

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

Analýza lékových problémů v zařízeních pro seniory I.

Rigorózní práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant rigorózní práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2020

Mgr. Veronika Duchoňová

Prohlášení:

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

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala všem, kteří přispěli k vytvoření této rigorózní práce, především mému konzultantovi doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., za cenné připomínky, rady a čas, který mi věnoval, dále Mgr. Simoně Dvořáčkové a Mgr. Petru Domeckému za pomoc při sběru dat. Velké díky patří také celé mé rodině za podporu a trpělivost.

Abstrakt

Analýza lékových problémů v zařízeních pro seniory I.

Autor: Veronika Duchoňová¹

Konzultant rigorózní práce: Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Cílem práce bylo provést revizi zdravotnické dokumentace ve zdravotnickém lůžkovém zařízení poskytujícím následnou péči. Identifikované lékové problémy (DRP) klasifikovat a u vybraných z nich popsat jejich management dle algoritmu SAZE.

Metodika: Sběr dat pro potřeby této práce proběhl na Oddělení následné lůžkové péče (ONLP) zdravotnického zařízení v období od 27. do 30. srpna 2019. Podstatou působení auditorů byla revize farmakoterapie, která byla provedena u všech 76 pacientů. K dispozici byla kompletní zdravotnická dokumentace jak v elektronické, tak tištěné podobě. Na základě získaných údajů o pacientovi byly následně identifikovány jednotlivé DRP v souladu s algoritmem SAZE. DRP byly následně zaznamenávány do elektronické databáze dle modifikované PCNE klasifikace V5.01. Všechna získaná data byla poté exportována ve formě tabulek do programu Microsoft Office Excel a vyhodnocena dle frekvenční analýzy. Bylo vypracováno 6 kazuistik s podrobným popisem pacienta a analýzou farmaceuta dle metody SAZE. Závěry z auditu byly představeny ošetřujícím lékařům a byly s nimi diskutovány formou edukačního semináře.

Výsledky: Hodnocený soubor se skládal ze 76 pacientů, z nichž většinu tvořily ženy (65,8 %). Jednalo se převážně o pacienty ve věku nad 65 let (89,5 %). Všichni pacienti dohromady užívali 669 léčiv, z nichž největší část tvořila léčiva ovlivňující nervový (29,4 %) a kardiovaskulární (KV) systém (26,7 %). Na jednoho pacienta připadlo průměrně 8,8 léčiv. Celkem bylo vyhodnoceno 295 DRP. Na jednoho pacienta připadlo průměrně 3,9 DRP. Nejčastějším typem DRP byl P2–problém s výběrem léčiva (48,1 %).

Závěr: Byla provedena revize zdravotnické dokumentace, která poukázala na jednotlivé DRP. Pro zvýšení kvality péče by bylo vhodné zavést pravidelné revize farmakoterapie realizované ideálně klinickým farmaceutem spojené s edukací zdravotnických pracovníků daného zařízení. Výsledkem by pak mělo být zapojení klinického farmaceuta do odborného týmu pečujícího o pacienty.

Abstract

Analysis of the Drug Related Problems in Facilities for Seniors I.

Author: Veronika Duchoňová¹

Tutor: Josef Malý¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aim: The aim of the thesis was to revise the medical documentation in the aftercare health facility, to classify the identified drug related problems (DRP) and to describe the chosen DRP by the SAZE principals.

Methodology: The data collection for this thesis took place in ONLP in the time period from the 27th of August to the 30th of August 2019. The aim of the auditors was a revision of phamacotherapy of all 76 patients. A complete electronic and printed medical documentation was provided. The DRP were identified based on the information about a patient and described by the SAZE principals. The DRP were reported in the electronic database according to the modified PCNE classification V5.01. All obtained data was exported to the Microsoft Office Excel in the form of tables and processed by frequency analysis. Six case studies with the detailed description of the patient and the pharmacist's analysis by the SAZE principals were demonstrated. The conclusion of the audit was presented to doctors and the DRP were discussed at educational seminar.

Results: From total of 76 patients, the majority were women (65.8 %). There were mostly patients aged over 65 years (89.5 %). All patients were taking 669 drugs, of which the majority were drugs for the therapy of nervous (29.4 %) and cardiovascular (CV) system (26.7 %). Each patient used 8.8 drugs on the average. A total amount of identified DRP was 295. Each patient experienced 3.9 DRP on the average. The most common type of the DRP was P2—problem with the choise of the drug (48.1 %).

Conclusion: The medical documentation was revised which focused on DRP. To increase the quality of medical care, the periodical revisions of the pharmacotherapy, ideally implemented by a clinical phamacist associated with the education of healthcare professionals in the facility, would be useful. The result should be the involvement of the clinical pharmacist in the professional team that cares of the patients.

OBSAH

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE.....	11
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	12
2.1. Metodika řešení.....	12
2.2. Stáří.....	13
2.3. Hodnocení kvality farmakoterapie ve stáří.....	14
2.3.1. Explicitní kritéria	15
2.3.2. Implicitní kritéria	16
2.4. Specifické rysy farmakoterapie ve stáří.....	17
2.4.1. Individuální změny farmakokinetiky a farmakodynamiky.....	17
2.4.1.1. Farmakokinetika.....	17
2.4.1.2. Farmakodynamika.....	18
2.4.1.3. Nízkodávkové režimy u seniorů	20
2.4.2. Přítomnost nespecifických geriatrických syndromů.....	20
2.4.3. Polymorbidita a polyfarmakoterapie.....	21
2.4.4. Nefarmakologické vlivy	21
2.5. Jednotlivé nosologické jednotky.....	23
2.5.1. Diabetes mellitus (DM).....	23
2.5.1.1. Specifika terapie DM ve stáří.....	23
2.5.1.2. Farmakoterapie DM II. typu ve stáří	27
2.5.2. Deprese.....	37
2.5.2.1. Specifika terapie deprese ve stáří.....	37
2.5.2.2. Farmakoterapie deprese ve stáří.....	40
2.5.3. Insomnie.....	50
2.5.3.1. Specifika terapie insomnie ve stáří	50
2.5.3.2. Farmakoterapie insomnie ve stáří.....	53
2.5.4. Arteriální hypertenze.....	57
2.5.4.1. Specifika terapie AH ve stáří.....	57
2.5.4.2. Farmakoterapie AH ve stáří.....	62
3. PRAKTICKÁ ČÁST.....	70
3.1. Metodika.....	70
3.2. Výsledky.....	71

3.2.1. Deskriptivní statistika výsledků.....	71
3.2.2. Analýza a klasifikace DRP.....	77
3.3. Kazuistiky.....	81
3.3.1. Kazuistika 1	81
3.3.2. Kazuistika 2.....	85
3.3.3. Kazuistika 3.....	89
3.3.4. Kazuistika 4.....	94
3.3.5. Kazuistika 5	99
3.3.6. Kazuistika 6.....	103
4. DISKUZE.....	107
5. ZÁVĚR.....	116
6. SEZNAM TABULEK.....	117
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	118

ZKRATKY

ACEi	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AH	arteriální hypertenze
Ach	acetylcholin
Ach–transferáza	acetylcholin–transferáza
ASA	kyselina acetylsalicylová
ATC	anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace
BB	beta–blokátor
BKK	blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu
BZD	benzodiazepin
Ca ²⁺	vápenatý iont
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CYP2D6	cytochrom P450 izoforma 2D6
CYP3A4	cytochrom P450 izoforma 3A4
CYP450	cytochrom P450
ČR	Česká republika
D	dopamin
DD	doporučená denní dávka
DM	diabetes mellitus
DOAC	přímé perorální antikoagulancium
DRP	lékový problém
DTK	diastolický krevní tlak
EBM	evidence–based medicine
EKG	elektrokardiografie
FIS	fibrilace síní
GF	glomerulární filtrace
GIT	gastrointestinální trakt
GLP–1	glucagon–like peptide–1
GM	glutamátový modulátor
gtt.	kapka

5-HT	serotonin
H	histamin
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HCT	hydrochlorothiazid
HDL	high-density lipoprotein
HEB	hematoencefalická bariéra
iDPP-4	inhibitor dipeptidylpeptidázy-4
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
INR	international normalized ratio
iPP	inhibitor protonové pumpy
j.	jednotka
K ⁺	draselný iont
KI	kontraindikace
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LADA	latent autoimmune diabetes in adults
LDL	low-density lipoprotein
LI	léková interakce
LMWH	nízkomolekulární heparin
MASSA	melatoninový agonista a selektivní serotoninový antagonist
MMSE	Minimental State Examination
MT	melatonin
NA	noradrenalin
Na ⁺	sodný iont
Na ⁺ /K ⁺ pumpa	sodno-draselná pumpa
NaSSA	noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresivum
NDRI	specifický inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
NPH inzulin	neutral protamin hagedorn inzulin
NSAID	nesteroidní antiflogistikum
NÚ	nežádoucí účinek

NYHA	New York Heart Association
ONLP	oddělení následné lůžkové péče
PCNE	Pharmaceutical care network Europe
p. o.	perorální
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
RHB	rehabilitace
RI	renální insuficience
RIMA	reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy
SARI	serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání
SHEP	the Systolic Hypertension in the Elderly Program
S–K	kalémie
S–kreatinin	hladina kreatininu v séru
SPC	souhrn údajů o přípravku
SS	srdeční selhání
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
SNRI	inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
STK	systolický krevní tlak
S–urea	hladina urey v séru
$t_{1/2}$	biologický poločas
TAG	triacylglycerol
tbl.	tableta
TCA	tricyklické antidepresivum
TdP	torsades de pointes
TK	krevní tlak
TP	tepová frekvence
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	Spojené státy americké
V_d	distribuční objem
VAS	vizuální analogová škála
VLDL	very low–density lipoprotein
WHO	World Health Organization

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Stáří je období života, které je rizikové z hlediska farmakoterapie hned v několika aspektech. Jednak dochází vlivem fyziologických změn v organizmu ke zhoršování jeho adaptačních schopností, změnám ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv a tím k častější incidenci nežádoucích účinků (NÚ) léčiv a neočekávaných reakcí. Dalším rizikovým faktorem v seniorském věku je častější výskyt chronických a degenerativních onemocnění a většího počtu polymorbidity. Tyto predispoziční faktory vedou k výskytu možných NÚ léčiv, která jsou běžně v populaci užívána a považována za relativně bezpečná. Častější je tedy výskyt tzv. interakcí léčivo–nemoc a je nutné brát tento fakt v úvahu při preskripci léčiv a přísně respektovat dané kontraindikace (KI). Ve vyšším věku se mnohdy nedá vyhnout preskripci vyššího počtu léčiv, která se však v případě neracionální polyfarmakoterapie mění v další rizikový faktor NÚ a lékových interakcí (LI). V neposlední řadě je třeba zmínit další u geriatrických pacientů poměrně běžný jev, a tím je non–adherence k léčbě, v důsledku které dochází k nedostatečné účinnosti farmakoterapie nebo naopak nadužívání léčiv.

Trvale stoupající podíl seniorské populace v České republice (ČR) i ve světě a přítomnost výše uvedených rizikových faktorů jsou důvodem k tomu, aby bylo pacientům této věkové kategorie věnováno více pozornosti a kvalitní péče i ze strany farmaceuta. Aktivní zapojení klinického farmaceuta ve vyhledávání rizikových faktorů vedoucích k manifestaci DRP může významně přispět ke zvýšení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie u geriatrických pacientů.

Farmakoterapie geriatrických pacientů by měla být racionální a individualizovaná. Minimalizace nákladů na léčbu hraje u seniorů též důležitou roli.

Cílem této práce bylo provést revizi zdravotnické dokumentace pacientů hospitalizovaných ve zdravotnickém lůžkovém zařízení poskytujícím následnou péči. Identifikované případy lékových problémů (DRP) klasifikovat. U vybraných případů DRP podrobně popsat jejich management dle algoritmu SAZE.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Metodika rešerše

Teoretická část této rigorózní práce byla vypracována k datu 31. srpna 2019 a to následujícím způsobem. Do internetového vyhledávače www.google.com byla nejdříve zadávána hesla k získání co nejvíce dostupných aktuálních informací o farmakoterapii geriatrických pacientů, změnách ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv ve stárnoucím organizmu a hodnocení kvality farmakoterapie ve stáří. Jako klíčové výrazy byly zadávány např. „stáří“, „geriatrie“, „pharmacotherapy in older adults“, „pharmacotherapy in the elderly“, „explicit criteria“, „pharmacokinetic changes in older adults“. Filtrovány byly pouze recenzované vědecké články publikované většinou v průběhu posledních 10 let, dostupné zejména z databází Elsevier, SpringerLink (např. periodikum *Drugs & Aging*) nebo ScienceDirect. Z českých zdrojů byl nejdůležitější aktuální Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře pro obor Geriatrie z roku 2014 (1), dostupný na webových stránkách Společnosti všeobecného lékařství (www.svl.cz) a Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (2), publikovaný v časopisu *Klinická farmakologie a farmacie společnosti Solen* (www.solen.cz). Dále byly použity články z odborných časopisů *Interní medicína pro praxi (Solen)* a *Geriatrie a gerontologie*. K vypracování byly též použity české tištěné neperiodické publikace, jako např. *Geriatrie a gerontologie* (Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, Závázalová H, Sucharda P a kol., 2004) (3).

Ke zpracování informací o jednotlivých nosologických jednotkách ve stáří bylo využito odborných článků týkajících se jednotlivých nemocí a klinických studií o farmakoterapii konkrétními léčivy u geriatrických pacientů. Z nejdůležitějších zdrojů k vypracování této části patřily zejména Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře (www.svl.cz), elektronické databáze UpToDate, Micromedex, PubMed a jmenované časopisy společnosti Solen. Z tištěných zdrojů byly důležité zejména *Klinická farmacie I* (Vlček J, Fialová D, 2010) (4). K podrobnějšímu zpracování informací o farmakoterapii jednotlivých nemocí u seniorů bylo použito zejména bibliografické databáze PubMed s pomocí následujících filtrů: Article types–Clinical Trial, Meta–analysis, Review, Systematic Review; Text availability–Free full text; Publication dates–10 years;

Species–Humans; Ages–aged 65+. Klíčová slova byla následně zadávána pomocí databáze MeSH. Podrobné informace o jednotlivých léčivech byly získávány zejména ze souhrnu údajů o přípravku (SPC), které byly nalezeny v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

2.2. Stáří

Pojem stáří označuje závěrečnou etapu ontogeneze, která završuje život jedince a nastává v důsledku involučních změn probíhajících ve stárnoucím organismu. Pro stáří je typická interindividuální variabilita daná zdravotním a psychickým stavem pacienta, vlivy sociálními, ekonomickými a v neposlední řadě životním prostředím.(3)

Stáří tradičně rozdělujeme na kalendářní, biologické a sociální. Stáří kalendářní nezahrnuje individuální rozdíly seniorů a proto tento parametr není zcela směrodatný. Představuje však orientační pomůcku, dle které se senioři rozdělují do tří základních skupin: mladí senioři (65–74 let), staří senioři (75–84 let) a velmi staří senioři (85 let a více). Stáří biologické naopak odráží individuální stav jedince a nelze ho přesně věkově definovat. Je dáno přítomností involučních změn v organismu, poklesem zdatnosti, zvýšenou incidencí nemocí a zhoršeným fyzickým i psychickým stavem jedince. Stáří sociální odráží postavení člověka ve společnosti a za počátek se všeobecně považuje vznik nároku na starobní důchod.(3)(5)

Populace seniorů je velmi heterogenní a nelze na ni pohlížet jako na jednotnou skupinu pacientů s univerzálním přístupem k léčbě. Senioři se mezi sebou neliší jen věkem ale také životním stylem, sociálním zázemím a především zdatností. Dle funkčního stavu se rozlišují senioři zdatní a křehcí. Zdatní senioři zvládají běžné i náročnější aktivity bez problémů a nejsou svým vysokým věkem výrazně hendikepováni. Z pohledu farmakoterapie se většinou k těmto pacientům přistupuje stejně jako k nemocným středního věku. Naproti tomu senioři křehcí trpí častěji nemocemi a vyšším rizikem jejich komplikací z důvodu zhoršeného funkčního stavu a vyžadují trvalou péči a dohled.(5)(6)

Demografický vývoj v ČR nevyhnutelně směřuje k nárůstu seniorské populace a pokud má být se vzrůstajícím věkem zachována i kvalita života a vysoká životní úroveň seniorů, mělo by být této skupině pacientů věnováno více pozornosti a rozvíjeno poznatků evidence–based medicine (EBM) v oboru geriatry a gerontologie, které by měly být následně převedeny do klinické praxe. V neposlední řadě se sníží náklady na léčbu a pomůže

se tak napjaté situaci ve financování zdravotnictví.(3)

2.3. Hodnocení kvality farmakoterapie ve stáří

Přestože klinická geriatric u nás prodělala v posledních letech značný vývoj, stále se u starších pacientů setkáváme s různými DRP a jinými nedostatky v preskripci. Jedním z pravděpodobných rizikových faktorů může být zatím nedostatečná informovanost v oblasti geriatric u velké části lékařů. Cena léčivých přípravků, případně jejich doplatky, bohužel hrají při preskripci také podstatnou roli, to však není tématem této práce a je předmětem spíše lékové politiky.(7)(8)

Ačkoli se nedá zdaleka všem polékovým komplikacím geriatrické léčby zabránit, dle výzkumů se lze vyvarovat nejméně 1/3 z nich.(7) Z nejčastějších DRP vznikající přímo v ordinaci lékaře lze uvést následující.

Prvním příkladem mohou být pochybení typu *overprescribing*–nadužívání, neboli předepisování většího počtu léčiv, než je opodstatněné na základě EBM, případně jejich neadekvátně vysoké dávkování vzhledem k fyziologickým i patologickým změnám probíhajících ve stárnoucím organizmu. Dále se může jednat o ordinaci tzv. zbytných léčiv, jejichž použití u seniorů nemá žádný významný klinický efekt a zhoršují tak jen pacientovu adherence.(9)(10)

Druhé časté pochybení představuje tzv. *inappropriate prescribing*, tedy předepisování rizikových léčiv ve stáří z hlediska nežádoucích polékových reakcí, případně interakcí lék–nemoc.(9)(11)

Třetím typem pochybení v geriatrické preskripci, se kterým se v praxi můžeme setkat, je *underprescribing*, kdy naopak léčivo v terapii při určité indikaci zcela chybí, i když by mělo pro pacienta dle EBM prokazatelně prospěšný vliv, nebo je neracionálně poddávkováno.(9) Příkladem může být např. nepodání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v sekundární prevenci u pacientů po prodělaném infarktu myokardu (IM).(12)

K hodnocení kvality geriatrické farmakoterapie se přistupuje z různých úhlů pohledu a využívají se nejrůznější kritéria. Všechny tyto přístupy však mají společné to, že se soustředí na léčiva ve stáří riziková nebo nevhodná, ať už z důvodu převahy jejich NÚ a polékových komplikací nad prospěšností, nebo naopak z důvodu jejich nedostatečné účinnosti.(9)(13)

V následující části jsou uvedeny dva typy kritérií využívané v klinické geriatrické praxi,

kritéria implicitní a explicitní, a základní rozdíly mezi těmito odlišnými přístupy k hodnocení kvality a bezpečnosti farmakoterapie.

2.3.1. Explicitní kritéria

Tzv. explicitní kritéria potenciálně nevhodných lečiv ve stáří představují orientační pomůcku, která má zjednodušit postup preskripce lékařům nebo zpětné hodnocení farmakoterapie geriatrických pacientů klinickým farmaceutům. Cílem těchto postupů je vždy zkvalitnění a zvýšení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie. Explicitní kritéria neberou v úvahu konkrétního pacienta, ale hodnotí farmakoterapii jako celek, např. u větší skupiny seniorů. To může být jak výhodou, tak nevýhodou. V případě hodnocení konkrétního případu pacienta mohou být výsledky hodnocení značně zkreslené, u větších populačních studií se z tohoto přístupu naopak profituje a vyhodnocení se provádí poměrně snadno.(7)

Explicitní kritéria se sestavují na základě konsensu expertů díky zkušenostem z klinické praxe, názorů odborníků a zejména publikovaných přehledových prací, případně malých geriatrických studií. Výjimečně se využívá výsledků randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), které se však u geriatrických pacientů neprovádějí často. V minulosti bylo vytvořeno již několik různých explicitních kritérií, z nichž lze uvést např. kritéria Beersova, McLeodova, kritéria Laroche a kol., IPET kritéria a v neposlední řadě STOPP/START kritéria. (7)(10)(11)

Dnes jsou pravděpodobně nejznámější a zároveň nejstarší tzv. Beersova kritéria potenciálně nevhodných léčiv/lékových postupů publikovaná ve Spojených státech amerických (USA) v původní verzi v roce 1991 a aktualizovaná naposledy v roce 2012. Vyvinutá byla primárně pro USA.(11)(2) Tato kritéria jsou nyní uznávaná Americkou geriatrickou společností a jsou široce využívána v klinické geriatrické praxi v USA jako prostředek k hodnocení potenciálně nevhodných lékových postupů.(10)

Alternativou Beersových kritérií upravených pro Kanadu jsou tzv. McLeodova kritéria z roku 1997 a pro využití ve francouzských podmínkách byla vytvořena tzv. kritéria Laroche a kol. z roku 2007. V Irsku byla vyvinuta tzv. STOPP/START kritéria (z angl. Screening Tool of Older Person's Prescriptions, Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment) publikovaná Dr. Galagherem a Dr. O'Mahonym v letech 2007–2008.(7) STOPP kritéria zahrnují léčiva ve stáří nevhodná, START naopak léčiva, která by měla být v dané indikaci

užívána nebo jsou často u seniorů poddávkována nebo nepředepisována vůbec.(2)
Pro potřeby lékové politiky v Německu byl v roce 2010 publikován tzv. PRISCUS seznam zahrnující obdobná explicitní kritéria lékových postupů u seniorů.(10)

Ne všechna kritéria uznávaná v jiných státech jsou však přímo využitelná v ČR. Z tohoto důvodu byla vytvořena tzv. Národní kritéria léčiv a lékových postupů nevhodných ve stáří 2012, vyvinutá speciálně pro potřeby ČR. Byla sestavena na základě některých již zmíněných uznávaných kritérií, a to zejména Beersových a STOPP/START, a důkladných literárních rešerší článků zaměřených na geriatrickou farmakoterapii, publikovaných v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech. K vytvoření byla využita tříkolová Delfi metoda a výzkum probíhal na Geriatrické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze ve spolupráci s českými odborníky. Výsledkem expertního konsensu ČR v roce 2012 byl výstup skládající se ze dvou částí. Oddíl I představuje léčiva/lékové postupy potenciálně nevhodná ve stáří (bez ohledu na diagnózu), jejichž použití je ve stáří neracionální, jelikož na našem farmaceutickém trhu existují bezpečnější a vhodnější varianty. Oddíl II reprezentuje výčet základních interakcí lék–nemoc u geriatrických pacientů.(2)

2.3.2. Implicitní kritéria

Poněkud odlišný přístup využívají tzv. metody implicitního hodnocení farmakoterapie, kdy je posuzován konkrétní případ pacienta a individuálně hodnocena farmakoterapie s využitím teoretických i klinických zkušeností z praxe. Jde tedy o postup vysoce závislý na zkušenostech hodnotícího odborníka a jedná se o postup časově náročnější. Příkladem tohoto typu přístupu v geriatrické praxi je tzv. MAI-index (z angl. Medication Appropriateness Index) publikovaný Hanlonem a kol. v roce 1992. Postup spočívá v zodpovězení deseti základních otázek o individuální farmakoterapii konkrétního pacienta.(7)(2) Dle těchto kritérií se u každého užívaného léčiva hodnotí indikace, účinnost, dávkování, správné a praktické instrukce, délka podávání, LI, interakce s přidruženými onemocněními a náklady na léčbu.(7)

Jak z uvedeného vyplývá, k hodnocení farmakoterapie ve stáří se dá přistupovat z různých úhlů pohledu a žádný postup se nedá považovat za univerzální nebo nejlepší. V praxi se musí často využívat kombinací výše uvedených postupů s ohledem na konkrétního

pacienta, případně skupinu pacientů.(7)

2.4. Specifické rysy farmakoterapie ve stáří

Výskyt NÚ léčiv u seniorů je mnohem častější než u pacientů středního věku. Objevují se u více než 15 % seniorů v ambulantní i nemocniční péči.(14) Tento fakt je dán jednak věkem podmíněnými fyziologickými změnami ve stárnoucím organismu a v druhé řadě chybnou preskripcí léčiv bez zohledňování jejich interakčního potenciálu u seniorů. Změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří jsou dané několika následujícími aspekty, zejména individuálními změnami ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv (15), častou polymorbiditou a polyfarmakoterapií a v neposlední řadě nefarmakologickými faktory, jako je např. soběstačnost a sociální zázemí.(7)(12)(16)

2.4.1. Individuální změny farmakokinetiky a farmakodynamiky

2.4.1.1. Farmakokinetika

Ke změnám ve farmakokinetice léčiv dochází ve stáří na všech úrovních s nejrůznějšími klinickými důsledky.(17) Na úrovni absorpce dochází k sníženému prokrvení a zpomalení motility gastrointestinálního traktu (GIT) a zvýšení pH žaludku a tím ke zpomalení absorpce léčiv kyselé povahy a prodloužení v jejich nástupu účinku.(16)(1) Dále dochází ke snížení aktivity přenašečů zajišťujících aktivní transport léčiv a tím k omezenému vstřebání např. vápníku nebo vitamínu D.(8)(17)

Na úrovni distribuce dochází k významnému poklesu podílu vody a svalové hmoty ku prospěchu zvýšení obsahu tukové tkáně v těle.(15) Nastává tak zvýšení distribučního objemu (V_d) lipofilních látek, V_d hydrofilních léčiv se naopak snižuje. Tím dochází snadněji ke kumulaci lipofilních léčiv v těle a prodlužuje se doba jejich působení v organismu (např. diazepam, tricyklická antidepresiva (TCA)).(12)(16) V důsledku zvýšení plazmatických hladin hydrofilních léčiv a zvýšení jejich farmakodynamicky účinné volné frakce může docházet

až k projevům toxicity (např. lithium, digoxin).(8)(18)

Změny na úrovni metabolismu léčiv jsou jedním z nejvýznamnějších faktorů ovlivňujících farmakoterapeutickou odpověď na léčbu u seniorů. Dochází k poklesu funkce jater atrofii jaterní tkáně a snížením jejich prokrvení. Na úrovni enzymů se snižuje aktivita cytochromu

P450 izoformy 3A4 (CYP3A4) a proces glukuronidace, v důsledku čehož je často nutná úprava dávkování léčiv významně procházejících touto cestou metabolizace (např. metoprolol, verapamil, theofylin, alprazolam, trazodon).(12)(16) Dochází také k významnému snížení efektu prvního průchodu játry, což může mít též za následek vyšší riziko NÚ až toxicitu léčiv významně podléhajících first-pass efektu (např. morfin, simvastatin, zolpidem, beta-blokátory (BB)).(18)(19)

K nejzávažnějším změnám však pravděpodobně dochází na úrovni renální exkrece. Ledviny, stejně jako játra, nejsou již vlivem věku dostatečně prokrvovány, v důsledku čehož dochází k poklesu glomerulární filtrace (GF) a aktivní tubulární sekrece. Uvádí se, že hodnoty GF jsou u geriatrických pacientů až o 50 % nižší než u pacientů středního věku.(19) Klinickou manifestací může být až toxicita léčiv primárně vylučovaných ledvinami, pokud nedošlo k jejich úpravě dávkování (např. digoxin, metformin a některá antibiotika jako fluorochinolony nebo aminoglykosidy).(12) V neposlední řadě je nutné zmínit sníženou schopnost renálních buněk zpětné resorpce sodných iontů (Na^+) a tím zvýšené riziko dehydratace a hyponatrémie.(8)(1)

2.4.1.2. Farmakodynamika

K významným změnám ve stárnoucím organismu dochází také na úrovni farmakodynamiky. Objevují se změny na receptorové úrovni, ať už zvýšení (např. benzodiazepiny (BZD)) nebo snížení (např. BB, alopurinol) citlivosti různých receptorových systémů na léčivo dané patologickými změnami ve tkáni, ve které se nachází. K příkladům těchto změn, které mají klinicky významný dopad na kvalitu a bezpečnost farmakoterapie, patří:(8)(1)

- Zvýšení citlivosti myokardiální sodno–draselné (Na^+/K^+) pumpy, které vede ke zvýšení účinku, ale i toxicity digoxinu. Vzhledem k tomuto faktu spolu se zvýšeným zastoupením volné frakce digoxinu v plazmě díky poklesu svalové tkáně a celkové tělesné vody v těle by denní dávka u seniorů neměla přesáhnout 0,125 mg.(9)
- Častý výskyt ortostatické hypotenze v důsledku zhoršení adaptačních vlastností stárnoucího organismu na náhlou změnu polohy těla, zejména díky snížené citlivosti baroreceptorů karotického sinu a oblouku aorty, snížení citlivosti β_1 receptorů a tím potlačení reflexní tachykardie. To může vést ke zvýšenému riziku

- ortostatické hypotenze po podání periferních vazodilatancií, psychofarmak, antihypertenziv a bradykardizujících léčiv.(8)(1)
- Posturální nestabilita, ortostatická hypotenze a snížení tonu kosterního svalstva mohou být příčinou častějších pádů a následných zlomenin po podání např. centrálních myorelaxancií a psycholeptik.(8)(1)
 - Snížení aktivity acetylcholin–transferázy (ACh–transferázy) a senzitivity acetylcholinových (ACh) receptorů má za důsledek zvýšení citlivosti k anticholinergně působícím léčivům a častější incidenci anticholinergních NÚ, jako např. zácpa, kognitivní dysfunkce, poruchy chování, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, suchost v ústech, ortostatická hypotenze a tachykardie.(9)(20) Taková léčiva představují např. TCA, sedativní antihistaminika a tzv. klasická antipsychotika. Všeobecně by se preskripci léčiv s anticholinergní aktivitou mělo u seniorů pokud možno vyvarovat.(15)(20)
 - Snížení produkce antidiuretického hormonu zvyšuje riziko dehydratace. Spolu se snížením pocitu žízně a poklesem schopnosti ledvin renální resorpce Na⁺ tak dochází k omezené odpovědi na dehydrataci a hyponatrémii.(16) Rizikové je z tohoto pohledu podání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), diuretik a použití potenciálně toxických hydrofilních látek jako jsou lithium nebo digoxin.(8)(1)
 - Pokles aktivity dopaminergního systému a snížení počtu dopaminových (D) receptorů ve striatu zvyšuje citlivost organismu k antidopaminergně působícím léčivům a riziko polékového parkinsonského syndromu. Příkladem těchto rizikových léčiv může být metoklopramid a klasická antipsychotika.(8)(1)
 - Zhoršení termoregulačních mechanismů vede ke zvýšenému riziku hypotermie zejména po podání sedativních léčiv a vazodilatancií.(8)
 - Zvýšení citlivosti centrálního nervového systému (CNS) na centrálně působící léčiva a zvýšení propustnosti hematoencefalické bariéry (HEB) způsobuje silnější sedaci, zmatenost, delirium a kognitivní poruchy již po běžných doporučených denních dávkách (DD) pro pacienty středního věku. Z tohoto důvodu je nutná úprava dávkování a některým léčivům je vhodné vyhnout se úplně (např. diazepam nebo amitriptylin).(8)(1)

2.4.1.3. Nízkodávkové režimy u seniorů

Z důvodu změn ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv se často přistupuje k tzv. nízkodávkovým režimům, kdy tyto snížené dávky léčiv ve srovnání s DD určenými pro běžnou populaci středního věku vystačí k dosažení potřebného farmakoterapeutického efektu. Některé příklady jsou uvedeny v Tabulce 1.(21)

Je však třeba mít na paměti, že změny ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv jsou značně individuální a ne u všech seniorů nad 65 let musí ke všem nutně docházet. Na druhou stranu se u některých pacientů tyto změny objevují již v nižším věku. To jen potvrzuje fakt, že k farmakoterapii u geriatrických pacientů je nutné přistupovat přísně individuálně.(9)

