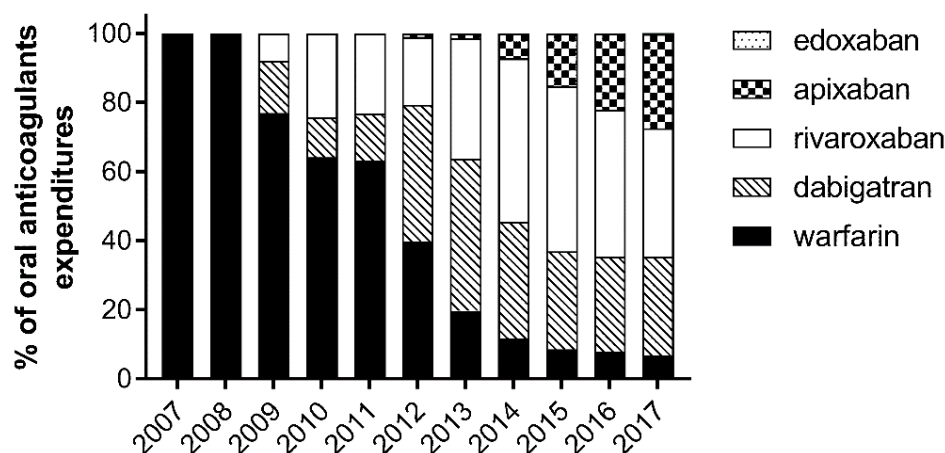
* Květen 2012: dabigatran 110 mg (60 a 180 tablet) a 150 mg (60 a 180 tablet) schválený a se stanovenou úhradou pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

** Říjen 2012: rivaroxaban 15 mg (28, 42 a 98 tablet) a 20 mg (28 a 98 tablet) schválený a se stanovenou úhradou pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a pro léčbu nebo sekundární prevenci žilního tromboembolizmu.

*** Červen 2014: apixaban 2,5 mg (168 tablet) schválený a se stanovenou úhradou pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní; od listopadu 2015 pro léčbu nebo sekundární prevenci žilního tromboembolizmu.

† Říjen 2013: apixaban 5 mg (60 a 168 tablet) schválený a se stanovenou úhradou pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní; od listopadu 2015 pro léčbu nebo sekundární prevenci žilního tromboembolizmu.

Analýza výdajů na antikoagulancia ukázala, že výdaje na OAC činily v roce 2007 12,3 % ze všech antikoagulancií, naproti tomu v roce 2017 vzrostly na 51,1 % (Obrázek 18). V případě DOAC se výdaje z počátečních 0,06 % vyšplhaly v roce 2017 na 47,6 % ze všech antikoagulancií. Pro porovnání výdaje na warfarin v kontextu všech antikoagulancií tvořily 12,3% v roce 2007 a 3,5 % v roce 2017.



Obrázek 18 Výdaje na perorální antikoagulantia v České republice v letech 2007–2017 (převzato z Maly a kol.).¹³⁸

Další dílčí analýza potvrdila relativně nízkou cenu warfarinu ve srovnání s DOAC, kdy výdaje na warfarin v kontextu všech OAC poklesly ze 100 % na začátku sledovaného období na pouhých 6,8 % v roce 2017. Naopak vyšší ceny DOAC demonstrují vzrůstající výdaje jednotlivých zástupců v přepočtu na celou skupinu OAC, tj. v roce 2017 tvořily výdaje na dabigatran, rivaroxaban, apixaban, resp. edoxaban 28,5 %, 37,2 %, 27,3 %, resp. 0,2 %. V přepočtu na výdaje na všechna dostupná antikoagulantia tvořily v roce 2017 výdaje na dabigatran, rivaroxaban, apixaban, resp. edoxaban 14,6 %, 19,1 %, 14,0 %, resp. 0,1 %. Žádné významné změny v úhradách ve smyslu finanční zátěže pro pacienta u jednotlivých DOAC, resp. jejich sil nebyly v průběhu sledovaného času zaznamenány.

4.3.4. Diskuze

Naše studie stejně jako studie provedené v zahraničí velmi jednoznačně ukázaly, že spotřeba antikoagulantů v poslední dekádě kontinuálně roste, a to jak u perorálních, tak u parenterálních antikoagulantů.^{128, 136, 139} Důvodů nárůstu může být mnoho, neboť jak již bylo zmíněno v teoretické části (kapitola 3.4.), lze pozorovat trend vyšší incidence a prevalence onemocnění, resp. rizikových faktorů, která antikoagulační léčbu vyžadují, lepší záchyt a diagnostiku, či vyšší obavy ze závažných komplikací TEN.^{129, 130, 131}

V případě DOAC byl nárůst spotřeby patrný po vstupu inhibitorů faktoru Xa na trh, kdy dokonce spotřeba rivaroxabanu brzy předčila i používání dříve obchodovaného dabigatranu. Opět lze diskutovat rozdíly těchto dvou molekul při jejich používání v klinické praxi. Dabigatran může být častěji spojován s gastrointestinálními potížemi či problémy s polykáním tablet, pro které nejsou pacienti léčivo dále schopni užívat.²²⁰ Dabigatran nelze podávat při závažné renální insuficienci.¹⁴⁰ Také je zde otázka kardiovaskulárního rizika dabigatranu,²²¹ které ale nebylo dosud plně vyjasněno,²²² a problematika dávkového schématu, která však nebyla v naší rešerši literatury dostatečně

potvrzena.¹⁵⁶ V neposlední řadě nelze opomenout určité obavy z podávání dabigatranu u pacientů vyššího věku²²³ a samozřejmě lékovou politiku státu či farmaceutického průmyslu, které mohly upřednostňovat více rivaroxaban.

Rivaroxaban byl nejpoužívanější z DOAC i v ostatních publikovaných studiích, jako např. v USA, Kanadě, Spojeném Království nebo Kataru.^{128, 136, 224, 225} Na konci sledovaného období však spotřeba rivaroxabanu klesala, a to ve prospěch dalších inhibitorů faktoru Xa (apixabanu a v menší míře i edoxabanu).

Přes výše uvedené zůstává skutečností, že v ČR, potažmo i v jiných zemích,^{139, 140} je stále hlavním používaným antikoagulanciem warfarin. Jeho spotřeba v ČR mírně klesla po vstupu dabigatranu na trh, nicméně poté opět vzrostla až na úroveň, na které se drží dodnes.

V analýze výdajů na antikoagulancia není překvapením, že DOAC, v čele s rivaroxabanem, tvoří významnou položku (až polovinu) v nákladech na všechna antikoagulancia. Přes relativně vysoké finanční náklady na DOAC však spotřeba neklesá či nestagnuje ani u jednoho zástupce, což reflektují i jiné publikované práce, např. z Walesu či Estonska.^{226, 227} Variabilita výdajů na DOAC může být dána farmakoekonomickými principy dané země, cenovou či úhradovou politikou, nicméně po bližším průzkumu cen za DOAC pro konečného spotřebitele (pacienta) nebyl zaznamenán výrazný rozdíl; např. mezi ČR a Německem či Nizozemskem čítající přibližně 2 až 3 EUR na denní dávku v prevenci CMP.^{135, 228, 229}

Pokud bychom navázali na problematiku generických léčiv a GS, v případě DOAC se lze zatím setkat pouze s originálními přípravky na rozdíl od warfarinu, který již disponuje svým generikem.¹³⁵ Nicméně v dohledné době lze očekávat vstup generických DOAC na český trh, což může rozprostřít spotřebu a tím i finanční výdaje na více léčivých přípravků.

Dílčí pohled na jednotlivé síly DOAC poukázal na vyšší spotřebu vyšších sil u všech tří molekul (kromě edoxabanu). Může to být dáno větším spektrem indikací, pro které jsou vyšší síly předepisovány, a předpokládanou délkou jejich užívání (např. prevence CMP u nevalvulární FIS). Také z pohledu úhrad za vyšší síly DOAC je v ČR předpokládána minimální spoluúčast pacienta na léčbě a navíc může v současné době DOAC v indikaci nevalvulární FIS předepisovat větší množství lékařských odborností.¹³⁵

Narůstající spotřeba skupiny parenterálních antikoagulancií byla patrná především u LMWH ve srovnání s relativně nízkou a stabilní spotřebou nefrakcionovaného heparinu, což může být přisouzeno určitým nevýhodám druhého zmiňovaného, jako např. intravenózní podávání, nepredikovatelný účinek či riziko trombocytopenie.²³⁰ Nicméně, jak již bylo naznačeno v teoretické části, větší používání LMWH může být spojeno také s vyšším počtem indikací, zákroků vyžadujících

profylaxi či pouze z obav z rizik TEN.²³¹ Posledním parenterálním antikoagulanciem byl fondaparinux, který není v ČR široce používán, což se projevilo také ve výsledcích naší analýzy. Jeho spotřeba byla minimální v kontrastu s ostatními parenterálními i perorálními antikoagulancii. Důvodů může být několik v popředí s nedostupností jeho různých sil a relativně vysokou cenou oproti konkurenčním LMWH.^{135, 232}

Je zřejmé, že terapeutická hodnota antikoagulancií bude dále upřesňována v navazujícím farmakoepidemiologickém výzkumu. Zejména u DOAC lze očekávat změny v poměru mezi benefity a riziky, což se může promítnout do spotřeby v ČR. Spotřebu může ovlivnit mnoho faktorů včetně zmiňovaného příchodu nových generických léčivých přípravků. Dostupnost léčiv v ČR bude dále velmi diskutovaným tématem, a to pro malý trh, zájmy a marketingové strategie farmaceutického průmyslu a v neposlední řadě kvůli ochotě plátců podílet se na finančních nákladech za léčbu.

Mezi limity naší práce lze zařadit dostupnost dat o spotřebě, tzn., že vzhledem k nedostupnosti univerzální databáze pojímající léčiva skutečně užitá pacienty byla provedena analýza spotřeb z dat nahlášených distributory na SÚKL. Na druhou stranu, v oblasti antikoagulancií nelze očekávat významný reexport z ČR, proto se lze domnívat, že výsledky mohou odrážet skutečnou spotřebu v klinické praxi. Nelze však detekovat rozdíly mezi typem zdravotnického zařízení, odborností předepisujícího lékaře; nejsou dostupné ani charakteristiky pacientů, které by umožnily najít rozdíly stran onemocnění, věku, pohlaví apod. Rovněž DDD klasifikace, resp. poměr DDD/TID nemusí plně odrážet denní dávkování, nicméně umožňuje porovnat jednotlivé spotřeby mezi sebou i napříč publikovanými pracemi a daná metodika je v analýzách spotřeb paušálně používána.²²⁶

Mezi silnými stránkami naší studie lze naopak zdůraznit analýzu spotřeb jednotlivých sil DOAC v kontextu jejich indikačních, preskripčních či úhradových změn. Podobná data dosud nebyla publikována, stejně jako nebyla nalezena data o spotřebách parenterálních antikoagulancií. Zmapování situace spotřeb antikoagulancií v ČR přineslo informaci, jak si stojí různá antikoagulancia na českém trhu a může dále přispět k dalšímu rozvoji této problematiky ve střední Evropě.²³³ Daná studie je však i výzvou pro navazující farmakoepidemiologický výzkum týkající se strategií zpracování dat v ČR nejen v oblasti antikoagulancií a jejich spotřeb.

4.3.5. Závěr

Výsledky ukázaly rostoucí spotřebu antikoagulancií a nákladů s nimi spojených v ČR. Během sledovaných 11 let se spotřeba antikoagulancií téměř zdvojnásobila. V případě DOAC byl tento nárůst na úkor warfarinu. Tyto rozsáhlé a poměrně rychlé změny ve spotřebě zástupců této skupiny by však mohly přinést vyšší riziko jejich nesprávného používání jak ze strany zdravotníků, tak pacientů. Na místě je proto větší informovanost a rozvoj dovedností spadajících do kultury bezpečí při používání těchto skupin léčiv. Zároveň je nutné, pokud možno komplexně, zkoumat aspekty spojené

s terapeutickou hodnotou OAC, resp. DOAC. Je tedy nezbytné analyzovat preskripční zvyklosti a postoje, znalosti a zkušenosti zdravotníků s touto skupinou léčiv. Opomenout nelze ani pacienty, a to už proto, že OAC, resp. DOAC jsou obvykle indikována pro dlouhodobé užívání bez možnosti přímého dohledu zdravotníky. Pozornost je proto třeba věnovat chování pacientů při užívání těchto léčiv. Jednou z cest jak tyto teze naplnit, může být analýza hlášení nežádoucích účinků nebo analýza adherence pacientů k léčbě,¹⁵⁶ čemuž se naše skupina v současnosti výzkumně věnuje na národní a mezinárodní úrovni.

5. Diskuze

Budování kultury bezpečí ve farmakoterapii představuje dlouhodobý proces, který vyžaduje aktivitu a ochotu nejen ze strany zdravotníků, ale i poskytovatelů zdravotní péče, plátců, regulačních a jiných autorit na poli medicíny a farmacie, a v neposlední řadě i pacientů. Mnoho se za poslední dobu na poli bezpečné farmakoterapie změnilo, nemálo výzev je však stále před námi.

Jedním z obecných předpokladů rozvoje kultury bezpečí při poskytování zdravotní péče je vytvoření prostředí, které bude jednotlivé subjekty, resp. hráče motivovat k chování vedoucímu k minimalizaci rizika možného poškození příjemců péče.^{6, 7, 35} Na jedné straně můžeme vidět nařízení a jiné legislativní normy z pera úředníků Evropské unie nebo národních autorit, na druhé straně jednotlivé zdravotníky jako faktické vykonavatele zdravotní péče a pacienty jako příjemce této péče. To, že každý subjekt včetně pacientů je podstatným střípkem do mozaiky, dokazují prezentované výsledky této práce a další aktivity jejího autora v této oblasti.

Habilitační práce přinesla nové poznatky vycházející z analýz vybraných aspektů kultury bezpečí ve farmakoterapii v různých prostředích poskytování zdravotní péče, přičemž získané poznatky jsou detailně diskutovány v dílčích diskuzích praktické části. Tato souhrnná diskuze se pozastavuje nad komplexností problematiky v podmínkách ČR a nabízí další pohledy zasahující i do dalších projektů, na kterých se autor významným způsobem podílel.

Kultura bezpečí ve farmakoterapii – pády pacientů jako objekt zájmu výzkumu i klinické praxe

Pády pacientů ukazují na důležitost aplikovaného klinického výzkumu a jsou současně dobrým příkladem problematiky, která zůstává atraktivní pro již zmíněné vědecké bádání a zároveň představuje jeden z problémů, na který je upřena pozornost současného zdravotnictví. Prezentované výsledky potvrdily, že pád je multifaktoriální událost a pravděpodobně pouze vícesložkové intervence mohou tento problém ve zdravotnických zařízeních pomoci řešit. Jedním z předpokladů úspěchu se jeví mezioborová spolupráce (lékař – zdravotní sestra – farmaceut), jejíž přidanou hodnotou je skutečnost, že každý z těchto odborníků přispěje svými znalostmi a zkušenostmi a společně poté tyto dílčí analýzy zhodnotí, stanoví individuální riziko a navrhnou preventivní opatření v kontextu pacienta a jeho terapeutických cílů. Protože léčiva patří mezi významné vnější příčiny pádů, neměla by v tomto procesu chybět ani analýza přínosů a rizik užívané farmakoterapie s ohledem na riziko pádu ideálně u všech hospitalizovaných pacientů, popř. alespoň u pacientů s vyšším rizikem pádu (např. užívání více léčiv (polyfarmakoterapie), užívání více populačních FRID, vyšší věk, popř. předchozí pád(y) v anamnéze nebo výskyt významných nebo kombinace několika vnějších nebo vnitřních rizikových faktorů pádu). Naše zkušenosti ukázaly, že ve většině případů nelze riziko zcela minimalizovat pouhým vysazením rizikového léčiva, protože mnohdy je pro pacienta léčivo esenciální a hledání vhodné

terapeutické alternativy vyžaduje dobré znalosti v procesu minimalizace rizik. Namísto je komplexní zhodnocení užívaných léčiv uvažující, které bude brát v úvahu dávkování a farmakokinetické a farmakodynamické aspekty léčiva v kontextu možných patofyziologických změn v organismu, v souvislosti s akutními a chronickými onemocněními pacienta a dále v kontextu involučních změn pacienta a sociálních a ekonomických možností pacienta nebo zdravotnického zařízení. Jedním ze systémových opatření, které je doporučeno zavést pro zvýšení míry bezpečí při používání léčiv, je maximální využití výpočetní techniky, resp. elektronizace ve zdravotnictví.⁷ Vytvoření seznamu rizikových léčiv, které bude zdravotník nebo počítač u pacientů kontrolovat, se nemusí jevit jako vhodné řešení. Populačních FRID se v běžné praxi používá velké množství, bylo by tedy velmi obtížné vybrat pouze omezenou skupinu. Zatím nebyl publikován ani nástroj, který by toto spolehlivě dokázal, resp. usnadnil.

Uvažovat pouze několik FRID jako hypnotika, sedativa, benzodiazepiny, antihypertenziva, opioidní analgetika nebo inzuliny, jak tomu bylo dosud v ČR (více kapitola 3.2.), není rovněž pravděpodobně dobré řešení. Dosavadní praxe stran minimalizace rizik FRID nemusí být ve zdravotnických zařízeních dostatečná, jak naznačily na kohortě 16 oddělení nemocnic Jihočeského kraje naše výsledky. Určitým překvapením bylo, že mezi individuálními FRID nedominovaly výše zmíněné skupiny léčiv. Jedním z vysvětlení může být i to, že zdravotníci díky nutnosti hlásit pády jako NU získali určitou zkušenost s těmito skupinami léčiv nebo to může být obecně důsledek většího důrazu na problematiku nežádoucích účinků u vybraných skupin léčiv.

Komplexní individuální zhodnocení lékového režimu pacienta postavené na revizi farmakoterapie je doménou klinického farmaceuta. Za ideální řešení lze proto považovat stav, kdy se už při přijetí každého pacienta bude klinický farmaceut podílet spolu se zdravotní sestrou a ošetřujícím lékařem na zhodnocení a stanovení rizika pádu. Variantou je výběrové hodnocení pacientů dle předem daných prioritizačních kritérií,¹³ např. u pacientů velmi vysokého věku nebo s polyfarmakoterapií. V tuto chvíli však není k dispozici dostatek klinických farmaceutů se specializovanou způsobilostí z klinické farmacie, kteří by dokázali provést revizi farmakoterapie každého pacienta ihned při jeho přijetí (první dny hospitalizace se ukázaly jako velmi rizikové stran pádu). Jiným řešením je zahrnout hodnocení FRID do revize farmakoterapie, kterou kliničtí farmaceuti provádí standardně u hospitalizovaných pacientů při poskytování klinicko-farmaceutické péče (ne však vždy ihned při příjmu pacienta). Prvním a v praxi jistě realizovatelným krokem by však mohlo být, že se klinický farmaceut ve spolupráci s nemocničním lékárníkem bude podílet na metodickém vedení, analýzách, vyhodnocení FRID a svoji expertizu provede pouze např. u vysoce rizikových pacientů s opakovanými pády v daném zdravotnickém zařízení. Pokud se podaří etablovat farmaceuta v lůžkových zařízeních, bylo by možné

podobný model managementu rizik pádů aplikovat v budoucnu i v ambulancích lékařů, domovech pro seniory nebo v domácí péči.

Kultura bezpečí ve farmakoterapii – populační signály

Bez generických léčiv, GS a v poslední době i biosimilars si nelze současné zdravotnictví představit. Jejich používání přispívá ke snížení nákladů na léčbu pro plátce a umožňuje podávat léčiva větší skupině pacientů. To by ale nemělo vést k neracionálnímu zacházení s těmito nástroji. Takovým příkladem mohou být opakované záměny (substituce) různých léčivých přípravků pacientovi v lékárně, které mohou být příčinou duplicitního užívání nebo mohou u citlivých jedinců zvýšit šanci na nižší nebo naopak vyšší účinek léčiva včetně projevů nežádoucích účinků. Časté změny léčivých přípravků v rámci pozitivního listu zdravotnického zařízení mohou zvyšovat riziko pochybení lékařů a sester při preskripci a podávání léčiv hospitalizovaným pacientům. K duplicitám nebo záměnám léčivých přípravků mohou přispívat i výrobci léčiv, jestliže při tvorbě sekundárního obalu léčivých přípravků upřednostňují marketingové principy nad bezpečnostními prvky.^{6, 7, 234, 235}

Naše šetření opakovaně ukázala, že pozitivní postoje zdravotníků ke generickým léčivům a GS souvisely se znalostí legislativních podmínek.^{122, 125} Navíc výsledky faktorové analýzy ukázaly na skutečnost, že lékaři požadovali přísnější pravidla, než vyžaduje aktuální legislativa. Je však otázkou, co je příčinou stále poměrně vysoké nedůvěry zdravotníků v GS a generická léčiva. Pokud jsou to osobní negativní zkušenosti, pak je třeba apelovat na zdravotníky, aby tyto negativní zkušenosti hlásili odpovědným autoritám. Jedině tak lze optimalizovat použití těchto nástrojů. Hlášení signálů DRP, lékových pochybení nebo NU a jejich následná analýza zaměřená na hledání příčin a možných preventivních opatření doplněná o odbornou diskuzi a prezentaci závěrů představují jeden z důležitých nástrojů pro posílení bezpečí při poskytování farmakoterapie.^{6, 7} Podle našich výsledků i zahraničních publikací vztah zdravotníků, zejména lékařů, ke generickým léčivům a GS navíc poměrně značně ovlivňuje postoje pacientů. Lékaři, kteří na základě faktorové analýzy požadovali svoje výraznější zapojení do GS, se méně pozitivně stavěli k provádění GS v lékárně. Z toho lze odvodit, že tito lékaři de facto méně důvěřovali samotným lékárníkům, kteří GS v lékárně provádějí. Edukace zaměřená na GS a generická léčiva je nutná nejen u lékařů a jiných zdravotníků, ale i u pacientů. Pacienti v našich šetřeních reportovali pochybnosti v otázce kvality a možného výskytu nežádoucích účinků u generických léčiv oproti léčivům originálním. Navíc často se až 50 % respondentů z řad pacientů nedokázalo k dané problematice vyjádřit.^{211, 212, 213} Opakovaná edukace je proto důležitým atributem kultury bezpečí ve farmakoterapii. Jak naznačily výsledky v předložené práci, nelze vyloučit, že na vině je i nedostatečná komunikace a edukace ze strany zdravotníků, které mohou být do jisté míry limitovány znalostmi samotných zdravotníků o této problematice.

Kultura bezpečí ve farmakoterapii – léčiva pohledem pacienta

Správné pochopení nastaveného terapeutického plánu z pohledu pacienta a jeho ztotožnění se s doporučenou farmakoterapií je klíčové nejen pro vlastní účinek léčby, ale také pro minimalizaci rizik užívaných léčiv. Zastřešujícím termínem pro danou problematiku může být adherence k léčbě, jak je zmíněno v kapitole 3.4. Autor habilitační práce se podílel na několika studiích zaměřených na problematiku chování pacientů stran jejich terapie, z čehož pramení další důležité aspekty pro zajištění bezpečné farmakoterapie při poskytování individuální péče o pacienta. Práce Vaňkové a kol.,²³⁶ na které se autor podílel výraznou měrou i jako školitel autorky, se zabývala studiem faktorů ovlivňujících chování pacientů po transplantaci ledvin ve vztahu k jejich imunosupresivní léčbě. I když se jedná o terapii, kterou mohou pacienti chápat jako život zachraňující, výsledky přinesly zajímavá zjištění, zejména stran obav z léčby a strachu z nežádoucích účinků imunosupresiv, které postupně s délkou terapie narůstaly a bránily pacientům v dostatečné adherenci k léčbě. Ani pocit potřeby léčby nepřevážil nad obavami. Také se však prostřednictvím rozhovoru s farmaceutem zjistilo, že tito pacienti si dostatečně neuvědomují význam své léčby, resp. v některých případech ani nejsou schopni „svá“ imunosupresiva vyjmenovat. K potenciálnímu problému pak přispívá i náročný komplexní režim včetně nezbytného self-monitoringu, který se vztahuje jak k imunosupresivní léčbě, tak k přidružené polyfarmakoterapii. V tomto pohledu lze připomenout význam edukace pacientů ze strany zúčastněných zdravotníků a individualizace péče založené mimo jiné na hledání konkrétních bariér v postojích pacienta k léčbě. Daný přístup bude dále zkoumán v prospektivní intervenční studii za využití implementace intervencí dle medicíny založené na důkazech do běžné klinické praxe.²³⁷

Problém non-adherence k léčbě včetně potenciálních obav nemusí provázet pouze vysoce specifické skupiny pacientů, ale může se týkat jakýchkoli skupin léčiv. Z našeho výzkumu antikoagulantů¹³⁸ vyplývá, že jejich spotřeba v ČR v posledních letech roste, a to zejména u skupin OAC, resp. DOAC a dále se tak rozšiřuje spektrum zdravotníků, kteří budou s těmito skupinami přicházet do každodenního kontaktu. Tyto skutečnosti kladou zcela nové nároky na znalosti a schopnosti zdravotníků a pacientů stran možných pochybení nebo DRP v souvislosti s bezpečností, ale i účinností, resp. selháním léčby.