Tabulka 1: Příklady nízkodávkových režimů u seniorů (1)(18)

Léčivo	DD (mg/den)	Snížená geriatrická dávka (mg/den)
Atorvastatin	10	5
Simvastatin	20	10
Hydrochlorothiazid	25	12,5
Metoprolol	100	50
Digoxin	0,250	0,125
Zolpidem	10	5
Oxazepam	30–80	30
Fluoxetin	20	2,5–10
Trazodon	150	25–100
Diklofenak	100–200	75

DD (doporučená denní dávka)

2.4.2. Přítomnost nespecifických geriatrických syndromů

Příkladem takovýchto syndromů může být zmatenost, kognitivní dysfunkce, deprese, pády a posturální nestabilita a inkontinence. Při preskripci léčiv se musí brát v úvahu potenciál léčiva vyvolat, případně zhoršovat tyto syndromy a pokud možno se jejich použití vyvarovat.(7)(14)

2.4.3. Polymorbidita a polyfarmakoterapie

Polymorbidita je ve stáří velmi častým jevem, který komplikuje účinnost a bezpečnost farmakoterapie. Jedná se o jeden z rizikových faktorů DRP a interakcí lék–nemoc. Je proto nutné respektovat relativní KI daného léčiva, aby byla zajištěna bezpečnost léčby a nedošlo ke zhoršení jiného zdravotního problému pacienta.(2)(14)

Polyfarmakoterapie představuje jeden z hlavních rizikových faktorů interakcí lék–lék. Ať už se jedná o interakce farmakodynamické nebo farmakokinetické, musí se u seniorů dbát zvýšené opatrnosti při preskripci léčiv a vyhýbat se komplikovaným lékovým režimům a neracionální polyfarmakoterapii.(2)(19) Nejvíce riziková skupina jsou z tohoto hlediska pacienti s KV a psychiatrickými chorobami.(18)

Polymorbidita a polyfarmakoterapie jsou tedy hlavními rizikovými faktory DRP. Mezi nejčastěji se vyskytující NÚ u seniorů dochází na úrovni KV systému (ortostatická hypotenze, pády, tachykardie), GIT (zácpa, nauzea) a CNS (zmatenost, sedace, delirium, kognitivní dysfunkce, deprese, parkinsonské syndromy).(2) V praxi se také můžeme setkat s tzv. preskripční kaskádou ve snaze řešit tyto NÚ předepsáním dalšího léčiva. Tento jev bohužel není výjimkou a pro pacienta jistě není vhodným dlouhodobým řešením.(18) V některých případech bývají tyto DRP špatně diagnostikovány a léčeny dále jako samostatné onemocnění, čímž se terapie značně komplikuje a stává se iracionální.(8)

2.4.4. Nefarmakologické vlivy

Kvalitu farmakoterapie ovlivňují také další faktory, jako je soběstačnost (zejména stav zraku a kognitivních funkcí)(1), mobilita, nutriční stav organismu, sociální zázemí a ekonomická situace.(7) V případě malnutrice a deficitu některých vitaminů (zejména kyseliny askorbové), dochází ke snížené aktivitě CYP450, což může představovat další rizikový faktor metabolických interakcí.(19) Co se týče adherence u seniorů, bývá obecně nižší než u pacientů středního věku, což významně souvisí s již zmiňovanými rizikovými faktory, zejména polyfarmakoterapií, sociálním zázemím, soběstačností a v neposlední řadě stavem paměti a kognitivních funkcí.(7)(12) Udává se, že až 50 % geriatrických pacientů užívá léčiva nesprávně a 15 % je neužívá vůbec. Z těchto důvodů je tedy nezbytné důsledně ověřovat, zda je pacient se svou farmakoterapií srozuměn, vyhýbat se neracionálním a komplikovaným lékovým režimům a dodržovat zásady racionální

farmakoterapie a EBM.(1)

Farmakoterapie seniorů je tedy značně komplikovaná a vyžaduje vysoce individualizovaný a komplexní přístup, beroucí v úvahu farmakologické i nefarmakologické aspekty potenciálně ovlivňující účinnost a bezpečnost léčby.(7)(1) V geriatrické klinické praxi je tedy snaha vyvarovat se léčivům u seniorů rizikových, zejména s nízkým terapeutickým indexem, nelineární farmakokinetikou a takovým, jejichž terapeutická hodnota ve stáří je nezřídka změněna a volit bezpečnější a zároveň dostatečně účinnou terapeutickou variantu. V některých individuálních případech však tuto alternativu využít nelze a preskripci rizikovějšího léčiva se vyhnout nedá (např. digoxin, warfarin). V těchto situacích se musí dbát na pečlivou monitoraci bezpečnosti léčiva, sledovat klinický stav pacienta a ponechat dotyčného pod přísným lékařským dohledem po celou dobu užívání léčiva.(8)

2.5. Jednotlivé nosologické jednotky

2.5.1. Diabetes mellitus (DM)

2.5.1.1. Specifika terapie DM ve stáří

DM je chronické metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií na podkladě absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu.(4)(22)

Pacienti trpící DM představují přibližně 8–9 % celé populace ČR, přičemž počet diabetiků neustále stoupá se zvyšujícím zastoupením seniorů v populaci.(23)(24) Za posledních 25 let počet diabetiků vzrostl na trojnásobek.(24) Odhaduje se však, že přibližně 2 % diabetiků zůstává nediodagnostikováno a 5 % populace se nachází ve stadiu prediabetu.(23) (24) Tzv. DM I. typu vznikající na podkladě autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu tvoří cca 10 % z celkového počtu diabetiků (22) a nejčastěji se manifestuje v mladším věku (do 20 let), s výjimkou tzv. latent autoimmune diabetes in adults (LADA), který se projevuje ve věku nad 35 let a svým průběhem připomíná spíše DM II. typu. Tento typ DM tvoří cca 2–12 % populace diabetiků. Většina pacientů naproti tomu spadá do kategorie DM II. typu (90 %),(22) vznikající postupně na podkladě inzulínové rezistence a jeho prevalence je přímo úměrná věku. Uvádí se, že seniorskou populaci tvoří až 20 % diabetiků tohoto typu.(23) Toto vysoké procento je pravděpodobně dáno, vedle genetické predispozice, zejména sklonem pacientů vyššího věku k inzulínové rezistenci na podkladě centrální obezity jako součásti metabolického syndromu a jejich fyzickou inaktivitou. Životní prognóza těchto pacientů je ve srovnání s nediabetickou populací horší a morbidita a mortalita vyšší.(25)(26)

Jelikož většinou DM u seniorů probíhá dlouhodobě asymptomaticky, může se po několika letech progresivně projevit až svými komplikacemi, ať už makro- nebo mikrovaskulárními. Na tyto komplikace je třeba myslet i u nově diagnostikovaného diabetika bez klinických projevů hyperglykémie a pátrat po dalších kardiovaskulárních onemocněních (KVO), projevech neuropatie (zácpa, průjem, erektilní dysfunkce, inkontinence, chronické bolesti) a dalších pozdních komplikací DM.(27) U geriatrických pacientů tak dochází s rozvojem mikro- i makrovaskulárních komplikací k nárůstu dalších rizikových faktorů komorbidit (např. srdeční onemocnění, cévní mozková příhoda (CMP), renální selhání) vedoucích ke zvýšené mortalitě a morbiditě. Odhaduje se, že až 75 % populace diabetiků zemře

na KVO.(28)(29)

U diabetiků se proto klade důraz na důslednou prevenci těchto komplikací. Mezi účinné prostředky patří pravidelná kontrola krevního tlaku (TK), očního pozadí, kontrola plosek nohou a citlivosti chodidel, měření hodnot cholesterolu v krvi a albuminu a kreatininu v moči. Cílové hodnoty TK pro mladší seniory s DM by měly být do 130/85 mm Hg, u seniorů nad 80 let jsou nově cílové hodnoty systolického krevního tlaku (STK) v rozmezí 130–139 mm Hg oproti původním 140–150 mm Hg.(30)(31) Jak bylo prokázáno ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program) senioři s DM II. typu s izolovanou systolickou arteriální hypertenzí (AH) značně profitují z léčby nízkými dávkami diuretik v prevenci KV komplikací,(32) přičemž přednost by se mělo dávat terapii indapamidem. V léčbě AH u seniorů se však preferují zejména dlouhodobě působící inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo sartany z důvodu pozitivního vlivu zejména na renální funkce. Pro antihypertenzní terapii a zároveň prevenci kognitivních poruch je nejvíce dokladů pro blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu (BKK), zejména nitrendipin.(31) Po zhodnocení individuálních přínosů a rizik je možné také zahájit terapii ASA v dávkách 75–162 mg denně jako součást primární prevence, ačkoli pro tuto strategii existuje již méně dokladů.(33) V primární prevenci se u diabetiků doporučuje ASA užívat zejména v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako již zmíněná AH, dyslipidémie, albuminurie nebo obezita a v sekundární prevenci u pacientů s historií IM, CMP nebo ischemickou chorobou srdeční (ICHS).(34)

Hypoglykemické kóma je pravděpodobně nejzávažnější akutní komplikací DM, která má u seniorů mnohem vážnější klinické důsledky než v mladší populaci. Tento fakt je dán zejména přítomností četných komorbidit (zejména KVO, kognitivními poruchami, depresí, renální a jaterní insuficiencí a malnutricí) a častým výskytem polyfarmakoterapie.(31) Všeobecně je hypoglykémie definována jako pokles glykémie pod 3,9 mmol/l, u seniorů se však její symptomy mohou objevit i při vyšších hodnotách. Se vzrůstajícím věkem se stávají tyto symptomy více nespecifickými, a tak bývá hypoglykémie bohužel mnohdy špatně rozpoznána, jak pacientem, tak zdravotnickým personálem a situace se komplikuje s přítomností kognitivních dysfunkcí nebo sociální izolací pacienta.(31)(35) U seniorů jsou mnohem častější symptomy neuroglykopenické, jako jsou zmatenost, kognitivní poruchy a poruchy chování, závratě a poruchy vizu, které nejsou ve stáří ničím výjimečným,

a tak může být rozpoznání hypoglykémie složitější a její diagnóza podhodnocena.(25)(27) Geriatřičtí diabetičtí pacienti jsou tak v důsledku hypoglykémie ohroženi zvýšenou mortalitou a vývojem následných komplikací, jako jsou CMP, IM, akutní srdeční selhání, arytmie a úrazy v důsledku pádů. Opakované epizody hypoglykémie mohou navíc přispět k vývoji demence.(25)(35) Mezi hlavní rizikové faktory vývoje hypoglykémie se řadí vynechání jídla, zvýšená fyzická aktivita, požití alkoholu a v neposlední řadě nevhodně volená farmakoterapie.(27) Hypoglykemizující potenciál léčiv ze skupiny antidiabetik se také výrazně liší. Příkladem může být studie prováděná u seniorů v USA, kdy incidence vážné hypoglykémie u pacientů léčených deriváty sulfonylmočoviny byla 1,23 epizod ze 100 za rok, u pacientů léčených inzulinem byla ještě vyšší, a to 2,76 epizod ze 100 za rok. U obou těchto skupin léčiv je proto nutná opatrnost v terapii seniorů z důvodu zvýšeného rizika hypoglykémie.(36)

Hyperglykemické stavy bývají u seniorů také vážnější zejména díky sníženému pocitu žízně a sklonu k dehydrataci. Těmto komplikacím nahrává také častější farmakoterapie diuretiky. Jako prevence se volí pečlivá kompenzace DM, pátrá se po příčinách selhání léčby a pacient se průběžně monitoruje.(31) Co se týče chronických komplikací DM, je seniorská populace ohrožena zejména komplikacemi makrovaskulárními, které mají za následek akceleraci aterosklerózy a zvýšené riziko KV morbidit a mortality. K makrovaskulárním komplikacím se mohou samozřejmě dříve či později přidat i mikrovaskulární, jako jsou neuropatie, nefropatie nebo retinopatie. Jejich výskyt je však ve srovnání s komplikacemi makrovaskulárními méně častý.(25)(31) Dalšími komplikacemi DM mohou být častější mykotické infekce, zhoršené hojení ran, syndrom diabetické nohy a v neposlední řadě i deprese.(27)

Cílem léčby diabetiků ve vyšším věku je stejně jako v běžné populaci pečlivá kontrola glykémie a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) jako indikátoru dlouhodobé kompenzace DM a zabránění makrovaskulárním a mikrovaskulárním komplikacím.(4) U seniorů se však dbá se zvýšenou opatrností na prevenci hypoglykémie, která má, jak již bylo řečeno, mnohem vážnější důsledky. Hodnoty glykémie by v průběhu léčby nikdy neměly klesat pod 5 mmol/l. Toho se dá docílit pomalou titrací dávek léčiv s postupným snižováním hodnot glykémie a vyhýbáním se jejím náhlým poklesům. Žádnému pacientovi ve vyšším věku by neměla být nasazována léčba antidiabetiky, pokud nejsou hodnoty glykémie trvale ustáleny na 7 a více mmol/l. Zároveň by však měla být hodnota glykémie udržována

pod 11 mmol/l z důvodu prevence dlouhodobých komplikací DM a zabránění výskytu symptomů hyperglykémie s rizikem rozvoje dehydratace i kognitivních dysfunkcí.(30)(37) Co se cílových hodnot týká, za doporučené rozmezí pro úspěšnou kompenzaci DM u seniorů je považováno $HbA_{1c} \leq 53-59$ mmol/mol.(25)(30)(37)(38) U většiny seniorů jsou však cílové hodnoty kompenzace DM značně individuální se zohledněním celkového funkčního stavu organismu a výskytu dalších komorbidit. U křehkých seniorů, kteří jsou více ohroženi vývojem komplikací, rizikem pádů a kognitivní dysfunkcí, se volí mírnější strategie pod přísným lékařským dohledem a pravidelným monitorováním klinického stavu pacienta. Individuální cílové hodnoty léčby se stanovují tak, aby symptomy hyperglykémie nebyly přítomny, ale aby se co nejlépe předcházelo výskytu hypoglykémie.(31)(38) (33) U mírně až středně křehkých seniorů se bezpečné cílové hodnoty HbA_{1c} pohybují v rozmezí 53–64 mmol/mol a u velmi křehkých seniorů ještě výše v rozmezí 59–69 mmol/mol.(24)

Většina režimových opatření se u seniorů významně neliší od opatření pro mladší pacienty. Samozřejmostí je zanechání kouření, omezení konzumace alkoholu, dodržování dietních doporučení a dostatečný přísun tekutin, bílkovin a vápníku.(25)(31) Prospěšný je přísun potravin bohatých na vlákninu, jako jsou zelenina, luštěniny a celozrnné produkty a omezení příjmu tučných jídel s obsahem nasycených mastných kyselin. Výhodná je naopak zvýšená konzumace čerstvých ryb.(38) Důležitá je u seniorů též fyzická aktivita přizpůsobená individuálním možnostem a funkčnímu stavu pacienta, ideálně chůze alespoň 30 minut denně, která zlepšuje prognózu pacienta a jeho celkový stav.(25)(39) Pohybová aktivita je vhodná též z pohledu poklesu svalové hmoty v těle u stárnoucí populace a přispívá tak ke zvýšení fyzické zdatnosti.(30) Rozdílnost je však v dietních opatřeních vzhledem ke sklonu seniorů k malnutrici. Redukční diety se proto nedoporučují ani u obézních pacientů, naopak byl popsán tzv. paradox obezity, kdy mají tito lidé s nadváhou lepší prognózu než pacienti křehcí.(25)(31)

Strategií v léčbě DM u seniorů by tedy měl být vysoce individualizovaný přístup beroucí v úvahu heterogenitu této skupiny populace a cílové hodnoty kompenzace glykémie volit s přihlédnutím ke komorbiditám, další medikaci pacienta a jeho funkčnímu a kognitivnímu stavu.(30)(40) Jak již bylo řečeno, u diabetiků vyššího věku je větší obava z výskytu hypoglykémie. Křehcí diabetičtí pacienti by se proto měli vyhýbat léčivům s vysokým hypoglykemizujícím potenciálem, jako jsou deriváty sulfonylmočoviny a inzulinoterapie

by se měla uzpůsobit aktuálnímu stavu pacienta.(31)

Léčivem první volby v terapii DM II. typu u seniorů je metformin. Při jeho intoleranci nebo KI se volí další varianty antidiabetik jako např. inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (iDPP-4), agonisté glucagon-like peptidu-1 (GLP-1), glifloziny nebo pioglitazon. U pacientů s renálním onemocněním, KVO nebo obezitou se volí preferenčně terapie agonisty GLP-1 nebo glifloziny, pokud nejsou KI.(31)(39)

Zejména u křehkých geriatrických pacientů se preferuje z důvodu prevence vzniku hypoglykémie monoterapie metforminem. Pokud však léčba nestačí, upřednostňuje se kombinální terapie s iDPP-4, případně dalšími méně rizikovými antidiabetiky. V případě potřeby se přidává inzulin. Deriváty sulfonylmočoviny s krátkým biologickým poločasem ($t_{1/2}$) (např. gliklazid) by měly být u seniorů krajní volbou z důvodu rizika hypoglykémie. (Viz Tabulka 2: Strategie léčby DM u seniorů)(31)

2.5.1.2. Farmakoterapie DM II. typu ve stáří

Biguanidy (metformin)

Metformin je nejčastěji předepisované perorální (p. o.) antidiabetikum v terapii DM II. typu a představuje léčivo první volby v terapii DM u seniorů. To je dáno nejen průkazem jeho bezpečnosti, ale i doklady o snížení rizika KV komplikací a mortality.(41) Při preskripci tohoto léčiva u seniorů je však nezbytné respektovat jeho KI, které zahrnují diabetickou ketoacidózu, renální selhání s GF pod 0,5 ml/s, některé akutní stavy, které mohou ovlivnit renální funkce, jako jsou dehydratace, závažná infekce nebo šok. Dalšími KI mohou být akutní nebo chronická onemocnění, která ve tkáních vyvolávají hypoxii, jako jsou srdeční selhání (SS), selhání respirace nebo IM v nedávné době a v neposlední řadě akutní intoxikace alkoholem a alkoholismus.(42) Léčbě metforminem by se také měli vyhnout křehcí anorektičtí nebo podvyživení pacienti z důvodu zvýšeného rizika rozvoje laktátové acidózy.(29)

Aby byla zvýšena snášenlivost léčby metforminem, která je ze začátku spojená s velmi častým výskytem zejména GIT NÚ, jako jsou nauzea, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu,(41) začíná se terapií nízkými dávkami 500 mg denně s pomalou titrací po 10–15 dnech do jeho maximální účinnosti a zároveň co nejlepší snášenlivosti. DD je také vhodné rozdělit do 2–3 dílčích dávek.(38)(42) U seniorů by však v terapii nikdy nemělo být dosahováno maximálních DD (3 g).(42)(43) U pacientů s GIT nesnášenlivostí klasických

forem metforminu jsou preferovány jeho XR formy s prodlouženým účinkem, které bývají lépe tolerovány.(24)

Výhodou léčby metforminem u seniorů je zejména jeho velmi nízký hypoglykemizující potenciál, příznivé ovlivnění lipidového spektra, jako je snížení hladiny low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL) a triacylglycerolů (TAG) a jeho neutrální vliv na přírůstek tělesné hmotnosti při chronické terapii. Ze začátku terapie v některých případech dochází dokonce ke snížení hmotnosti.(38) Toto pozitivní působení na lipidové spektrum bylo prokázáno již v roce 1998 studií United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), ve které bylo pozorováno snížení srdečních příhod u obézních pacientů léčených metforminem o 39 % a celkové mortality o 36 %.(44) Senioři se SS a obezitou mohou tedy také z jeho užívání profitovat. U pacientů užívajících dlouhodobě metformin bylo navíc prokázáno snížené riziko nově diagnostikovaného SS. Účinnost metforminu byla tedy prokázána v primární i sekundární prevenci KVO. Mechanismus účinku, jakým metformin snižuje toto KV riziko, není dosud známý, odhaduje se však, že může souviset s jeho příznivým vlivem na tělesnou hmotnost, zlepšením diastolické funkce a snížením srdeční námahy.(41)(45) V některých studiích byl též pozorován protektivní efekt metforminu na vývoj kognitivních poruch, což by mohlo být u seniorů významným benefitem. Tento účinek však bude třeba prokázat ještě dalšími klinickými studiemi.(46)

Jelikož se metformin vylučuje v aktivní formě ledvinami,(47) jeho dávkování je třeba upravovat v závislosti na individuálním stavu renálních funkcí, které bývají u starších pacientů sníženy. Senioři jsou tak vystaveni vyššímu riziku rozvoji laktátové acidózy, velmi vzácné ale o to závažnější komplikaci terapie metforminem, charakterizované zvýšenou hladinou laktátu v krvi $> 5 \text{ mmol/l}$.(29)(41) Prevencí tohoto stavu může být zmíněná úprava dávkování metforminu, přísné respektování KI (zejména renální selhání a alkoholismus) (38) a dodržování režimových opatření, jako vyhýbání se nadměrné konzumaci alkoholu a dlouhodobému hladovění.(42)

Samozřejmostí terapie metforminem u seniorů je pravidelná monitorace renálních funkcí, a to měření hodnot clearance kreatininu alespoň 2–4x ročně a vždy při změně terapie léčivými ovlivňujícími renální funkce, zejména diuretiky, antihypertenzivy nebo nesteroidními antiflogistiky (NSAID).(42) Některé studie prokázaly, že více směrodatné než sérové hladiny kreatininu jsou hodnoty GF, která přesněji odráží exkreci metforminu.(48)

V případě středně závažného renálního postižení (GF 0,5–1 ml/s) se terapie metforminem nezahajuje, ale pokud je léčba již dlouhodobě nasazena, je možné dle novějších poznatků jeho léčbu ponechat za současné redukce dávky na polovinu. V případě závažného renálního poškození (GF < 0,5 ml/s) je však již nutné metformin vysadit.(31)

Metformin je považován za vysoce účinné léčivo, avšak u pacientů s vyššími počátečními hodnotami HbA_{1c} se většinou monoterapií cílových hodnot nedosáhne. V tomto případě se po 3 měsících neúspěšné kompenzace volí kombinační terapie (viz Tabulka 2: Strategie léčby DM u seniorů).(38)

Deriváty sulfonylmočoviny

Dlouho byly deriváty sulfonylmočoviny uznávány jako léčiva volby v kombinační terapii s metforminem nebo při jeho intoleranci. Tento postup byl však přehodnocen z důvodu vysokého rizika hypoglykémie. Dnes představují tato léčiva krajní alternativu v léčbě DM u seniorů v případech, kdy je potřeba snížit náklady na léčbu.(31)(49)

Výhodou terapie deriváty sulfonylmočoviny je jejich vysoká účinnost v kompenzaci glykémie, většinou dobrá snášenlivost a nízké náklady na léčbu. Na druhé straně je jejich největší nevýhodou vysoký potenciál vyvolávat hypoglykémie, které u seniorů souvisejí též se zvýšeným rizikem pádů a následných zlomenin. Další nevýhodou je potenciál zvyšovat tělesnou hmotnost a v posledních letech je též diskutovaná jejich KV bezpečnost a vliv na mortalitu.(50) Z těchto důvodů by se mělo jejich podávání u seniorů vyhýbat.(33) Největší hypoglykemizující potenciál mají deriváty se středně dlouhým a dlouhým $t_{1/2}$, zejména glipizid a glibenklamid, u kterého byly pozorovány epizody těžké hypoglykémie s nutností hospitalizace pacientů. Jako jedny z nejvýhodnějších se naopak jeví gliklazid a glimepirid.(39)(51)(52) Účinnost glimepiridu byla prokázána jako srovnatelná s ostatními deriváty sulfonylmočoviny již v několika RCT, vyznačoval se však lepší snášenlivostí a nižším potenciálem vyvolat hypoglykémii (53) a zvyšovat tělesnou hmotnost. Na základě těchto poznatků se tedy glimepirid jeví jako vhodný v terapii DM u seniorů.(54) Účinnost a bezpečnost gliklazidu byla též potvrzena několika RCT a shrnuta v metanalýze v roce 2015 (55), ve které se účinností nelišil od ostatních derivátů sulfonylmočoviny, ale jeho hypoglykemizující potenciál byl vyhodnocen jako významně nižší než u ostatních léčiv z této farmakoterapeutické skupiny. Gliquidon jako nejnovější léčivo typu derivátu sulfonylmočoviny byl v klinických studiích též prokázán jako vysoce účinný. Ve studii z roku

1997 (56) byl dokonce pozorován pozitivní vliv na snížení LDL cholesterolu, v jiné klinické studii z roku 2000 (57) však tento efekt nebyl potvrzen, naopak byl pozorován přírůstek hmotnosti. Jeho výhodou je možnost použití u pacientů s renální insuficiencí (RI).(24)

Riziko hypoglykémie se zvyšuje v případech, jako je nadměrná fyzická aktivita, vynechání jídla, požití většího množství alkoholu, GIT obtíží, u hospitalizovaných pacientů a v neposlední řadě u seniorů s renální dysfunkcí nebo sníženou funkcí jater.(49) Riziko vážné hypoglykémie vyvolané deriváty sulfonylmočoviny u seniorů se na základě observační studie prováděné v USA odhaduje na 1,23 %. Toto riziko se samozřejmě zvyšuje u křehkých seniorů, seniorů s polyfarmakoterapií a často hospitalizovaných pacientů.(58)

V klinické studii z roku 2016 byl v souvislosti s terapií deriváty sulfonylmočoviny pozorován negativní vliv na výskyt vedlejších KV příhod, konkrétně zvýšený výskyt IM.(59)

V metaanalýze z roku 2016 byl však tento negativní dopad vyvrácen a naopak byla potvrzena jejich bezpečnost.(60) Tato otázka však zůstává stále diskutována a bude potřeba provést ještě více klinických studií, aby se tento efekt vyvrátil či potvrdil.

Inhibitory DPP–4 (gliptiny)

IDPP–4 představují u seniorů p. o. antidiabetika druhé volby. Vyznačují se nízkým potenciálem vyvolávat hypoglykémie, jsou proto léčivy volby zejména v léčbě křehkých seniorů. S výhodou se též přidávají do dvojkombinační léčby s metforminem při jeho nedostatečné účinnosti.(31)

Pozitivem léčby iDPP–4 je nejen jejich nízké riziko vyvolávat hypoglykémie, ale též jejich neutrální vliv na tělesnou hmotnost, nízký výskyt NÚ a LI. U seniorů jsou tedy velmi dobře tolerovány. Neméně výhodné pro geriatrické pacienty je též jejich p. o. podání s dávkováním 1x denně.(61) Nevýhodou však mohou být poněkud vyšší náklady na léčbu. (31)

Jednotliví zástupci této skupiny léčiv se mezi sebou svými vlastnostmi zásadně neliší. Odchyly však můžeme nalézt v jejich způsobu eliminace, což může hrát u seniorů významnou roli, zvláště při poruchách renálních funkcí. Úprava dávkování u pacientů s GF pod 50 ml/min je nutná u sitagliptinu, vildagliptinu, saxagliptinu i alogliptinu. Jako nejvýhodnější se z tohoto hlediska jeví použití linagliptinu, u kterého úprava dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí není nutná, jelikož se jako jediný z této skupiny nevyklučuje ledvinami.(39)(61)

Pro svůj mechanismus účinku se iDPP–4 dají s výhodou kombinovat nejen s metforminem, ale též s deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony i inzulinem. Na trhu v ČR jsou k dispozici již fixní kombinace metforminu s iDPP–4.(24)(61) Data z metaanalýzy z roku 2015 sice uvádějí, že přidání derivátu sulfonylmočoviny k léčbě iDPP–4 sníží HbA_{1c} během tříměsíční léčby mnohem účinněji, než zahájení léčby dvojkombinací metforminu s iDPP–4, nicméně po roce se již rozdíl ve snížení HbA_{1c} již tolik neliší a účinnost se tedy zdá být srovnatelná. Navíc bylo pozorováno snížení tělesné hmotnosti při kombinační terapii metforminu s iDPP–4 na rozdíl od dvojkombinace metforminu s deriváty sulfonylmočoviny, kdy docházelo naopak k přírůstku tělesné hmotnosti a zároveň k častějším případům hypoglykémie. Z těchto důvodů se zdá být dvojkombinační léčba metforminem a iDPP–4 výhodnější.(62)

Již několik klinických studií vyhodnotilo iDPP–4 jako účinné, bezpečné a dobře tolerované v terapii DM u seniorů. V geriatrické praxi jsou tedy často používány.(61)

Agonisté GLP–1 (inkretiny)

Agonisté GLP–1 receptorů (dulaglutid, exenatid, liraglutid a lixisenatid) jsou též s výhodou používány v terapii DM u seniorů. Svou účinností a farmakoterapeutickým profilem se podobají iDPP–4. Vyznačují se obdobně nízkým potenciálem vyvolávat hypoglykémie a LI. Na druhou stranu může být jejich použití limitováno injekční aplikací a horší snášenlivostí než iDPP–4, a to zejména GIT symptomy, snížením chuti k jídlu a úbytkem hmotnosti, což může být problém zejména u křehkých pacientů. Z tohoto účinku na tělesnou hmotnost však mohou profitovat obézní pacienti.(24)(30) Liraglutid je z hlediska aplikace 1x denně u seniorů výhodnější, na rozdíl od exenatidu, který se aplikuje 2x denně.(63)

U exenatidu byly pozorovány v postmarketingové studii případy akutní pankreatitidy, které byly později vyhodnoceny jako vzácný NÚ terapie exenatidem.(63) Spojitost výskytu akutní pankreatitidy s léčbou agonisty GLP–1 však nebyla potvrzena, několik systematických přehledů a metaanalýz tento efekt vyvrátilo. Dostatečná klinická data však zatím chybí a tato otázka zůstává stále otevřená.(64)(65) Nicméně se nedoporučuje tato léčiva předepisovat pacientům s rizikovými faktory pankreatitidy, jako jsou vysoké hodnoty TAG, nadměrný přísun alkoholu nebo přítomnost žlučových kamenů. Terapii exenatidem by se měli vyvarovat též pacienti s těžkým renálním postižením a u pacientů se středně

těžkým postižením je nutná redukce dávky.(29)(61)

Výhodou terapie agonisty GLP-1 je jejich potenciál snižovat TK, tělesnou hmotnost a pozitivní vliv na lipidové spektrum, na základě čehož by se dalo usuzovat o jejich potenciálu snižovat výskyt KV příhod zejména při dlouhodobé terapii. Existují již důkazy o jejich kardioprotektivním vlivu u pacientů se SS a po prodělaném IM.(63)

Thiazolidindiony (glitazony)

V ČR představuje zástupce této skupiny léčiv pouze pioglitazon.(66) Terapie glitazony je spojována se zvýšeným rizikem výskytu KV příhod, což je zapříčiněno zejména retencí tekutin. Ta může vést k exacerbaci SS a vzniku periferních edémů. Proto jsou tato léčiva KI u SS III. a IV. stupně klasifikace New York Heart Association (NYHA).(33)(61) Některé studie též poukázaly na spojitost mezi léčbou pioglitazonem a výskytem edému makuly. Další nevýhodou je přírůstek tělesné hmotnosti během léčby, který může být až 5 kg během 3–5 let terapie způsobený nejen retencí tekutin, ale též nárůstem tukové tkáně. Většina studií však ukázala, že dochází více k ukládání tuku do periferních podkožních tkání než do oblasti viscerální.(67) Další nevýhodou je snížení kostní denzity vedoucí ke zvýšenému riziku zlomenin dlouhých kostí, což může být problém např. u žen po menopauze. Mechanismus toho účinku zůstává zatím stále nejasný.(29)(61) Po mnoho let se také diskutuje o podezření zvyšovat riziko výskytu rakoviny močového měchýře při terapii pioglitazonem. Tento efekt však nebyl stoprocentně potvrzen.(68) Výhodou terapie glitazony je naopak jejich nízký potenciál k vyvolání hypoglykémie.(61) Dalším benefitem, který byl potvrzen u pioglitazonu, je jeho pozitivní vliv na hladinu TAG, kterou snižuje o 15 % a hladinu high-density lipoproteinů (HDL), kterou zvyšuje o 10 %. Hladinu celkového cholesterolu a LDL však výrazně neovlivňuje.(67)