Zajímavé signály z hlediska bezpečnosti přinesla také rigorózní práce Pilkové A.²³⁸ zaměřená na analýzu terapeutických prostředků užívaných těhotnými ženami a vypracovaná pod vedením autora této práce. Každá oslovená žena (respondentka) užívala během těhotenství alespoň jedno léčivo nebo prostředek komplementární a alternativní medicíny (zejména fytoterapii, homeopatii, doplňky stravy), přičemž tyto prostředky považovaly respondentky za bezpečnější alternativu oproti konvenčním léčivům. Naproti tomu méně než 0,5 % respondentek podstoupilo očkování proti chřipce, přestože je plně doporučováno národními i mezinárodními autoritami a jeho benefit převažuje nad

riziky (těhotenství respondentek proběhla v zimních měsících). Naproti tomu stojí vysoká důvěra v multivitaminové přípravky nebo doplňky stravy a obvykle jejich neopodstatněné užívání. Určité vysvětlení mohou přinést výsledky týkající se přístupu respondentek k informacím o léčivech v době těhotenství. Respondentky s vysokoškolským vzděláním nebo se vztahem ke zdravotnictví (studium nebo zaměstnání) se statisticky významně častěji obracely na pracovníka lékárny. Co se týče získávání informací na internetu, respondentky bez vztahu ke zdravotnictví navštěvovaly statisticky významně častěji diskuzní fóra oproti respondentkám se vztahem ke zdravotnictví, které preferovaly webové stránky SÚKL. Získané výsledky byly ověřeny ve dvou diplomových pracích (Vachudová 2018;²³⁹ Cimbálová 2018)²⁴⁰ a nyní je připravována odborná publikace.

Kultura bezpečí ve farmakoterapii – důraz na přípravu budoucích farmaceutů

S principy kultury bezpečí, základní terminologií a rolí jednotlivých subjektů jsou seznamováni studenti pregraduálního studia farmacie na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové v rámci povinných předmětů Farmaceutická péče I a Sociální farmacie (4. úsek studia). Hlubší vhled do problematiky včetně diskuze na příkladech při seminární výuce probíhá pro zájemce v rámci povinně volitelného předmětu Farmakoepidemiologie a bezpečnost farmakoterapie (4. úsek studia) zařazeného do vnitřního zaměření klinická farmacie. Autor této práce problematiku přednáší v rámci povinných předmětů a rozhodující měrou přispěl k zakotvení povinně volitelného předmětu a jeho rozvoji, přížemž výuku předmětu nyní garantuje.^{186, 241}

6. Závěr

Otázky spojené s bezpečím pacientů při poskytování zdravotní péče představují významný problém zdravotnictví. Klíčovou roli v rozvoji kultury bezpečí ve farmakoterapii by měl hrát farmaceut v rámci poskytování FP, a to v různých typech zdravotnických a jiných zařízení.

Předložená habilitační práce je jednou z prvních publikací tohoto typu v ČR, která na modelech revize farmakoterapie prováděné farmaceutem, managementu pádů ve zdravotnických zařízeních, hodnocení terapeutické hodnoty lékové skupiny antikoagulancií a provádění GS analyzuje možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii v podmínkách ČR a zasazuje je do mezinárodního kontextu.

V kontextu vytyčených cílů byly získány následující závěry:

- revize farmakoterapie je prostředkem, jak může farmaceut na různých úrovních detekovat DRP a navrhnout jejich řešení v podmínkách ČR,
- minimalizace rizika pádu ve zdravotnickém zařízení vyžaduje multidisciplinární spolupráci lékaře, zdravotní sestry a farmaceuta nezbytnou pro zhodnocení všech okolností pádu, stavu pacienta, užívané farmakoterapie a další rizikových faktorů pádu a nalezení možností eliminace rizik pádu u konkrétního pacienta,
- jako významné prediktory lékových příčin pádů byly získány vyšší věk pacientů, vyšší počet užívaných léčiv nebo vyšší počet užívaných populačních FRID,
- na kohortě hospitalizovaných pacientů byly prokázány skupiny léčiv s vyšším rizikem pádu (např. léčiva ze skupiny N dle ATC klasifikace),
- kliničtí farmaceuti vnímali oproti lékařům významně častěji možnou lékovou příčinu pádů, a to zejména u léčiv, u kterých není riziko pádu na první pohled zřejmé (antipsychotika, antidepressiva, antiepileptika, opioidní analgetika),
- racionální optimalizaci nákladů na léčiva pomocí GS je třeba podpořit edukací zdravotníků, která by byla zaměřená na principy generických léčiv a GS a na jejich limity,
- opakovaně bylo prokázáno, že znalost legislativních podmínek GS predikovala vztah zdravotníků ke GS,
- adherence pacientů s nevalulární FIS k OAC vyžaduje další zkoumání, ale dosavadní výsledky ukázaly na vyšší adherenci při užívání rivaroxabanu,
- byla pozorována rostoucí spotřeba antikoagulancií v ČR, kdy nárůst spotřeb je patrný zejména u skupiny DOAC včetně rostoucích finančních nákladů na tuto skupinu.

Z předložených výsledků vyplývají tato doporučení pro praxi:

- podporovat zapojení farmaceuta (klinického farmaceuta) do managementu rizik pádů ve zdravotnických zařízeních,
- vytvořit podmínky pro edukaci lékařů a zdravotních sester v oblasti léčiv s rizikem pádu,
- podporovat edukaci zdravotníků i pacientů a hlášení DRP v souvislosti s GS a generickými léčivy,
- analyzovat preskripční zvyklosti a postoje, znalosti a zkušenosti zdravotníků s antikoagulancii a na základě závěrů zvýšit informovanost zdravotníků stran účinnosti, bezpečnosti a vynaložených nákladů na tuto skupinu,
- podporovat komunikaci farmaceutů s ostatními zdravotníky, která může všechny zúčastněné obohacovat o jiný pohled na farmakoterapii a zvyšovat jejich pohotovost předcházet a řešit DRP,
- podporovat získání specializované způsobilosti z klinické farmacie a kontinuální vzdělávání postavené na diskuzi o případech z praxe spolu s ostatními zdravotníky, které by připravovaly farmaceuty ke kvalitnější a odpovědnější realizaci FP.

Pro doplnění výsledků je nezbytné provést další studie, které by předložené závěry a doporučení potvrdily.

Výhled do budoucna stran výzkumu autora této práce

Ve spolupráci s výzkumnou skupinou Farmakoepidemiologie a klinické farmacie (Progres Q42: Výzkum v klinické a sociální farmacii – analýza faktorů ovlivňující terapeutickou hodnotu, potřebu a spotřebu léčiv) a kooperujícími externími pracovišti včetně mezinárodní spolupráce bude další výzkumné směřování autora práce pokračovat v těchto oblastech:

- analyzovat rizikové faktory pádů v nemocnicích v Jihočeském kraji před intervencemi zaměřenými na minimalizaci rizika pádů (rok 2017) a po těchto intervencích (rok 2018),
- analyzovat nežádoucí účinky získané formou spontánního hlášení vybraných skupin léčiv v ČR a srovnat je s daty z jiných zemí (např. Belgie) a EMA, kdy před dokončením je analýza lékové skupiny antikoagulancií,

- na modelech pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobou imunosupresivní léčbu a pacientů s FIS užívajících chronickou antikoagulační terapii analyzovat chování pacienta ve vztahu k jeho farmakoterapii se zaměřením na postoje, názory, zkušenosti a dále potřeby, obavy a lékovou adherenci,
- pokračovat v analýzách faktorů, které ovlivňují znalosti, postoje a zkušenosti zdravotníků a pacientů ke generickým léčivům a GS a rozšířit tuto oblast o problematiku biosimilars,
- pokračovat v analýzách faktorů, které ovlivňují znalosti, postoje a zkušenosti pacientů a zdravotníků k farmakoterapii (např. znalosti zdravotních sester stran léčiv se zaměřením na léčiva s rizikem pádu nebo znalosti postoje a zkušenosti těhotných žen k užívání terapie),
- potvrdit pilotní výsledky týkající se pochybení při podávání léčiv pacientům zdravotní sestrou,
- ve spolupráci s pracovišti klinické farmacie zrevidovat klasifikaci DRP a provést validační studii platnou pro podmínky ČR,
- analyzovat DRP při profylaktickém podávání antibiotik u hospitalizovaných pacientů a navrhnout a ověřit možnosti optimalizace a zapojení klinického farmaceuta.

7. Seznam tabulek a obrázků

7.1. Seznam tabulek

Tabulka 1 Definice a příklady jednotlivých kategorií problémů spojených s farmakoterapií	11
Tabulka 2 Typy revizí farmakoterapie.	14
Tabulka 3 Typy revizí farmakoterapie s příklady DRP	14
Tabulka 4 Srovnání výsledků získaných pomocí revize farmakoterapie typu 2b	17
Tabulka 5 Rizikové faktory spojené s pádem.	36
Tabulka 6 Populačně a individuálně riziková léčiva ze skupiny „N“ dle ATC klasifikace	37
Tabulka 7 Populačně a individuálně riziková léčiva ze skupiny „C“ dle ATC klasifikace.	38
Tabulka 8 Míra lékové příčiny pádu pohledem lékařů a klinických farmaceutů.....	39
Tabulka 9 Základní charakteristiky pádů a kontrol	42
Tabulka 10 Zastoupení léčiv na 1. úrovni ATC klasifikace u pádů a kontrol.....	43
Tabulka 11 Zastoupení léčiv skupin N01–N07 u pádů a kontrol.....	44
Tabulka 12 Zastoupení léčiv skupiny N na 3. úrovni ATC klasifikace u pádů a kontrol.....	45
Tabulka 13 Názory a postoje lékařů na originální a generická léčiva a GS.....	57
Tabulka 14 Znalost legislativních podmínek souvisejících s GS.....	58
Tabulka 15 Srovnání postojů dvou kohort praktických lékařů ke GS.....	62
Tabulka 16 Spotřeba přímých perorálních antikoagulancií v ČR v letech 2007–2017	73

7.2. Seznam obrázků

Obrázek 1 Vztahy jednotlivých kategorií problémů spojených s farmakoterapií	12
Obrázek 2 Celkové výdaje na léčiva v České republice, 2010–2016	22
Obrázek 3 Vývoj výdajů za léčiva v České republice v letech 2010–2016.....	23
Obrázek 4 Schéma koagulační kaskády.....	26
Obrázek 5 Consort chart	34
Obrázek 6 Odlišný pohled na lékové příčiny pádu	39
Obrázek 7 Prediktory vlivu lékových skupin jako příčin pádu pohledem klinického farmaceuta.....	40
Obrázek 8 Rozdílné pohledy lékařů a klinických farmaceutů na lékovou příčinu pádu.....	41
Obrázek 9 Rizikové diagnózy a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.....	43
Obrázek 10 Riziková léčiva na 1. úrovni ATC klasifikace a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.	46
Obrázek 11 Riziková léčiva na 2. úrovni ATC klasifikace a jejich vliv na pád u pádů a kontrol.	47
Obrázek 12 Faktor konsenzu a faktor shody v kontextu legislativních podmínek GS.....	59
Obrázek 13 Znalosti legislativních podmínek GS dle odborností respondentů.	60
Obrázek 14 Závislost postojů respondentů ke GS a jejich znalostí legislativních podmínek GS.	61
Obrázek 15 Spotřeba všech antikoagulancií v České republice v letech 2007–2017.....	70
Obrázek 16 Spotřeba perorálních antikoagulancií v České republice v letech 2007–2017	71
Obrázek 17 Procentuální podíl spotřeby warfarinu a přímých perorálních antikoagulancií	72
Obrázek 18 Výdaje na perorální antikoagulanca v České republice v letech 2007–2017.....	74

8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

Seznam uvádí vědecké a odborné práce, které významným způsobem přispěly ke vzniku habilitační práce. Jedná se o publikované práce v časopisech indexovaných v databázích Web of Science, SCOPUS nebo v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice, učební texty, sborníky a kvalifikační práce, na kterých se autor habilitační práce podílel jako autor, školitel nebo konzultant. Práce v seznamu jsou rozděleny na originální a přehledové, dle databáze, ve které jsou indexovány, resp. dle typu ostatních prací, a jsou řazeny chronologicky podle data jejich publikování.

8.1. Práce v časopisech s impakt faktorem

Originální práce

- P1 **Maly J**, Dosedel M, Kubena AA, Mala-Ladova K, Vosatka J, Brabcova I, Hajduchova H, Bartlova S, Tothova V, Vlcek J. Analysis of the fall-related risk of pharmacotherapy in Czech hospitals: a case control study. *In peer review*.
- P2 **Maly J**, Zimcikova E, Babica J, Kubena AA, Kostriba J, Mala-Ladova K. Representative sample survey on factors determining the Czech physicians' awareness of generic drugs and substitution. *In peer review*.
- P3 **Maly J**, Dvorackova S, Zimcikova E, Kubena AA, Kolar J, Vlcek J, Penka M, Mala-Ladova K. Patterns in anticoagulant utilization in the Czech Republic during 2007-2017. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Jan 18. doi: 10.1007/s11239-019-01806-z. IF₂₀₁₇ = 2,62
- P4 Brabcova I, Hajduchova H., Tothova V, Bartlova S, Filka J, Dosedel M, **Maly J**, Vlcek J. Selected Risk Factors of Falls of Hospitalized Patients: A Case-Control study. *Neuroendocrinol Lett*. 2019 January. *In press*. IF₂₀₁₇ = 0,754
- P5 **Maly J**, Dosedel M, Vosatka J, Mala-Ladova K, Kubena AA, Brabcova I, Hajduchova H, Bartlova S, Tothova V, Vlcek J. Pharmacotherapy as major risk factor of falls – analysis of 12 months experience in hospitals in South Bohemia. *J Appl Biomed*. 2019 Jan 17. doi: 10.32725/jab.2019.001. IF₂₀₁₇ = 1,783
- P6 Vankova B, Mala-Ladova K, Kubena AA, **Maly J**, Sulkova SD. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Dec 6; 12: 2605-2613. IF₂₀₁₇ = 1,733 (školitel prvního autora)
- P7 Dosedel M, **Maly J**, Kubena A, Vlcek J. Opinions of Czech general practitioners on generic drugs and substitution. *Cent Eur J Med*. 2014; 9(6): 830-838. IF₂₀₁₂ = 0,262

- P8 Dosedel M, Hendrychova T, **Maly J**, Kubena A, Byma S, Vlcek J. Prescription of evidence-based medicine drugs by general practitioners to patients after myocardial infarction: outcomes from the Czech republic. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71(1): 189-195. IF₂₀₁₂ = 0,665
- P9 **Maly J**, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol Pharm.* 2013 Sep-Oct; 70(5): 923-931. IF₂₀₁₁ = 0,663

Přehledové práce

- P10 Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, **Maly J**. Healthy adherer effect - the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract.* 2014 Apr; 20(2): 111-116. IF₂₀₁₃ = 1,580
- P11 Matoulkova P, Pavek P, **Maly J**, Vlcek J. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Mar; 10(3): 425-435. IF₂₀₁₃ = 2,934

8.2.Práce v časopisech indexovaných v databázi SCOPUS

Originální práce

- P12 Hajduchová H, Brabcová I, Tóthová V, Bártlová S, Doseděl M, **Malý J**, Vlček J. Factors associated with falls in hospital settings: implication for nursing care. *Kontakt.* 2019; *In press.*
- P13 Vaňková B, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S, **Malý J**. Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. *Klin Farmakol Farm.* 2019; 33(1). *In press.* (školitel prvního autora)
- P14 Doseděl M, **Malý J**, Vosátka J, Mikolášek P, Brabcová I, Hajduchová H, Bártlová S, Tóthová V, Vlček J. Zapojení klinického farmaceuta do managementu pádů u polymorbidního geriatrického pacienta s opakovanými pády v anamnéze – kazuistika. *Ceska Slov Farm.* 2018; 67: 205-211.
- P15 Vaňková B, **Malý J**, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S. Analýza lékových problémů u pacientů po transplantaci ledvin – kazuistiky. *Aktuality v nefrologii.* 2017; 23(4): 191-201. (školitel prvního autora)
- P16 Dvořáčková S, Ládová K, **Malý J**, Kolář J, Penka M. Medication adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants at non-valvular atrial fibrillation - the literature review. *Vnitr Lek.* 2017; 63(10): 633-639. (konzultant prvního autora)
- P17 **Malý J**, Ládová K, Doseděl M, Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems – zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farm Obz.* 2013; 82(8): 219-224.

- P18 Dobrucká K, **Malý J**, Vlček J. Analysis of pharmaceutical care in dispensing of over-the-counter orlistat. Ceska Slov Farm. 2012 Dec; 61(6): 276-281.
- P19 Dobrucká K, **Malý J**, Vlček J. Analýza role farmaceuta při poskytování konzultací pacientům s rizikem nadváhy nebo obezity v lékárně. Klin Farmakol Farm. 2012; 26(3): 117-120.
- P20 Vlček J, **Malý J**. Patient safety in curricula of Charles University in Praha (Faculty of Pharmacy). Rheumatologia. 2010; 24(3): 81-83.
- P21 Vlček J, **Malý J**, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. Vnitr Lek. 2009 Apr; 55(4): 384-388.

Přehledové práce

- P22 Láďová K, **Malý J**, Vegerbauer M, Thomson P. Použití neregistrovaných léčiv na příkladech v pediatrii. Pediatr. Praxi. 2017; 18(1): 22-26.
- P23 Vlček J, Fialová D, **Malý J**, a kol. Koncepce oboru klinická farmacie I., vzdělávací část. Ceska Slov Farm. 2016; 65(Suppl): 1-20.
- P24 Doseděl M, **Malý J**, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. Interní Med. 2011; 13(3): 127-133.

8.3. Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice

Originální práce

- P25 Brabcová I, Hajduchová H, Tóthová V, Bártlová S, Filka J, Doseděl M, **Malý J**, Vlček J. Analýza vybraných případů pádů hospitalizovaných pacientů. Journal of Nursing, Social Studies, Public Health and Rehabilitation. 2018; (3-4): 121-128.
- P26 Vosátka J, Dvořáčková S, **Malý J**, Kolář J. Revize farmakoterapie u polymorbidního geriatrického pacienta se zaměřením na rizika pádu a jejich řešení. Prakt. Lékáren. 2017; 13(2): e16-e24. (konzultant prvního autora).
- P27 Šolíňová J, **Malý J**. Problematika non-adherence k léčbě u staršího pacienta a její řešení při individuální konzultaci ve veřejné lékárně. Prakt. Lékáren. 2016; 12(3): 118-121.
- P28 Šolíňová J, **Malý J**. Individuální konzultace poskytované starší pacientce ve veřejné lékárně. Prakt. Lékáren. 2015; 11(2): 64-67.
- P29 **Malý J**, Doseděl M. Měření krevního tlaku v lékárnách v České republice – analýza pilotního šetření. Prakt. Lékáren. 2012; 8(3): 126-129.

- P30 **Malý J**, Opavová T, Vlček J. Bariéry a možnosti dalšího rozvoje konzultační činnosti v lékárnách v České republice. Prakt. Lékáren. 2012; 8(1): 31-33.
- P31 Rudolf K, **Malý J**, Vlček J. Pacient užívající cinnarizin v lékárně. Prakt. Lékáren. 2008; 4(4): 177-179.
- P32 **Malý J**, Rudolf K, Vlček J. Úloha farmaceuta při bezpečném podávání nesteroidních antirevmatik. Prakt. Lékáren. 2008; 4(2): 82-85.
- P33 Rudolf K, **Malý J**, Vlček J. Problematika potenciálních lékových interakcí v kardiologii očima farmaceuta při výdeji léčiv. Prakt. Lékáren. 2008; 4(1): 21-23.
- P34 **Malý J**, Rudolf K, Vlček J. Pacienti s migrenózními bolestmi hlavy v lékárně. Prakt. Lékáren. 2007; 3(4): 173-174.
- Přehledové práce*
- P35 Vosátka J, Vaňková B, Dvořáčková S, **Malý J**. Léčivé přípravky a doplňky stravy ovlivňující nežádoucí symptomy klimakteria. Prakt. Lékáren. 2010; 14(4): 162-169. (konzultant prvního autora).
- P36 Kalafutová S, Jurašková B, **Malý J**, Vlček J. Farmaceutická péče vybraných onemocnění kardiovaskulárního systému u starších pacientů II. Prakt. Lékáren. 2015; 11(6): 203-207.
- P37 **Malý J**, Marešová H. Osoby s rizikem diabetu mellitu v lékárně. Prakt. Lékáren. 2015; 11(3): 96-99.
- P38 Hendrychová T, **Malý J**. Pacient s onemocněním jater a žlučníku v lékárně. Prakt. Lékáren. 2015; 11(1): 25-28.
- P39 Kalafutová S, Jurašková B, **Malý J**, Vlček J. Farmaceutická péče vybraných onemocnění kardiovaskulárního systému u starších pacientů I. Prakt. Lékáren. 2014; 10(6): 213-217.
- P40 Ládová K, Macek K, **Malý J**. Farmaceut jako aktivní člen týmu pečujícího o pacienty s osteoporózou – možnosti jeho intervencí. Prakt. Lékáren. 2013; 9(4-5): 187-191.
- P41 Hendrychová T, **Malý J**. Specifika potřeby vitaminů u zdravých těhotných a kojících žen, dětí a seniorů. Prakt. Lékáren. 2013; 9(4-5): 196-200.
- P42 Hendrychová T, **Malý J**. Vitaminy a vybrané aspekty jejich stability a biologické dostupnosti pro lékárenskou praxi. Prakt. Lékáren. 2013; 9(1): 23-27.
- P43 Hendrychová T, **Malý J**. Poradenství v lékárně při samoléčení kašle. Prakt. Lékáren. 2012; 8(5): 229-235.

- P44 Slaninová I, Vegerbauer M, **Malý J.** Prostředky k prevenci a léčbě dekubitů pohledem farmaceuta. Prakt. lékáren. 2012; 8(5): 236-241.
- P45 **Malý J.** Doseděl M. Volně prodejné přípravky používané v peri- a postmenopauze. Prakt. lékáren. 2012; 8(4): 181-186.
- P46 Ládová K, **Malý J.** Pacient s alergickými příznaky v lékárně a možnosti samoléčení. Prakt. lékáren. 2012; 8(3): 134-140.
- P47 Doseděl M, **Malý J.**, Rudolf K. Léčba průjmu a zácpy pomocí volně prodejných léčiv. Med. praxi 2012; 9(4): 167-173.
- P48 Slaninová I, Vegerbauer M, **Malý J.** Prostředky k prevenci a léčbě dekubitů pohledem farmaceuta. Dermatol. praxi 2012; 6(1): 33-39.
- P49 Doseděl M, **Malý J.**, Procházka M. Možnosti samoléčení u vybraných chorob gastrointestinálního traktu u těhotných a kojících žen. Prakt. lékáren. 2011; 7(6): 280-285.
- P50 Doseděl M, **Malý J.**, Vlček J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. Remedia 2011; 21: 392-397.
- P51 Rudolf K, **Malý J.** Kortikosteroidy a imunosuprese v chronické léčbě. Prakt. lékáren. 2011; 7(5): 228-231.
- P52 Hendrychová T, **Malý J.** Volně prodejná antimykotika. Prakt. lékáren. 2011; 7(3): 132-137.
- P53 **Malý J.**, Rudolf K. Možnosti samoléčby u pacientů s dyspepsií, poruchami trávení a pálením žáhy v lékárně. Prakt. lékáren. 2011; 7(3): 138-143.
- P54 Doseděl M, **Malý J.**, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. Prakt. lékáren. 2010; 6(6): 306-311.
- P55 Rudolf K, **Malý J.** Co by měl lékárník vědět o lékových interakcích a nežádoucích účincích kardiovaskulární terapie. Prakt. lékáren. 2010; 6(5): 240-243.
- P56 Vlček J, **Malý J.** Interakce léků a potravy. In: Kohout P, editor. Potrava – součást zdravého životního stylu. Příloha časopisu Interní Med. Olomouc: Solen. 2010; 96-105.
- P57 **Malý J.**, Hojný M, Vlček J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I. Prakt. Lékáren. 2009; 5(6): 290-293.