Použití pioglitazonu v terapii DM u seniorů je tedy značně komplikované a limitované jeho již zmíněnými riziky, jako jsou retence tekutin, výskyt zlomenin a diskutované podezření vyvolat rakovinu močového měchýře. I když existují data o snížení mortality o 20 % a jeho KV bezpečnost byla prokázána již několika studiemi, nejedná se jistě o ideální léčivo v terapii DM u seniorů. Vhodnější se zdá být jeho použití v terapii mladších pacientů nebo u pacientů s prediabetem.(67) Pioglitazon tak zůstává léčivem druhé volby u úzké skupiny pacientů, u kterých není zvýšené riziko SS nebo fraktur kostí a bez historie rakoviny močového měchýře.(30)

Inhibitory alfa–glukosidáz (akarbóza)

Zástupce této farmakoterapeutické skupiny léčiv na trhu v ČR představuje pouze akarbóza. Jedná se o léčivo předepisované jen zřídka, zejména kvůli svým GIT NÚ, jako je flatulence a průjem a následně špatné adherence pacientů k léčbě. Akarbóza ovlivňuje zejména postprandiální glykémii. Výhodou je, že působí lokálně ve střevě a nemetabolizuje se ledvinami ani játry. Dále se vyznačuje nízkým potenciálem vyvolat hypoglykémii. U seniorů však její použití není vhodné zejména kvůli GIT intoleranci a nutnosti častějšího dávkování.(39)(69)

Glinidy

Z glinidů je v ČR v klinické praxi používán pouze repaglinid.(70) Tato skupina léčiv se vyznačuje rychlým nástupem účinku a zároveň jeho krátkým trváním. Mají tak poměrně nízký potenciál vyvolat hypoglykémii.(39) Jejich další výhodou je možnost použití v terapii pacientů s RI. Repaglinid je považován za bezpečný a účinný v léčbě DM u seniorů (71), ale i přes jeho nízký potenciál k vyvolání hypoglykémie je u této skupiny pacientů nutná opatrnost a doporučuje se snížené dávkování (0,5 mg repaglinidu 3x denně).(29) Nevýhodou zejména u seniorů je nutnost častějšího dávkování.(49)

Glifloziny

Mezi zástupce této farmakoterapeutické skupiny léčiv používaných v klinické praxi patří dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin.(72) Tato poměrně nová skupina léčiv se zdá být výhodná pro svůj pozitivní efekt na hodnoty TK a tělesnou hmotnost s nízkým potenciálem k vyvolání hypoglykémie a dobrou snášenlivostí. Jedná se o bezpečnou a účinnou skupinu léčiv. Hlavní nevýhodou léčby jsou však častější močové a vaginální infekce. S léčbou glifloziny je také spojováno zvýšené riziko diabetické ketoacidózy, která může probíhat atypicky s mírným zvýšením hladiny glykémie, což může způsobovat opožděnou diagnózu. Riziko ketoacidózy je třeba zvážit při výskytu nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, únava, zmatenost, zvýšený pocit žízně a dýchací obtíže. V těchto případech je nutné léčbu glifloziny vždy ukončit.(72)(73)

Účinnost dapagliflozinu byla prokázána jako srovnatelná s deriváty sulfonylmočoviny, thiazolidindiony nebo iDPP–4 s nižším rizikem hypoglykémie a navíc pozitivním vlivem na tělesnou hmotnost.(74) Bezpečnost a účinnost empagliflozinu byla prokázána již v řadě studií, byl potvrzen i jeho pozitivní vliv na TK a tělesnou hmotnost. Jeho schopnost

snižovat KV riziko u diabetiků byla prokázána v klinické studii EMPA-regoutcome, ve které prokazatelně snižoval KV mortalitu až o 38 %.(75) Kanagliflozin byl prokázán v terapii u seniorů též jako bezpečný a účinný, i když pro potvrzení pozitivního vlivu na KV mortalitu bude zapotřebí ještě dalších studií. Hlavní nevýhodou jeho léčby je častější nucení na močení, infekce zevního genitálu a močové infekce. Výhodný je naopak jeho pozitivní vliv na TK a tělesnou hmotnost.(76)

U seniorů je nutné vzít v úvahu riziko hypovolémie a také fakt, že podmínkou účinnosti a bezpečnosti je dostatečná renální činnost. Senioři jsou také náchylnější k NÚ jako jsou posturální nestabilita, závratě, hypotenze a dehydratace. Pro nedostatek zkušeností se zahajování léčby pacientům nad 75 let nedoporučuje.(72)(77)

Na základě poznatků z klinických studií se tato skupina léčiv může s výhodou použít u zdatných seniorů s DM II. typu, kteří trpí obezitou a AH. Naopak by se terapii těmito léčivy měli vyvarovat senioři křehcí a pacienti s chronickým renálním onemocněním.(77)

Inzuliny

Inzulin je bezesporu léčivem první volby u všech diabetiků I. typu, ať už se jedná o seniory nebo pacienty nižšího věku. U geriatrických pacientů s DM II. typu je však situace složitější. Často je u těchto pacientů inzulinoterapie oddalována s obavou z vyvolání hypoglykémie a složitosti aplikace.(39) Riziko hypoglykémie je u inzulínů ze všech antidiabetik nejvyšší. V klinické studii zaměřené na hypoglykemizující potenciál antidiabetik u seniorů byl pozorován výskyt těžké hypoglykémie u pacientů léčených inzulinem u 2,76 ze 100 v porovnání s pacienty užívajícími deriváty sulfonylmočoviny, u kterých byla incidence 1,23.(58) U dekompenzovaných diabetiků II. typu léčených p. o. antidiabetiky však oddalování inzulinoterapie není racionální, jelikož bylo prokázáno, že včasné převedení pacienta na terapii inzulinem nebo přidání aplikace inzulinu k již stávající terapii p. o. antidiabetiky výrazně zvyšuje kvalitu života a snižuje výskyt komplikací DM.(31)

Před zavedením inzulinoterapie u geriatrického pacienta se musí individuálně zhodnotit jeho schopnosti, postoj k terapii a odhalit bariéry úspěšné léčby a aplikace inzulinu. Zhodnotit je důležité zejména soběstačnost, funkční stav (zejména zrakovou ostrost a manuální zručnost), kognitivní funkce a psychosociální zázemí v případě nutnosti asistence při aplikaci.(37)

Jak již bylo řečeno, aplikace inzulinu u diabetiků II. typu se volí v případě neúspěšné

kompenzace glykémie p. o. antidiabetiky a léčba by neměla být zbytečně oddalována.(39) Dávka inzulínu by měla být titrována pozvolna, aby se vyhnulo výskytu hypoglykémie a komplikací terapie. Dávka by měla být postupně navyšována 1x týdně, dokud se nedosáhne cílových hodnot glykémie.(49)

Při rozhodování o typu inzulínu se bere v úvahu zejména křehkost pacienta. U seniorů se většinou preferují jednoduché inzulínové režimy s aplikací bazálního inzulínu 1x denně před nepohodlnou častější aplikací krátce působícího inzulínu. Zejména pro křehké pacienty je nejvhodnější aplikace dlouze působícího inzulínového analoga (glargin, detemir, degludek) 1x denně.(31)(37) Kompenzace glykémie je většinou horší než u intenzifikovaných režimů, ale riziko hypoglykémie se tím výrazně snižuje, což je u geriatrických pacientů prioritou.(31) O něco úspěšnější kontrola glykémie může být dosažena aplikací premixované směsi krátce a středně dlouho působícího inzulínu. Tyto režimy jsou s výhodou používány u seniorů se schopností aplikace 2x denně.(37) Intenzifikované režimy s aplikací bazálního inzulínu a krátkých analogů několikrát denně jsou vhodné pouze pro zdatné a dobře motivované seniory. Kompenzace glykémie je neúspěšnější, avšak riziko hypoglykémie je vyšší. S tím souvisí také nutnost časté monitorace glykémie pacientem a je nutno zajistit schopnost pacienta k selfmonitoringu. (31)

Konvenční Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulín a humánní inzulín nejsou pro seniory vhodnou volbou z důvodu rozdílné biodostupnosti a nepředvídatelné farmakokinetice, a tím vyššímu riziku hypoglykémie.(37)

Jelikož dochází u seniorů ke snížení renálních funkcí, je nutné vzít v úvahu úpravu dávkování inzulínu a vyvarovat se tak vzniku komplikací terapie, zejména hypoglykémie. Pokud GF dosahuje hodnot 0,2–0,8 ml/s, měla by být dávka redukována o 25 %, u GF pod 0,2 ml/s až o 50 %.(39)

Tabulka 2: Strategie léčby DM u seniorů (31)(37)(39)

<p><i>léčivo 1. volby</i> METFORMIN</p> <p>- pomalá titrace dávky po 10–15 dnech - celkovou denní dávku rozdělit do 2–3 dávek, případně použít XR formu - nedosahovat maximální doporučené denní dávky 3 g</p>			
<i>Senioři zdatní</i>		<i>Senioři křehcí</i>	
KI / nesnášenlivost metforminu	Neúčinnost metforminu	KI / nesnášenlivost metforminu	Neúčinnost metforminu
<i>1. volba</i>			
IDPP–4	METFORMIN + IDPP–4	IDPP–4	METFORMIN + IDPP–4
AGONISTÉ GLP–1 - u obézních pacientů			
PIOGLITAZON - pacienti bez zvýšeného rizika SS nebo fraktur kostí, bez historie rakoviny močového měchýře	METFORMIN + AGONISTÉ GLP–1 - u obézních pacientů	AGONISTÉ GLP–1 - u obézních pacientů, s renálním a kardiálním onemocněním -ne anorektičtí a podvyživení pacienti	METFORMIN + AGONISTÉ GLP–1 -ne anorektičtí a podvyživení pacienti
GLIFLOZINY**			
<i>2. volba</i>			
DERIVÁTY SULFONYL-MOČOVINY*	METFORMIN + DERIVÁTY SULFONYL-MOČOVINY*	GLIFLOZINY**	METFORMIN + DERIVÁTY SULFONYL-MOČOVINY* - při nutnosti snížit náklady na léčbu
	Neúčinnost dvojkombinace		
GLINIDY	METFORMIN + IDPP–4 + DERIVÁTY SULFONYL-MOČOVINY*		
Neúčinnost kombinované léčby			
INZULIN samotný či v kombinaci -jednoduché inzulinové režimy: bazální inzulin 1x denně / premixovaná směs krátce a středně dlouho působícího inzulinu 2x denně			

DM (diabetes mellitus), GLP–1 (glucagon–like peptide–1), IDPP–4 (inhibitor dipeptidylpeptidázy–4), KI (kontraindikace), SS (srdeční selhání)

*s krátkým biologickým poločasem, např. gliklazid, glimepirid

**u pacientů do 75 let, u pacientů s obezitou, AH, kardiálním a renálním onemocněním s GF nad 60 ml/min.

2.5.2. Deprese

2.5.2.1. Specifika terapie deprese ve stáří

Deprese je jedna z nejčastěji se vyskytujících afektivních poruch postihující za celý život přibližně 10 % populace, přičemž ženy jsou touto nemocí postiženy dva- až třikrát častěji než muži. Deprese se vyznačuje pocity beznaděje, zoufalství, méněcennosti, apatií a následně i sebevražednými sklony.(78)(79) Ve stáří se však do popředí dostává somatizace a pozornost pacienta se soustředí spíše na tělesné projevy (např. časně ranní buzení, ztráta chuti k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, snížení libida, zpomalení psychomotorického tempa, bolestivé syndromy).(80)(81) Výjimkou nejsou u seniorů delší terapeuticky rezistentní depresivní fáze.(82)

U geriatrických pacientů je deprese často podceňována, neléčena nebo špatně diagnostikována a neúspěšně léčena jako úzkostná porucha, přestože bývá u seniorů antidepressivní léčba účinná.(79)(83) Deprese ve vyšším věku zhoršuje prognózu nemocných, což bylo pozorováno např. u pacientů s KVO, rakovinou a chronickou obstrukční plicní nemocí, výrazně snižuje kvalitu života, je spojena s řadou komorbidit a zvyšuje mortalitu a suicidalitu. Proto jsou správná diagnostika a včasné zahájení farmakoterapie tak důležité.(83)(84)

Je třeba říci, že deprese není normálním projevem stárnutí, i když změny provázející toto období, jako jsou zhoršení fyzických a kognitivních funkcí, sociální izolace nebo ztráta blízké osoby, mohou být příčinou úzkosti a smutku. I přesto se výskyt deprese u seniorů pohybuje v rozmezí 2–10 %, (83) tedy méně než v běžné populaci, kde bývá výskyt 5–16 %. (80)(85) Toto číslo se však přímo úměrně zvyšuje s množstvím dalších komorbidit. U hospitalizovaných seniorů bývá výskyt deprese až 30 %, u pacientů s CMP, IM nebo rakovinou přes 40 % (83) a u pacientů s demencí dokonce až 60 %.(86) Deprese je tedy hned po demenci nejčastěji se vyskytující duševní poruchou ve stáří.(81)

V etiopatogenezi deprese je stále uznávána tzv. monoaminová hypotéza, podle které deprese vzniká na základě poruchy noradrenergního, serotoninergního a někdy i dopaminergního systému v mozku, v důsledku čehož dochází k deficitu mediátorů noradrenalinu (NA), serotoninu (5-HT) a D. Farmakoterapie je tedy zacílena na tyto monoaminy, zejména 5-HT, novější duální a multimodální antidepressiva i na více mediátorů zároveň.(78) Deprese se rozděluje na primární, kdy příčina není zcela známá

a sekundární provázející další somatická onemocnění.(79) Za zmínku stojí častější výskyt cerebrovaskulárních a neurodegenerativních změn mozku ve vyšším věku, které mohou u seniorů zapříčinit vznik deprese.(83) V neposlední řadě může být deprese navozena iatrogeně např. cytostatiky, antihypertenzivy (např. metyldopa, BB, nifedipin), thiazidovými diuretiky, digoxinem, statiny, inhibitory protonové pumpy (iPP), kortikosteroidy, antipsychotiky, BZD, dopaminergními antiparkinsoniky (např. levodopa, amantadin) a analgetiky (např. opioidy, indometacin).(81)(84)(85)(87)

Mezi rizikové faktory geriatrické deprese patří např. kognitivní a funkční poruchy, chronická bolest, nespavost, somatická onemocnění s chronickým průběhem, abúzus alkoholu, sociální izolace a ztráta blízké osoby. Genetický vliv tedy nehraje tak významnou roli jako v případě vývoje deprese v nižším věku.(83)(86)

Diagnostika deprese u seniorů může být značně komplikovaná a ztěžována nespecifickými symptomy překrývajícími se s příznaky dalších onemocnění, jako jsou únava, snížené psychomotorické tempo, snížení libida, poruchy spánku a ztráta chuti k jídlu.(83) Na rozdíl od adaptačních reakcí se vždy jedná o dlouhodobé projevy nepřiměřené intenzity.(79) Mělo by se myslet na to, že deprese u seniorů se nemusí projevovat typickými příznaky jako v mladší generaci, ale může se manifestovat jako porucha paměti nebo soustředění. Porucha nálady tedy nemusí být u seniorů nutně hlavním příznakem deprese. Nejčastější diagnostickou chybou bývá právě záměna deprese za demenci a následná neúspěšná léčba kognitivity.(86) Depresi většinou nasvědčují projevy jako nedostatečná motivace k léčbě, nespolupráce pacienta, nonadherence a nedostatek zájmu o léčbu.(83)(86) U pacienta s demencí může nálada kolísat mezi depresivní a euforickou. Pacient se ale často snaží spolupracovat, své potíže může bagatelizovat a jejich nástup bývá vleklý a pomalejší.(85)(86)

Cílem léčby deprese je zmírnění příznaků nemoci, zvýšení kvality života seniora a zabránění komplikacím a relapsu.(79)(85)

Jako nejúčinnější strategií léčby deprese se prokázala kombinace nefarmakologických a farmakologických postupů.(85) Samotná farmakoterapie se může volit zpočátku u těžších akutních forem deprese. Psychoterapie by však měla doprovázet každou chronickou farmakologickou antidepressivní léčbu.(79)(83)

Volba antidepressiva závisí na mnoha faktorech, zejména na vážnosti průběhu deprese a její chronicitě a samozřejmě na snášenlivosti a KI farmakoterapie.(83) Bylo prokázáno,

že senioři profitují z léčby antidepresivy stejně dobře jako pacienti mladší generace.(84) Zároveň nebyl u seniorů pozorován významnější rozdíl v účinnosti antidepresiv různých farmakologických skupin, významný rozdíl je však v jejich profilu NÚ.(88) Volba antidepresivní léčby v terapii seniorů spočívá tedy zejména v zohlednění spektra NÚ, KI a snášenlivosti pacientem,(83) jelikož riziko výskytu NÚ je u seniorů výrazně vyšší z důvodu přítomnosti dalších komorbidit a rozdílů ve farmakokinetice a farmakodynamice antidepresiv. U geriatrických pacientů by se měly zohledňovat zejména anticholinergní a KV NÚ antidepresiv.(84) Riziková jsou v tomto ohledu zejména TCA, která nejsou vhodná u ICHS, glaukomu a adenomu prostaty a mají negativní vliv na kognitivní funkce. Z těchto důvodů nemají v terapii deprese u seniorů již téměř místo.(79) Stejně tak reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy (RIMA) moklobemid je v geriatrici nevhodný pro riziko zvýšení TK a NÚ jako ortostatická hypotenze a nespavost.(83)(89) V terapii se upřednostňují novější skupiny léčiv s nižším výskytem NÚ, kratším $t_{1/2}$ a jednodušším dávkovacím schématem. Jako první volba se volí zejména antidepresiva ze skupiny SSRI a antidepresiva druhé generace.(81)(86)(88)

Akutní fáze farmakoterapie trvá všeobecně u seniorů déle než v běžné populaci, přibližně 8–12 týdnů.(89) Přednost se dává zpočátku monoterapii z důvodu minimalizace rizika výskytu NÚ a vzájemných LI. Farmakoterapie u seniorů se začíná co nejnižšími účinnými dávkami, nejčastěji polovičními ve srovnání s počátečními DD pro mladší pacienty. Sníží se tak riziko výskytu časných NÚ a zlepší se snášenlivost terapie. Musí se však mít na paměti, že dávky antidepresiv by se měly postupně navyšovat a dosáhnout tak stejné DD jako u mladších pacientů, aby se docílilo kompletní remise.(83) Poddávkování pacienta by vedlo k neúspěšné léčbě se zhoršením kvality života a rizikem suicidálního chování.(86) Zpočátku by měla být farmakoterapie pacienta kontrolována v jedno- až dvoutýdenních intervalech, zhodnocen výskyt NÚ a tolerance a upravena dávka léčiva.(83)(89) Pro plný nástup účinku se vyčkává 4–6 týdnů, poté se účinnost farmakoterapie přehodnocuje.(86) V případě úspěšnosti léčby se ve farmakoterapii pokračuje, pokud však nedošlo ke zlepšení stavu pacienta, stávající antidepresivum se vymění za jiné a účinnost nové antidepresivní léčby se zhodnotí opět v intervalu 4–6 týdnů.(89)

I když by se hypnotikům pro jejich návykovost mělo vyhýbat, u vysoce úzkostných seniorů lze zpočátku k antidepresivní léčbě přidat anxiolytika s krátkým $t_{1/2}$, jako jsou alprazolam nebo bromazepam, která se po nástupu účinku antidepresiv vysazují.(81)(90)

Po zvládnutí symptomů deprese a zlepšení stavu pacienta následuje pokračovací fáze farmakoterapie, která by měla trvat minimálně rok, a to antidepresivem použitým v akutní fázi a ideálně ve stejné terapeutické dávce, kterou bylo dosaženo remise. Pacient se kontroluje v měsíčních intervalech, později lze kontroly prodloužit i na interval tříměsíční. Cílem této fáze je zabránit recidivě nemoci. Pacient by se měl zcela vrátit ke svému původnímu stylu života a plně rehabilitovat.(80)(89) Udržovací léčba antidepresivy, tedy chronická trvajících 3–5 let, někdy až celoživotně, je na místě u těžších forem deprese, u více epizod deprese v jednom roce, případně tří a více depresivních epizod v anamnéze nebo u pacientů se sebevražednými sklony.(86)(89)

V případě vysazování antidepresivní léčby by se mělo postupovat stejně jako u jejího nasazování, tedy postupným redukováním dávky antidepresiva v týdenních intervalech o maximálně 25 %. Zabrání se tak riziku výskytu syndromu z vysazení či případnému relapsu nemoci.(86)

U farmakorezistentní deprese se volí kombinační léčba s antiepileptiky (např. lamotrigin), antipsychotiky (např. olanzapin, kvetiapin), případně lithiem u seniorů s dobrými renálními funkcemi.(81)

2.5.2.2. Farmakoterapie deprese ve stáří

SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)

Léčiva této farmakoterapeutické skupiny představují první volbu v léčbě deprese u seniorů.(81) V ČR je pro klinickou praxi k dispozici citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin a sertralin (91), přičemž v terapii deprese seniorů se dává přednost léčivům jako jsou citalopram, escitalopram a sertralin. Jejich DD u seniorů bývají zpravidla poloviční ve srovnání s běžnou populací (viz Tabulka 3: DD vybraných SSRI v terapii deprese seniorů).(84)

V posledních letech se v léčbě geriatrické deprese dostává do popředí zejména escitalopram, a to díky jeho dobré snášenlivosti, nízkému potenciálu k vyvolání LI a rychlejšímu nástupu účinku.(84) Jeho účinnost v prevenci relapsu u seniorů byla již prokázána v RCT prováděné ve Francii, ve které se jevil 4,4krát účinnější ve srovnání s placebem a zároveň byla jeho léčba velmi dobře tolerována.(92)

V terapii deprese seniorů je nejméně vhodný fluoxetin, a to jednak z důvodu vyššího rizika excitace CNS a také kvůli jeho příliš dlouhému $t_{1/2}$ 4–6 dnů, který se může v závislosti

na individuální funkci eliminačních orgánů ještě prodlužovat. Jeho použití je tedy rizikové zejména u pacientů s poruchou renálních funkcí a jater.(79) Fluoxetin má též vysoký potenciál k LI, jelikož je substrátem CYP450, zároveň ale působí jako silný inhibitor jeho izoenzymu 2D6 (CYP2D6) a slabý inhibitor CYP3A4. Interaguje tak s řadou léčiv běžně používaných ve farmakoterapii geriatrických pacientů, jako jsou BB, propafenon, BKK, opioidy, BZD a v neposlední řadě i s jinými antidepresivy.(78) Léčba paroxetinem u seniorů také není nejvhodnější, a to zejména z hlediska jeho NÚ na extrapyramidový systém a riziku rozvoje křečí.(79) Potenciál paroxetinu k vyvolání LI je také poměrně vysoký, jelikož působí jako středně silný až silný inhibitor CYP2D6, a může tak interagovat podobně jako fluoxetin s psychofarmaky, opioidy, BB a antiarytmiky.(78)

Nevýhodou léčby SSRI může být výskyt nevolnosti, zvracení, průjmů, případně cefaley a tremoru zejména v počátcích terapie. Tyto NÚ však u většiny pacientů po několika dnech vymizí. GIT snášenlivost se dá zvýšit podáním léčiva s jídlem. V průběhu léčby se také může objevit nespavost, proto je doporučováno užívat léčivo ráno. Další nevýhodou je prodloužení QT–intervalu, a to zejména u citalopramu a escitalopramu. Nejen u seniorů je též zvýšené riziko krvácení do GIT, zejména u pacientů užívajících dlouhodobě např. ASA a NSAID.(79)(81)(89)

SSRI, zejména paroxetin, sertralin a citalopram a méně pak fluvoxamin, fluoxetin a escitalopram, patří mezi skupinu antidepresiv s poměrně častým rozvojem sexuální dysfunkce v průběhu léčby. Tento NÚ bohužel většinou nevymizí a bývá důvodem ke změně léčiva.(93) Při dlouhodobé léčbě se mohou vyskytovat stavy apatie a u některých geriatrických pacientů prohloubení parkinsonského tremoru.(89) Poměrně často se také u SSRI kromě fluoxetinu vyskytuje syndrom z náhlého vysazení, proto se vždy léčba ukončuje postupným snižováním dávek.(91) Antidepresiva ze skupiny SSRI jsou také podezřívána ze zvýšeného rizika fraktur, které je závislé na dávce SSRI, což bylo pozorováno např. v kanadské observační studii z roku 2007.(94) U křehkých geriatrických pacientů je tedy na místě obezřetnost a doporučuje se průběžná monitorace tohoto rizika.
(83)

Tabulka 3: DD vybraných SSRI v terapii deprese seniorů (81)(91)

	Počáteční DD (mg)	Maximální DD (mg)	Maximální DD v běžné populaci (mg)
Citalopram	10	20	40
Escitalopram	5	10	20
Sertralin	25	150	200

DD (doporučená denní dávka), SSRI (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu)

SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)

V praxi se u nás z této farmakoterapeutické skupiny používají dvě léčiva, a to venlafaxin a duloxetin.(95)(96) Ačkoli nepatří v terapii deprese u seniorů mezi léčiva první volby, své místo mají u deprese nereagující na běžnou léčbu. Jedná se o antidepresiva dobře snášená s nízkým výskytem NÚ a LI. Ve srovnání s SSRI mají lepší GIT snášenlivost, nižší riziko vývoje sexuální dysfunkce a KV NÚ. Některé práce uvádí i rychlejší nástup účinku a vyšší efekt léčby. Tato léčiva mají také mírně aktivující účinek, čehož se dá s výhodou využít u kognitivní dysfunkce. S tím ale bohužel souvisí i negativní ovlivnění spánku, zejména ve vyšších dávkách a neměla by být z tohoto důvodu podávána na noc. SNRI tedy nejsou léčivou volbou u seniorů trpících nespavostí.(80)(81)(86)

DD venlafaxinu u seniorů není potřeba výrazně upravovat, při zvyšování DD je ale potřeba postupovat vždy s opatrností. Zahajovací dávka léčiva je 75 mg v tabletách s pozvolným uvolňováním podaná ráno. Při nedostatečné účinnosti se postupně dosahuje DD až 300 mg rozdělené do více dávek, např. ranní a polední. Redukce DD o 50 % je na místě u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí a středně závažnou i mírnou poruchou funkce jater. Redukce DD je také potřeba při souběžné léčbě s inhibitory CYP2D6.(81)(86) (95) U duloxetinu je počáteční a udržovací DD stanovena na 60 mg v jedné dávce podané ráno. Při neúčinnosti lze DD zvýšit až na maximálně 120 mg. DD duloxetinu u mírné a středně těžké poruchy renálních funkcí není třeba upravovat, léčba je však KI u těžké RI a narušené funkce jater.(80)(96)

Léčba oběma léčivy se ukončuje postupným snižováním dávky, v opačném případě se může objevit syndrom z vysazení. U duloxetinu i venlafaxinu se musí brát v úvahu i jejich potenciál ke zvyšování TK a tepové frekvence (TP) a pacienti s KVO se musí průběžně monitorovat.(95)(96) Nejčastějšími NÚ těchto léčiv jsou nauzea, cefalea, sucho v ústech, zvýšení TK, poruchy spánku a přechodný nárůst úzkosti.(90)(95)(96)

Pozitivní efekt na kognitivní funkce u duloxetinu byl pozorován již v několika studiích. Např. ve srovnávací studii s escitalopramem měla obě antidepresiva pozitivní vliv na koncentraci a paměť, duloxetin se však jevil jako účinnější.(97)

Antidepresiva ze skupiny SNRI mohou být také s výhodou použita u pacientů trpících depresí a neuropatickou bolestí. Kompenzace deprese duloxetinem v dávce 60 mg denně a zároveň jeho pozitivní efekt na zmírnění bolesti u seniorů byl pozorován např. ve studii prováděné na Kalifornské univerzitě v San Franciscu z roku 2005.(98)

SARI (serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání)

Jediné u nás v praxi používané antidepresivum z této skupiny představuje trazodon.(99) Trazodon je ceněný zejména díky svému pozitivnímu vlivu na spánek a anxiolytickému účinku. Příznivý vliv na insomnii, úzkost, ale i sexuální funkce je dán jeho multireceptorovým působením, zejména antagonismem na 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorech. Sedativní efekt je podpořen blokadou α_1 a histaminových (H₁) receptorů. S tím však bohužel souvisí i NÚ jako ortostatická hypotenze a někdy i zmatenost a zpomalené psychomotorické tempo.(100)

Účinek trazodonu je závislý na dávce. Nižší dávky navozují spíše sedaci a používají se zejména v terapii nespavosti, vyšší dávky ovlivňují více 5-HT₁ receptory a navozují antidepresivní a anxiolytický efekt. U seniorů se začíná obvykle 25 mg v jedné dávce na noc, která se postupně navyšuje o 25–50 mg v odstupu 3 dní do maximální DD 100 mg. Stejný postup se doporučuje i u vysazování terapie, aby se předešlo abstinenčním příznakům.(99)(100)

Pozor se musí dát u pacientů s poruchou funkce jater, jelikož se jimi trazodon intenzivně metabolizuje a může působit hepatotoxicky. Podávat by se neměl ani u pacientů po IM. Zvýšená pozornost by měla být věnována pacientům s jakýmkoliv KVO vzhledem k jeho vlivu na QT-interval. Vyhnout by se mělo jeho podání se silnými inhibitory CYP3A4. Zejména u seniorů by se mělo dbát na jeho aditivní efekt se současně užívanými léčivými, zejména antihypertenzivy, antihistaminiky a jinými sedativními léčivými, vzhledem k zvýšenému riziku ortostatické hypotenze, synkop a pádů.(99)(101)

Mezi nejčastější NÚ patří nauzea, somnolence, cefalea, zmatenost a ortostatická hypotenze, objevující se zejména u vyšších dávek prokazujících antidepresivní účinek, což jeho použití v terapii deprese u seniorů značně limituje a využívá se tak spíše k terapii

nespavosti a agitovanosti v dávkách nižších. Trazodon je také spojován s vzácným, ale potenciálně závažným NÚ priapismem.(83)(99)

Dobrých výsledků dosáhl trazodon ve dvanáctitýdenní klinické studii prováděné v ČR u pacientů s demencí, kde se hodnotil jeho vliv na behaviorální a psychologické příznaky demence. Trazodon prokázal dobrou snášenlivost a zlepšení agitovanosti a nespavosti již po 4 týdnech a představuje tak v této indikaci vhodnou alternativu k antipsychotikům. (100) Bylo provedeno více takovýchto studií s podobnými výsledky.(102)(103)

NaSSA (noradrenergí a specificky serotoninergní antidepresiva)

Zástupcem této skupiny antidepresiv u nás používaných v praxi je mirtazapin.(104)

Některé zdroje řadí do této skupiny též mianserin, i když je jeho mechanismus účinku méně specifitější než u mirtazapinu a ovlivňuje i H_2 a α_1 receptory.(78)(80)

Mirtazapin je vysoce účinné antidepresivum druhé linie s rychlým nástupem účinku, nízkým výskytem NÚ a dobrou snášenlivostí. To je dáno jeho farmakologickým profilem, zejména tzv. duálním účinkem na NA a 5-HT receptorech. Jeho antidepresivní účinek je dán antagonistickým působením na adrenergních α_2 a agonistickým působením na 5-HT_{1A} receptorech. Zároveň též blokuje 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory, což má za následek zmiňovaný nižší výskyt NÚ, typických pro jiné skupiny antidepresiv, jako jsou nauzea, nespavost a neklid. Naopak svojí antihistaminovou aktivitou způsobuje spíše sedaci, ospalost a také zvýšenou chuť k jídlu. Další výhodou je také nižší výskyt sexuální dysfunkce v průběhu léčby v porovnání s SSRI.(105)(106)

Pozitivní vliv mirtazapinu na spánek a apetit se dá s výhodou využít v léčbě deprese u seniorů trpících nespavostí, nechutenstvím a ztrátou tělesné hmotnosti. Totéž platí pro mianserin. Jelikož mají obě léčiva dlouhý $t_{1/2}$, lze je podávat jen jednou denně na noc.