8.4. Učebnice a učební texty

- P58 Doseděl M, **Malý J**. Farmakoterapie v porodnictví. In: Procházka M, Pilka R, editor. Porodnictví pro studenty lékařství a porodní asistence, 2. přepracované vydání, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2018, pp. 182-193. ISBN 978-80-244-5322-4.
- P59 Doseděl M, **Malý J**. Farmakoterapie v porodnictví. In: Procházka M, Pilka R, editor. Porodnictví pro studenty lékařství a porodní asistence, Olomouc: AED – Olomouc, s.r.o., 2016, pp. 174-180. ISBN 978-80-906280-0-7.
- P60 Hendrychová T, **Malý J**. Doporučený postup: péče o diabetika 2. typu. In Doporučené postupy České lékařnické komory II pro konzultační činnost v lékárnách: 2014. Olomouc: Solen, 2014, pp. 5-33. ISBN 978-80-7471-062-9.
- P61 Ládová K, **Malý J**, Hendrychová T. Doporučený postup: hormonální antikoncepce. In Doporučené postupy České lékařnické komory II pro konzultační činnost v lékárnách: 2014. Olomouc: Solen, 2014, pp. 162-178. ISBN 978-80-7471-062-9.
- P62 **Malý J**, Vlček J. E-learningový kurz „E-Farmaceutická péče“, Moodle UK, 2012–2014.
- P63 **Malý J**. Řešení lékových problémů a nežádoucí účinky léčiv. In: Seberová D., editor. Doporučené postupy České lékařnické komory pro konzultační činnost v lékárnách 2010. Olomouc: Solen, 2010. pp. 41-54. ISBN 978-80-87327-48-7.

8.5. Sborníky a ostatní práce

- P64 **Malý J**, Malá-Ládová K, Horký P (editoři). Sborník abstrakt „XX. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2018, p. 85. ISBN 978-80-906644-2-5.
- P65 **Malý J**, Malá-Ládová K (editoři). Sborník abstrakt „XIX. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2017, p. 81. ISBN 978-80-906644-1-8.
- P66 **Malý J**, Ládová K (editoři). Sborník abstrakt „XVIII. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2016, p. 78. ISBN 978-80-906644-0-1.
- P67 **Malý J** (editor). Sborník abstrakt „XVII. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2015, p. 71. ISBN 978-80-260-8997-1.
- P68 **Malý J**, Ládová K, Doseděl M (editoři). Sborník abstrakt „XVI. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2014, p. 75. ISBN 978-80-260-7216-4.
- P69 Klímková M, Hendrychová T, **Malý J**. Střípky ze XV. symposia klinické farmacie René Macha. Prakt. lékař. 2014; 10(1): 38-40.

- P70 Doseděl M, **Malý J**, Vlček J (editoři). Sborník abstrakt „XV. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2013, p. 48. ISBN 978-80-260-5368-2.
- P71 Ládová K, Machotka O, **Malý J**. Střípky ze XIV. symposia klinické farmacie René Macha. Prakt. lékáren. 2013; 9(1): 43-45.
- P72 Doseděl M, **Malý J**, Vlček J (editoři). Sborník abstrakt „XIV. symposium klinické farmacie René Macha“, FaF UK v Hradci Králové, 2012, p. 60. ISBN 978-80-260-3391-2.
- P73 Linhartová A, **Malý J**. O projektu „Interaktivní dispenzační semináře. Prakt. lékáren. 2012; 8(5): 227-228.
- P74 **Malý J**, Marešová H, Dvořáčková E. Střípky ze XIII. symposia klinické farmacie René Macha. Prakt. lékáren. 2012; 8(1): 44-45.
- P75 Doseděl M, **Malý J**, Vlček J (editoři). Sborník abstrakt „XIII. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2011, p. 58. ISBN 978-80-260-1045-6.
- P76 Vlček J, Doseděl M, **Malý J** (editoři). Sborník abstrakt „XII. symposium klinické farmacie René Macha“. FaF UK v Hradci Králové, 2010, p. 59. ISBN 978-80-254-7871-4.
- P77 Červený P, **Malý J**. Bulletin klinické farmacie. Solutio, 2007/2008 [Internet]. 2008 [cited 2008 Jan 15]. Dostupné z <http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?linkID=txt7&lang=1>.
- P78 Vlček J, **Malý J**. Jsou lékárníci součástí kultury bezpečnosti léčiv? Solutio, 2005/2006 [Internet]. 2006 [cited 2007 Apr 15]. Dostupné z <http://www.medon-solutio.cz/online2006/index.php?linkID=txt5&lang=1>.

8.6. Kvalifikační práce

Disertační práce (obhájené)

DS1 **Malý Josef Mgr.**: Analýza možnosti aplikovat klinickou farmacii do farmaceutické péče (2013)

Rigorózní práce (obhájené)

RP1 Pilková Alena Mgr.: Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami. (2017)

RP2 Šturcová Klára Mgr.: Analýza farmakoterapie u pacientů ve zdravotnickém zařízení následné péče I. (2017)

RP3 Nováková Kateřina Mgr.: Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení I. (2016)

Diplomové práce (obhájené)

DP1 Cimbálová Edita: Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami III. (2018)

- DP2 Domecký Petr: Analýza profylaktického podávání antibiotik I. (2018)
- DP3 Procházková Martina: Analýza terapie u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou. (2018)
- DP4 Šubrtová Linda: Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení IV. (2018)
- DP5 Vachudová Eliška: Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami II. (2018)
- DP6 Obertová Nikola: Inhalačné podanie liečiv v terapii obštrukčných chorob pľúc. (2017)
- DP7 Papoušková Terezie: Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta III. (2017)
- DP8 Röslerová Eliška: Analýza vzdělávání farmaceutů v České republice po dosažení odborné způsobilosti. (2017)
- DP9 Teřáková Veronika: Liekové interakcie liečiv používaných pri liečbe tyreopatií. (2017)
- DP10 Vaňková Barbora: Adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin. (2017)
- DP11 Bernotová Ludmila: Analysis of 4-(4-Hydroxyphenyl)butan-2-one in dietary supplements (2016; konzultant)
- DP12 Kůtková Martina: Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta II. (2016)
- DP13 Feřtová Lada: Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně IV. (2015)
- DP14 Marková Lenka: Lékové interakce léčiv kardiovaskulárního systému a jejich analýza u pacientů veřejné lékárny II. (2015)
- DP15 Novotná Jana: Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta I. (2015)
- DP16 Panáčková Kateřina: Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně II. (2015)
- DP17 Smíšková Petra: Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně III. (2015)
- DP18 Šturcová Klára: Analýza vlivu farmakoterapie na riziko vzniku pádu I. (2015)
- DP19 Bahnerová Michaela: Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení I. (2014)
- DP20 Hrabcová Veronika: Názory, informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících volně prodejná léčiva a doplňky stravy II. (2014)
- DP21 Lapka Marek: Lékové interakce léčiv gastrointestinálního traktu. (2014)
- DP22 Prouza Jakub: Analýza měření krevního tlaku v lékárnách v ČR I. (2014)

- DP23 Vávrová Zuzana: Lékové interakce léčiv kardiovaskulárního systému a jejich analýza u pacientů veřejné lékárny. (2014)
- DP24 Gregor Stanislav: Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně I. (2013)
- DP25 Obrová Hana: Názory, informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících volně prodejná léčiva a doplňky stravy I. (2013)
- DP26 Filipová Zuzana: Analýza screeningu pacientů s rizikem arteriální hypertenze v lékárně I. (2012)
- DP27 Řízková Magdalena: Pozitivní list léčiv v nemocnici. (2012)
- DP28 Opavová Tereza: Analýza konzultační činnosti v lékárně. (2011)
- DP29 Hadravová Petra: Analýza názorů lékárníků na generická léčiva a generickou substituci. (2010; konzultant)
- DP30 Kloc Michal: Podíl lékových pochybení na práci lékárníka. (2009; konzultant)

9. Literatura

- ¹ International Pharmaceutical Federation. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice - Standards for Quality Services [Internet]. [Hague (The Netherlands)]: fip.org; [cited 2018 Dec 29]. Available from: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id.
- ² Edwards LD, Fletcher AJ, Fox AW, Stonier PD. Principles and practice of pharmaceutical medicine. 2nd ed. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons Ltd.; 2007, 761 p. ISBN 978-0-470-09313-9.
- ³ Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Pharmacoepidemiology. 5th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2012, 953 p. ISBN 978-0-4706-5475-0.
- ⁴ Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 1999. ISBN 0-309-06837-1.
- ⁵ World Health Organization. 10 facts on patient safety [Internet]. [Geneva (Switzerland)]: c2018 [cited 2018 Dec 28]. Available from: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/.
- ⁶ Cohen MR. Medication Errors. 2nd ed. Washington, DC: The American Pharmacists Association; 2007, 680 p. ISBN 978-1-58212-092-8.
- ⁷ Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices [Internet]. [Place unknown]: optimiz-sih-circ-med.fr; c2006 [cited 2018 Dec 30]. Available from: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Council_of_Europe_Medication_Safety_Report_19-03-2007.pdf.
- ⁸ World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. WHO Draft guidelines for adverse event reporting and learning systems: from information to action [Internet]. [Geneva (Switzerland)]: c2005 [cited 2018 Jan 2]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69797/WHO-EIP-SPO-QPS-05.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- ⁹ Editorial. Patient safety is not a luxury. Lancet. 2016;387.
- ¹⁰ Burgess LH, Cohen MR, Denham CR. A new leadership role for pharmacists: a prescription for change. J Patient Saf. 2010 Mar;6(1):31-7.
- ¹¹ Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování [Internet]. [Place unknown]: zakonyprolidi.cz; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372/zneni-20180701>.
- ¹² Malý J. Analýza možnosti aplikovat klinickou farmacii do farmaceutické péče. [Disertační práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2013, 151 p.
- ¹³ Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepce oboru klinická farmacie I., vzdělávací část. Ceska Slov Farm. 2016;65(Suppl):1-20.
- ¹⁴ Vlček J, Fialová D. Klinická farmacie I. 1st ed. Praha: Grada Publishing a. s.; 2010, 268 p.
- ¹⁵ Dunne TJ, Gaboury I, Ashe MC. Falls in hospital increase length of stay regardless of degree of harm. J Eval Clin Pract. 2014 Aug;20(4):396-400.
- ¹⁶ Healey F. Preventing falls in hospitals. BMJ. 2016 Jan 26;532:i251. doi: 10.1136/bmj.i251.
- ¹⁷ Úřední věstník Evropské unie, Doporučení Rady ze dne 9. 6. 2009 o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01) [Internet]. [Place unknown]: eur-lex.europa.eu; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:CS:PDF>.
- ¹⁸ Vlček J. Farmakoepidemiologie In: Vlček J, Macek K, Dalecká R. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. Praha: Remedia, s. r. o.; 2005, 6-41.
- ¹⁹ Tlustá E, Vlček J, Kučerová-Lamková A, Buriánková L, Vitásek Z. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. Klin Farmakol Farm. 2010;24(2):66-70.
- ²⁰ Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- ²¹ Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacy Unit [Internet]. [Hradec Králové (Česká republika)]: faf.cuni.cz; c2018 [cited 2019 Jan 2]. Available from: <https://portal.faf.cuni.cz/Groups/Clinical-And-Social-Pharmacy/Research/Pharmacoepidemiology-and-Clinical-Pharmacy-Unit/>.
- ²² Lassetter JH, Warnick ML. Medical errors, drug-related problems, and medication errors: a literature review on quality of care and cost issues. J Nurs Care Qual. 2003 Jul-Sep;18(3):175-81.

- ²³ Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995 Jul 5;274(1):29-34.
- ²⁴ Vitillo JA, Lesar TS Preventing medication prescribing errors. *DICP*. 1991 Dec;25(12):1388-94.
- ²⁵ Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379-407.
- ²⁶ Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997 Jan 22-29;277(4):307-11.
- ²⁷ Bondesson A, Eriksson T, Kragh A, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P. In-hospital medication reviews reduce unidentified drug-related problems. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):647-55.
- ²⁸ Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Nov;21(11):1139-54.
- ²⁹ European Medicines Agency. Medication Errors [Internet]. [London (UK)]: ema.europa.eu; c2018 [cited 2018 Dec 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>.
- ³⁰ National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors [Internet]. [place unknown]: www.nccmerp.org; c2019 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.nccmerp.org/about-medication-errors.
- ³¹ Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995 Apr;10(4):199-205.
- ³² Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):77; author reply 77-8.
- ³³ da Costa FA, van Mil, JWF, Alvarez-Risco A. The pharmacist guide to implementing pharmaceutical care. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019, 506 p. ISBN 978-3-319-92575-2.
- ³⁴ Výzkum v klinické a sociální farmacii – analýza faktorů ovlivňující terapeutickou hodnotu, potřebu a spotřebu léčiv [Internet]. [Hradec Králové (Česká republika)]: faf.cuni.cz; c2018 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.faf.cuni.cz/Veda/Oblasti-vyzkumu/Terapeuticka-hodnota-spotreba-a-potreba-leciv/.
- ³⁵ Malý J, Hojný M, Vlček J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I. *Prakt. Lékáren*. 2009;5(6):290-3.
- ³⁶ Měrková V, Hozová M, Hloch K, Malá-Ládová K, Malý J, Doseděl M. Analýza a management pochybení zdravotních sester během podávání léčiv – úvodní analýza. In *Sborník abstrakt "XX. symposium klinické farmacie René Macha"*, s. 80. ISBN 978-80-906644-2-5. Abstrakt.
- ³⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku [Internet]. [Praha (Česká republika)]: sukl.cz; c2019 [cited 2019 Jan 5]. Available from: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.
- ³⁸ Institute for Safe Medication Practices [Internet]. [Horsham, (PA)]: ismp.org; c2019 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.ismp.org/.
- ³⁹ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Obecná metodika [Internet]. [Praha (Česká republika)]: shnu.uzis.cz; c2018 [cited 2019 Jan 2]. Available from: <http://shnu.uzis.cz/index.php?pg=metodicke-materialy-obecna-metodika>.
- ⁴⁰ Joint Commission on The Accreditation Of Healthcare Organizations. Medication Reconciliation Handbook. Illinois: ASHP; 2006. ISBN: 978-1-59940-309-0.
- ⁴¹ Aronson J. Medication reconciliation. *BMJ*. 2017 Jan 13;356:i5336.
- ⁴² Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):128-44.
- ⁴³ Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, Kos M. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):1199-208.
- ⁴⁴ Shaw J, Seal R, Pilling M. Task Force on Medicines Partnership and the National Collaborative Medicines Management Services Programme. Room for review - A guide to medication review: the agenda for patients, practitioners and managers. Medicines partnership [Internet]. [London (UK)]: npc.nhs.uk; c2002 [cited 2018 Dec 20]. Available at: www.npc.nhs.uk/review_medicines/intro/resources/room_for_review.pdf
- ⁴⁵ Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. National Prescribing Centre. A guide to medication review 2008 [Internet]. [Place unknown]: cff.org.br; c2008 [cited 2018 Dec 20]. Available from: www.cff.org.br/userfiles/52%20-%20CLYNE%20W%20A%20guide%20to%20medication%20review%202008.pdf
- ⁴⁶ Barnett NL, J, Oboh L, Pilling M. A new medication review guide from NPC Plus and the Medicines Partnership will benefit both pharmacists and patients [Internet]. [Place unknown]: pharmacyinpractice.com;

c2009 [cited 2018 Dec 22]. Available from: www.pharmacyinpractice.com/past-issues/2009-volume-19-issue-2/4-PIP-Guide-to-medication-reviews-MarApr09.pdf.

⁴⁷ Malý J, Ládová K, Doseděl M, Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems – zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farm Obz.* 2013;82(8):219-24.

⁴⁸ Bjeldbak-Olesen M, Danielsen AG, Tomsen DV, Jakobsen TJ. Medication reconciliation is a prerequisite for obtaining a valid medication review. *Dan Med J.* 2013 Apr;60(4):A4605.

⁴⁹ The European Statements of Hospital Pharmacy. *Eur J Hosp Pharm.* 2014;21:256-8.

⁵⁰ Malý J. Řešení lékových problémů a nežádoucích účinků léčiv. In: Seberová D., editor. *Doporučené postupy České lékárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách 2010*. Olomouc: Solen, 2010. pp. 41-54. ISBN 978-80-87327-48-7.

⁵¹ Močárková Z. Analýza lékových problémů identifikovaných farmaceutem při dispenzační činnosti a vliv intervence farmaceuta směrem k předepisujícím lékařům. [Rigorózní práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2013. 147 p.

⁵² Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů (Oddíl I.) V. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv. *Klin Farmakol Farm.* 2013;27(1):18-28.

⁵³ Dobručká K, Malý J, Vlček J. Analýza role farmaceuta při poskytování konzultací pacientům s rizikem nadváhy nebo obezity v lékárně. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26(3):117-20.

⁵⁴ Gregor S. Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně I. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2013. 100 p.

⁵⁵ Kotlanová L. Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně IV. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2015. 96 p.

⁵⁶ Závěrečná zpráva pilotního projektu Všeobecné zdravotní pojišťovny a České lékárnické komory. Lékárník odborný poradce. [Internet]. [Praha (Česká republika)]: lekarnici.cz; c2017 [cited 2018 Feb 3]. Available from: <https://lekarnici.cz/getattachment/Pro-cleny/Sdeleni/Komora/Lekarnik---odborny-poradce,-Pilotni-projekt-Ceske/Zaverecna-zprava-VZP.pdf.aspx>

⁵⁷ Doseděl M, Malý J, Mareček A, Solinová J, Novosad A, Zimčíková E, Ladová K. Management of drug related problems in pharmacies in the Czech Republic. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):229. Abstrakt.

⁵⁸ Šolínová J, Malý J. Individuální konzultace poskytované starší pacientce ve veřejné lékárně. *Prakt. Lékáren.* 2015;11(2):64-7.

⁵⁹ Bahnerová M. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení I. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2014. 97 p.

⁶⁰ Nováková K. Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení I. [Rigorózní práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2016. 91 p.

⁶¹ Šubrtová L. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení IV. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2014. 73 p.

⁶² Aryee E, James SL, Hunt GM, Ryder HF. Identifying protective and risk factors for injurious falls in patients hospitalized for acute care: a retrospective case-control study. *BMC Geriatr.* 2017 Nov 7;17(1):260.

⁶³ Bloch F, Thibaud M, Tournoux-Facon C, Brèque C, Rigaud AS, Dugué B, Kemoun G. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Apr;13(2):250-63.

⁶⁴ Chiu MH, Lee HD, Hwang HF, Wang SC, Lin MR. Medication use and fall-risk assessment for falls in an acute care hospital. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Jul;15(7):856-63.

⁶⁵ World Health Organization. Falls [Internet]. [Geneva (Switzerland)]: who.int; c2018 [cited 2018 Dec 27]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>.

⁶⁶ Schwendimann R, Bühler H, De Geest S, Milisen K. Falls and consequent injuries in hospitalized patients: effects of an interdisciplinary falls prevention program. *BMC Health Serv Res.* 2006 Jun 7;6:69.

⁶⁷ Lovallo C, Rolandi S, Rossetti AM, Lusignani M. Accidental falls in hospital inpatients: evaluation of sensitivity and specificity of two risk assessment tools. *J Adv Nurs.* 2010 Mar;66(3):690-6.

⁶⁸ Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2010 Jun;21(6):891-902.

⁶⁹ Callis N. Falls prevention: Identification of predictive fall risk factors. *Appl Nurs Res.* 2016 Feb;29:53-8.

⁷⁰ Jung D, Shin S, Kim H. A fall prevention guideline for older adults living in long-term care facilities. *Int Nurs Rev.* 2014 Dec;61(4):525-33.

⁷¹ Joint commission resources. *Prevence pádů ve zdravotnickém zařízení: Cesta k dokonalosti a zvyšování kvality*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a. s.; 2007, 172 p. ISBN 978-80-247-1715-9.

⁷² Masud R, Morris O. Epidemiology of falls. *Age Ageing.* 2001 Nov;30 Suppl 4:3-7.

- ⁷³ de Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf*. 2013 Aug;4(4):147-54.
- ⁷⁴ Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2010 Sep;21(5):658-68.
- ⁷⁵ Hajduchová H, Brabcová I, Tóthová V, Bártlová S. Retrospective analysis of falls in selected hospitals of the Czech Republic. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016 Dec;37(Suppl 2):18-24.
- ⁷⁶ Dahodwala N, Nwadiogbu C, Fitts W, Partridge H, Karlawish J. Parkinsonian signs are a risk factor for falls. *Gait Posture* 2017;55:1-5.
- ⁷⁷ Härlein J, Halfens RJ, Dassen T, Lahmann NA. Falls in older hospital inpatients and the effect of cognitive impairment: a secondary analysis of prevalence studies. *J Clin Nurs* 2011;20:175-83.
- ⁷⁸ Hou WH, Kang CM, Ho MH, Kuo JM, Chen HL, Chang WY. Evaluation of an inpatient fall risk screening tool to identify the most critical fall risk factors in inpatients. *J Clin Nurs* 2011;6:698-706.
- ⁷⁹ 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.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Mar;17(3):463-70.
- ⁸³ Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017 Oct 16;7(10):e016358. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016358.
- ⁸⁴ Glab KL, Wooding FG, Tuiskula KA. Medication-related falls in the elderly: mechanisms and prevention strategies. *Consult Pharm*. 2014 Jun;29(6):413-7.
- ⁸⁵ Lord S, Sherrington C, Menz H, Close J. Falls in Older People. University Printing House, Cambridge: Cambridge University Press; 2011. ISBN 978-0-521-68099-8.
- ⁸⁶ Milos V, Bondesson Å, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlöv P. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatr*. 2014 Mar 27;14:40.
- ⁸⁷ Beasley B, Patatanian E. Development and implementation of a pharmacy fall prevention program. *Hosp Pharm*. 2009;44(12):1095-102.
- ⁸⁸ Caffiero N, Delate T, Ehizuelen MD, Vogel K. Effectiveness of a clinical pharmacist medication therapy management program in discontinuation of drugs to avoid in the elderly. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(5):525-31.
- ⁸⁹ Cheema E, Alhomoud FK Kinsara ASA, Alsiddik J, Barnawi MH, Al-Muwallad MA, Abed SA, Elrggal ME, Mohamed MMA. The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2018;13(3):e0193510. doi: 10.1371/journal.pone.0193510.
- ⁹⁰ Chen Y, Zhu LL, Zhou Q. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Jun 13;10:437-48.
- ⁹¹ Majkusová K, Jarošová D. Falls risk factors in an acute-care setting: a retrospective study. *Central European Journal of Nursing and Midwifery*. 2014;5(2):47-53.
- ⁹² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Systém hlášení nežádoucích událostí [Internet] [Praha (Česká republika)]: shnu.uzis.cz; c2019 [cited 2019 Jan 5]. Available from: <http://shnu.uzis.cz/index.php>.
- ⁹³ Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Minimální požadavky pro zavedení interního systému hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb. In: *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, ročník 2015, částka 16* [Internet]. [Praha (Česká republika)]: mzcr.cz; c2015 [cited 2018 Dec 29]. Available from: www.mzcr.cz/legislativa/dokumenty/vestnik-c16/2015_10927_3242_11.html.
- ⁹⁴ Vyhláška č. 102/2012 Sb., o hodnocení kvality a bezpečí lůžkové zdravotní péče [Internet]. [Place unknown]: [zakonyprolidi.cz](https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-102); c2016 [cited 2019 Jan 2]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-102>.
- ⁹⁵ Vyhláška č. 373/2017 Sb., o programu statistických zjišťování na rok 2018 [Internet]. [Place unknown]: [czso.cz](http://www.czso.cz/documents/11304/68330192/sb0130-2017.pdf); c2017 [cited 2018 Dec 29]. Available from: www.czso.cz/documents/11304/68330192/sb0130-2017.pdf.