Počáteční DD mirtazapinu u seniorů se neliší od DD pro běžnou populaci, tedy 15–45 mg, jen je třeba brát v úvahu stávající jaterní onemocnění, byť i mírné intenzity, a středně těžkou nebo těžkou poruchu renálních funkcí. V těchto případech může být clearance mirtazapinu snížena až o 30–50 %. Samozřejmostí je pro lepší snášenlivost pozvolné zvyšování dávky.(104)(106)

Další výhodou mirtazapinu je nízký potenciál k LI, jelikož nijak neovlivňuje aktivitu izoenzymů CYP450. Opatrnosti je však třeba v případě podání dalších serotoninergních

léčiv, které mohou vést k serotoninovému syndromu, dále sedativních léčiv jako např. BZD, kdy mirtazapin zvyšuje jejich sedativní účinek a léčiv prodlužujících QT-interval, kdy hrozí arytmie.(104)(106)

Nejčastějšími NÚ mirtazapinu jsou zvýšená chuť k jídlu vedoucí k přejídání a nárůstu tělesné hmotnosti, dále sucho v ústech, sedace, somnolence a ortostatická hypotenze, na což se musí dát u seniorů obzvláště pozor. Je třeba mít na paměti, že senioři jsou náchylnější k vzácnému NÚ hyponatremii.(87)(104)(105)(106)

Mirtazapin prokázal svůj terapeutický účinek u pacientů, kteří trpí v souvislosti s depresemi nespavostí, u depresí spojených s úzkostí, u pacientů závislých na alkoholu a v neposlední řadě u agitovaných geriatrických pacientů.(106) Bezpečnost a účinnost léčby mirtazapinem a jeho pozitivní efekt na kvalitu života byla prokázána přímo u seniorů (107), a stejně tak i v léčbě deprese po IM a CMP.(106)(108) Byl pozorován též pozitivní účinek v léčbě esenciálního tremoru.(109)

Srovnávací studie ukázaly, že mirtazapin je stejně účinný jako trazodon (110), TCA (111) i SSRI (112). Vykazuje však méně anticholinergních a KV NÚ v porovnání s TCA a nezpůsobuje nevolnost a nespavost jako SSRI.(111)(112) Metaanalýza z roku 2010 však prokázala rychlejší nástup účinku a lepší odpověď na léčbu po dvou týdnech podávání mirtazapinu ve srovnání s SSRI. Stejně tak byl mirtazapin vyhodnocen jako účinnější než SNRI. Na základě této metaanalýzy byl mirtazapin společně s escitalopramem a agomelatinem zařazen k nejúčinnějším antidepresivům.(113)

Ve srovnávací studii s paroxetinem byl terapeutický účinek mirtazapinu srovnatelný a podobná byla také jejich dobrá snášenlivost a četnost NÚ, lišilo se jen jejich spektrum. Výraznější rozdíl byl však pozorován v délce nástupu účinku. Terapeutický efekt mirtazapinu se objevil o poznání dříve, již po prvním týdnu podávání.(114) K podobným výsledkům došla také klinická studie prováděná přímo u geriatrických pacientů, ve které byla prokázána lepší snášenlivost mirtazapinu. Mirtazapin tak představuje vhodnější volbu v léčbě deprese u seniorů než paroxetin.(115)

GM (glutamátový modulátor)

Zástupcem této skupiny antidepresiv je tianeptin. Jeho léčba je ve většině případů dobře tolerována, ale u těžších forem deprese bývá méně účinný. Výhodou, zvláště v případě seniorů, je jeho KV bezpečnost a dobrý anxiolytický efekt. Další výhodou léčby

tianeptinem je jeho nízký potenciál k LI.(89)(116)

DD u seniorů se neliší od běžné populace, tedy 3krát denně 12,5 mg. Léčivo se pro lepší GIT snášenlivost užívá s jídlem. DD je nutné upravovat pouze u těžké poruchy renálních funkcí a těžké jaterní cirhózy.(116)

NÚ tianeptinu zahrnují nevolnost, zácpu, nadýmání, závratě, bolesti hlavy a ospalost.(116) Dobrá snášenlivost a účinnost léčby byla prokázána i u geriatrických pacientů. Léčba tianeptinem se hodí u seniorů trpících depresí spojené s úzkostí a pacientů s kognitivní dysfunkcí.(117)(118)

NDRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu)

Bupropion patří mezi aktivující antidepresiva a hodí se tak k terapii deprese u pacientů trpících letargií, celodenní únavou a sedací. S výhodou se také používá v terapii u pacientů s abúzem. Benefitem tohoto antidepresiva je, že negativně neovlivňuje sexuální funkce, nezhoršuje parkinsonický třes, nezpomaluje psychomotorické tempo a nezvyšuje tělesnou hmotnost.(83)(89)(119)(120)

Běžná úvodní DD je 150 mg podaná ráno, která se při nedostatečné terapeutické odpovědi zvyšuje na 150 mg 2krát denně. U geriatrických pacientů se však dávka zvyšuje jen velice opatrně, jelikož u nich dochází k prodloužení $t_{1/2}$ s rizikem akumulace v organizmu. Z tohoto důvodu se u seniorů doporučuje podávat dávky 75–225 mg denně. Bupropion bývá dobře tolerován, má minimum NÚ a LI. Nejčastějšími NÚ jsou agitovanost a insomnie, která však bývá přechodná. Snížit riziko tohoto NÚ se může podáním druhé dávky nejdéle v 16 hodin odpoledne a ne bezprostředně před spaním. Léčba bupropionem je KI u pacientů trpících konvulzivní poruchou, těžkou jaterní cirhózou, bulimií nebo anorexií. Snížení DD a monitorace je na místě u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin pro možný výskyt NÚ. U seniorů je též nutná monitorace TK.(83)(89)(119)(121)

V malé studii prováděné v Izraeli prokázal bupropion dobrý účinek i snášenlivost v léčbě rezistentní deprese u geriatrických pacientů. Bupropion by tak na základě těchto výsledků mohl představovat nadějnou alternativu v léčbě geriatrické deprese nereagující na dosavadní antidepresivní léčbu. Je však potřeba dalších studií, aby tuto hypotézu potvrdily.(122) Metaanalýza z roku 2016 bupropion hodnotí stále jako antidepresivum třetí a čtvrté linie s podobnou účinností jako ostatní antidepresiva a dobrou snášenlivostí.

S výhodou se dá použít v terapii pacientů trpících např. přírůstkem hmotnosti nebo sexuální dysfunkcí.(123)

MASSA (melatoninový agonista a selektivní serotoninový antagonist)

Zástupcem této skupiny léčiv je agomelatin.(124) Agomelatin má unikátní mechanismus účinku svým agonistickým působením na melatoninové (MT) MT₁ a MT₂ receptory, díky čemuž má příznivý vliv na spánek a výrazný anxiolytický efekt. Antidepresivní účinek je dán antagonismem na 5-HT_{2c} receptorech.(125)

Výhodou tohoto antidepresiva je jeho dobrá snášlivost, nízký potenciál k LI a nízký výskyt NÚ typických pro ostatní antidepresiva ovlivňující serotoninergní systém, jako jsou GIT NÚ a negativní ovlivnění metabolických a sexuálních funkcí. Velkou výhodou, zejména pro geriatrické pacienty, je jeho KV bezpečnost a pozitivní vliv na kvalitu spánku. S výhodou se tedy dá použít u pacientů trpících insomnií. Pozitivum také je, že nevyvolává syndrom z vysazení. Nevýhodou je však jeho negativní vliv na jaterní funkce, proto musí být každý pacient v průběhu léčby pečlivě monitorován.(124)(125)

Účinnost tohoto antidepresiva byla prokázána pouze u geriatrických pacientů do 75 let, starší pacienti by neměli léčivo užívat. DD 25–50 mg není potřeba vzhledem k věku upravovat. Mezi KI agomelatinu patří jaterní dysfunkce a současné užívání se silnými inhibitory CYP1A2, jako je např. fluvoxamin a ciprofloxacin. NÚ agomelatinu jsou většinou mírné a přechodné, nejčastěji se vyskytuje nauzea, závratě a cefalea.(124)

Účinnost agomelatinu je srovnatelná s ostatními antidepresivy typu SSRI a SNRI, což bylo prokázáno řadou studií.(126) Metaanalýza z roku 2010 zařadila agomelatin společně s escitalopramem a mirtazapinem mezi nejúčinnější a nejlépe snášená antidepresiva.(113)

Účinnost a bezpečnost léčby u geriatrických pacientů byla zkoumána mimo jiné v malé observační studii prováděné v psychiatrické nemocnici v Kroměříži. Agomelatin prokázal účinnost v léčbě deprese u seniorů bez výskytu závažných NÚ.(127)

Použití agomelatinu v geriatrické praxi je limitováno jeho negativním působením na jaterní funkce a vysokou cenou. Nejedná se tedy prozatím o antidepresivum první nebo druhé volby a s léčbou u seniorů zatím není dostatek zkušeností.(82)(126)

Vortioxetin

Vortioxetin je poměrně nové antidepresivum v léčbě deprese u dospělých pacientů

s multimodálním účinkem na 5-HT receptorech.(128) Jedná se o antidepresivum s dobrým efektem a bezpečnostním profilem a s nejvíce důkazy o pozitivním vlivu na kognitivní funkce, což bylo prokázáno i u geriatrických pacientů. Na základě dat z klinických studií není prekognitivní efekt pouze důsledkem zlepšení symptomů deprese, ale jedná se o přímý účinek léčiva. Z tohoto hlediska je vortioxetin u seniorů vhodnější než např. mirtazapin, který psychomotorické tempo při dlouhodobé terapii zpomaluje.(129)(130)(131)(132)

Ačkoli byla bezpečná a dobře tolerovaná DD u seniorů stanovena v rozpětí 5–20 mg, mělo by být dodrženo počáteční dávkování 5 mg denně a navyšovat DD s opatrností, jelikož o léčbě u geriatrických pacientů existují zatím omezené údaje. U seniorů se musí brát také ohled na vyšší náchylnost k syndromu z vysazení a při vysazování léčiva snižovat dávky postupně.(128)(132)(133)

Nevýhodou tohoto antidepresiva je jeho potenciál k LI se silnými inhibitory CYP2D6 (např. bupropion, fluoxetin, paroxetin), jelikož se metabolizuje touto cestou. Vortioxetin bývá většinou dobře tolerován. Nejčastějším NÚ je přechodná nauzea vyskytující se v prvních týdnech léčby. U seniorů dále bolesti hlavy, zácpa nebo průjem, sucho v ústech, závratě a únava.(128)(132)(134)

Ačkoliv byl vortioxetin, jak již bylo řečeno, v dosavadních studiích zhodnocen jako bezpečný, dobře tolerovaný a stejně účinný jako ostatní serotoninergní antidepresiva, bude potřeba provést ještě více srovnávacích studií k důkladnějšímu zhodnocení účinnosti a bezpečnosti. V ČR se prozatím nejedná o antidepresivum první nebo druhé volby, ale představuje alternativu k běžně používaným antidepresivům při jejich neúčinnosti nebo v případě KI.(133)(134)

Tabulka 4: Strategie léčby deprese u seniorů (80)(83)(89)

1. volba SSRI*				
- sertralin (150 mg) - citalopram (20 mg) - escitalopram (10 mg)				
- pomalá titrace dávky po 1–2 týdnech - podávat ráno s jídlem - vysazovat postupným snižováním dávky		- pozor na: - zvýšené riziko výskytu fraktur - rozvoj nespavosti - rozvoj sexuální dysfunkce - krvácení do GIT - prodloužení QT-intervalu - interakce na CYP450		
KI, nesnášenlivost nebo neúčinnost SSRI při různých komorbiditách*:				
nespavost, úzkost	kognitivní dysfunkce	sexuální dysfunkce	KVO, AH	obezita
- mirtazapin (15–45 mg)	- SNRI (duloxetin 60–120 mg, venlafaxin 75–300 mg)	- bupropion (75–225 mg)	- mirtazapin (15–45 mg)	- bupropion (75–225 mg)
- mianserin (30–90 mg)	- bupropion (75–225 mg)	- SNRI (duloxetin 60–120 mg, venlafaxin 75–300 mg)	- bupropion s průběžnou monitorací TK (75–225 mg)	nechutenství, ztráta tělesné hmotnosti
- tianeptin (12,5–37,5 mg 3x denně)	- tianeptin (12,5–37,5 mg 3x denně)	- trazodon (25–100 mg)	- SNRI (duloxetin 60–120 mg, venlafaxin 75–300 mg)	- mirtazapin (15–45 mg)
- trazodon (25–100 mg)	- vortioxetin (5–20 mg)	- agomelatin (25–50 mg)	- agomelatin (25–50 mg)	neuropatická bolest
- agomelatin (25–50 mg)				- SNRI (duloxetin 60–120 mg, venlafaxin 75–300 mg)

AH (arteriální hypertenze), CYP450 (cytochrom P450), GIT (gastrointestinální trakt), KI (kontraindikace), KVO (kardiovaskulární onemocnění), SNRI (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), SSRI (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu), TK (krevní tlak)

*v závorkách uvedeny doporučené denní dávky pro seniory

2.5.3. Insomnie

2.5.3.1 Specifika terapie insomnie ve stáří

Insomnie představuje nejčastější poruchu spánku v geriatrické populaci a mnohdy bývá chybně považována za normální projev stárnutí.(135) Jedná se o subjektivní vnímání nedostatečné kvality spánku a opakující se potíže s usínáním, častým probouzením nebo nedostatečnou délkou spánku, následkem čehož se objevují typické denní symptomy, jako jsou únava, poruchy paměti a koncentrace, podrážděnost a úzkost. Senioři mohou být následně ohroženi zvýšeným rizikem pádů. Nespavost je závažná zejména z hlediska možného přechodu do chronicity, negativního vlivu na kvalitu života a vysoké prevalence, která se s věkem zvyšuje.(136)(137)

Insomnií trpí až 1/3 dospělé populace. Ženy bývají postiženy častěji, nicméně incidence ve věku nad 85 let je vyšší u mužů. Jak již bylo řečeno, v geriatrické populaci se nespavost vyskytuje častěji, a to až u 45 % populace mezi 65–79 lety. To může být dáno změnami cirkadiálního rytmu a dalšími komorbiditami typickými pro vyšší věk (např. chronická bolest, deprese, demence, hypertrofie prostaty s častým nutkáním na močení). Pro seniory je také se zvyšujícím se věkem složitější udržet bdělost po celý den a často přes den pospávají, což může vést k potížím se spánkem v noci.(135)(136)(138)

Sekundární insomnie bývá ve vyšším věku častější a pod stížnostmi na nespavost se často skrývá jiné somatické onemocnění.(139) Mezi rizikové faktory insomnie patří vedle zvyšujícího se věku stres, psychiatrické poruchy, jako jsou deprese a demence, dále ovdovění, nižší sociální úroveň, nižší vzdělání a důležitou roli hraje pacientova stávající farmakoterapie.(136)(137) Mezi léčiva, která mohou vyvolat nespavost nebo ji zhoršit, patří např. antidepressiva ze skupiny SSRI, NDRI a SNRI, levodopa a agonisté D (např. ropinirol, pramipexol), pseudoefedrin, theofylin, BB, metyldopa, kortikosteroidy, amiodaron, fluorochinolony, opioidy a nevhodně podávaná diuretika. Dále také psychostimulační látky jako je kofein, nikotin a alkohol.(136)(140)

Podle délky trvání se rozlišuje insomnie akutní, netrvající déle než 3–4 týdny a chronická, trvající měsíce. U akutní insomnie bývá příčina zřejmá, zahrnuje např. hospitalizaci, akutní onemocnění, změnu farmakoterapie, duševní zátěž nebo jet lag. Naproti tomu chronická insomnie je spojena s více vyvolávajícími faktory, které mohou být nejasné a zjistit příčinu tak může být komplikovanější.(135)(137)

Prvním krokem v diagnostice spánkových problémů u geriatrických pacientů je stanovit, zda pacient opravdu trpí insomnií nebo se jedná jen o přechodné potíže spojené nejčastěji s psychickým či fyzickým stresem. Důležité pro diagnostiku chronické insomnie je fakt, že se potíže spojené se spánkem musí vyskytovat minimálně 3krát týdně po dobu alespoň jednoho měsíce. Užitečné je získat od spolupracujícího pacienta spánkový diář se záznamy o kvalitě a délce spánku, případně s počtem probuzení za noc, psaný alespoň po dobu jednoho až dvou týdnů. Měly by být také získány informace o pacientovu denním režimu, počtu a načasování jídel, pohybu, užití alkoholu, farmakoterapii a době ulehnutí k nočnímu spánku. Následně je důležité definovat, o jaký druh insomnie se jedná a zda dominují spíše potíže s usínáním a častým nebo časným probouzením. Na základě pacientovy osobní anamnézy a záznamů ze spánkového deníku, případně informací od pečující osoby, se následně může odhalit příčina insomnie.(135)(138)

Cílem léčby krátkodobé nespavosti je minimalizovat vyvolávající psychický či fyzický stres a zabránit tak rozvoji komplikací. Cílem léčby chronické nespavosti je zvýšit kvalitu života a zabránit komplikacím.(136)(140)

Strategie léčby se liší u pacientů s akutní a chronickou insomnií. Společným postupem však je řešení vyvolávající příčiny insomnie, a to dříve než se uchýlí k podání hypnosedativa. U pacientů s krátkodobou insomnií zpravidla postačí určit a odstranit vyvolávající příčinu, případně krátkodobě, nejdéle měsíc, podávat na noc hypnosedativa. U chronické insomnie může být situace složitější a najít její příčinu může trvat déle. Základem však je po vyvolávající příčině pátrat a pokusit se ji odstranit, ať už farmakologickou kompenzací primárního vyvolávajícího onemocnění, psychoterapií nebo kognitivně behaviorální terapií. V případě neúspěchu je na místě intermitentní léčba hypnosedativy.(136)(138) (140)

Nefarmakologická péče o geriatrické pacienty je často podceňována. Naopak hypnosedativa bývají předepisována nadměrně a závislost na této terapii je v geriatrické populaci vážným problémem.(135)(137) Pravidla spánkové hygieny by měl dodržovat každý pacient trpící insomnií bez ohledu na to, zda užívá hypnosedativa nebo ne. Seniorům lze doporučit přiměřenou denní fyzickou aktivitu, ideálně na čerstvém vzduchu, zvýšit přes den expozici slunečnímu záření a vyvarovat se dennímu spánku, zejména po druhé hodině odpoledne, případně ho omezit nejvýše na jeden půlhodinový spánek denně. Právě nedostatečná aktivita během dne bývá častou příčinou nespavosti

v seniorském věku. Dalšími důležitými opatřeními ke zlepšení kvality spánku je dobře vyvětraná a zatemněná místnost s nepříliš vysokou teplotou. Samozřejmě je vyvarovat se požití alkoholu, kávy, čaje a těžko stravitelných jídel ve večerních hodinách. Pomůže také omezení příjmu tekutin 2–3 hodiny před ulehnutím.(135)(138)

Ve farmakoterapii hypnosedativy u seniorů by se mělo dodržovat několik základních principů: používat co nejnižší účinnou dávku, podávat ji intermitentně (dva- až čtyřikrát týdně), co nejkratší dobu (maximálně měsíc) a vyvarovat se vývoji rebound insomnie postupným snižováním dávky. Dává se přednost léčivům s co nejkratším $t_{1/2}$, aby se vyhnulo následné sedaci během dne.(135)

V geriatrické populaci, zejména u pacientů nad 75 let, je všeobecně zvýšené riziko rozvoje NÚ hypnosedativ, jako jsou reziduální denní sedace a ospalost, závratě, zhoršení paměti a motorická nekoordinovanost. To je dáno řadou komorbidit a změnami funkce CNS ve stárnoucím organismu.(141) U seniorů se upřednostňují nebenzodiazepinová hypnosedativa 3. generace (zolpidem, zopiklon), které nejméně narušují architekturu spánku a nevedou tak k poruchám paměti.(138) U úzkostných pacientů, kde je vyžadován anxiolytický efekt, je možné zvolit benzodiazepinová hypnosedativa a anxiolytika s krátkým (např. cinolazepam, tofisolam) nebo středně dlouhým (např. alprazolam, bromazepam, oxazepam) $t_{1/2}$.(136)

Krátkodobá farmakologická léčba insomnie hypnosedativy 2. nebo 3. generace bývá většinou úspěšná, dobře snášená bez výraznějšího rizika ranní kocoviny a zvýšené sedace druhý den.(140) Problém nastává u chronického užívání z hlediska rizika vývoje tolerance a závislosti s postižením CNS. U geriatrických pacientů je nadějnou alternativou k běžně užívaným hypnosedativům, ať už benzodiazepinového nebo nebenzodiazepinového typu, melatonin. V případě depresí je vhodnou volbou užití sedativního antidepressiva na noc, jako jsou mirtazapin, mianserin nebo trazodon. U seniorů se schizofrenií nebo poruchami chování se dá s výhodou využít sedativního účinku antipsychotik (např. kvetiapin, olanzapin). U pacientů s demencí, u nichž bývá typické časté probouzení se stavy zmatenosti, se osvědčila dlouhodobá terapie kognitivní ze skupiny inhibitorů Ach–esterázy s krátkodobým podáváním hypnosedativ.(139)

2.5.3.2 Farmakoterapie insomnie ve stáří

Hypnosedativa 3. generace

Hypnosedativa 3. generace dominují trhu s léčivými látkami k terapii nespavosti. V ČR jsou k dispozici zolpidem a zopiklon.(142) Tato léčiva zkracují spánkovou latenci, snižují počet probuzení a prodlužují délku spánku. Mají selektivnější mechanismus účinku na GABA-A receptory v mozku a vyvolávají tak méně NÚ než BZD. Mají menší vliv na architekturu spánku a neovlivňují tak negativně paměť. Bohužel, riziko závislosti je stejně jako u BZD vysoké a její následná léčba obtížná. Toto riziko se zvyšuje s délkou užívání a dávkou léčiva.(138) (143)

Zolpidem je nejčastěji předepisované hypnosedativum 3. generace. U seniorů však dochází ke snížení clearance zolpidemu a jeho plazmatické hladiny jsou tak zvýšené až o 50 %. DD je tedy u této skupiny pacientů redukována na polovinu, to je 5 mg podaných těsně před ulehnutím. Studie prováděná v USA odhalila, že v roce 2015 65 % geriatrických pacientů užívalo zolpidem v dávce vyšší než 5 mg denně.(144) Doba užívání by neměla přesáhnout jeden měsíc, a to včetně postupného snižování dávky. Zolpidem je KI u obstrukční spánkové apnoe, těžkých poruch funkce jater a akutní pulmonální nedostatečnosti. U geriatrických pacientů bývá většinou dobře tolerovaný. Jeho nejčastější NÚ jsou závratě, nevolnost, bolesti hlavy, abnormální sny a anterográdní amnézie. Zolpidem je metabolizován CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Jeho farmakodynamický účinek je tedy zvýšen při současném podání se silnými inhibitory těchto enzymů, jako jsou např. ketokonazol, fluvoxamin a ciprofloxacin. Zolpidem má rychlý nástup účinku a krátký $t_{1/2}$, nezpůsobuje tak ranní malátnost a ospalost. Riziko pádů a kognitivních poruch je tedy nižší.(135)(142)

Zopiklon je nejméně selektivní hypnosedativum 3. generace a jeho použití limituje špatná snášenlivost, zejména železitá pachuť v ústech. U seniorů dochází k prodloužení jeho $t_{1/2}$ na 7 hodin, tedy až téměř na dvojnásobek. Měl by být tedy podáván stejně jako zolpidem v poloviční dávce 3,75 mg na noc.(135)(138)

Benzodiazepiny

BZD nejsou léčiva volby v terapii nespavosti u seniorů a dle Beersových kritérií jsou řazena mezi léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Své místo mají v léčbě těžké generalizované

úzkostné poruchy, alkoholového abstinenčního syndromu, epilepsie a v předoperační anestezii. Bohužel jsou BZD předepisovány i na spoustu jiných nespecifických symptomů, jako jsou závratě, bolesti hlavy, agitace a izolační úzkosti nebo chybně k terapii depresivní poruchy. To bývá problém zejména u institucionalizovaných seniorů.(145)(146)(147)

BZD ovlivňují nespavost redukcí REM fáze, snižují dobu nástupu spánku a noční probouzení. Jedná se o účinná hypnosedativa, avšak k hypnotickému efektu vzniká velmi brzy tolerance. U BZD je vysoké riziko rebound insomnie už po 1–2 týdnech užívání. Riziko závislosti vzrůstá s věkem a je všeobecně vyšší u pacientů s polyfarmakoterapií, depresí a závislostí na alkoholu.(146)

BZD jsou vysoce lipofilní, mají vysokou biologickou dostupnost a významně se váží na plazmatické proteiny.(147) Fyziologické změny probíhající ve stárnoucím organismu mají za následek zvýšení plazmatické koncentrace BZD a prodloužení $t_{1/2}$ s rizikem kumulace v organismu. To je dáno zejména změnami na úrovni eliminace a distribuce, jako je nárůst tukové tkáně a snížení podílu plazmatických proteinů. Dochází také ke změnám na úrovni receptorů v CNS. Proto jsou geriatrictí pacienti všeobecně citlivější k farmakodynamickým účinkům BZD a samozřejmě i rozvoji NÚ. U seniorů je významné zejména zvýšení rizika rozvoje ortostatické hypotenze, častěji se objevuje sedace, malátnost a ztráta paměti. Z těchto důvodů by se mělo vyhýbat zejména BZD s dlouhým $t_{1/2}$, jako jsou diazepam a chlordiazepoxid, u nichž je riziko akumulace v organismu s následnou prolongovanou sedací vysoké.(135)(145)(146)(147) Ačkoli se může jevit léčba nespavosti pomocí BZD u seniorů účinná, zejména díky snížení psychické tenze, benefit léčby nepřevyšuje rizika, jako je např. akumulace v organismu s následnou intoxikací a sníženou vigilitou.(138)

Pokud je nutné BZD u geriatrických pacientů použít, upřednostňují se v redukované dávce BZD s krátkým a středně dlouhým $t_{1/2}$, jako jsou oxazepam (< 30 mg/den), alprazolam (< 2 mg/den) a bromazepam (< 1,5 mg/den), jelikož se rychleji vyloučí z organismu a mají tak nižší riziko akumulace a nabízí vyšší flexibilitu v dávkování. Bohužel je u nich ale vyšší riziko zneužití.(2)(146)

Typickým NÚ BZD je tzv. hang-over efekt, tedy reziduální aktivita během druhého dne, projevující se denní sedací a závratěmi, u seniorů nebezpečná zejména z důvodu zvýšeného rizika pádů a následných zlomenin. Zpomalené psychomotorické tempo a zhoršení paměti se bohužel objevuje i po podání BZD s krátkým $t_{1/2}$.(135)

BZD patří na seznam léčiv, kterých je třeba se dle Americké geriatrické společnosti

u pacientů nad 65 let vyvarovat a patří na seznam léčiv potenciálně nevhodných ve stáří dle Expertního konsenzu ČR z roku 2012.(145)

Efekt BZD na zlepšení kvality spánku není vyšší než u hypnosedativ 3. generace. V léčbě generalizované úzkostné poruchy i insomnie u seniorů existují bezpečnější alternativy, jako jsou např. SSRI a psychoterapie v případě úzkosti a kognitivně behaviorální terapie v případě nespavosti.(137)(146)(148)

Observační studie neustále dokládají, že BZD jsou spojeny se statisticky a klinicky významným zvýšeným rizikem pádů a zlomenin, zejména zlomenin krčku stehenní kosti. Toto riziko je závislé na dávce BZD a není rozdíl mezi krátce a dlouze působícími BZD. Ohroženi jsou zejména pacienti s osteoporózou, zhoršeným zrakem, svalovou slabostí, Parkinsonovou nemocí a polyfarmakoterapií.(145)(149)

BZD narušují pozornost a krátkodobou paměť a jsou spojovány s vývojem dlouhodobých kognitivních poruch a demence.(145)

Melatonin

Melatonin je hormon produkovaný epifýzou ovlivňující spánkový rytmus. Jeho syntéza stoupá ve večerních hodinách po setmění. Produkce melatoninu se s věkem snižuje a prudce klesá po 50. roce života. V ČR je registrován léčivý přípravek Circadin® s obsahem 2 mg této léčivé látky určený ke krátkodobé léčbě nespavosti pacientů nad 55 let. Melatonin má velmi krátký $t_{1/2}$ (40–50 minut), proto se účinná látka z léčivého přípravku uvolňuje postupně, čímž se zajistí účinek 8–10 hodin. DD je 2 mg denně podaná 1–2 hodiny před spaním.(136)(139)(150)

Melatonin zkracuje dobu nástupu spánku a zlepšuje jeho kvalitu. Velkou výhodou je, že nezpůsobuje závislost, nenavozuje toleranci, nemá LI a negativní vliv na kognitivní funkce. Z těchto důvodů se jedná o vhodné hypnosedativum v léčbě nespavosti u geriatrických pacientů.(139)

V malé klinické studii prováděné v ČR vedené Dr. Kromholzem v Psychiatrické léčebně v Bohnicích se zkoumal účinek léčby u gerontopsychiatrických pacientů. Melatonin v dávce 2 mg 2 hodiny před spaním byl podáván 10 pacientům ve věku 65–85 let po dobu 3 týdnů. Léčebný efekt se dostavoval v průběhu jednoho týdne, zlepšoval potíže s usínáním a dostavilo se celkové zlepšení kvality spánku. Docházelo také k významné redukci dávek dosavadní hypnosedativní terapie.(139)

Chybí zatím rozsáhlejší studie dokládající účinnost melatoninu v léčbě nespavosti. Avšak menší krátkodobé studie zatím prokázaly, že se jedná o bezpečné a účinné hypnosedativum. V malé klinické studii z roku 2004 prováděné u geriatrických pacientů byl dokonce pozorován pozitivní efekt melatoninu nejen na kvalitu spánku, ale i na kognitivní funkce v dávce 1 mg na noc.(151)

2.5.4. Arteriální hypertenze

2.5.4.1. Specifika terapie AH ve stáří

World Health Organization (WHO) definuje AH jako opakované zvýšení TK nad hodnoty 140/90 mm Hg alespoň u dvou ze tří měření při minimálně dvou různých návštěvách lékaře. U seniorů se jedná o běžné onemocnění, které mívá asymptomatický průběh. V tom však tkví jeho nebezpečí, jelikož se často manifestuje až komplikacemi.(152)(153) AH představuje významný rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, ICHS, SS, CMP a renálního selhání. Zvyšuje KV morbiditu a mortalitu.(154) Ve stáří je nejčastější formou izolovaná systolická AH, kdy se hodnoty STK pohybují nad 140 mm Hg a hodnoty diastolického tlaku (DTK) pod 90 mm Hg. To souvisí se snižující se elasticitou arterií ve vyšším věku a jejich kalcifikací. KV riziko úzce koreluje s hodnotami STK, a tak jsou pacienti s izolovanou systolickou AH více ohroženi rizikem IM, hypertrofie levé komory a renální dysfunkcí. Výše DTK toto riziko významně neovlivňuje, naopak se zvyšuje, pokud jeho hodnoty klesnou pod 60 mm Hg.(152)(154)

AH představuje nejčastější chronické onemocnění v průmyslově vyspělých zemích. Prevalence v dospělé populaci v ČR se pohybuje kolem 40 %, s věkem roste a u seniorů dosahuje až 70–80 %. V 95 % se jedná o esenciální AH a častěji se objevuje u mužů. (152)(153)(155)