- ⁹⁶ Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Metodika sledování nežádoucích událostí u poskytovatelů zdravotních služeb lůžkové péče. In: Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, ročník 2018, částka 7 [Internet]. [Praha (Česká republika)]: mzcr.cz; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: www.mzcr.cz/legislativa/dokumenty/vestnik-c7/2018_15836_3810_11.html.
- ⁹⁷ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Centrální systém hlášení nežádoucích událostí – Metodika Nežádoucí událost: PÁD. Verze 01/2017 [Internet]. [Praha (Česká republika)]: shnu.uzis.cz; c2017 [cited 2018 Dec 29]. Available from: [www.shnu.uzis.cz/res/file/metodicke_dokumenty/pad_metodika_plna_verze_metodiky\(1\).pdf](http://www.shnu.uzis.cz/res/file/metodicke_dokumenty/pad_metodika_plna_verze_metodiky(1).pdf).
- ⁹⁸ de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008 Jun;17(3):216-23.
- ⁹⁹ Český statistický úřad. Mezinárodní srovnání výdajů na zdravotní péči. Výsledky zdravotnických účtů ČR 2010–2015 [Internet]. [Praha (Česká republika)]: czso.cz; c2017 [cited 2018 Dec 31]. Available from: www.czso.cz/documents/10180/46013402/26000517k8.pdf/1f81b4a8-1a24-4470-82cb-f544b1132ee1?version=1.0.
- ¹⁰⁰ Český statistický úřad. Výdaje na léky. Výsledky zdravotnických účtů ČR 2010–2016 [Internet]. [Praha (Česká republika)]: czso.cz; c2018 [cited 2019 Jan 10]. Available from: www.czso.cz/documents/10180/61629742/26000518k34.pdf/fc09a9ac-c3ac-4957-a2b6-176ffec054df?version=1.1.
- ¹⁰¹ Shrank WH, Choudhry NK, Liberman JN, Brennan TA. The use of generic drugs in prevention of chronic disease is far more cost-effective than thought, and may save money. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Jul;30(7):1351-7.
- ¹⁰² Leber MB. Optimizing use and addressing challenges to uptake of biosimilars. *Am J Manag Care*. 2018 Nov;24(21 Suppl):S457-S461.
- ¹⁰³ Grewal S, Ramsey S, Balu S, Carlson JJ. Cost-savings for biosimilars in the United States: a theoretical framework and budget impact case study application using filgrastim. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018 Aug;18(4):447-54.
- ¹⁰⁴ The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union L 136/34* [Internet]. [Strasbourg (France)]: ec.europa.eu; c2004 [cited 2019 Jan 02]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf.
- ¹⁰⁵ European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** [Internet]. [London (UK)]: emea.europa.eu; c2010 [cited 2019 Jan 02]. Available from: www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- ¹⁰⁶ Černíčková Z, Kolář J. Registrace léčivých přípravků. I. generické přípravky. 1. vydání. Brno: Veterinární a farmaceutická Univerzita Brno; 2016, 91 p. ISBN 978-80-7305-771-8.
- ¹⁰⁷ European Medicines Agency. Generic and hybrid medicines. 2018 [Internet]. [London (UK)]: ema.europa.eu; c2018 [cited 2018 Dec 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580022717.
- ¹⁰⁸ Simoens S. Generic and therapeutic substitution: ethics meets health economics. *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):469-70.
- ¹⁰⁹ Dylst P, Simoens S. Generic Medicine Pricing Policies in Europe: Current Status and Impact. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Mar 5;3(3):471-81.
- ¹¹⁰ Pharmaceutical Group of the European Union. PGEU Statement on Medicine shortages in European Community [Internet]. [Place unknown]: pgeu.eu; c2013 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://www.pgeu.eu/en/library/2-position-papers/154-pgeu-statement-on-medicine-shortages-in-european-community-pharmacies.html>.
- ¹¹¹ Jak moc je reálné ještě snížit ceny léků? *Medical Tribune*. 2013;9(6).
- ¹¹² Valdová V. Jak je to s dostupností léků v České republice? *Remedia*. 2017;27:99-102.
- ¹¹³ Cikrt T. Výpadky léků na trhu: Proč pacienti nemohou sehnat své přípravky a které to jsou? [Internet]. [Place unknown]: zdravotnickyydenik.eu; c2016 [cited 2018 Dec 20]. Available from: www.zdravotnickyydenik.cz/2016/03/vypadky-leku-na-trhu-proc-pacienti-nemohou-sehnat-sve-pripravky-a-ktere-to-jsou/.
- ¹¹⁴ National Institute for Health Care Management Foundation. A Primer. Generic Drugs, Patents and the Pharmaceutical Marketplace [Internet]. [Place unknown]: www.nihcm.org; c2002 [cited 2018 Dec 20]. Available from: <http://www.nihcm.org/pdf/GenericsPrimer.pdf>.

- ¹¹⁵ Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci.* 2006 Oct;28(5):284-9.
- ¹¹⁶ Vyhláška MZ č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky [Internet]. [Place unknown]: zákonyprolidi.cz; c2018 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-84.
- ¹¹⁷ Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů [Internet]. [Place unknown]: zákonyprolidi.cz; c2019 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378.
- ¹¹⁸ Paraponaris A, Verger P, Desquins B, Villani P, Bouvenot G, Rochaix L, Gourheux JC, Moatti JP, Panel MG Paca. Delivering generics without regulatory incentives? Empirical evidence from French general practitioners about willingness to prescribe international non-proprietary names. *Health Policy.* 2004 Oct;70(1):23-32.
- ¹¹⁹ Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med.* 2015 Jul 29;13:173.
- ¹²⁰ Patel A, Gauld R, Norris P, Rades T. Quality of generic medicines in South Africa: perceptions versus reality – a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2012 Sep 3;12:297.
- ¹²¹ Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudhry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother.* 2011 Jan;45(1):31-8.
- ¹²² Maly J, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol Pharm.* 2013 Sep-Oct;70(5):923-31.
- ¹²³ Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. Patient perceptions of generic medicines: a mixed-methods study. *Patient.* 2014;7(2):177-85.
- ¹²⁴ Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of generic drug utilization: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018 Jul;14(7):619-27.
- ¹²⁵ Dosedel M, Maly J, Kubena A, Vlcek J. Opinions of Czech general practitioners on generic drugs and substitution. *Cent. Eur. J. Med.* 2014 Dec;9 (6):830-38.
- ¹²⁶ Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy.* 2015 Aug;13 Suppl 1:S35-45.
- ¹²⁷ Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stafford RS, Alexander GC. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep 1;5(5):615-21.
- ¹²⁸ Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* 2015 Dec;128(12):1300-5.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044.
- ¹²⁹ Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3060-73.
- ¹³⁰ Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1835-46.
- ¹³¹ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
- ¹³² Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013 Apr 21;1(2):83-97.
- ¹³³ Karetová D, Bultas J. Farmakoterapie tromboembolických stavů. 3. vydání. Praha: Maxdorf; 2015. ISBN 978-80-7345-459-3.
- ¹³⁴ Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s.; 2018, 1008 p. ISBN 978-80-247-5558-8.
- ¹³⁵ AISLP – verze pro 2018.4 pro MS Windows, stav k 1. 10. 2018.
- ¹³⁶ Elewa H, Alhaddad A, Al-Rawi S, Nounou A, Mahmoud H, Singh R. Trends in oral anticoagulant use in Qatar: a 5-year experience. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):411-6.
- ¹³⁷ Hanemaaijer S, Sodihardjo F, Horikx A, Wensing M, De Smet PA, Bouvy ML, Teichert M. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm.* 2015 Dec;37(6):1128-35.
- ¹³⁸ Maly J, Dvorackova S, Zimcikova E, Kubena AA, Kolar J, Vlcek J, Penka M, Mala-Ladova K. Patterns in anticoagulant utilization in the Czech Republic during 2007-2017. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Jan 18. doi: 10.1007/s11239-019-01806-z.
- ¹³⁹ Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, Cairns JA. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther.* 2015 Nov 1;37(11):2506-14.e4.

- ¹⁴⁰ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507.
- ¹⁴¹ López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodialia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
- ¹⁴² Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbøl EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015 Feb;17(2):187-93.
- ¹⁴³ Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Jan;47(1):146-54.
- ¹⁴⁴ Forbes HL, Polasek TM. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 Oct;8(10):319-28.
- ¹⁴⁵ Papastergiou J, Kheir N, Ladova K, Rydant S, De Rango F, Antoniou S, Viola R, Murillo MD, Steurbaut S, da Costa FA. Pharmacists' confidence when providing pharmaceutical care on anticoagulants, a multinational survey. *Int J Clin Pharm*. 2017 Dec;39(6):1282-90.
- ¹⁴⁶ Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [Internet]. [Place unknown]: who.int; c2003 [cited 2019 Jan 10]. Available from: www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
- ¹⁴⁷ Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Fargher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705.
- ¹⁴⁸ Vlcek J, Maly J, Dosedel M. Pharmaceutical care of patients with diabetes mellitus and its relationship to clinical pharmacy. *Vnitr Lek*. 2009 Apr;55(4):384-8.
- ¹⁴⁹ Šolínová J, Malý J. Problematika non-adherence k léčbě u staršího pacienta a její řešení při individuální konzultaci ve veřejné lékárně. *Prakt. Lékařn*. 2016;12(3):118-21.
- ¹⁵⁰ Vaňková B, Malý J, Malá-Ládová K, Sulková D. S. Analýza lékových problémů u pacientů po transplantaci ledvin – kazuistiky. *Aktuality v nefrologii*. 2017;23(4):191-201.
- ¹⁵¹ Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Oct;16(5):349-63.
- ¹⁵² Čihák R, Haman L, Táborský M. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2016;58(6):e636–e683.
- ¹⁵³ Michalcová J, Penka M, Buliková A, Zavřelová J, Štěpařová A. Nová – přímá perorální antikoagulancia: aktuální přehled. *Vnitr Lek*. 2016;62(10):805-13.
- ¹⁵⁴ Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, Michalcová J, Kudrnová Z, Malíková I. Doporučení České společnosti pro trombozu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Léč* 2015 Jun;61(6):537-46.
- ¹⁵⁵ Čihák R, Haman L, Táborský M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2016;58(1):e153–e174.
- ¹⁵⁶ Dvořáčková S, Ládová K, Malý J, Kolář J, Penka M. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulancii u nevalvulární fibrilace síní – přehled literatury. *Vnitr Lek*. 2017;63(10):633-9.
- ¹⁵⁷ Ladova K, Vlcek J, Vytrisalova M, Maly J. Healthy adherer effect - the pitfall in the interpretation of the effect of medication adherence on health outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2014 Apr;20(2):111-6.
- ¹⁵⁸ Ládová K, Vytřisalová M, Vlček J. Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou. *Osteol. bull.* 2013;18(1):16-21.
- ¹⁵⁹ Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E, Zoico E, Fantin F, Mazzali G, Zamboni M. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Aug;46(2):139-44.
- ¹⁶⁰ Bultas J, Karetová D. Výběr nemocných k léčbě NOAC - co zohlednit? *Interní Med*. 2015;17(3):118-22.
- ¹⁶¹ Krnacova V, Kubena A, Macek K, Bezdek M, Smahelova A, Vlcek J. Severe hypoglycaemia requiring the assistance of emergency medical services--frequency, causes and symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Sep;156(3):271-7.

- ¹⁶² Maly J, Dosedel M, Vosatka J, Mala-Ladova K, Kubena AA, Brabcova I, Hajduchova H, Bartlova S, Tothova V, Vlcek J. Pharmacotherapy as major risk factor of falls – analysis of 12 months experience in hospitals in South Bohemia. *J Appl Biomed*. 2019. In press.
- ¹⁶³ Hunderfund AN, Sweeney CM, Mandrekar JN, Johnson LM, Britton JW. Effect of a multidisciplinary fall risk assessment on falls among neurology inpatients. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jan;86(1):19-24.
- ¹⁶⁴ Miake-Lye IM, Hempel S, Ganz DA, Shekelle PG. Inpatient fall prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 2):390-6.
- ¹⁶⁵ Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jan;23 Suppl 1:3-14.
- ¹⁶⁶ Bozat-Emre S, Doupe M, Kozyrskyj AL, Grymonpre R, Mahmud SM. Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Aug;30(8):842-50.
- ¹⁶⁷ Söderberg KC, Laflamme L, Möller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):155-61.
- ¹⁶⁸ Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
- ¹⁶⁹ Brabcová I, Hajduchová H, Tóthová V, Bártlová S, Filka J, Doseděl M, Malý J, Vlček J. Analýza vybraných případů pádů hospitalizovaných pacientů. *Journal of Nursing, Social Studies, Public Health and Rehabilitation*, 2018;3-4. In press.
- ¹⁷⁰ Okada K, Okada M, Kamada N, Yamaguchi Y, Kakehashi M, Sasaki H, Katoh S, Morita K. Reduction of diuretics and analysis of water and muscle volumes to prevent falls and fall-related fractures in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Feb;17(2):262-9.
- ¹⁷¹ Červený R, Topinková E. Geriatrie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. [Praha (Česká republika)]: svl.cz; c2014 [cited 2019 Feb 03]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
- ¹⁷² Doseděl M, Malý J, Vosátka J, Mikolášek P, Brabcová I, Hajduchová H, Bártlová S, Tóthová V, Vlček J. Zapojení klinického farmaceuta do managementu pádů u polymorbidního geriatrického pacienta s opakovanými pády v anamnéze – kazuistika. *Ceska Slov Farm*. 2018;67:205–11.
- ¹⁷³ Walker, R, Whittlesea, C. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012, 983 p. ISBN 978-0-7020-4294-2.
- ¹⁷⁴ Adachi S, Yuki K, Awano-Tanabe S, Ono T, Shiba D, Murata H, Asaoka R, Tsubota K. Factors associated with developing a fear of falling in subjects with primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2018 Feb 13;18(1):39.
- ¹⁷⁵ Yuki K, Asaoka R, Tsubota K. Investigating the Influence of Visual Function and Systemic Risk Factors on Falls and Injurious Falls in Glaucoma Using the Structural Equation Modeling. *PLoS One*. 2015 Jun 8;10(6):e0129316. doi: 10.1371/journal.pone.0129316.
- ¹⁷⁶ Hegeman J, van den Bemt BJ, Duysens J, van Limbeek J. NSAIDs and the risk of accidental falls in the elderly: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(6):489-98.
- ¹⁷⁷ Walker PC, Alrawi A, Mitchell JF, Regal RE, Khanderia U. Medication use as a risk factor for falls among hospitalized elderly patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Dec 1;62(23):2495-9.
- ¹⁷⁸ Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
- ¹⁷⁹ Beveridge LA, Ramage L, McMurdo ME, George J, Witham MD. Allopurinol use is associated with greater functional gains in older rehabilitation patients. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):400-4.
- ¹⁸⁰ Bartlett D, Pang N, Massey C, Evans P. Pharmacist consultations: simplifying daily drug regimens and providing education on fall risk for older adults. *Consult Pharm*. 2015 Mar;30(3):141-52.
- ¹⁸¹ Mott DA, Martin B, Breslow R, Michaels B, Kirchner J, Mahoney J, Margolis A. Impact of a medication therapy management intervention targeting medications associated with falling: Results of a pilot study. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2016 Jan;56(1):22-8.
- ¹⁸² Browne C, Kingston C, Keane C. Falls prevention focused medication review by a pharmacist in an acute hospital: implications for future practice. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(5):969-75.
- ¹⁸³ Marvin V, Ward E, Poots AJ, Heard K, Rajagopalan A, Jubraj B. Deprescribing medicines in the acute setting to reduce the risk of falls. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(1):10-5.
- ¹⁸⁴ Ribeiro TB, de Melo DO, Maia FDM, Ribeiro E. Medication-related inpatient falls: a critical review. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2018;54(1):e17355. doi.org/10.1590/s2175-97902018000117355.
- ¹⁸⁵ Farmaceutická fakulta VFU Brno. Studijní program Farmacie [Internet]. [Brno (Česká republika)]: faf.vfu.cz; c2018 [cited 2019 Jan 04]. Available from: <https://faf.vfu.cz/studium/magisterske-studium/index.html>