Etiopatogeneticky se AH dělí na primární (esenciální) a sekundární. V případě esenciální AH, která se vyskytuje většinou, není vyvolávající příčina přesně známa. Dochází k narušení neuroendokrinní a metabolické rovnováhy a ohrožuje tak organismus jako celek. Sekundární AH je symptomem jiného definovaného onemocnění, např. ledvin nebo endokrinního systému. Nejčastější formou sekundární AH je primární hyperaldosteronismus, syndrom obstrukční spánkové apnoe a renální hypertenze. Na sekundární AH se pomyslí též při náhlém zvýšení TK nebo rezistentní AH. Sekundární AH se může objevit též v těhotenství nebo být navozena léčivý. Typickým příkladem je iatrogeně navozená AH kortikosteroidy, dále hormonální kontracepcí, NSAID, sympatomimetiky (např. antiobezitika, nosní dekongestanty) a antidepresivy.(152)(156)(157) Zejména NSAID jako volně prodejná léčiva jsou velkým problémem, jelikož zvyšují TK tím, že snižují exkreci Na^+ a zvyšují intravaskulární objem. Interferují tak s antihypertenzní terapií.(156)

Prognózu nemocného ovlivňuje nejen výše TK, ale též poškození cílových orgánů, přítomnost rizikových faktorů aterosklerózy a přidružených onemocnění. Celkové KV riziko se hodnotí dle tabulek SCORE odhadujících riziko fatálních KV příhod v následujících deseti letech. Tento odhad vychází z údajů o věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot STK, celkového cholesterolu nebo poměru celkového cholesterolu a hladiny HDL. Tyto tabulky se používají u pacientů v rámci primární prevence. Pacienti s již manifestním KVO nebo renálním onemocněním, diabetici I. typu s albuminurií a všichni diabetici II. typu mají vysoké ($\geq 5\%$) nebo velmi vysoké ($\geq 10\%$) KV riziko.(157)

Cílem léčby AH je předejít komplikacím a snížit celkové dlouhodobé KV riziko, prodloužit život a zachovat jeho kvalitu. Proto není cílem pouhé snížení TK ale též ovlivnění dalších rizikových faktorů. Cílové hodnoty TK jsou u všech bez ohledu na věk $< 140/90$ mm Hg, přičemž nižších hodnot je snaha dosáhnout u diabetiků ($< 130/85$ mm Hg) a pacientů s renálním onemocněním ($< 130/80$ mm Hg). U izolované systolické AH jsou cílové hodnoty STK < 140 mm Hg.(152)(157) Cílové hodnoty STK u seniorů nad 80 let se nově pohybují v rozmezí 130–139 mm Hg oproti původním cílovým hodnotám 140–150 mm Hg.(31)(155)

Senioři jsou mnohem více náchylní k rozvoji symptomatické hypotenze po antihypertenzní terapii a následně akutnímu renálnímu selhání, hospitalizacím, kognitivním poruchám a pádům. Zejména u křehkých geriatrických pacientů se postupuje s antihypertenzní medikací opatrně a průběžně se důkladně monitorují NÚ, snášenlivost léčby a provádí se časté klinické a laboratorní kontroly (např. vzestup sérových hodnot K^+ u ACEi a sartanů). Podstatné je zejména neklesat s hodnotami DTK pod 55–60 mm Hg, jinak může dojít ke zhoršení srdeční perfuze s paradoxním zvýšením KV rizika.(154)(157)(158)(159)

Ve studii HOPE–3 prováděné u geriatrických pacientů se středním KV rizikem a TK 138,1/81,9 mm Hg snížení STK o 10–13 mm Hg nevedlo k signifikantnímu snížení počtu KV příhod. Jak tato studie ukázala, antihypertenzní terapie u pacientů s prehypertenzí bez KVO nemusí být efektivní.(160) Antihypertenzní terapie se tedy u seniorů s prehypertenzí s nízkým KV rizikem nenasazuje.(157)

Strategie léčby AH spočívá bez ohledu na věk v dodržování režimových opatření, případně v kombinaci s farmakoterapií, pokud tato opatření již nestačí k dosažení cílových hodnot TK. Léčba antihypertenzivy se zahajuje ihned, pokud se jedná o závažnou AH s počátečními hodnotami TK $\geq 180/110$ mm Hg, u pacientů s poškozením cílových orgánů,

s DM nebo celkovým KV rizikem $\geq 5\%$. Farmakologická léčba je vhodná také u pacientů s vyšším normálním TK s hodnotami v rozmezí 130–139/85–89 mm Hg s manifestní ICHS, chronickým renálním onemocněním u diabetiků a po prodělané koronární příhodě a CMP. Antihypertenzní léčba prokazatelně zlepšuje albuminurii a zpomaluje pokles renálních funkcí u pacientů s nefropatií.(152)(153)(157)

V ostatních případech lze s antihypertenzní terapií vyčkat 3 měsíce s dodržováním režimových opatření. Nefarmakologické intervence, jako restrikce soli na 2300–2800 mg/den, redukce tělesné hmotnosti u obézních pacientů, omezení alkoholu na 30 g/den u mužů a 20 g/den u žen, zvýšení aerobní zátěže (45 min. 3–4krát týdně), abstinence nikotinu, zvýšení konzumace ovoce a zeleniny, omezení nasycených tuků a omezení léčiv podporujících retenci Na^+ a vody v organizmu, jako jsou např. NSAID a kortikosteroidy, mohou signifikantně snížit TK.(152)(153)(157) Účinnost restrikce soli a redukce tělesné hmotnosti u seniorů byla demonstrována ve studii TONE, přičemž nejúčinnější se jevila kombinace farmakoterapie a těchto nefarmakologických postupů.(161)

RCT již přinesly dostatek dokladů o prospěšnosti a účinnosti antihypertenzní terapie u geriatrických pacientů, a to i těch nejstarších nad 80 let.(153) Např. studie SHEP prokázala, že snížení STK o 27 mm Hg a DTK o 9 mm Hg u pacientů nad 60 let s izolovanou systolickou AH na hodnoty kolem 140–145 mm Hg a DTK 68–72 mm Hg vedlo k signifikantnímu snížení KV morbidity i celkové mortality. Procentuální redukce incidence CMP byla o 36 %, IM o 27 % a SS o 55 %.(162) Podobné výsledky přinesly např. studie HYVET a STOP. Ve studii HYVET prováděné u pacientů ve věku 80 let a více redukce TK o 29/13 mm Hg na hodnoty 143,5/77,9 mm Hg vedla ke snížení incidence CMP o 30 % a celková mortalita byla snížena o 21 %. Nově zjištěná AH u velmi starých osob by tedy měla být léčena a pacienti z antihypertenzní terapie profitují.(163) Redukce TK o 28/15 mm Hg ve studii STOP snížila celkovou incidenci CMP o 47 %, KV příhod o 13 %, SS o 51 % a celkovou mortalitu o 43 %.(164)

Ze všech studií vyplývá, že u pacientů nad 60 let s AH vede redukce STK na hodnoty okolo 140–145 mm Hg k signifikantnímu snížení incidence KV a cerebrovaskulárních příhod a celkové mortality. Avšak další snižování TK u geriatrických pacientů s mírným nebo středním KV rizikem pod hodnoty 120/80 mm Hg zřejmě nevede k dalšímu snižování KV mortality a morbidity, jak dokládá např. studie ACCORD.(154) V této studii prováděné u hypertoniků s DM se celková mortalita u pacientů, u nichž byly hodnoty STK intenzivně

redukovány pod 120 mm Hg, významně nesnížila.(165) Z intenzivního snižování TK na hodnoty až 123/67 mm Hg profitují zřejmě jen vysoce rizikovní hypertonici s proteinurií nebo renálním onemocněním, jak dokládá např. studie SPRINT. Celková mortalita byla u těchto pacientů snížena o 27 % a KV mortalita o 43 %. Byl však pozorován vyšší výskyt NÚ jako jsou např. hypotenze, synkopy nebo renální selhání ve srovnání se standardní terapií.(166)

Jak již bylo řečeno, antihypertenzní terapie je ve stáří spojována se zvýšeným rizikem pádů, zvláště u seniorů s výskytem pádů v minulosti a u rizikových polymorbidních pacientů. Nebezpečnými následky jsou zejména zlomeniny krčku stehenní kosti a úrazy hlavy. Rizikovými vyvolávajícími faktory jsou zejména závratě a posturální hypotenze způsobená antihypertenzní terapií. Metaanalýza z roku 2014 ukázala 24% zvýšení rizika pádů spojené s užíváním antihypertenziv, přičemž toto zvýšené riziko nebylo spojováno s konkrétní skupinou léčiv.(167)

Při nasazování antihypertenzní terapie u seniorů by se proto mělo dodržovat několik základních pravidel. Měla by být použita nižší iniciační dávka léčiva, zpravidla poloviční ve srovnání s běžnou populací, aby se vyhnulo případným NÚ. TK by se měl snižovat postupně, raději v týdenních až měsíčních intervalech, jelikož mají senioři pomalejší baroreceptorový reflex a odpověď sympatického nervového systému na prudké snížení TK s rizikem ischemických symptomů. Ještě větší opatrnost je třeba u pacientů po CMP. Jelikož jsou senioři ohroženi rizikem ortostatické hypotenze a udává se, že až 20 % seniorů s izolovanou systolickou AH trpí ortostatickou a/nebo postprandiální hypotenzí, je na místě obezřetnost a pacient by se měl pečlivě monitorovat již v počátcích terapie kvůli prokazatelně zvýšenému riziku pádů.(153) TK by se z důvodu odhalení ortostatické hypotenze měl měřit ve stoje i vleže. Ortostatická hypotenze je diagnostikována, pokud STK po změně polohy klesne alespoň o 20 mm Hg a DTK o 10 mm Hg s projevy cerebrální hypoperfuze, jako jsou např. závratě. Po celou dobu trvání farmakoterapie by se měly též monitorovat laboratorní hodnoty urey, kreatininu a iontů.(153)(159)

Nebyly zatím potvrzeny žádné významné rozdíly v antihypertenzní účinnosti jednotlivých skupin léčiv. Bylo zjištěno, že hlavní determinant snížení KV rizika je hodnota, o jakou je TK snížen a ne volba antihypertenziva. Toto pravidlo však platí pouze pro monoterapii a ne pro kombinační léčbu, u které jsou patrné rozdíly ve snížení KV rizika.(153) To potvrdila např. metaanalýza ATOM z roku 2016, kdy byla účinnost monoterapie léčiv

srovnatelná a STK se snížil v průměru o 10–15 mm Hg u všech skupin léčiv. Snížení STK o více než 15 mm Hg bylo pozorováno jen u bisoprololu a olmesartanu. Co se týká kombinační terapie, nejnižší účinnost ukázala kombinace valsartan/amlodipin, losartan/hydrochlorothiazid (HCT) a perindopril/indapamid, kdy se hodnoty STK snížily o méně než 20 mm Hg. Naopak nejvyšší účinnost se snížením STK o víc než 20 mm Hg byla pozorována u kombinací olmesartan/amlodipin, olmesartan/HCT, felodipin/metoprolol a valsartan/HCT. (168)

V monoterapii AH u seniorů je na výběr ze 3 skupin antihypertenziv první linie, a to dlouhodobě působící BKK, ACEi nebo sartany a nízké dávky thiazidových diuretik. (152)(153) Diuretika jsou však častou příčinou závažných NÚ jako inkontinence, pády a dehydratace. Jako iniciační monoterapie u seniorů se tedy preferují dlouhodobě působící BKK nebo ACEi, ale při volbě antihypertenziva se musí vždy postupovat individuálně a brát v úvahu přidružená onemocnění. Specifickými indikacemi k preskripci ACEi a BB jsou SS a IM. V jiných případech by BB neměly být považovány za antihypertenziva první volby u seniorů. (159)(169) Při neúspěchu monoterapie, což bývá až v 70 % případů, se preferuje kombinační terapie před zvyšováním dávek léčiva nebo záměnou léčiva za jiné (viz Tabulka 5: Strategie léčby AH u seniorů). Dvojkombinační terapie je až 5krát účinnější než monoterapie v maximálních dávkách. (170) Veškeré změny v léčbě a navyšování dávek léčiv se provádí nejdříve v 4–6 týdenních intervalech. Zároveň se u seniorů upřednostňují léčivé přípravky s 24hodinovým účinkem a co nejmenší počet tablet, což zajišťují fixní kombinace léčiv. (157)(170)

V případě dobré snášenlivosti se nově doporučuje zahájit léčbu AH přímo fixní dvojkombinací léčiv v nízkých dávkách u pacientů se středně těžkou a těžkou AH (iniciační hodnoty TK \geq 160/100 mm Hg). Výjimkou jsou senioři ve věku nad 80 let a senioři křehcí, u kterých se zpočátku upřednostňuje monoterapie. (155) Výhodou fixních kombinací antihypertenziv je vyšší účinnost než monoterapie a lepší adherence k léčbě nejen z důvodu redukce počtu tablet, ale i nižšího výskytu NÚ, jako je např. deplece K⁺ u diuretik nebo výskyt otoků u BKK v kombinaci s ACEi. (155)(171)

Nejvíce preferovaná kombinace antihypertenziv u seniorů je kombinace dlouhodobě působících BKK s ACEi nebo sartanem. Tato kombinace má dle studie ACCOMPLISH vyšší účinnost než kombinace ACEi a diuretika. (153)(172) Tato terapie nemá negativní metabolické účinky, je tedy vhodná i u pacientů s DM, manifestní aterosklerózou,

dyslipidemií a pro svou renoprotektivitu u pacientů s nefropatií. Ve fixních kombinacích je BKK lépe snášen a objevuje se méně NÚ jako zarudnutí obličeje a periferní otoky, jelikož se používá v nižších dávkách. ACEi navíc způsobují postkapilární vazodilataci usnadňující odtok krve a přímo tak snižují riziko výskytu otoků po podání BKK.(171)

Kombinace ACEi nebo sartanů s diuretikem je také velmi účinná a podepřená mnoha klinickými studiemi, jako např. HYVET nebo PROGRESS.(163)(173) Vhodná je zejména u seniorů s izolovanou systolickou AH a SS. Jako diuretikum se preferuje indapamid před HCT díky menším negativním metabolickým účinkům.(171) V léčbě izolované systolické AH se však ukázala neúčinnější kombinace BKK a diuretik.(159)

U více než 20 % hypertoniků se musí k dosažení cílových hodnot TK volit trojkombinační terapie antihypertenzivy. Pokud to jde, používají se u seniorů dlouhodobě působící přípravky podávané 1krát denně.(170)(171) V trojkombinační terapii se u rizikových hypertoniků osvědčila kombinace ACEi + BKK + diuretikum. Konkrétně ve studii PIANIST kombinace perindopril + amlodipin + indapamid snížila STK průměrně o 28,3 mm Hg s účinností u 72 % pacientů. Navíc se u této kombinace téměř neobjevovaly otoky kotníků jako NÚ BKK a taktéž incidence hypokalémie po podání diuretika byla v kombinaci s ACEi nižší. Další výhodou této kombinace je metabolická neutralita.(171)(174)

2.5.4.2. Farmakoterapie AH ve stáří

Dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu

Dlouhodobě působící BKK jsou univerzálními antihypertenzivy, které snižují periferní cévní rezistenci a způsobují vazodilataci inhibicí transmembránového přenosu vápenatých iontů (Ca^{2+}), čímž snižují jejich intracelulární koncentraci.(175) BKK bývají dobře tolerovány, nezpůsobují ortostatickou hypotenzi, nemění nepříznivě plazmatické koncentrace lipidů, glukózy, kyseliny močové a elektrolytů a nevyvolávají bronchokonstrikci. Navíc působí pozitivně na průtok krve ledvinami. Další výhodou je, že se v průběhu léčby nemusí provádět žádná specifická laboratorní vyšetření. Svůj účinek mají prokázány v léčbě izolované systolické AH a mohou být použity jako léčiva první volby v terapii AH u seniorů např. s anginou pectoris.(175)(157)

Používanými léčivy v ČR jsou amlodipin, který má také nejdelší $t_{1/2}$ a nejvíce dat o prospěšnosti z klinických studií, dále felodipin, nitrendipin, lacidipin a lerkanidipin.(176)

DD u seniorů není většinou nutné vzhledem k věku upravovat a pohybují se u amlodipinu v rozpětí 5–10 mg, felodipinu 2,5–10 mg, nitrendipinu 10–20 mg, lacidipinu 2–4 mg a lerkandipinu 10–20 mg. U seniorů je však nutné velmi opatrné nasazování léčiv s pomalým zvyšováním jejich dávky. BKK jsou KI u obstrukcí levokomorového odtoku (např. u pacientů s pokročilou aortální stenózou) a stavech po akutním IM. Zejména u seniorů mohou být klinicky významné LI se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, grapefruitová šťáva), kdy dochází ke zvýšení plazmatických hladin BKK s rizikem hypotenze. Stejně tak současné podání se silnými induktory tohoto enzymu (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může snižovat antihypertenzní efekt BKK. Obecně jsou tato léčiva ve stáří dobře tolerována. Nejčastějšími NÚ v průběhu léčby bývají periferní otoky kloubů a kotníků, návaly horka se zarudnutím v obličeji (flush), somnolence, závratě, bolesti hlavy, palpitace, bolesti břicha a nevolnost.(175)(176)

Dostupné jsou u nás kombinované přípravky BKK s ACEi a také s diuretikem, jako je např. Natrixam® s obsahem 5 nebo 10 mg amlodipinu a 1,5 mg indapamidu. Jeho výhodou je u seniorů jednoduché dávkování 1krát denně ráno.(177)

Příkladem geriatrické studie prokazující bezpečnost a účinnost BKK v léčbě AH u seniorů může být již zmiňovaná studie Syst–Eur, ve které byli geriatrickí pacienti s izolovanou systolickou AH léčeni nitrendipinem a redukovalo se u nich riziko výskytu CMP o 42 % a celkových KV příhod o 31 %. Snížila se i KV mortalita (o 26 %), celková mortalita však nebyla ovlivněna. Zároveň byla kombinační léčba nitrendipinem a diuretikem vyhodnocena u těchto pacientů jako účinnější než kombinace BKK a ACEi.(159) K jinému závěru však dospěla již také zmiňovaná studie ACCOMPLISH, ve které se kombinace BKK a ACEi (amlodipin + benazepril) jevila jako účinnější v redukci výskytu KV příhod než kombinace ACEi s diuretikem (benazepril + HCT).(172)

Při dlouhodobé terapii nitrendipinem ve studii Syst–Eur byl pozorován protektivní vliv na rozvoj demence. Riziko demence se snížilo o 55 %. BKK tedy dle závěrů z této studie působí protektivně na rozvoj demence u geriatrických pacientů s AH.(178)

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany

ACEi se staly univerzálními, účinnými a bezpečnými antihypertenzivy jak v monoterapii, tak i v kombinační terapii. Uplatňují se nejen v terapii AH ale i SS a stavů po IM. ACEi zprostředkovávají svůj antihypertenzní účinek inhibicí enzymu přeměňujícího neúčinný

antiotenzin I na vysoce účinný angiotenzin II. Mimo to brání i rozpadu bradykininu. Sartany jsou léčivy druhé linie při intoleranci ACEi a působí jako antagonisté cílových AT₁ receptorů pro angiotenzin II. Rozpad bradykininu neovlivňují.(152)(175)

Indikace k antihypertenzní terapii u seniorů jsou chronické SS, ICHS, stavy po IM, CMP a chronické renální onemocnění s proteinurií. Tato léčiva jsou vhodná u diabetiků pro svůj pozitivní vliv na metabolismus cukrů a snížení rizika rozvoje nově vzniklého DM. Mají účinek kardio-, vazo- a renoprotektivní, jelikož při jejich dlouhodobé terapii dochází k ústupu hypertrofie myokardu a poklesu periferní cévní rezistence.(152)(153)(157)

Z ACEi se v ČR používají cilazapril, enalapril, fosinopril, chinapril, imidapril, kaptopril, lisinopril, perindopril, ramipril a trandolapril. DD kaptoprilu je 12,5–25 mg, u těžší AH až 50 mg 3krát denně a enalaprilu 5–20 mg 2krát denně. Ostatní léčiva se užívají v jedné DD, a to u cilazaprilu 0,5–5 mg, fosinoprilu 10–40 mg, chinaprilu 10–40 mg, imidaprilu 2,5–10 mg, lisinoprilu 10–20 mg, perindoprilu 2–8 mg, ramiprilu 1,25–10 mg a trandolaprilu 0,5–4 mg.(179) Nevhodnými léčivy k dlouhodobé léčbě chronické AH z ACEi jsou kaptopril a neretardovaný enalapril kvůli jejich krátkému $t_{1/2}$.(157) Pro dlouhodobou léčbu se dává přednost ostatním léčivům s delším $t_{1/2}$, zejména perindoprilu, ramiprilu a trandolaprilu, které mají nejvíce dat o prospěšnosti.(152)(175) Dostupné jsou i fixní kombinace ACEi s diuretiky nebo BKK. Registrovaná je u nás i fixní trojkombinace léčiv perindoprilu + amlodipinu + indapamidu v přípravku Tonanda® nebo Triplixam® představující ještě pohodlnější léčbu AH u seniorů, kteří již dobře odpovídají na dosavadní léčbu touto kombinací jednotlivých léčiv.(180)

Ze sartanů jsou u nás k dispozici eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan a valsartan. DD většinou není nutné u seniorů upravovat a jsou u irbesartanu 75–150 mg, eprosartanu 600 mg, kandesartanu 8–16 mg, losartanu 50–100 mg, olmesartanu 10–20 mg, telmisartanu 20–40 mg a valsartanu 80–160 mg. K dispozici jsou v ČR i fixní kombinace sartanů s diuretiky nebo BKK.(181)

Použití ACEi je zčásti limitováno výskytem suchého neproduktivního kašle, objevujícího se u 8–20 % pacientů, způsobeného zpomaleným odbouráváním bradykininu s následnou plicní kongescí. Výskyt tohoto NÚ je indikací k léčbě sartany. Dalšími NÚ ACEi jsou alergické kožní reakce, angioedém, hyperkalémie, hypotenze (zejména po první dávce), závratě, zvýšení sérových koncentrací kreatininu, poruchy hlasu a trávicí obtíže. Sartany jsou nejlépe snášená antihypertenziva se stejnými indikacemi jako ACEi. Nezpůsobují kašel

ani angioedém daný zvýšenou koncentrací bradykininu. Mezi jejich nejčastější NÚ patří bolesti hlavy, závratě, alergické kožní reakce a hyperkalémie. ACEi i sartany jsou KI u oboustranné stenózy renální arterie a hyperkalémie.(152)(175)(179)

Před nasazením ACEi nebo sartanů a v průběhu léčby je nutné kontrolovat renální funkce a dávku léčiva případně podle stavu upravit. Během léčby ACEi nebo sartany se může objevit hyperkalémie, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí, DM, hypoaldosteronismem nebo pacientů souběžně užívajících K⁺ šetřící diuretika, doplňky stravy s K⁺, náhradu soli obsahující K⁺ nebo u pacientů léčených heparinem nebo kotrimoxazolem. Je proto nutné průběžně monitorovat hladinu K⁺ v séru. Stejně tak je vhodné sledovat hladinu urey a kreatininu.(157)(179)

Dle studie ANBP2 je terapie ACEi u seniorů výhodnější než terapie diuretiky, jelikož při dosažení stejných cílových hodnot TK vede terapie ACEi k nižší incidenci NÚ a KV a cerebrovaskulárních příhod než při terapii diuretiky.(182) Účinnost ramiprilu a perindoprilu byla též prokázána v léčbě AH u vysoce rizikových geriatrických pacientů ve studiích HOPE a PROGRESS. Ve studii HOPE ramipril signifikantně snížil riziko výskytu CMP (o 32 %), IM (o 20 %) a KV mortalitu (o 26 %) u seniorů s vysokým KV rizikem.(183) Ve studii PROGRESS byl pozorován vyšší efekt kombinační léčby perindoprilem a indapamidem v porovnání se samotným perindoprilem u geriatrických pacientů s prodělanou CMP nebo ICHS, kdy bylo riziko CMP sníženo o 43 %.(173)

Kombinační léčba ACEi a dlouhodobě působícími BKK se stává zlatým standardem v terapii AH u seniorů a ustupuje se od kdysi upřednostňované kombinace BB a diuretika.(152) Výrazně snižuje mortalitu a morbiditu i u vysoce rizikových pacientů, jak dokládá např. zmiňovaná studie ACCOMPLISH.(172)

Thiazidová a sulfonamidová diuretika s nižším účinkem

Z thiazidových diuretik používaných k léčbě AH je u nás registrovaný HCT a ze sulfonamidových diuretik metipamid a indapamid. K dispozici jsou u nás též léčivé přípravky s K⁺ šetřícím diuretikem amiloridem v kombinaci s chlortalidonem nebo HCT.(184) Thiazidová diuretika zvyšují vylučování Na⁺, snižují intravazální objem a následně periferní cévní rezistenci. Tato diuretika patří stále mezi základní antihypertenziva a u seniorů se využívají jak v monoterapii, tak v kombinacích, kdy potencují účinek jiných antihypertenziv. Jedná se o levná, účinná a dobře tolerovaná antihypertenziva. Snižují

celkovou KV mortalitu a morbiditu. Jsou však účinná jen při normální renální činnosti. Při snížených renálních funkcích s GF pod 0,5 ml/s jsou neúčinná a je na místě použití kličkového diuretika furosemidu.(152)(175)(184)

Thiazidová diuretika jsou účinná ve snížení TK i v nízkých dávkách. Vysokým dávkám, které mají sice vyšší diuretický účinek, ale mají více metabolických NÚ, by se proto mělo vyhýbat.(175) DD HCT u seniorů v léčbě AH je 12,5–25 mg podaných ráno nebo rozdělených ve dvou denních dávkách, metipamidu 1,25–2,5 mg denně, indapamidu 1,25–2,5 mg denně a chlortalidonu 12,5 mg denně. NÚ se objevují zejména po použití vyšších dávek těchto diuretik a při dlouhodobé terapii. Mezi nejčastější NÚ patří hypokalémie, hyponatrémie, hypomagnezémie, hypochloremická alkalóza, hyperkalcémie a hyperurikémie, což se může projevovat např. jako nechutenství, nauzea, zvracení, slabost nebo svalové křeče. Nebezpečí hypokalémie může být sníženo nižšími dávkami diuretika, suplementací K⁺ nebo použitím K⁺ šetřících diuretik. Další nevýhodou thiazidových diuretik jsou jejich negativní metabolické účinky, jako je zvýšení hladiny cholesterolu a TAG, urychlení rozvoje hyperurikémie a dny a zhoršení glukózové tolerance. Indapamid a metipamid nezpůsobují tolik metabolických NÚ a poruchy elektrolytové rovnováhy se v průběhu léčby vyskytují méně než u HCT, proto jsou upřednostňovány u pacientů s DM a hyperlipoproteinémií. Tato diuretika jsou KI u těžkých poruch funkce jater a ledvin s GF pod 0,5 ml/s.(175)(184)

Při dlouhodobé diuretické terapii je na místě v pravidelných intervalech kontrola hladiny kreatininu, urey a elektrolytů v séru, aby se odhalila případná elektrolytová dysbalance. U diabetiků a pacientů s dnou je potřeba pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby diuretiky. U diabetiků je na místě průběžná monitorace glykémie a následná úprava dávek antidiabetik, jejichž efekt může být v kombinaci s diuretiky snížen. Zvláště u seniorů je také třeba dát si pozor na kombinaci s antidepresivy či hypnosedativy pro možnou potenciaci ortostatické hypotenze. Riziková je také kombinace s kardiotoniky z důvodu možného zvýšení jejich toxického účinku navozeným zvýšeným vylučováním K⁺.(152)(175)(184)

Jak již bylo řečeno, furosemid jako kličkové diuretikum se používá v léčbě AH pouze při významně snížené GF pod 0,5 ml/s a dále při terapii AH a závažného městnavého SS. (155) Při dlouhodobé terapii musí být stejně jako u ostatních diuretik pravidelně kontrolován kreatinin, urea, glukóza, K⁺, Na⁺ a Ca²⁺ v séru. U seniorů je zvýšené riziko symptomatické hypotenze, závratí, a pádů. Velmi často se objevuje hypokalémie,

hyponatrémie, hypomagnezémie, hypokalcémie a zvýšení hladiny kyseliny močové a kreatininu v séru.(175)(184)

Studie podporující použití thiazidových diuretik v terapii izolované systolické AH u seniorů jsou např. HYVET a SHEP. Studie HYVET je první studie, která potvrdila prospěšnost antihypertenzní terapie na bázi indapamidu u velmi starých pacientů nad 80 let. Terapie indapamidem signifikantně snižovala riziko CMP (o 30 %) a celkovou mortalitu (o 21 %). (163) Ve studii SHEP terapie nízkými dávkami chlortalidonu u geriatrických pacientů snižovala incidenci CMP o 36 %.(162) Další studie podporující použití diuretik v terapii AH u seniorů je ALLHAT. Pacienti byli rozděleni do skupin a léčeni BKK, ACEi nebo diuretiky (chlortalidonem). Celková mortalita se nelišila u jednotlivých skupin antihypertenziv, ale ve skupině pacientů užívajících chlortalidon byl pozorován nejnižší počet KV příhod. Ve srovnání s amlodipinem měl chlortalidon nižší incidenci chronického SS a ve srovnání s lisinopilem méně CMP i chronického SS. Na základě této studie by měl být díky své nižší ceně a vyšší účinnosti v terapii preferován chlortalidon před ostatními antihypertenzivy. (185)

Indapamid byl prokázán jako bezpečné a účinné diuretikum v terapii AH u diabetiků. Ve studii PICASSO fixní kombinace perindoprilu v dávce 10 mg a indapamidu 2,5 mg prokázala účinnost ve snížení TK u diabetiků II. typu a byla dobře tolerována.(186) Nejméně efektivním diuretikem s nejvíce negativními vlivy na metabolismus glycidů byl dle studií vyhodnocen HCT, proto by se měl v terapii seniorů upřednostňovat indapamid nebo chlortalidon.(157)

Beta–blokátory

Existují důkazy, že kromě specifických indikací, jako je SS, ICHS a IM, nejsou BB optimální volbou v léčbě AH u seniorů a neměly by být považovány za léčiva první volby. Jsou spojovány s více NÚ (jako např. poruchy srdečního rytmu, bronchospazmy, negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu) a mají nejméně důkazů ve snižování rizika CMP, a to zejména atenolol, u kterého byla ve stáří pozorována vyšší incidence CMP a nově vzniklého DM. BB jsou také spojovány s perzistentní depresivní náladou, což může být obzvláště u seniorů problematické.(153)(157)(187)(188)

Metaanalýza z roku 1998 potvrdila, že diuretika jsou u seniorů v monoterapii nekomplikované AH ve srovnání s BB efektivnější. BB byla vyhodnocena jako neúčinná

ve snížení KV a celkové mortality.(189) BB však přesto mají mortalitní studie a statisticky významné doklady o účinnosti, i když méně významné než ostatní antihypertenziva. Např. z poslední velké metaanalýzy srovnávající účinnost antihypertenziv snižují BB výskyt CMP o 11 % (diuretika o 27 %, ACEi o 35 %) a KV příhod o 11 % (diuretika o 30 %, ACEi o 24 %). (157)

BB mají své místo v kombinační terapii AH ve 3. nebo 4. linii. Měly by být preferovány kardioselektivní (β_1) BB s dlouhým $t_{1/2}$ pro nižší výskyt NÚ. Vhodnou volbou je např. betaxolol, bisoprolol, celiprolol, retardovaný metoprolol nebo nebivolol.(157)(190)

Ze studií vyplývá, že BB snižují mortalitu po IM a u pacientů se SS a zpomalují progresi aterosklerózy. Nejméně dokladů o účinnosti má atenolol. U seniorů v léčbě AH však BB nepředstavují léčiva první ani druhé volby.(191)

Tabulka 5: Strategie léčby AH u seniorů (152)(153)(157)

Monoterapie	
<i>Léčiva 1. volby:</i>	<i>Stavy podporující preskripci</i>
- BKK	- izolovaná systolická AH, ICHDK, AP - preferují se, pokud je vysoká pravděpodobnost kombinační terapie
- ACEi	- CHSS, chronické renální onemocnění s nefropatií, stavy po IM, CMP, ICHS
- thiazidová a sulfonamidová diuretika s nižším účinkem	- CHSS, retence Na ⁺ a vody, izolovaná systolická AH
<i>Léčiva 2. volby:</i>	
- sartany	- suchý neproduktivní kašel po ACEi
- kličková diuretika	- renální insuficience s GF pod 0,5 ml/s
Dvojkombinační terapie*	
- BKK + ACEi/sartan	- manifestní ateroskleróza, diabetická nefropatie, pacienti s DM a dyslipidemií
- ACEi/sartan + diuretikum	- CHSS, hypertrofie levé kmory, diabetická nefropatie, stavy po CMP
- BKK + diuretikum	- izolovaná systolická AH
- ACEi/sartan + BB	- CHSS, IM, ICHS
Trojkombinace	
- ACEi/sartan + BKK + diuretikum	

ACEi (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu), AH (arteriální hypertenze), AP (angina pectoris), BB (beta–blokátor), BKK (dlouhodobě působící blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu), CMP (cévní mozková příhoda), DM (diabetes mellitus), GF (glomerulární filtrace), CHSS (chronické srdeční selhání), ICHDK (ischemická choroba dolních končetin), ICHS (ischemická choroba srdeční), IM (infarkt myokardu), Na⁺ (sodný iont)

*při neúčinnosti monoterapie nebo při dobré snášenlivosti fixní kombinace léčiv v iniciální terapii u středně těžké a těžké AH

3. PRAKTICKÁ ČÁST

3.1. Metodika

Sběr dat pro potřeby této rigorózní práce proběhl na Oddělení následné lůžkové péče (ONLP) zdravotnického zařízení v období od 27. do 30. srpna 2019. Na sběru dat se podílely dva týmy složené každý ze dvou farmaceutů (auditorů). V době revize zdravotnické dokumentace bylo ve zdravotnickém zařízení hospitalizováno 76 pacientů, z nichž 42 bylo hospitalizováno na ONLP 1 a 34 na ONLP 2. Podstatou působení auditorů byla revize farmakoterapie (stupeň 2b dle Pharmaceutical Care Network of Europe (PCNE) (192)), která byla provedena u všech 76 pacientů.