- ¹⁸⁶ Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové. Studijní program Farmacie [Internet]. [Hradec Králové (Česká republika)]: faf.cuni.cz; c2019 [cited 2019 Jan 04]. Available from: <https://www.faf.cuni.cz/Studium/Magisterske/Farmacie/>.
- ¹⁸⁷ Zákon č. 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta (v platném znění) [Internet]. [Place unknown]: zakonyprolidi.cz; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-95#cast4>.
- ¹⁸⁸ Linhartová A, Malý J. O projektu „Interaktivní dispenzační semináře. Prakt. lékáren. 2012;8(5):227-8.
- ¹⁸⁹ Hajduchová H, Brabcová I, Tóthová V, Bártlová S, Doseděl M, Malý J, Vlček J. Factors associated with falls in hospital settings: implication for nursing care. Kontakt. 2019. In press.
- ¹⁹⁰ Brabcová I, Hajduchová H, Tóthová V, Bártlová S, Filka J, Doseděl M, Malý J, Vlček J. Selected Risk Factors of Falls of Hospitalized Patients: A Case-Control study. Neuroendocrinol Lett. In press.
- ¹⁹¹ Weddle SC, Rowe AS, Jeter JW, Renwick RC, Chamberlin SM, Franks AS. Assessment of Clinical Pharmacy Interventions to Reduce Outpatient Use of High-Risk Medications in the Elderly. J Manag Care Spec Pharm. 2017 May;23(5):520-4.
- ¹⁹² ICC, ESOMAR. International Code on Market, Opinion and Social Research and Data Analytics [Internet]. [Place unknown]: esomar.org; c2016 [cited 2018 Dec 10]. Available from: www.esomar.org/uploads/pdf/professional-standards/ICCESOMAR_Code_English_.pdf.
- ¹⁹³ Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Physicians, Dentists and Pharmacists 2013 [Internet]. [Place unknown]: uzis.cz; c2014 [cited 2018 Sep 10]. Available from: www.uzis.cz/en/catalogue/physicians-dentists-and-pharmacists.
- ¹⁹⁴ Ryu M, Kim J. Perception and attitude of Korean physicians towards generic drugs. BMC Health Serv Res. 2017 Aug 29;17(1):610.
- ¹⁹⁵ Murshid MA, Mohaidin Z. Physicians' perceptions towards brand medicine and its effect on prescribing: A narrative review. J Generic Med. 2017;13 (4):157-83.
- ¹⁹⁶ van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. PLoS One. 2011;6(8):e23611.
- ¹⁹⁷ Čatić T, Avdagić L, Martinović I. Knowledge and attitudes of physicians and pharmacists towards the use of generic medicines in Bosnia and Herzegovina. Med Glas (Zenica). 2017 Feb 1;14(1):25-32.
- ¹⁹⁸ Rathe J, Andersen M, Jarbøl DE, dePont Christensen R, Hallas J, Søndergaard J. Generic switching and non-persistence among medicine users: a combined population-based questionnaire and register study. PLoS One. 2015 Mar 16;10(3):e0119688.
- ¹⁹⁹ Trusell H, Sundell KA. Effects of generic substitution on refill adherence to statin therapy: a nationwide population-based study. BMC Health Serv Res. 2014 Dec 5;14:626.
- ²⁰⁰ Beauvais V, Marque A, Ferté G, Chrusciel J, Souille J, Nazeyrollas P, Sanchez S. Factors influencing the use of the "not for generic substitution" mention for prescriptions in primary care: a survey with general practitioners. BMC Health Serv Res. 2018 Nov 12;18(1):850.
- ²⁰¹ Generické léčivé přípravky. Farmakoterapeutické informace 1/2012. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2012;(1):3-4.
- ²⁰² Hassali MA, Alrasheedy AA, McLachlan A, Nguyen TA, Al-Tamimi SK, Ibrahim MI, Aljadhey H. The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. Saudi Pharm J. 2014 Dec;22(6):491-503.
- ²⁰³ Úloha lékaře a lékárníka vyplývající z nového zákona o léčivech. Farmakoterapeutické informace 2/2008. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2008;(2):1-3.
- ²⁰⁴ Johnston A, Asmar R, Dahlöf B, Hill K, Jones DA, Jordan J, Livingston M, Macgregor G, Sobanja M, Stafylas P, Rosei EA, Zamorano J. Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe. Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov;72(5):727-30.
- ²⁰⁵ Hronová K. Generika a jejich postavení v léčbě, rizika záměny v lékárnách. Interní Med. 2016;18(4):191-3.
- ²⁰⁶ Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, Siliquini R, Ricciardi W, Villari P, Ioannidis JP. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol. 2016 Apr;31(4):351-68.
- ²⁰⁷ Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. Epilepsy Res. 2013 Sep;106(1-2):237-43.
- ²⁰⁸ Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Drugs. 2010 Mar 26;70(5):605-21.

- ²⁰⁹ Talati R, Scholle JM, Phung OP, Baker EL, Baker WL, Ashaye A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2012 Apr;32(4):314-22.
- ²¹⁰ Lewek P, Smigielski J, Kardas P. Factors affecting the opinions of family physicians regarding generic drugs-- a questionnaire based study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;15:45-50.
- ²¹¹ Novotná J. Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta I. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2015. 76 p.
- ²¹² Kůtková M. Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta II. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2016. 68 p.
- ²¹³ Papoušková T. Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta III. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2017. 87 p.
- ²¹⁴ Factum invenio. Postoje ke generické substituci [Internet]. [Place unknown]: factum.cz; c2008 [cited 2018 Dec 30]. Available from: www.factum.cz/aktuality/aktualita/postoje-ke-genericke-substituci.
- ²¹⁵ Česká lékárnická komora. Výroční zpráva 2017 [Internet]. [Praha (Česká republika)]: lekarnici.cz; c2018 [cited 2018 Dec 30]. Available from: [https://lekarnici.cz/getattachment/O-CLnK/Vyrocnizpravy/prilohy/Vyrocnizprava-2017-\(1\)/CLnK-Vyrocnizprava-2017.pdf.aspx](https://lekarnici.cz/getattachment/O-CLnK/Vyrocnizpravy/prilohy/Vyrocnizprava-2017-(1)/CLnK-Vyrocnizprava-2017.pdf.aspx).
- ²¹⁶ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th ed. WHO: Oslo, 2012. ISBN 978-82-8082-525-4.
- ²¹⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dodávky a jiná hodnocení [Internet]. [Praha (Česká republika)]: www.sukl.cz; c2018 [cited 2018 Jun 1]. Available from: www.sukl.cz/dodavky-a-jina-hodnoceni.
- ²¹⁸ Health System in Transition. Czech Republic: Health System review [Internet]. [Place unknown]: euro.who.int; c2015 [cited 2018 Jun 1]. Available from www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/280706/Czech-HiT.pdf?ua=1.
- ²¹⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků – SPC Xarelto 2,5 mg [Internet]. [Praha (Česká republika)]: sukl.cz; c2018 [cited 2018 Dec 30]. Available from: www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
- ²²⁰ Wood M, Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 9;2015. doi: 10.1136/bcr-2015-211371.
- ²²¹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
- ²²² Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64.
- ²²³ Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Aronow WS, Owan T, Ryan JJ. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016 Jul;33(7):491-500.
- ²²⁴ Xu Y, Holbrook AM, Simpson CS, Dowlatshahi D, Johnson AP. Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada: a population-based descriptive analysis. *CMAJ Open*. 2013 Oct 16;1(3):E115-9.
- ²²⁵ Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C1. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;83(9):2096-106.
- ²²⁶ Protty MB, Hayes J. Dawn of the direct-acting oral anticoagulants: trends in oral anticoagulant prescribing in Wales 2009-2015. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Apr;42(2):132-4.
- ²²⁷ Arjakse J, Orav L, Maradi T. Consumption of antithrombotic drugs in North Estonia medical centre and Estonia from 2009 to 2013. *Int J Clin Pharm* 2015;37(1):196. Abstract.
- ²²⁸ Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern - NOAKS oder VKA? [Internet]. [Hannover (Germany)]: kvn.de; c2018 [cited 2018 Dec 23]. Available from: www.kvn.de/Praxis/Verordnungen.
- ²²⁹ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. [Place unknown]: farmacotherapeutischkompas.nl; c2018 [cited 2018 Dec 23]. Available from: www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/
- ²³⁰ O'Shea SI, Ortel TL. Issues in the utilization of low molecular weight heparins. *Semin Hematol*. 2002 Jul;39(3):172-8.
- ²³¹ Donadini MP, Squizzato A, Ageno W. Treating patients with cancer and acute venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):535-43.

-
- ²³² Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest*. 2005 Mar;35 Suppl 1:27-32.
- ²³³ Sabaté M, Pacheco JF, Ballarín E, Ferrer P, Petri H, Hasford J, Schoonen MW, Rottenkolber M, Fortuny J, Laporte JR, Ibáñez L; PROTECT Work Package 2. A compilation of research working groups on drug utilisation across Europe. *BMC Res Notes*. 2014 Mar 13;7:143.
- ²³⁴ Vlček J, Budování kultury bezpečnosti při používání léčiv. *Solutio*, 2004/2005 [Internet]. [Place unknown]: medon-solutio.cz; c2005 [cited 2019 Jan 11]. Available from: www.medon-solutio.cz/online2005/index.php?linkID=txt6&page=2.
- ²³⁵ Vlček J, Malý J. Jsou lékárníci součástí kultury bezpečnosti léčiv? *Solutio*, 2005/2006 [Internet]. [Place unknown]: medon-solutio.cz; c2006 [cited 2007 Apr 15]. Available from: www.medon-solutio.cz/online2006/index.php?linkID=txt5&lang=1.
- ²³⁶ Vankova B, Mala-Ladova K, Kubena AA, Maly J, Sulkova SD. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Dec 6;12:2605-13.
- ²³⁷ Vaňková B, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S, Malý J. Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. *Klin Farmakol Farm*. 2019; 33(1). In press.
- ²³⁸ Pilková A. Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami [Rigorózní práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2017. 102 p.
- ²³⁹ Vachudová E. Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami II. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2018. 79 p.
- ²⁴⁰ Cimbálová E. Identifikace a analýza terapie užívané těhotnými ženami III. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2018. 76 p.
- ²⁴¹ Vlček J, Malý J. Patient safety in curricula of Charles University in Praha (Faculty of Pharmacy). *Rheumatologia*. 2010;24(3):81-3.