K dispozici byla kompletní zdravotnická dokumentace jak v elektronické, tak tištěné podobě, zahrnující osobní a lékovou anamnézu pacienta, informace o průběhu předešlé hospitalizace, přijímací list s plánem péče na ONLP, dekurzy s ošetrovatelskými záznamy a dostupné výsledky laboratorních a fyzikálních vyšetření.

Anonymizované údaje o pacientech byly v průběhu sběru dat zaznamenávány do standardně zabezpečené on-line databáze zpřístupněné pro účely této rigorózní práce. Jednotlivé audity byly tvořeny následujícími údaji.

Zaznamenáno bylo číslo oddělení, na kterém byl pacient hospitalizován, rok narození, pohlaví, rodinná, pracovní–sociální a alergická anamnéza, diagnózy a aktuální výsledky fyzikálních a laboratorních vyšetření. U většiny hospitalizovaných pacientů byly k dispozici záznamy o aktuální hmotnosti a výšce, hodnotách TK, glykémie a TP. U části nemocných byly též k dispozici údaje o hodnotách GF (dle CKD–EPI), kalémii (S–K), hladině kreatininu (S–kreatinin) a urey (S–urea) v séru, krevním obrazu a např. u warfarinizovaných pacientů hodnoty International Normalized Ratio (INR). Část údajů byla získána i z předhospitalizační dokumentace (např. z propouštěcích zpráv).

Dále byla zaznamenána kompletní aktuální léková anamnéza pacienta, včetně všech doplňků stravy a individuálně připravovaných léčivých přípravků. Léčiva byla do databáze zadávána dle anatomicko–terapeuticko–chemické (ATC) klasifikace a zaznamenána byla velikost jednotlivé dávky s kompletním dávkovacím schématem, včetně pokynů k podávání léčiv zdravotnickému personálu. Aktuální léková anamnéza byla též poronávána s farmakoterapií z předešlé hospitalizace a farmakoterapií v době příjmu.

Na základě všech těchto získaných údajů o pacientovi byly následně identifikovány jednotlivé DRP v souladu s algoritmem SAZE – signál, analýza, změření, eliminace rizika. (192) DRP byly do elektronické databáze zaznamenávány dle modifikované PCNE klasifikace V5.01. Údaje o jednotlivých DRP zahrnovaly charakteristiku a krátký popis identifikovaného DRP, jeho typ dle PCNE klasifikace (P1–P6), pod–typ a charakter, tedy zda se jednalo o DRP manifestovaný či potenciální. Následně byly jednotlivé DRP ohodnoceny dle závažnosti na stupnici 0–5 (0 = žádný problém, 1 = nevýznamný, 2 = málo významný, 3 = středně významný, 4 = velmi významný, 5 = zásadní). K jednotlivým DRP byla poté v této databázi přiřazena související léčiva.(192)

Při analýze DRP byly hlavními zdroji informací SPC daných léčiv a dostupné informační zdroje zaměřené na farmacii a medicínu, a to zejména u geriatrických pacientů. LI (DRP typu P5 (192)) byly identifikovány mimo jiné s pomocí elektronických databází IBM Micromedex® (Drug Interactions) a UpToDate (Lexicomp® Drug Interactions). Všechna získaná data byla poté exportována ve formě tabulek do programu Microsoft Office Excel a vyhodnocena dle frekvenční analýzy.

Nakonec bylo z těchto vytvořených 76 auditů vybráno 6, na základě kterých byly vypracovány kazuistiky s podrobným popisem pacienta a analýzou farmaceuta dle metody SAZE. K tomuto účelu byli vybráni výhradně pacienti ve věku nad 65 let s větším počtem odhalených DRP. Závěry z auditu byly představeny ošetřujícím lékařům a byly s nimi diskutovány formou edukačního semináře.

3.2. Výsledky

3.2.1. Deskriptivní statistika výsledků

Do hodnocení bylo zahrnuto všech 76 pacientů, z nichž 50 bylo žen (65,8 %). Menší část tvořili muži v počtu 26 pacientů (34,2 %). Pacienti byli hospitalizováni na dvou ONLP, z nichž 42 (55,3 %) bylo hospitalizováno na ONLP 1 a 34 (44,7 %) na ONLP 2. Ve většině případů se jednalo o pacienty ve věku nad 65 let (89,5 %), přičemž nejvíce pacientů bylo ve věkové skupině 75–84 let (42,1 %). Nejstarším pacientem byl 95letý muž a nejmladším pacientem 47letý muž. Věkový průměr všech pacientů dosáhl $77,9 \pm 10,1$ let. Rozdělení pacientů podle věku popisuje Tabulka 6.

Tabulka 6: Složení populace pacientů dle věku v letech (N = 76)

	Všichni pacienti	Ženy	Muži
Minimální věk	47	64	47
Maximální věk	95	91	95
Průměrný věk	77,9	79,6	74,5
SD	10,1	10,2	10,1

N (denominátor (100 %) = počet pacientů), SD (směrodatná odchylka).

Nejvíce pacientů trpělo AH (75,5 %), dále RI (64,5 %), muskuloskeletálními bolestmi (50,0 %), opakovými pády (48,7 %) a ICHS (43,4 %). Z celkového počtu 76 pacientů bylo 30 imobilních (39,5 %) a 33 pacientů bylo po fraktuře prodělané do 1 roku (43,4 %). Seznam nejčastějších onemocnění pacientů je uveden v Tabulce 7.

Tabulka 7: Nejčastější onemocnění pacientů (N = 76)

Onemocnění	Absolutní (Relativní) četnost
Astma bronchiale	8 (10,5 %)
Arteriální hypertenze	57 (75,0 %)
Anémie	17 (22,4 %)
Angina pectoris	6 (7,9 %)
Artróza	25 (32,9 %)
Bércové vředy	5 (6,6 %)
Benigní hyperplazie prostaty	7 (9,2 %)
Bolest muskuloskeletální	38 (50,0 %)
Demence	13 (17,1 %)
Deprese	6 (7,9 %)
Diabetes mellitus II. typu	21 (27,6 %)
Dyslipidémie	23 (30,3 %)
Dyspepsie	10 (13,2 %)
Epilepsie	4 (5,3 %)
Fibrilace síní	17 (22,4 %)
Glaukom	3 (4,0 %)
Hepatopatie	9 (11,8 %)
Hyperurikémie	11 (14,5 %)
Hypotyreóza	13 (17,1 %)

Onemocnění	Absolutní (Relativní) četnost
Stav po* prodělané hluboké žilní trombóze	4 (5,3 %)
Cholecystolitiáza	5 (6,6 %)
Chronická obstrukční plicní nemoc	5 (6,6 %)
Chronické srdeční selhání	7 (9,2 %)
Ischemická choroba srdeční	33 (43,4 %)
Imobilita	30 (39,5 %)
Infekce močových cest	17 (22,4 %)
Inkontinence	9 (11,8 %)
Kachexie	9 (11,8 %)
Nespavost	13 (17,1 %)
Obezita	19 (25,0 %)
Osteoporóza	8 (10,5 %)
Pády	37 (48,7 %)
Parkinsonova choroba	8 (10,5 %)
Renální insuficience	49 (64,5 %)
- z toho:	
- lehká	15 (19,7 %)
- středně těžká	29 (38,2 %)
- těžká	5 (6,6 %)
Stav po* cévní mozkové příhodě	7 (9,2 %)
Stav po* fraktuře	33 (43,4 %)
Stav po* infarktu myokardu	5 (6,6 %)
Varixy dolních končetin	8 (10,5 %)
Vertebrogenní algický syndrom	10 (13,2 %)
Zácpa chronická	19 (25,0 %)

N (denominátor (100 %) = počet pacientů)

*stav po příhodě do 1 roku

Všichni pacienti dohromady užívali 669 léčiv. Na jednoho pacienta tedy průměrně připadalo 8,8 léčiv. Nejvyšší počet užívaných léčiv u jednoho pacienta byl 22. Pacienti užívali minimálně 2 léčiva. Nejvíce pacientů užívalo 4–8 léčiv (52,6 %). Počty léčiv u jednotlivých pacientů jsou uvedeny v Tabulce 8. Počty užívaných léčiv v závislosti na věku jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 8: Počet léčiv u jednotlivých pacientů (N = 76)

Počet léčiv	Absolutní (Relativní) četnost
1–3	5 (6,6 %)
4–8	40 (52,6 %)
9–14	26 (34,2 %)
≥ 15	5 (6,6 %)

N (denominátor (100 %) = počet pacientů)

Tabulka 9: Počet užívaných léčiv dle věku (N = 76)

Věk pacientů	Počet pacientů	Průměrný počet užívaných léčiv	SD
< 64	8	6,1	4,3
65–74	16	9,1	3,7
75–84	29	9,2	3,8
85–95	23	8,9	3,2

N (denominátor (100 %) = počet pacientů), SD (směrodatná odchylka).

Ve farmakoterapii pacientů se nejčastěji objevovala léčiva ovlivňující nervový systém (skupina N dle ATC) (29,4 %), dále KV systém (skupina C dle ATC) (26,7 %) a trávicí trakt a metabolismus (skupina A dle ATC) (21,5 %). Podíly užívaných léčiv rozdělených do první úrovně dle ATC jsou uvedeny v Tabulce 10. Podrobnější rozdělení léčiv do druhé úrovně dle ATC u prvních čtyř nejčastěji užívaných skupin léčiv dle ATC je uvedeno v tabulkách 13, 14, 15 a 16.

Tabulka 10: Podíl užívaných léčiv dle ATC (N = 669)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	144 (21,5 %)
B	Krev a krvetvorné orgány	66 (9,9 %)
C	Kardiovaskulární systém	179 (26,7 %)
D	Dermatologika	2 (0,3 %)
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	6 (0,9 %)
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů	15 (2,2 %)
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	7 (1,1 %)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
L	Cytostatika a imunomodulační léčiva	3 (0,5 %)
M	Muskuloskeletární systém	25 (3,7 %)
N	Nervový systém	197 (29,4 %)
P	Antiparazitika, insekticidy a repelenty	2 (0,3 %)
R	Respirační systém	18 (2,7 %)
S	Smyslové orgány	3 (0,5 %)
V	Různé přípravky	2 (0,3 %)

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

Téměř všichni pacienti užívali alespoň jedno léčivo ovlivňující nervový systém (96,1 %). Většina pacientů také užívala léčiva ovlivňující KV systém (85,5 %), trávicí trakt a metabolismus (80,3 %) a dvě třetiny pacientů užívaly též léčiva ovlivňující krev a krvevorné orgány (69,7 %). Podrobnější rozdělení léčiv dle ATC a podílu užívajících pacientů je uvedeno v Tabulce 11.

Tabulka 11: Podíl pacientů užívajících léčiva dle ATC (N = 76)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	61 (80,3 %)
B	Krev a krvevorné orgány	53 (69,7 %)
C	Kardiovaskulární systém	65 (85,5 %)
D	Dermatologika	2 (2,6 %)
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	6 (7,9 %)
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů	14 (18,4 %)
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	6 (7,9 %)
L	Cytostatika a imunomodulační léčiva	3 (4,0 %)
M	Muskuloskeletární systém	19 (25,0 %)
N	Nervový systém	73 (96,1 %)
P	Antiparazitika, insekticidy a repelenty	2 (2,6 %)
R	Respirační systém	13 (17,1 %)
S	Smyslové orgány	3 (4,0 %)
V	Různé přípravky	2 (2,6 %)

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet pacientů).

Tabulka 12: Užívaná léčiva ze skupiny Nervový systém (N) do 2. úrovně dle ATC (N = 197)

ATC podskupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
02	Analgetika	68 (34,5 %)
03	Antiepileptika	17 (8,6 %)
04	Antiparkinsonika	14 (7,1 %)
05	Psycholeptika	43 (21,8 %)
06	Psychoanaleptika	53 (27,0 %)
07	Jiná léčiva nervového systému	2 (1,0 %)
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

Tabulka 13: Užívaná léčiva ze skupiny Kardiovaskulární systém (C) do 2. úrovně dle ATC (N = 179)

ATC podskupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
01	Kardiaka	21 (11,7 %)
02	Antihypertenziva	6 (3,4 %)
03	Diuretika	45 (25,0 %)
04	Periferní vazodilatancia	1 (0,6 %)
05	Vazoprotektiva, venofarmaka	6 (3,4 %)
07	Beta–blokátory	36 (20,1 %)
08	Blokátory vápníkových kanálů	17 (9,5 %)
09	Léčiva ovlivňující RAS systém	34 (19,0 %)
10	Látky upravující hladinu lipidů	13 (7,3 %)
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv), RAS (renin–angiotenzinový systém).

Tabulka 14: Užívaná léčiva ze skupiny Trávicí trakt a metabolismus (A) do 2. úrovně dle ATC (N = 144)

ATC podskupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	36 (25,0 %)
03	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	8 (5,5 %)
05	Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest	2 (1,4 %)
06	Léčiva proti zácpě	20 (13,9 %)
07	Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	5 (3,5 %)
09	Digestiva včetně enzymových přípravků	4 (2,8 %)
10	Léčiva k terapii diabetu	30 (20,8 %)
11	Vitaminy	4 (2,8 %)
12	Minerální doplňky	34 (23,6 %)
16	Jiná léčiva	1 (0,7 %)
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

Tabulka 15: Užívaná léčiva ze skupiny Krev a krevtovorné orgány (B) do 2. úrovně dle ATC (N = 66)

ATC podskupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
01	Antikoagulancia, antitrombotika	57 (86,4 %)
02	Hemostyptika, hemostatika	4 (6,0 %)
03	Antianemika	5 (7,6 %)
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

3.2.2. Analýza a klasifikace DRP

Během revize farmakoterapie bylo identifikováno celkem 295 potenciálních DRP u 75 pacientů. Na jednoho pacienta tedy průměrně připadalo 3,9 DRP. Z celkového počtu 669 užívaných léčiv připadalo průměrně 4,4 DRP na 10 užívaných léčiv. Maximální počet nalezených DRP u jednoho pacienta byl 12. Výskyt potenciálních DRP u jednotlivých

pacientů je uveden v Tabulce 16. Rozdělení počtu DRP podle věku pacientů je popsáno v Tabulce 17. Nejvíce DRP (120) se vyskytovalo ve věkové skupině 75–84 let, která zároveň užívala i nejvyšší počet léčiv.

Tabulka 16: Počet DRP u jednotlivých pacientů (N = 76)

Počet DRP	Absolutní (Relativní) četnost
0	1
1–2	26
3–4	22
5–6	19
7–8	3
> 8	5

DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet pacientů)

Tabulka 17: Počet DRP podle věku pacientů

Věk pacientů	Počet pacientů	Počet DRP
< 64	8	8
65–74	16	54
75–84	29	120
85–95	23	113

DRP (lékový problém)

Rozdělení léčiv dle ATC, se kterými byly spojeny DRP, znázorňuje Tabulka 18. Nejvíce DRP bylo spojeno s léčivy ovlivňujícími Nervový systém (28,2 %).

Tabulka 18: Podíl léčiv dle ATC, se kterými byly spojeny DRP (N = 326)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	82 (25,2 %)
B	Krev a krevtovorné orgány	23 (7,1 %)
C	Kardiovaskulární systém	89 (27,3 %)
D	Dermatologika	1 (0,3 %)
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony	1 (0,3 %)
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních	2 (0,6 %)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
	hormonů a inzulínů	
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	1 (0,3 %)
L	Cytostatika a imunomodulační léčiva	1 (0,3 %)
M	Muskuloskeletární systém	22 (6,7 %)
N	Nervový systém	92 (28,2 %)
R	Respirační systém	10 (3,1 %)
S	Smyslové orgány	1 (0,3 %)
V	Různé přípravky	1 (0,3 %)
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

Jednotlivé DRP byly rozděleny dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (192) do šesti skupin. Nejčastěji se vyskytovaly DRP ze skupiny P2 (Problém s výběrem léku–léčiva) (48,1 %), konkrétně P2.5 (Nejasná (zbytná) indikace užívaného léčiva) a P2.6 (Léčivo chybí i přes jasnou indikaci). Rozdělení identifikovaných DRP do 1. úrovně PCNE klasifikace znázorňuje Tabulka 19. DRP ze skupiny P6 (Jiný problém) se nejčastěji týkaly chybějícího monitoringu parametrů (DRP P6.5 dle PCNE). Tabulky 20 a 21 popisují podrobnější rozdělení identifikovaných DRP ze skupiny P2 a P3 do 2. úrovně dle PCNE klasifikace. Počet léčiv, kterých se DRP týkal, je uveden v pravé části tabulky. Tento počet v některých případech převyšoval celkový počet DRP, jelikož se některé DRP týkaly více léčiv.

Tabulka 19: Rozdělení DRP dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 295)

Skupina DRP	Název skupiny	Absolutní (Relativní) četnost	Počet souvisejících léčiv
P1	Nežádoucí účinky léčiv	1 (0,4 %)	4
P2	Problém s výběrem léčiva	142 (48,1 %)	155
P3	Problém s dávkováním léčiva	123 (41,7 %)	127
P5	Lékové interakce	8 (2,7 %)	19
P6	Jiný problém	21 (7,1 %)	21
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.			

DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet DRP), PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe)

Tabulka 20: Rozdělení DRP ze skupiny P2 dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 142)

Podskupina DRP	Název podskupiny	Absolutní (Relativní) četnost	Počet souvisejících léčiv
P2.1	Nevhodná indikace léčiva	37 (26,1 %)	40
P2.2	Nevhodná léková forma	6 (4,2 %)	6
P2.3	Duplicita v terapii	4 (2,8 %)	8
P2.5	Nejasná (zbytná) indikace užívaného léčiva	44 (31,0 %)	44
P2.6	Léčivo chybí i přes jasnou indikaci	51 (35,9 %)	57
Ostatní podskupiny nebyly zastoupeny.			

DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet DRP), PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe)

Tabulka 21: Rozdělení DRP ze skupiny P3 dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 123)

Podskupina DRP	Název podskupiny	Absolutní (Relativní) četnost	Počet souvisejících léčiv
P3.1	Nízká dávka léčiva	7 (5,7 %)	8
P3.2	Vysoká dávka léčiva	24 (19,5 %)	27
P3.3	Nevhodné dávkové schéma, časování léčiva	39 (31,7 %)	39
P3.4	Příliš krátká doba léčby	1 (0,8 %)	1
P3.5	Příliš dlouhá doba léčby	5 (4,1 %)	5
P3.6	Jiný problém s dávkováním léčiva	47 (38,2 %)	47

DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet DRP), PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe)

U 29 pacientů byla identifikována tzv. chybějící léčiva (DRP P2.6), tedy minimálně jedno léčivo chybělo i přes jeho jasnou indikaci. Nejvíce chybějících léčiv bylo ze skupiny Trávicí trakt a metabolismus (skupina A dle ATC) (52,6 %). Seznam chybějících léčiv dle ATC je uveden v Tabulce 22.

Tabulka 22: Chybějící léčiva (DRP P2.6) dle ATC (N = 57)

ATC skupina	Název ATC	Absolutní (Relativní) četnost
A	Trávicí trakt a metabolismus	30 (52,6 %)
B	Krev a krvetvorné orgány	7 (12,3 %)
C	Kardiovaskulární systém	14 (24,6 %)
M	Muskuloskeletární systém	2 (3,5 %)
N	Nervový systém	1 (1,7 %)
R	Respirační systém	2 (3,5 %)
S	Smyslové orgány	1 (1,8 %)
Ostatní skupiny nebyly zastoupeny.		

ATC (anatomicko–terapeuticko–chemická klasifikace), N (denominátor (100 %) = počet léčiv).

Jednotlivé DRP byly zhodnoceny dle stupně závažnosti. Nejčastěji se vyskytovaly DRP středně významné (43,7 %). U 7 pacientů byly identifikovány DRP vyhodnocené jako zásadní. Rozdělení potenciálních DRP dle stupně jejich závažnosti uvádí Tabulka 23.

Tabulka 23: Rozdělení DRP dle stupně jejich závažnosti (N = 295)

Závažnost DRP	Absolutní (Relativní) četnost
Málo významný	109 (37,0 %)
Středně významný	129 (43,7 %)
Velmi významný	47 (15,9 %)
Zásadní	10 (3,4 %)
Ostatní kategorie nebyly zastoupeny.	

DRP (lékový problém), N (denominátor (100 %) = počet DRP)

3.3. Kazuistiky

V následujícím přehledu je uvedeno 6 kazuistik s vyhodnocením DRP a návrhem jejich řešení.

3.3.1. Kazuistika 1

Žena, 86 let.

Doba hospitalizace: 7 týdnů ke dni 30. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: stav po fraktuře a osteosyntéze proximálního femuru, přijata

k doléčení a rehabilitaci (RHB).

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Pracovní–sociální anamnéza: pacientka ve starobním důchodu, žije sama.

Alergie: neguje.

Osobní anamnéza:

- pertrochanterická zlomenina–zavřená,
- opakované pády,
- DM,
- esenciální AH,
- perzistentní fibrilace síní (FIS),
- chronická ICHS,
- Alzheimerova choroba,
- stav po cholecystektomii.

Léková anamnéza:

Betaxa 20 mg (<i>betaxolol</i>)	1/2–0–0
Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg (<i>perindopril, indapamid</i>)	1–0–0
Amloratio 5 mg (<i>amlodipin</i>)	1–0–0
Cordarone 200 mg (<i>amiodaron</i>)	1–0–0
Donepezil Actavis 10 mg (<i>donepezil</i>)	0–0–1
Questax 25 mg (<i>kvetiapin</i>)	0–0–1
Haloperidol–Richter por gtt. sol. (<i>haloperidol</i>)	10 kapek (gtt.) ve 21 hodin
Oltar 3 mg (<i>glimepirid</i>)	1–0–0
Warfarin PMCS 2 mg (<i>warfarin</i>)	5x týdně 1/2 tablety (tbl.), 2x týdně 1 tbl.

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost 77 kg, výška 1,74 m.

TK při příjmu 144/79 mm Hg, poslední známý TK 110/55 mm Hg, TP 65/min.

Glykémie 6,7 mmol/l, GF dle CKD–EPI 0,81 ml/s, INR 5,5, S–kreatinin 92 µmol/l, S–K 4,17 mmol/l.

DRP:

Signál rizika:

1. Trvalé podávání haloperidolu u pacientky s demencí.

2. Riziková kombinace léčiv ovlivňujících QT–interval s rizikem vzniku torsades de pointes (TdP).
3. Donepezil při FIS v kombinaci s dalšími rizikovými léčivy.
4. Vysoká dávka perindoprilu s ohledem na hypotenzi, opakované pády a RI.
5. Chybějící pravidelný monitoring INR.
6. Chybějící suplementace vitamínem D vzhledem k věku, prodělané fraktuře a opakovaným pádům.
7. Chybějící suplementace vápníkem vzhledem k věku, prodělané fraktuře a opakovaným pádům.

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Pacientka užívala dlouhodobě a pravidelně haloperidol, který je spojován s rizikem potenciace různých skupin NÚ, zejména extrapyramidové symptomatiky a zvýšeným rizikem pádů. Haloperidol je rizikový také z hlediska prodloužení QT–intervalu a vzniku TdP. (193) Haloperidol je považován za léčivo potenciálně nevhodné ve stáří. Jeho dlouhodobé podávání je vysoce nevhodné nejen pro pacienty vyššího věku. (194) Ze zdravotnické dokumentace navíc nebyla jasná jeho indikace. Pokud neexistuje racionální důvod k jeho podávání, bylo by vhodné zvážit jeho odebrání z medikace vzhledem k věku pacientky, FIS a rizikovým léčivům ovlivňujících QT–interval (amiodaron, donepezil, kvetiapin), případně doplnit danou diagnózu do osobní anamnézy pacientky a zvolit méně rizikové léčivo. K řešení neklidu a agitovanosti by mohlo stačit zvýšení dávek kvetiapinu, případně kombinační terapie s vhodnými antipsychotiky (tiaprid, melperon). Důležité je u seniorů také využití nefarmakologických postupů, jako je dostatečná hydratace, výživa a úprava prostředí. (194) Pokud by bylo nutné léčbu haloperidolem zachovat, bylo by vhodné jeho podávání jen podle potřeby při silném neklidu a selhání efektu antipsychotické léčby. Dále by bylo vhodné pravidelně monitorovat S–K, srdeční funkce (QT–interval) pacientky a projevy NÚ.

2. Pacientka užívala dlouhodobě amiodaron, donepezil, haloperidol a kvetiapin. Tato léčiva jsou spojována s rizikem prodloužení QT–intervalu a vzniku TdP, přičemž nejvyšší riziko je dle CredibleMeds® v případě amiodaronu, donepezilu a haloperidolu. (193) Amiodaron (inhibitor CYP3A4) navíc může zvyšovat účinek donepezilu (substrát CYP3A4) a tím i riziko prodloužení QT–intervalu. Mezi individuální rizikové faktory manifestace tohoto NÚ patří vyšší věk, ženské pohlaví, onemocnění srdce, FIS, AH, míra kompenzace

glykémie, S–K a užívání dalších rizikových léčiv ovlivňujících S–K (perindopril, indapamid) a TP (betaxolol).(195) Vzhledem k tomu, že na trhu existují bezpečnější alternativy k terapii donepezilem a haloperidolem, bylo by vhodné ji přehodnotit a zvolit méně riziková léčiva (viz DRP 1 a 3). Ze zdravotnické dokumentace navíc nebyla jasná indikace kvetiapinu. Pokud neexistuje racionální důvod k jeho podávání, bylo by vhodné zvážit jeho odebrání z medikace. Pokud by bylo nutné léčiva v medikaci ponechat, bylo by vhodné provést změření EKG a kontrolu QT–intervalu.

3. Pacientka užívala k terapii Alzheimerovy choroby donepezil. Jedná se o jedno z léčiv s nejvyšším rizikem prodloužení QT–intervalu a vzniku TdP dle CredibleMeds®.(193) Donepezil je substrátem CYP3A4, může tedy docházet ke zvýšení jeho biologické dostupnosti i frekvence NÚ v kombinaci s amiodaronem (inhibitorem CYP3A4). Pacientka užívala další riziková léčiva ovlivňující QT–interval (amiodaron, haloperidol, kvetiapin). Vzhledem k dalším rizikovým faktorům popsaným v bodě 2 by bylo vhodné přehodnotit terapii donepezilem a zvolit méně rizikové léčivo bez LI s amiodaronem a vlivu na QT–interval. Na trhu existují v daném případě bezpečnější alternativy k terapii Alzheimerovy choroby. Ke správné volbě léčiva je však potřebné provedení kognitivních screeningových testů (např. Minimental State Examination (MMSE)), jejichž výsledky ve zdravotnické dokumentaci pacientky nebyly k dispozici. Vhodné by bylo tedy nejprve zjistit MMSE–skóre a následně zvolit bezpečnější alternativu, jako jsou např. rivastigmin v případě lehké (MMSE 21–23) a středně těžké demence (MMSE 11–20), který není substrátem CYP3A4, případně memantin u těžké demence (MMSE 0–10).(196) Pokud by bylo nutné léčbu donepezilem zachovat, bylo by vhodné provést kontrolu QT–intervalu pomocí EKG měření a pravidelně monitorovat S–K.

4. Pacientka užívala 10 mg perindoprilu denně. Jedná se o vysokou dávku vzhledem k věku, RI, hypotenzi a opakovaným pádům v anamnéze. Bylo by vhodné zredukovat dávku perindoprilu minimálně na polovinu a zrevidovat dávkování všech antihypertenziv. Současně by bylo vhodné snížit dávku indapamidu na 1,25 mg, aby se omezily negativní metabolické účinky a poruchy elektrolytové rovnováhy. Řešením by v tomto případě bylo podávání přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg v dávce 1–0–0. V případě progresse hypotenze by bylo vhodné zvážit redukci dávek ostatních antihypertenziv. Vhodná by byla pravidelná kontrola TK do ustálení hodnot a pravidelná monitorace renálních funkcí, S–K a hladiny elektrolytů.(155)

5. Pacientka užívala dlouhodobě warfarin v dávce 1 mg 5x týdně a 2 mg 2x týdně k prevenci tromboembolických komplikací při FIS. Pacientce bylo 1.8. zjištěno INR 5,5. Terapeutické rozmezí INR je 2,0–3,0. Hodnota INR by neměla stoupat nad 3,5, kdy hrozí riziko krvácivých komplikací. U seniorů může docházet k snadnému předávkování warfarinem a v případě pádů k nadměrné tvorbě hematomů a ztrátám krve. Pacientka dále užívala riziková léčiva ovlivňující účinek warfarinu a zvyšující INR, jako jsou amiodaron a kvetiapin.(197) Vzhledem k vysoké hodnotě INR by byla vhodná častější monitorace, ideálně denně do ustálení jeho hodnot v terapeutickém rozmezí. Bylo by vhodné zvážit úpravu dávky warfarinu, která se zdá být příliš vysoká. Při INR nad 5 je doporučeno nepodávat následující 1–2 dávky, léčbu obnovit nižšími dávkami a kontrolu INR provést za 1–2 dny. Po změně dávkování warfarinu je vhodné kontrolovat INR minimálně 1x týdně, u stabilizovaného pacienta 1x za 4–6 týdnů. Při změně dávkování amiodaronu nebo kvetiapinu by bylo vhodné dávku warfarinu znovu vytitrovat.(198)

6. Pacientka po prodělané fraktuře neužívala suplementaci vitamínem D. Vzhledem k diagnóze, vyššímu věku a sklonům k opakovaným pádům by byla vhodná pravidelná suplementace vitamínem D. Minimální DD vitamínu D v prevenci zlomenin je 800 IU. Z důvodu zvýšení adherence k léčbě se jako vhodnou volbou jeví podávání vitamínu D 1x týdně ve formě kapek. Vhodné by bylo změřit hladinu metabolitů v séru a v případě hypovitaminózy dávku zvýšit. Eventuální možností je změření kostní minerální denzity.

7. Pacientka po prodělané fraktuře neužívala suplementaci vápníkem. Optimální přísun vápníku je z potravy. Vzhledem k diagnóze, vyššímu věku a sklonům k opakovaným pádům by však bylo vhodné zvážit pravidelnou suplementaci vápníkem dle výše příjmu potravou v dávce alespoň 500 mg denně ve formě CaCO_3 .

3.3.2. Kazuistika 2

Žena, 90 let.

Doba hospitalizace: 6 týdnů ke dni 27. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: polymorbidita, ICHS s kardiální dekompenzací, nově zjištěná permanentní FIS, postupná RHB.

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Pracovní–sociální anamnéza: pacientka ve starobním důchodu, žije sama.

Alergie: neguje.

Osobní anamnéza:

- chronická ICHS, stav po kardiální dekompenzaci,
- mozková ateroskleróza,
- nově zjištěná permanentní FIS,
- esenciální AH II. stupně,
- opakované pády,
- stav po infekci močových cest, suspektní pneumonie,
- DM II. typu,
- obezita,
- chronická žilní insuficience,
- hypotyreóza, stav po operaci štítné žlázy,
- nespavost,
- částečně mobilní, chůze o francouzských holích, udává slabost a občas dušnost po námaze.

Léková anamnéza:

Siofor 850 mg (<i>metformin</i>)	1–0–0
Euthyrox 150 µg (<i>levothyroxin</i>)	1–0–0
Pantoprazol + Pharma 40 mg (<i>pantoprazol</i>)	0–1–0
Atrovent N (<i>ipratropium</i>)	podle potřeby dvě dávky
Verospiron 25 mg (<i>spironolakton</i>)	0–1–0
Kalium chloratum Biomedica (<i>chlorid draselný</i>)	PO, ST, PÁ v 11 hodin
Godasal 100 mg (<i>ASA</i>)	0–1–0
Plavix 75 mg (<i>klopidogrel</i>)	0–1–0
Gleperil 4 mg (<i>perindopril</i>)	1–0–0
Furon 40 mg (<i>furosemid</i>)	1/2–0–0
Trittico AC 75 mg (<i>trazodon</i>)	0–0–1–0
Trittico AC 150 mg (<i>trazodon</i>)	0–0–0–1
Paralen 500 mg (<i>paracetamol</i>)	0–0–0–1

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost 93 kg, výška 1,63 m.

TK při příjmu 116/74 mm Hg, poslední známý TK 100/60 mm Hg, TP 70/min.

S–kreatinin 89 $\mu\text{mol/l}$, S–urea 5,8 mmol/l , S–K 4,6 mmol/l .

DRP:

Signál rizika:

1. Duální antiagregační léčba při FIS.
2. Vysoká dávka perindoprilu s ohledem na hypotenzi a opakované pády.
3. Chybí podávání BB v sekundární prevenci při chronické ICHS.
4. Chybí kontrola glykémie při DM.
5. Nevhodné dávkové schéma a dávka pantoprazolu.
6. Nevhodná signatura Atroventu N, není uvedena maximální dávka a odstup mezi jednotlivými dávkami.
7. Trazodon je podáván při FIS.
8. Suplementace chloridem draselným při normální S–K.
9. Chybí kontrola renálních funkcí.

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Pacientka užívala dlouhodobě kombinaci dvou antiagregancií (ASA a klopidogrel). Pacientka trpěla FIS, při které je však indikována antikoagulační terapie. Dle záznamů ze zdravotnické dokumentace pacientka dříve užívala jedno antiagregancium (ASA) a duální antiagregace byla zřejmě indikována na místo antikoagulace. Nově zjištěnou permanentní FIS nelze považovat za racionální indikaci pro nasazení duální antiagregační léčby. Důvodem je nízký efekt antiagregancií v prevenci kardioembolické CMP a systémové embolizace při současném zvýšeném riziku krvácení u pacientky velmi vysokého věku s opakovanými pády v anamnéze. Ze záznamů ve zdravotnické dokumentaci navíc nevyplýval jiný důvod pro nasazení duální antiagregační terapie a nebyl v ní nalezen údaj o poslední prodělané KV příhodě. Duální antiagregační léčba nemůže nahradit antikoagulační terapii, která je indikovaná u pacientky s vysokým tromboembolickým rizikem. Jako racionální se v tomto případě jeví náhrada duální antiagregační terapie za antikoagulační. Terapii ASA lze v odůvodněných případech ponechat (např. u FIS po nedávno prodělané KV příhodě), klopidogrel je však obvykle vysazován. Léčivem volby je při FIS warfarin, jehož podávání je vhodné v počátcích terapie přemostit pomocí nízkomolekulárního heparinu (LMWH) po dobu minimálně 5 dnů do ustálení hodnot INR v terapeutickém rozmezí (2,0–3,0). Jako alternativu warfarinu je možné použít přímá perorální antikoagulancia (DOAC), jako jsou dabigatran nebo xabany, u nichž je účinek

předvídatelnější, nevyžadují rutinní monitoraci účinku a mají méně LI.(198)

2. Pacientka užívala dlouhodobě perindopril v dávce 4 mg denně. Dávka perindoprilu by měla být redukována na 2 mg denně u pacientů s GF 0,5–1 ml/s. Hodnota GF pacientky není známá, avšak vzhledem k věku, opakovaným pádům v anamnéze a sklonům k hypotenzi by bylo vhodné zredukovat dávku perindoprilu na polovinu. Vhodná by byla pravidelná monitorace renálních funkcí a S–K. Jednou z variant by mohlo být nasazení nízké dávky BB z důvodu ICHS v anamnéze, u kterého se dá předpokládat nižší riziko hypotenze ve srovnání s perindoprilem.(199)

3. V lékové anamnéze pacientky chybělo pravidelné podávání BB i přes přítomnost chronické ICHS a FIS. BB mají na základě EBM data o prospěšnosti a účinnosti v terapii chronické ICHS a zlepšují prognózu nemocných. Bylo by vhodné vzhledem k diagnózám pacientky nasadit léčbu BB, a to v nízké dávce s pomalou titrací. Vhodný by byl výběr kardioselektivního (β_1) BB, a to zejména nebivololu, vzhledem k dušnosti pacientky.(157)

4. Pacientka trpěla DM II. typu a užívala dlouhodobě metformin. Během hospitalizace však ani 1x nebyla zkontrolována glykémie. Vzhledem k diagnóze DM II. typu by bylo vhodné pravidelně monitorovat glykémii, aby se vyhnulo komplikacím. Dle doporučení by se měla glykémie monitorovat u pacientů užívajících p. o. antidibiabetika ideálně 1x denně ráno nalačno, u stabilizovaných pacientů postačí 3x týdně.(200)

5. Pacientka užívala pantoprazol v poledne. Bylo by vhodné zvolit lepší dávkové schéma. IPP by měly být užívány ráno pro svůj maximální efekt, kdy je inhibován nejvyšší počet molekul protonové pumpy z důvodu dlouhého lačnění. Pokud by nebylo z nějakého důvodu možné podávat pantoprazol ráno, bylo by vhodné podávání večer 0,5 hodiny před večeří.(201)

Pacientka navíc užívala pantoprazol v dávce 40 mg denně, která se zdá být s ohledem na věk příliš vysoká. Pantoprazol byl pacientce podáván zřejmě z důvodu gastroprotektce při duální antiagregační terapii. Chronická léčba IPP je spojována se zvýšeným rizikem osteoporózy, GIT infekcí a sníženým vstřebáváním některých vitaminů a minerálů (např. vitamínu B₁₂, magnézia). Při insomnii mohou mít navíc excitační účinek.(2) Bylo by vhodné zvážit přínosy a rizika dlouhodobého podávání pantoprazolu v dávce 40 mg denně a vzhledem k věku zvážit snížení dávky na polovinu, zejména v případě vysazení duální antiagregační terapie.(2)(201)

6. Pacientka užívala Atrovent N podle potřeby 2 dávky. Bylo by vhodné upřesnit dávkování

přípravku. Atrovent N se užívá při dušnosti 2 vdechy. Tuto dávku lze zopakovat po 4 hodinách až 6x denně. Maximální DD 12 vdechů by neměla být překračována.(202)

7. Pacientka užívala na noc dlouhodobě trazodon. Pacientka trpěla FIS a dávka trazodonu byla navíc vysoká vzhledem k věku. Trazodon ovlivňuje negativně QT–interval a není tedy vhodnou volbou k terapii pacientů s KVO. Účinná dávka trazodonu v terapii insomnie u seniorů je již 25 mg. Vysoké dávky trazodonu s antidepresivním účinkem mají u seniorů významné NÚ (zpomalené psychomotorické tempo, závratě, negativní vliv na srdeční činnost, potenciace ortostatické hypotenze). Pacientce byl trazodon podáván pravděpodobně v terapii nespavosti, deprese v osobní anamnéze nebyla přítomna. Pokud by však bylo nutné zachovat antidepresivní léčbu se sedativním účinkem a pozitivním vlivem na spánek, bylo by vhodné zvolit jiné léčivo vzhledem k diagnóze FIS nebo alespoň zredukovat dávku trazodonu na co nejnižší účinnou dávku. U seniorů by neměla být překračována dávka 100 mg denně.(99) Vhodnější alternativou by mohl být z tohoto hlediska např. mirtazapin, případně mianserin. Jedná se o KV bezpečná léčiva vhodná v terapii deprese u seniorů trpících insomnií. Nelze však vyloučit zvýšení chuti k jídlu a nárůst tělesné hmotnosti. Další možností by v tomto případě mohlo být nepravidelné podávání zolpidemu v dávce 5 mg denně před spaním, jen při nespavosti a ne déle než 5 dní v kuse, případně nízká dávka antipsychotika.

8. Pacientka užívala 3x týdně suplementaci chloridem draselným. Aktuální hodnoty S–K však byly v normě (4,6 mmol/l). Bylo by vhodné zvážit odebrání léčiva z medikace při kombinační léčbě s perindoprilem a spironolaktonem a S–K průběžně monitorovat. Suplementaci chloridem draselným je vhodné průběžně upravovat dle S–K a dávek furosemidu. Ztráty K⁺ lze kompenzovat úpravou dávky spironolaktonu, který je dle nových doporučení vhodným prostředkem kombinační léčby AH.(157)

9. Ve zdravotnické dokumentaci chyběly záznamy o kontrole renálních funkcí. Bylo by vhodné vzhledem k věku a polyfarmakoterapii pravidelně renální funkce monitorovat.

3.3.3. Kazuistika 3

Žena, 88 let.

Doba hospitalizace: 2 týdny ke dni 30. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: zhoršení celkového stavu, podezření na onkologické onemocnění v dutině břišní s nejistou prognózou, symptomatická terapie a RHB.

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Pracovní–sociální anamnéza: pacientka ve starobním důchodu.

Alergie: penicilin, Ajatin, Ketazon, Cerucal.

Osobní anamnéza:

- chronická ICHS, angina pectoris, stav po IM a PCI s implantací stentu (1994, 1995),
- ischemická choroba dolních končetin (ICHDK),
- stav po akutní enteritidě,
- městnavé chronické SS NYHA II, systolická dysfunkce s ejekční frakcí levé komory 45 %,
- hepatopatie (nejspíše městnavá z důvodu chronického SS),
- trombocytopenie,
- DM II. typu, dyslipidémie,
- esenciální AH II. stupně,
- chronický vertebrogenní algický syndrom,
- stav po cholecystektomii, operaci konečníku, operaci karpálních tunelů,
- celková slabost, hypomobilita.

Léková anamnéza:

Entresto 24 mg/26 mg (<i>sakubitril–valsartan</i>)	1–0–0
Vasocardin 100 mg (<i>metoprolol</i>)	1/4–0–0
Nitromint 2,6 mg (<i>glycerol–trinitrát</i>)	1 tbl. při bolesti na hrudi po 12 hodinách
Preductal MR 35 mg (<i>trimetazidin</i>)	1–0–1
Procoralan 7,5 mg (<i>ivabradin</i>)	0–0–1
Furon 40 mg (<i>furosemid</i>)	1–1/2–0
Anopyrin 100 mg (<i>ASA</i>)	0–1–0
Pregabalin Mylan 75 mg (<i>pregabalin</i>)	1–0–0
Pregabalin Mylan 150 mg (<i>pregabalin</i>)	0–0–1
Atrovent N (<i>ipratropium</i>)	2 vdechy po 6 hodinách při dušnosti
Humalog MIX 25 100 U/ml (<i>inzulin lispro</i>)	8–8–16 j.
Zaldiar 37,5 mg/325 mg (<i>tramadol, paracetamol</i>)	1 tbl. při bolesti po 6 hodinách
Paralen 500 mg (<i>paracetamol</i>)	1–1–1

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost a výška nelze změřit. Obvod břicha 119 cm.

TK při příjmu 106/55 mm Hg, poslední známý TK 71/50 mm Hg, TP 59/min.

Glykémie 9,1 mmol/l, GF dle CKD-EPI 0,28 ml/s, S-kreatinin 221 µmol/l, S-urea 36,4 mmol/l, S-K 5,07 mmol/l.

DRP:*Signál rizika:*

1. Vysoká dávka Preductalu MR vzhledem k nízké GF.
2. Podáváno Entresto u seniorky s NYHA II a ejekční frakcí 45 %, při těžké RI a těžké hypotenzi.
3. Vysoká dávka furosemidu při těžké hypotenzi.
4. Nevhodnost Procoralanu při TP 59/min. a těžké hypotenzi.
5. Vasocardin je podáván pouze 1x denně.
6. Čtvrcení tbl. Vasocardinu 100 mg, které mají jen jednu pŕilící rýhu.
7. Vysoká denní dávka pregabalínu vzhledem k těžké RI.
8. Není jasné, na základě čeho byl vysazen Milurit 100 mg.
9. Chybějící hypolipidemikum u pacientky v sekundární prevenci ICHS.
10. Nestandardní dávkové schéma Nitromintu 2,6 mg.
11. Hraniční dávka paracetamolu při těžké RI.
12. Špatná signatura Paralenu a Zaldiaru, chybí dávkování dle vizuální analogové škály (VAS).

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Trimetazidin byl podáván v dávce 35 mg 2x denně. Takto vysoké dávkování je však vzhledem k těžké RI rizikové a může docházet ke zvýšené hladině trimetazidinu v séru s rizikem předávkování. U pacientů se středně těžkou RI (GF 0,5–1 ml/s) je DD trimetazidinu 35 mg 1x denně a u pacientů s GF pod 0,5 ml/s je KI. Dávka by měla být u pacientky snížena minimálně na 35 mg 1x denně ráno. Renální funkce je třeba pravidelně monitorovat a pokud by se hodnoty GF dlouhodobě pohybovaly pod hranicí 0,5 ml/s, bylo by nutné Preductal MR vysadit. K diskuzi je otázka samotného klinického přínosu s ohledem na stav a prognózu pacientky.(203)
2. Pacientce bylo podáváno Entresto 24 mg/26 mg 1x denně ráno. Entresto je moderní léčivý přípravek určený k léčbě symptomatického chronického SS u pacientů

s redukovanou ejekční frakcí pod 40 %. Léčba by neměla být zahajována při S–K nad 5,4 mmol/l a STK pod 100 mm Hg. S léčbou u pacientů s GF pod 0,5 ml/s jsou omezené zkušenosti. Při jeho podávání je třeba kontrolovat TK, renální funkce a S–K, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory pro hyperkalémii nebo hypotenzi. Vzhledem k tomu, že se jedná o seniorku s NYHA II s ejekční frakcí 45 %, těžkou RI, hraničními hodnotami S–K a těžkou hypotenzí, jeví se podávání přípravku této pacientce jako nevhodné. Měly by se pečlivě zvážit přínosy a rizika podávání tohoto přípravku pacientce a případně léčbu přerušit vzhledem k závažné hypotenzii a těžké RI.(204) Pacientka sice užívala sníženou dávku, ale i tak ji zřejmě špatně tolerovala. Navíc se jedná o velmi nákladnou terapii vzhledem k nejisté prognóze pacientky. Jako vhodné řešení by mohla být náhrada terapie Entrestem nízkou dávkou ACEi s hepatální eliminací (např. fosinopril, trandolapril) nebo sartanu s ohledem na renální funkce.

3. Pacientka užívala Furon 40 mg ve vysoké dávce 1–1/2–0, aniž by byla zmínka o zhoršení výskytu otoků nebo dekompenzaci AH. Pacientka naopak trpěla hypotenzí. Riziko hypotenze se dále zvyšuje v kombinaci s Vasocardinem a Entrestem. Dlouhodobé užívání furosemidu negativně ovlivňuje S–K a glykémii. Vhodné by bylo snížit dávku furosemidu na 1–0–0, případně na 1–0–0 ob den a upravovat jeho dávku dle klinického stavu. U pacientky je nezbytné v průběhu terapie furosemidem pravidelně monitorovat renální funkce, hladinu elektrolytů v séru a glykémii.(155)

4. Pacientka užívala Procoralan 7,5 mg (0–0–1) i přes těžkou hypotenzi a TP 59/min. Ivabradin je indikován k terapii chronického SS a stabilní AP u pacientů s TP \geq 70/min. Ivabradin je KI při těžké hypotenzii (pod 90/50 mm Hg) a měl by být využíván za kontroly TK, TP, změn vidění a rizika arytmií. Bylo by vhodné vzhledem k těžké hypotenzii a RI snížit dávku Procoralanu dle doporučení SPC na 2,5 mg 2x denně za současné monitorace TK a TP.(205)

5. Pacientce byl podáván Vasocardin pouze 1x denně ráno. Jedná se o neretardovanou formu metoprololu s $t_{1/2}$ přibližně 4 hodiny. Pro dosažení správného terapeutického efektu u pacientů s NYHA II a ICHS je tedy nezbytné podávat léčivo 2x denně. V daných indikacích je však preferována retardovaná forma metoprololu (např. Betaloc ZOK) podávaná 1x denně. Alternativním řešením by mohla být výměna metoprololu za jiný BB s delším $t_{1/2}$ (např. bisoprolol) umožňující dávkování 1x denně.(206)

6. Pacientce byla podávána 1/4 tbl. Vasocardinu 100 mg 1x denně. Tbl. tohoto přípravku

však mají pouze jednu půlící rýhu umožňující podání dávky 50 mg metoprololu. Dávka získaná čtvrcením tbl. s jednou půlící rýhou je nepřesná. Tbl. Vasocardinu 100 mg se čtvrtily pravděpodobně z důvodu snížení nákladů na terapii, avšak kladou se tak zvýšené nároky na ošetrovatelský personál (např. nutnost čištění půliček tbl.). Navíc po ukončení hospitalizace může být dělení tbl. pro pacientku problém. Bylo by vhodné zvolit jinou lékovou formu metoprololu ve vhodné síle s ohledem na TK a TP, aby pacientka po propuštění z nemocnice nemusela tbl. pūlit, což může podpořit její adherenci k léčbě. Vhodnou volbou by mohl být např. Betaloc ZOK 25 mg s retardovanou formou metoprololu, který se užívá jen 1x denně.(206)

7. Pacientka užívala pregabalin 75 mg ráno a 150 mg večer. Jedná se o vysokou DD pregabalinu vzhledem k těžké RI. Celková DD pregabalinu by neměla při těžké RI s GF 0,25–0,5 ml/s překročit 150 mg. Řešením by v tomto případě bylo snížení dávky pregabalinu na 150 mg denně, případně 75 mg 2x denně a při nedostatečném terapeutickém efektu doplnění o další léčivo.(207)

8. Pacientka užívala dle záznamů ze zdravotnické dokumentace při příjmu Milurit 100 mg (1–0–0). Z neznámého důvodu byl však přípravek vysazen, aniž by byly zkontrolovány laboratorní parametry. Vhodné by bylo provést kontrolu hladiny kyseliny močové v séru a případně navrátit léčivo do medikace.

9. Pacientka užívala dle záznamů ze zdravotnické dokumentace při příjmu Lipanthyl 267 mg (0–0–1). Z neznámého důvodu byl vysazen, aniž by byla provedena kontrola lipidogramu. Pacientka má v osobní anamnéze uvedenou dyslipidémii, navíc v kombinaci s ICHS a ICHDK. Bylo by proto vhodné zkontrolovat hladinu lipidů v krvi a zvážít navrácení Lipanthylu do medikace. V případě hypercholesterolemie nasadit terapii nízkou dávkou statinu s ohledem na RI a vysoký věk. Podávání statinů u osob s vysokým KV rizikem výrazně snižuje riziko vzniku IM, ischemické CMP a snižuje KV i celkovou mortalitu.

Lipanthyl mohl být vysazen z důvodu přechodné hepatopatie a těžké RI. Pokud by hodnoty GF trvale klesaly pod 0,5 ml/s, fenofibrát by se neměl znovu nasazovat. Pokud by se hodnoty ustálily nad 0,5 ml/s a hladina TAG v krvi by byla zvýšená, bylo by vhodné zvážít jeho opětovné nasazení, avšak v redukované dávce vzhledem k RI. Pokud se GF pohybuje v rozmezí 0,5–1 ml/s, dávka nesmí překročit 100 mg standardního nebo 67 mg mikronizovaného fenofibrátu 1x denně. Na trhu však není vhodná léková forma v této síle. Lze podávat např. Lipanthyl NT 145 mg ob den.(208)

10. Pacientka užívala 1 tbl. Nitromintu 2,6 mg po 12 hodinách jen při bolesti na hrudi. Jedná se o nestandardní dávkování vzhledem k tomu, že jde o lékovou formu s řízeným uvolňováním k prevenci záchvatů anginy pectoris. K léčivu se navíc vyvíjí tolerance, proto by se mělo užívat nepravidelně s dávkováním 1–1–0 zajišťující 12hodinovou nízkou hladinu nitrátů v krvi. Pokud se objevují záchvaty v noci, což z anamnézy není jasné, je vhodné dávkové schéma 0–1–1. Léčivo navíc vede k prohloubení hypotenze a zvyšuje riziko pádů. Vzhledem k tomu by bylo vhodnější podávat pacientce 1 tbl. odpoledne a večer před spaním. K léčbě akutních záchvatů anginy pectoris by bylo vhodné zvolit nitroglycerin ve formě sublinguálních tbl. nebo spreje s okamžitým účinkem.(209)

11. Pacientka užívala Paralen 500 mg 3x denně a Zaldiar 37,5 mg/325 mg 1 tbl. po 6 hodinách při bolesti. Vzhledem k věku a těžké RI se jedná o vysokou DD paracetamolu. Při kombinaci léčivých přípravků Paralen a Zaldiar hrozí předávkování paracetamolem u pacientů s těžkou RI. Hmotnost pacientky není známa. Celkovou DD paracetamolu je potřeba určit v kontextu současného podávání Paralenu a Zaldiaru. Při dlouhodobé terapii nad 10 dnů nemá DD překročit 2 g. Odpovídající dávky paracetamolu by měly být podávány u pacientů s těžkou RI v odstupu minimálně 8 hodin.(210) U pacientů s RI by měl být interval mezi jednotlivými dávkami Zaldiaru prodloužen na 12 hodin místo obvyklých 6 hodin. Z důvodu snížených renálních funkcí dochází ke zpomalené eliminaci tramadolu a může dojít k manifestaci NÚ a předávkování.(211) Bylo by vhodné zvážit vysazení Zaldiaru a k léčbě bolesti ponechat Paralen s dodržováním minimálního odstupu mezi jednotlivými dávkami. Vhodné by v případě silnější bolesti bylo podání tramadolu v samostatné lékové formě (např. Tramal cps. 50 mg) po 12 hodinách v kombinaci s Paralenem, aby se zabránilo předávkování paracetamolem.

12. Pacientka užívala dlouhodobě Paralen 3x denně 1 tbl. bez uvedení minimálního odstupu mezi dávkami a při bolesti Zaldiar 1 tbl. po 6 hodinách bez zohlednění intenzity a charakteru bolesti. Bylo by vhodné upravit signaturu analgetik. Dávkování Zaldiaru by mělo být definováno dle VAS.(212) Odstup mezi jednotlivými dávkami Zaldiaru i Paralenu by měl být prodloužen vzhledem k RI pacientky (viz DRP 11).

3.3.4. Kazuistika 4

Muž, 80 let.

Doba hospitalizace: 2 týdny ke dni 30. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: pacient přeložen z psychiatrického oddělení, demence, stav po abúzu opiátů k další péči, RHB.

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Pracovní–sociální anamnéza: pacient vyučený leteckým nástrojařem, pracoval v oboru, nyní ve starobním důchodu, žije s rodinou.

Alergie: neguje.

Osobní anamnéza:

- škodlivé užívání opiátů s následnou demencí,
- esenciální AH,
- chronická ICHS,
- perzistentní FIS,
- bolesti zad,
- stav po operaci karcinomu prostaty,
- stav po infekci močových cest.

Léková anamnéza:

Omeprazol Mylan 20 mg (<i>omeprazol</i>)	1–0–1
Pradaxa 110 mg (<i>dabigatran–etexilát</i>)	1–0–1
Digoxin 0,250 mg Léčiva (<i>digoxin</i>)	1–0–0
Carzap 32 mg (<i>kandesartan</i>)	1–0–0
Nebilet 5 mg (<i>nebivolol</i>)	1–0–0
Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg (<i>perindopril, indapamid</i>)	1–0–0
Verospiron 25 mg (<i>spironolakton</i>)	0–1–0
Buronil 25 mg (<i>melperon</i>)	1–1–1
Kventiax prolong 200 mg (<i>kvetiapin</i>)	1x denně 1 tbl. v 18 hodin
Haloperidol–Richter inj. sol. (<i>haloperidol</i>)	1 ampule při neklidu a agresivitě po 24 hodinách
Rivotril inj. sol. (<i>klonazepam</i>)	1 ampule s haloperidolem
Lactulosa Biomedica (<i>laktulóza</i>)	1–0–1
Suppositoria Glycerini Léčiva (<i>glycerol</i>)	1 čípek při zácpě po 6 hodinách
Algifen Neo por gtt. sol. (<i>metamizol, pitofenon</i>)	30 gtt. při bolesti po 6 hodinách
Veral 100 mg retard (<i>diklofenak</i>)	1–0–0
Nimesil por gra. sus. (<i>nimesulid</i>)	1 tbl. při bolesti po 12 hodinách

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost nelze, výška 1,72 m.

TK při příjmu 174/100 mm Hg, poslední známý TK 150/80 mm Hg, TP 70/min.

GF dle CKD–EPI 1,31 ml/s, S–K 4,11 mmol/l.

EKG vyšetření–TP 61/min., QRS 0,08 s, QTc 0,383 s, negativní T v III, aVR, V1, nesignifikantní deprese ST do 1 mm ve hrudních svodech; bez akutní ischemie.

Digoxin v séru 1,57 nmol/l (terapeutické rozmezí 1–2,6 nmol/l).

DRP:*Signál rizika:*

1. Duplicita ACEi a sartanu.
2. Duplicita NSAID.
3. Diklofenak je podáván při FIS a KVO.
4. Špatná signatura Nimesilu.
5. Nejasná indikace digoxinu.
6. Nejasná indikace kvetiapinu.
7. Vysoká dávka omeprazolu vzhledem k věku.
8. Špatná signatura laktulózy.
9. Špatná signatura analgetik, chybí dávkování dle VAS.

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Pacient užíval 2 léčiva působící přes renin–angiotenzin–aldosteronový systém. Z důvodu nekompensovaného TK bylo přidáno během hospitalizace nové antihypertenzivum (Prestarium Neo Combi) bez kontroly u nefrologa. Kombinace ACEi a sartanu je riziková z důvodu renálního selhání a hyperkalémie. V kombinaci s NSAID se navíc riziko nefrotoxicity zvyšuje. Tato kombinační terapie je výhodná pouze u malé skupiny pacientů s normotenzí s renální dysfunkcí a významnou proteinurií pod dohledem kardiologa, nefrologa či internisty. V léčbě AH nebo v sekundární prevenci ICHS však tato kombinace nemá aditivní potenciál a efekt nebyl prokázán.(213)(214) Vzhledem k riziku hyperkalémie v kombinaci se spironolaktonem a mírně sníženým renálním funkcím pacienta by bylo vhodným řešením odebrání Carzapu z medikace a při dekompenzaci TK nasazení dlouhodobě působícího BKK.
2. Pacient užíval 2 analgetika ze skupiny NSAID. Trvalé souběžné užívání systémových analgetik ze skupiny NSAID je neracionální. Tato kombinace je nevhodná z důvodu nízkého

aditivního potenciálu a rizika potenciace NÚ, zejména na GIT a KV systém. Riziková je též kombinace NSAID s dabigatranem z hlediska zvýšení rizika krvácení. Diklofenak by bylo vhodné odebrat z medikace z důvodu vysoké dávky, nevhodné lékové formy, gastrotoxicity a zvýšení KV rizika. Nimesulid je možné k léčbě bolesti ponechat a jeho dávkování určit dle VAS. (215)

3. Pacient užíval dlouhodobě vysokou dávku diklofenaku v nevhodné modifikované lékové formě (Veral 100 mg retard 1x denně). DD ve stáří je však již 75 mg. Tato dávka by se u seniorů neměla překračovat z důvodu rizika gastrotoxicity, zvýšení TK a zhoršení renálních funkcí. Diklofenak je navíc spojován se zvýšeným KV rizikem z důvodu arteriální trombózy.(212) Vzhledem k tomu, že pacient trpí FIS, ICHS a AH, jeví se toto analgetikum jako nevhodné. Je potřeba optimalizovat léčbu bolesti. U pacienta je problematické nasazení opioidních analgetik z důvodu předešlé negativní zkušenosti. Vhodným řešením by bylo odebrání Veralu z medikace a k léčbě chronické bolesti zvolit např. paracetamol. Jako úlevové analgetikum lze ponechat Algifen s pravidelnou kontrolou krevního obrazu a z NSAID Nimesil, jehož výhodou je rychlý nástup účinku, dlouhý $t_{1/2}$ a nižší gastrotoxicita. Dávkování těchto analgetik by mělo být definováno dle VAS. Při nedostatečném efektu analgetik by bylo vhodné uvažovat dle charakteru bolesti o využití analgetického potenciálu koanalgetik.

4. V lékové anamnéze pacienta bylo uvedeno podávání 1 tbl. Nimesilu při bolesti po 12 hodinách. Jedná se o chybnou signaturu vzhledem k tomu, že Nimesil je vyráběn pouze ve formě sáčků. Bylo by vhodné upřesnit lékovou formu přípravku a zvolit podávání nimesulidu buď ve formě sáčků (Nimesil) nebo ve formě tbl. (Aulin).

5. Pacient užíval digoxin 0,250 mg 1x denně bez jasně indikace. Digoxin je považován za léčivo potenciálně nevhodné ve stáří v dávce nad 0,125 mg denně nebo při jeho sérových koncentracích nad 1,54 nmol/l. Jelikož má digoxin nízký terapeutický index, může dojít snadno k projevům toxicity (únava, závratě, nauzea, zvracení, tachykardie typu TdP).(216) Kombinace digoxinu s NSAID (diklofenak, nimesulid) a stejně tak s omeprazolem prodlužuje $t_{1/2}$ digoxinu, vede k jeho zvýšeným sérovým koncentracím a zvýšení toxicity. Thiazidová diuretika (indapamid) zvyšují toxicitu digoxinu z důvodu rizika hypokalémie. Bylo by vhodné zvážit přínosy a rizika podávání digoxinu u tohoto pacienta, navíc v této vysoké dávce. Digoxin zlepšuje stav nemocných a zvyšuje jejich kvalitu života, ale nezlepšuje jejich prognózu. Pokud by byla léčba zachována, je nutná pravidelná

monitorace S–K a NÚ. Vhodná by byla také monitorace pomocí stanovení jeho sérové koncentrace.(2) S–K pacienta je v normě, sérová hladina digoxinu je však hraniční vzhledem k věku (1,57 nmol/l). K toxickým projevům digoxinu dochází většinou při sérových koncentracích nad 2,56 nmol/l.(217) Jestliže se nepotvrdí indikace digoxinu, bylo by vhodné odebrat léčivo z medikace. Pokud by bylo nutné léčbu digoxinem ponechat, bylo by nutné pacienta pravidelně monitorovat, případně snížit dávku digoxinu na polovinu (0,125 mg denně) dle terapeutické odpovědi.

6. Pacient užíval pravidelně kvetiapin 200 mg 1x denně. Ve zdravotnické dokumentaci nebyla jasně uvedena jeho indikace. Kombinace kvetiapinu a haloperidolu je riziková z hlediska prodloužení QT–intervalu. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu je u starších osob o 30–50 % nižší než u mladších pacientů.(218) Pokud neexistuje racionální důvod pro pravidelné podávání kvetiapinu, bylo by vhodné vzhledem k FIS a věku zvážit jeho odebrání z medikace nebo alespoň snížit jeho dávku. Ke zklidnění pacienta by bylo vhodné podávat pouze haloperidol a klonazepam podle potřeby a k dlouhodobé léčbě ponechat Buronil.

7. Pacient užíval dlouhodobě omeprazol v dávce 20 mg 2x denně. Jedná se o vysokou dávku vzhledem k věku. Účinná dávka omeprazolu ve stáří je již 10 mg denně. Z anamnézy nebylo patrné, z jakého důvodu byla podávána tato dávka. Chronická léčba iPP je spojována se zvýšeným rizikem osteoporózy, GIT infekcí a sníženým vstřebáváním některých vitaminů a minerálů (např. vitaminu B₁₂, magnézia).(219) V kombinaci s digoxinem navíc dochází ke zvýšení jeho toxicity. Bylo by vhodné zvážit přínosy a rizika dlouhodobého podávání omeprazolu v dávce 20 mg 2x denně a případně snížit jeho dávku.

8. Pacient užíval k prevenci zácpy dlouhodobě laktulózu 2x denně. Signatura (1–0–1) byla však vzhledem k lékové formě matoucí. Bylo by vhodné upřesnit dávkování dle terapeutické odpovědi pacienta. Laktulózu je vhodné užívat dlouhodobě jako prevenci zácpy a ke změkčení stolice v udržovací dávce 10–30 ml 1–2x denně.(220)

9. Pacient užíval při bolesti Algifen Neo 30 gtt. po 6 hodinách a Nimesil 1 tbl. po 12 hodinách bez zohlednění intenzity bolesti. Dávkování úlevových analgetik by mělo být definováno dle VAS.(212)

3.3.5. Kazuistika 5

Žena, 77 let.

Doba hospitalizace: 4 týdny ke dni 27. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: polymorbidita, výrazné zhoršení zdravotního stavu, RHB.

Rodinná anamnéza: matka zemřela na CMP, otec trpěl aterosklerózou.

Pracovní–sociální anamnéza: pacientka ve starobním důchodu.

Alergie: Glyvenol, chloramfenikol, gabapentin.

Osobní anamnéza:

- stav po salmonelové enterokolitidě, meléně,
- dyspepsie, stav po cholecystektomii,
- obezita,
- chronická ICHS, stav po IM, esenciální AH, paroxysmální FIS,
- kardiometabolický syndrom, DM II. typu s mnohočetnými komplikacemi,
- opakované pády,
- stav po akutním renálním selhání,
- chronický vertebrogenní algický syndrom,
- osteoporóza,
- celková slabost a hypomobilita.

Léková anamnéza:

Sedacoron 200 mg (<i>amiodaron</i>)	1–0–0
Monotab SR 100 mg (<i>isosorbid–mononitrát</i>)	1–0–0
Rivotril 2 mg (<i>klonazepam</i>)	0–0–0–1
Verospiron 25 mg (<i>spironolakton</i>)	0–1–0
Helicid 20 mg Zentiva (<i>omeprazol</i>)	1–0–1
Degan 10 mg (<i>metoklopramid</i>)	1–0–1
Furon 40 mg (<i>furosemid</i>)	1–0–0
Warfarin PMCS 2 mg (<i>warfarin</i>)	0–1–0
Apidra Solostar 100 U/ml (<i>inzulin glulisin</i>)	8–8–10 j.
Lantus Solostar 100 U/ml (<i>inzulin glargin</i>)	8 j. v 21 hodin
Foxis 37,5 mg/325 mg (<i>tramadol, paracetamol</i>)	1–1–0–1
Lactulosa Biomedica (<i>laktulóza</i>)	10 ml dle potřeby

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost 88 kg, výška 1,63 m.

TK při příjmu 148/70 mm Hg, poslední známý TK 117/70 mm Hg, TP 74/min.

Glykémie 6,9 mmol/l, GF dle CKD–EPI 0,47 ml/s, INR 2,95, S–kreatinin 153 μ mol/l, S–urea 14 mmol/l, S–K 4,7 mmol/l.

DRP:

Signál rizika:

1. Dlouhodobé podávání metoklopramidu z důvodu rizika extrapyramidových NÚ.
2. Chybí ACEi nebo sartan při DM a stavu po IM.
3. Chybí BB při stavu po IM.
4. Je podáván dlouhodobě Monotab SR 100 mg bez jasné indikace.
5. Riziková medikace z hlediska pádů.
6. Dlouhodobé podávání klonazepamu.
7. Chybí suplementace vitamínem D vzhledem k osteoporóze a opakovaným pádům.
8. Chybí suplementace vápníkem vzhledem k osteoporóze a opakovaným pádům.
9. Laktulóza je podávána jen podle potřeby.
10. Špatná signatura Foxisu a chybný dávkovací interval vzhledem k RI.

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Pacientce byl podáván dlouhodobě metoklopramid (od 1. 8. 2019), který je spojován s rizikem rozvoje extrapyramidových NÚ a Parkinsonovy nemoci. Léčivo by proto nemělo být podáváno déle než 5 dní.(221) Vhodnějším prokinetikem pro chronickou léčbu je itoprid, u něhož je riziko extrapyramidových NÚ výrazně nižší. Toto léčivo na rozdíl od metoklopramidu neproniká přes HEB a neblokuje D₂ receptory ve striatu.

2. V lékové anamnéze pacientky chyběla léčba ACEi, případně sartanem i přes přítomnost DM a stavu po IM. Terapie ACEi nebo sartany snižuje KV mortalitu a působí proti vzniku diabetické nefropatie.(153) Pacientka užívala dlouhodobě Furon a trpěla zácpou, která může být navozena také dehydratací. Je možné, že by se tento problém podařilo vyřešit redukcí dávky Furonu po nasazení nízké dávky ACEi nebo sartanu. Terapii ACEi s hepatální eliminací vzhledem k RI pacientky (např. trandolaprilem) nebo sartanem (např. kandesartanem) je vhodné zahájit pozvolnou titrací dávky. Doporučená úvodní dávka trandolaprilu u seniorů s GF pod 0,5 ml/s je 0,5 mg 1x denně ráno. Dávku lze pozvolna zvyšovat a zdvojnásobit v intervalu 2–4 týdnů. U pacientky by mohla být z důvodu RI

upřednostněna terapie sartanem i přes menší evidenci vzhledem k tomu, že jeho dávku by nebylo nutné upravovat.(222)(223) Nedílnou součástí minimalizace případných rizik je pravidelná kontrola S–K, S–kreatininu a renálních funkcí.

3. V lékové anamnéze pacientky chybělo pravidelné užívání BB v sekundární prevenci u stavu po IM a ICHS. BB mají na základě EBM data o prospěšnosti a účinnosti v terapii chronické stabilní ICHS.(224) Bylo by vhodné vzhledem k diagnózám pacientky nasadit léčbu BB v nízké dávce s pomalou titrací. Vhodný je výběr kardioselektivního dlouhodobě působícího BB jako je např. bisoprolol z důvodu vyšší tolerance.

4. Pacientka užívala dlouhodobě Monotab SR, aniž by bylo z anamnézy patrné, zda trpí anginózními bolestmi. Léčivo je rizikové zejména z hlediska vyvolání hypotenze a zvýšení rizika pádů. Pokud se nepotvrdí racionální důvod pro podávání přípravku Monotab SR, bylo by vhodné vzhledem ke sklonu pacientky k opakovaným pádům odebrat léčivo z medikace, případně doplnit diagnózu anginy pectoris do zdravotnické dokumentace.

5. Pacientka měla dle zdravotnické dokumentace sklon k opakovaným pádům. Jednou z příčin by mohla být kombinace rizikových léčiv pro pád, jako jsou Rivotril, Degan, Foxis a Monotab SR. V kombinaci s amiodaronem, jakožto inhibitorem CYP3A4 a CYP2D6, má tramadol sice nižší analgetický účinek, avšak jeho plazmatické koncentrace a riziko NÚ (např. závratě, serotoninový syndrom, respirační deprese) mohou být zvýšené.(225) Vhodné by bylo přehodnotit analgetickou terapii a terapii Monotabem SR. Degan by bylo vhodné vzhledem k riziku extrapyramidových NÚ vysadit a nahradit méně rizikovým léčivem (viz DRP 1). Pokud se neprokáže indikace k podávání Monotabu SR, bylo by vhodné léčivo odebrat z medikace. Místo Foxisu by vhodnou volbou mohlo být podávání např. samotného paracetamolu s dávkováním 1 tbl. minimálně po 8 hodinách maximálně 2 g denně vzhledem k RI. V případě nedostatečného účinku by byla vhodná např. kombinace s metamizolem podle potřeby s dávkováním určeným dle VAS a pravidelnou kontrolou krevního obrazu při dlouhodobé terapii. Pokud by byla terapie Foxisem zachována, bylo by nutné k minimalizaci rizika ortostatické hypotenze a pádů dodržovat dávkovací interval minimálně 12 hodin místo obvyklých 6 hodin vzhledem k RI pacientky a snížit tak dávkování pouze na 2x denně.

6. Pacientce byl dlouhodobě podáván klonazepam. Vzhledem k riziku závislosti a tolerance se doporučuje užívat BZD intermitentně. Z osobní anamnézy pacientky není jasná indikace pro jeho podávání. Z důvodu vyšší citlivosti seniorů k BZD a prodlouženému $t_{1/2}$ mají BZD

u této skupiny pacientů vysoké riziko výskytu NÚ, jako jsou protrahovaná sedace, somnolence a závratě, které mohou být příčinou častých pádů. Riziko výskytu centrálních NÚ se navíc zvyšuje v kombinaci s tramadolem. Vzhledem k těmto rizikovým faktorům by bylo vhodné zvážit odebrání klonazepamu z medikace a nahradit ho bezpečnější alternativou. V případě nespavosti je to např. zolpidem podávaný intermitentně jen při nespavosti v dávce 5 mg před spaním.(145)

7. V lékové anamnéze pacientky chyběla suplementace vitamínem D. Pacientka vyššího věku trpí osteoporózou a má opakované pády v anamnéze. Vhodná by tedy byla pravidelná suplementace vitamínem D. Bylo by vhodné změřit hladinu metabolitů v séru a určit dávku vitamínu D individuálně. Eventualitou by mohlo být provedení kontroly kostní minerální denzity. Minimální dávka vitamínu D u postmenopauzálních žen s osteoporózou je 800 IU denně. V případě hypovitaminózy by bylo nutné dávku navýšit. Z důvodu posílení adherence k léčbě se vhodnou volbou jeví podávání vitamínu D 1x týdně ve formě gtt. (226)

8. V lékové anamnéze pacientky chyběla suplementace vápníkem. Optimální přísun vápníku je z potravy. Vzhledem k věku, osteoporóze a sklonu k opakovaným pádům by však bylo vhodné zvážit suplementaci vápníkem dle výše příjmu potravou v dávce alespoň 500 mg denně ve formě CaCO_3 .(226)

9. Pacientce bylo podáváno 10 ml laktulózy dle potřeby. Laktulóza je šetrné laxativum s pozvolným nástupem účinku určené k pravidelnému podávání v prevenci zácpy a změkčení stolice v dávce 10–30 ml denně. Pokud je myšleno užívání laktulózy jen při potížích, bylo by vhodné zvýšit dávku na 15–45 ml denně nebo zvolit vhodnější úlevové laxativum s rychlejším nástupem účinku (např. glycerinové čípky). Laktulózu je možné ponechat v medikaci jako prevenci zácpy v dávce 10 ml denně podle potřeby pacientky. (220)

10. Pacientce byl podáván dlouhodobě Foxis v dávce 1–1–0–1 bez uvedení minimálního odstupu mezi dávkami. Pokud by byla terapie Foxisem zachována, bylo by vhodné vzhledem k RI pacientky snížit dávku na 2x denně a dodržovat odstup mezi dávkami alespoň 12 hodin (viz DRP 5).(212)(211)

3.3.6. Kazuistika 6

Žena, 87 let.

Doba hospitalizace: 2 týdny ke dni 30. 8. 2019.

Důvod hospitalizace: fraktura krčku kosti stehenní, stav po cervikokapitální endoprotéze (8. 8. 2019), péče o operační ránu, RHB.

Rodinná anamnéza: bezvýznamná.

Pracovní–sociální anamnéza: pacientka ve starobním důchodu, žije sama v domě s pečovatelskou službou.

Alergie: penicilin, Stoptussin, Cotrimoxazol AL forte, Axetine, Klacid.

Osobní anamnéza:

- zlomenina krčku kosti stehenní–zavřená,
- opakované pády,
- vertigo,
- Parkinsonský syndrom,
- žilní městky dolních končetin se zánětem,
- ICHDK,
- esenciální AH,
- hypotyreóza,
- močová inkontinence.

Léková anamnéza:

Vasocardin 50 mg (<i>metoprolol</i>)	1/2–0–1/2
Furon 40 mg (<i>furosemid</i>)	1–0–0
Famosan 20 mg (<i>famotidin</i>)	1–0–0
Isicom 250 mg/25 mg (<i>levodopa, karbidopa</i>)	1–1–1
Euthyrox 75 µg (<i>levothyroxin</i>)	1–0–0 v 5 hodin
Siofor 500 mg (<i>metformin</i>)	1–0–0
Novomix 30 Flexpen 100 U/ml (<i>inzulin aspart/inzulin aspart protamin</i>)	0–6–6 j.
Warfarin PMCS 5 mg (<i>warfarin</i>)	0–2–0
Tiapridal 100 mg (<i>tiaprid</i>)	1 tbl. při neklidu minimálně po 6 hodinách
Elicea 10 mg (<i>escitalopram</i>)	1–0–0
Trittico AC 75 mg (<i>trazodon</i>)	0–0–0–1

Stilnox 10 mg (<i>zolpidem</i>)	0–0–1/2
Ciplox 250 mg (<i>ciprofloxacin</i>)	1–0–1 po 12 hodinách od 26. 8. v 8 a 20 hodin
Hylak Forte (<i>mikroorganismy produkující kyselinu mléčnou</i>)	10 gtt. 2x denně v 7 a 16 hodin
Paralen 500 mg (<i>paracetamol</i>)	1–1–1
Zaldiar 37,5 mg/325 mg (<i>tramadol, paracetamol</i>)	1 tbl. při bolesti po 6 hodinách
Nutridrink Compact protein	1–0–1
Kanavit por gtt. eml. (<i>fyto-menadion</i>)	15 gtt. v poledne jednorázově

Fyzikální vyšetření, laboratorní hodnoty:

Hmotnost a výška nelze.

TK při příjmu 180/80 mm Hg, poslední známý TK 105/55 mm Hg, TP 77/min.

Glykémie 7,3 mmol/l, GF dle CKD–EPI 0,5 ml/s, INR–5,75 (23. 8.), 17,91 (29. 8.), 1,46 (30. 8., podán Kanavit), S–kreatinin 137 µmol/l, S–urea 10,1 µmol/l, S–K 6,01 mmol/l.

Hematokrit 0,31, erytrocyty $3,36 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobin 96 g/l.

DRP:

Signál rizika:

1. Současné podávání levodopy a proteinů.
2. Nevhodné dávkování warfarinu a kolísání INR.
3. Elicea 10 mg je podávána bez jasné indikace.
4. Stilnox užíván dlouhodobě.
5. Trittico AC 75 mg je podáváno společně s Tiapridalem na léčbu neklidu.
6. Hraniční dávka paracetamolu při těžké RI.
7. Špatná signatura Paralenu a Zaldiaru, chybí dávkování dle VAS.

Analýza, změření a eliminace rizika:

1. Pacientka užívala k léčbě Parkinsonovy choroby Isicom 250 mg/25 mg v dávce 1–1–1. Současně jí byla podávána tekutá výživa ve formě Nutridrinku se zvýšeným obsahem proteinu. Je známo, že potrava bohatá na proteiny snižuje resorpci levodopy z GIT. Podávání Nutridrinku by tedy bylo vhodné lépe načasovat s ohledem na podávání Isicomu. Vhodnější je užívat Nutridrink Protein odpoledne a večer v dostatečném odstupu od Isicomu (minimálně 2 hodiny).(227)
2. Pacientka s dočasnou antikoagulační terapií v rámci prevence tromboembolických komplikací po cervikokapitální endoprotéze byla z důvodu snížení nákladů na léčbu v průběhu hospitalizace převedena z terapie LMWH na terapii warfarinem. V průběhu

léčby docházelo ke kolísání hodnot INR. Pacientka užívala dle záznamů ze zdravotnické dokumentace následující dávky antikoagulancií. Fraxiparine 0,6 ml 1x denně byl podán naposledy 20. 8. a Warfarin PMCS 5 mg byl podáván v dávce 0–2–1 ve dnech 19. a 20. 8. Ve dnech 21.–24. 8. warfarin nebyl podáván z důvodu naměření vysokého INR (21. 8. INR 13,9, 23. 8. INR 5,75). Terapie byla obnovena 25. 8. v dávce Warfarin PMCS 2 mg (0–1–0). Dne 28. 8. bylo naměřeno INR 17,9 a hyperwarfarinizace byla řešena jednorázovým podáním Kanavitu v dávce 15 gtt.

Pacientce byly zřejmě podávány od počátku terapie příliš vysoké dávky warfarinu, následkem čehož došlo k předávkování a snížení hodnot hematologických parametrů. U pacientky mohlo sehrát u hyperwarfarinizace roli několik faktorů jako např. souběžná antibiotická terapie, průjem, probíhající infekt a RI. Změna antikoagulační terapie u pacientky nebyla vhodná. U pacientů, kteří jsou převedeni z terapie LMWH na terapii warfarinem, by měla být pečlivě zvážena přítomnost zmíněných rizikových faktorů, které mohou hrát během terapie roli. U pacientky by bylo vhodné warfarin odebrat z medikace postupným snižováním dávky dle doporučeného postupu (198) a dočasnou antikoagulační terapii v prevenci tromboembolických komplikací dokončit pomocí LMWH. Účinek LMWH je předvídatelnější, nemusí se rutinně provádět monitorace a riziko krvácivých komplikací je nižší.(198)

3. Pacientka užívala dlouhodobě Eliceu v dávce 10 mg denně. V anamnéze pacientky však nebyla zmínka o depresivním syndromu. Pacientka navíc trpěla nespavostí a užívala dlouhodobě Trittico AC 75 mg, v kombinaci s kterým se potencuje riziko serotoninového syndromu. Bylo by vhodné zvážit přínosy a rizika podávání Elicey u této pacientky a případně odebrat léčivo z medikace. Pokud se potvrdí depresivní porucha, lze ponechat léčbu Tritticem AC 75 mg, jehož dávku lze navýšit až na 100 mg denně s ohledem na těžkou RI a věk pacientky. Pokud by nebyl antidepressivní efekt dostatečný, bylo by vhodnější vyměnit trazodon za jiné léčivo než navyšovat jeho dávku. Vyšší dávky než 100 mg mají u seniorů významné NÚ (zpomalené psychomotorické tempo, závratě, negativní vliv na srdeční činnost, potenciace ortostatické hypotenze).(80)

4. Pacientka užívala k léčbě nespavosti dlouhodobě Stilnox. Z důvodu vysokého rizika závislosti a tolerance by podávání zolpidemu nemělo být delší než 28 dní. Pacientka navíc trpěla závratěmi a opakovanými pády. Bylo by vhodné podávat Stilnox jen při nespavosti, intermitentně v dávce 5 mg denně před spaním. V terapii nespavosti lze s výhodou využít

sedativního efektu Trittica AC 75 mg podávaného pravidelně večer. Vhodnou alternativou by mohl být např. mirtazapin, který má vedle dobrého antidepresivního efektu a KV bezpečnosti pozitivní vliv na kvalitu spánku, případně přidání antipsychotik (tiaprid).(136)

5. Pacientka užívala Trittico AC 75 mg 1 tbl. před spaním. Dle dokumentace bylo pacientce léčivo nasazeno v kombinaci s Tiapridalem z důvodu neúčinnosti Buronilu v léčbě nočního neklidu. Trittico AC je antidepresivum se sedativním účinkem, užívané k terapii deprese a nespavosti. K léčbě agitovanosti a nočního neklidu se však nehodí. Vhodnější volbou je buď samotný Tiapridal nebo kombinace s jiným antipsychotikem.(99)

6. Pacientce byl podáván dlouhodobě Paralen 500 mg v dávce 1–1–1 a Zaldiar 37,5 mg/325 mg 1 tbl. při bolesti minimálně po 6 hodinách. Pacientka užívala vysoké dávky paracetamolu vzhledem k věku a RI. Její přesná hmotnost nebyla známa, kachexie pacientky však byla zmíněna ve zdravotnické dokumentaci. Celkovou DD paracetamolu je potřeba určit v kontextu současného podávání Paralenu a Zaldiaru. Jednotlivé dávky paracetamolu by měly být podávány u pacientů s těžkou RI v odstupu minimálně 8 hodin. Při dlouhodobé terapii nad 10 dnů nemá DD překročit 2 g.(210) U pacientů s RI by měl být interval mezi jednotlivými dávkami Zaldiaru prodloužen na 12 hodin místo obvyklých 6 hodin. Z důvodu snížených renálních funkcí dochází ke zpomalené eliminaci tramadolu a může dojít k manifestaci NÚ a předávkování.(211) Bylo by vhodné zvážit odebrání Zaldiaru z medikace a k léčbě bolesti ponechat Paralen a dodržovat dávkovací interval a maximální DD. Vhodné by v případě silnější bolesti bylo podání tramadolu v samostatné lékové formě (např. Tramal) po 12 hodinách v kombinaci s Paralenem, aby se zabránilo předávkování paracetamolem.

7. Pacientka užívala dlouhodobě Paralen 500 mg v dávce 1–1–1 bez uvedení přesného dávkovacího intervalu a při bolesti Zaldiar 1 tbl. po 6 hodinách bez zohlednění intenzity bolesti. Dávkování Zaldiaru by mělo být definováno dle VAS a dávkovací interval Paralenu by měl být upraven dle snížených renálních funkcí pacientky (viz DRP 6).(212)

4. DISKUZE

Tato práce se zabývala revizí zdravotnické dokumentace ve zdravotnickém lůžkovém zařízení poskytujícím následnou péči s cílem identifikovat a analyzovat jednotlivé DRP. Revize zdravotnické dokumentace odpovídala typu 2b dle PCNE, hodnocení tedy byla podrobena kompletní zdravotnická dokumentace pacientů.(192) Práce byla zaměřena zejména na farmakoterapii pacientů ve věku nad 65 let. Výsledky byly statisticky zpracovány a vyhodnoceny dle frekvenční analýzy. Na vybraných kazuistikách byl předveden management řešení identifikovaných DRP dle algoritmu SAZE. Závěry z auditu byly představeny ošetřujícím lékařům a byly s nimi diskutovány.

Charakteristika skupiny pacientů

Věkový průměr pacientů dosáhl $77,9 \pm 10,1$ let. Mezi nejčastější onemocnění patřily AH (75,5 %), dále RI (64,5 %), muskuloskeletální bolesti (50,0 %) a ICHS (43,4 %). Ve většině případů se jednalo o polymorbidní pacienty s polyfarmakoterapií. Na jednoho pacienta průměrně připadalo 8,8 léčiv. Většina pacientů také užívala léčiva ovlivňující KV systém (85,5 %), trávicí trakt a metabolismus (80,3 %) a dvě třetiny pacientů užívaly též léčiva ovlivňující krev a krevtovorné orgány (69,7 %).

Identifikované DRP

Na základě znalostí o racionální geriatrické farmakoterapii a za pomoci relevantních informačních zdrojů bylo celkem identifikováno 295 DRP. Bylo zachyceno 3,9 DRP na jednoho pacienta a 4,4 DRP na 10 užívaných léčiv. Nejvíce identifikovaných DRP se týkalo léčiv ovlivňujících Nervový systém (28,2 %). Nejčastějším typem DRP dle PCNE klasifikace V5.01 (192) byl P2 (Problém s výběrem léku–léčiva) (48,1 %), konkrétně P2.5 (Nejasná (zbytná) indikace užívaného léčiva) a P2.6 (Léčivo chybí i přes jasnou indikaci).

Rozdílné výsledky jednotlivých studií podobného typu zaměřených na identifikaci DRP mohly být dány např. nejednotnou metodikou (např. rozdílné způsoby evidence DRP) (228), rozdílnou skladbou hodnocené skupiny pacientů a typem pracoviště. V této rigorózní práci bylo identifikováno více DRP na jednoho pacienta v porovnání s většinou českých prací i některými zahraničními studii podobného typu.(229)(230)(231) To mohlo být dáno zejména typem zdravotnického zařízení specializovaným na následnou

péči a velmi vysokým věkem pacientů v hodnoceném souboru, jejich polymorbiditou a polyfarmakoterapií. U geriatrických pacientů v nemocniční péči bývá obecně výskyt DRP vyšší, a to zejména u pacientů hospitalizovaných na ONLP.(228) Roli mohl hrát také odborný zdravotnický personál a absence klinického farmaceuta jako součásti odborného týmu v tomto zdravotnickém zařízení.

Zajímavé bylo srovnání výskytu typů identifikovaných DRP. V českých studiích podobného zaměření se vyskytovaly stejně jako v této rigorózní práci zejména DRP typu P2 (Problémy s výběrem léčiv) a P3 (Problémy s dávkováním).(230) To mohlo být ovlivněno zejména vysokým věkem zkoumaných pacientů, u kterých může být použití některých skupin léčiv potenciálně nevhodné a pro některá léčiva existují v terapii seniorů doporučené nízkodávkové režimy. Některé zahraniční studie uváděly odlišné rozložení jednotlivých DRP, dané pravděpodobně rozdílnou metodikou práce a použitím odlišné verze PCNE klasifikace. V zahraničních studiích se v porovnání s českými studiemi vyskytovaly častěji DRP typu P1 (NÚ) a P5 (LI).(232)(233) To mohlo být ovlivněno opět rozdílnou metodikou práce a tím, že při revizi zdravotnické dokumentace nám nebyla umožněna konzultace s ošetřujícími lékaři a pacienti nebyli dotazováni. Jako DRP typu P5–LI byly identifikovány pouze takové, které podle dostupných údajů ze zdravotnické dokumentace nebyly kontrolovány. Z tohoto důvodu pravděpodobně představovaly DRP typu P5–LI (2,7 %) a P1–NÚ (0,4 %) menší část z celkového počtu identifikovaných DRP v porovnání s některými zahraničními studiemi. Nejčastěji užívanými léčivy byly podle většiny českých i zahraničních studií léčiva ovlivňující KV, nervový a trávicí systém. V tom se shodovaly i s výsledky této rigorózní práce.(229)(230)(231)

V zahraniční studii Chana a spol. z roku 2012 se průměrně vyskytovaly 2 DRP na jednoho pacienta, což je méně v porovnání s počtem identifikovaných DRP v této rigorózní práci. Tato studie se zabývala identifikací DRP u 193 geriatrických pacientů s podobným věkovým průměrem ($76,2 \pm 6,2$). Podobný byl i průměrný počet užívaných léčiv připadajících na 1 pacienta ($8,9 \pm 3,1$) a shodný byl i nejčastěji se vyskytující typ DRP–P.2 (Léčivo chybí i přes jasnou indikaci) (35 %).(229) Nižší počet DRP byl identifikován také v indické studii z roku 2015, ve které připadalo na 1 pacienta 2,2 DRP. To mohlo být dáno vyšším počtem pacientů zahrnutých do studie a jejich nižším věkem. Nejčastějším typem DRP byl na rozdíl

od této rigorózní práce problém s nedostatečným efektem léčby, daný nejčastěji nevhodnou volbou léčiva nebo kombinací léčiv. Identifikace odlišných typů DRP byla pravděpodobně způsobena použitím odlišné verze PCNE klasifikace.(231)

V této rigorózní práci byl identifikován vyšší počet DRP také ve srovnání s některými českými studii.(230)(234)(235) Např. během revize zdravotnické dokumentace 70 pacientů hospitalizovaných ve zdravotnickém rehabilitačním zařízení v roce 2013 byly identifikovány 2,0 DRP na 1 pacienta. To mohlo být dáno např. typem zdravotnického zařízení, nižším věkem pacientů, jejichž věkový průměr byl $55,6 \pm 19,1$ let a nižším počtem užívaných léčiv (5,9 léčiv na 1 pacienta). Studie se však shodovala s touto rigorózní prací v typu nejčastěji se vyskytujícího DRP–P2 (Problém s výběrem léčiva) a stejně tak v druhém nejčastějším typu DRP–P3 (Problém s dávkováním léku).(230) Nižší počet DRP byl identifikován také ve studiích prováděných ve stejném typu zdravotnického zařízení v roce 2016 (234) a 2018 (235).

Se zvyšujícím se věkem pacientů se zvyšuje prevalence chronických onemocnění, a tím i počet užívaných léčiv, což je jedním z hlavních rizikových faktorů výskytu DRP. To dokládají např. obdobně zaměřené zahraniční studie prováděné v Portugalsku z roku 2015 (232) a v Turecku z roku 2019.(233) Portugalská studie se obdobně jako tato zabývala geriatrickými pacienty s věkovým průměrem $81,7 \pm 6,9$ let. Do studie byl však zahrnut méně než poloviční počet pacientů (31). Nejčastěji užívanými léčivy byly stejně jako v této rigorózní práci léčiva ovlivňující KV, nervový a trávicí systém. Bylo však identifikováno přibližně 3x více DRP na 1 pacienta (15). To mohlo být dáno malým hodnoceným souborem pacientů, jejich vyšším věkem, vyšší morbiditou a odlišným způsobem výběru vzorku pacientů. Do studie byli zahrnuti jen geriatřiční polymorbidní pacienti užívající více než 5 léčiv z 6 různých zařízení pro seniory. Odlišný byl i nejčastější typ DRP–NÚ (nealergické) (49,5 %). Do turecké studie bylo zahrnuto 200 geriatrických pacientů s podobným věkovým průměrem $80,3 \pm 0,5$ let. Podobný byl i průměrný počet užívaných léčiv na jednoho pacienta ($8,2 \pm 0,2$). Většina pacientů také užívala více než 5 léčiv (87,5 %) a nejčastěji užívanými léčivy byly stejně jako v této rigorózní práci a portugalské studii léčiva ovlivňující KV, nervový a trávicí systém. Bylo však identifikováno méně DRP na 1 pacienta ($1,6 \pm 0,1$) a odlišný byl i nejčastější typ DRP–LI (40,1 %).(233)

Srovnání s dalšími studii (zejména zahraničními), bylo obtížné, jelikož se studie často neshodovaly v kategorizaci DRP a verzi PCNE klasifikace. Často byla použita novější verze v srovnání s V5.01 použitou ke kategorizaci DRP v této rigorózní práci.

Opakujícím se DRP v této rigorózní práci z kategorie P2.5 (tzv. zbytná indikace léčiva) bylo dlouhodobé užívání furosemidu bez zřejmého důvodu (např. uvedení zhoršení otoků v anamnéze), mnohdy navíc ve vysoké dávce. Dlouhodobé podávání vysokých dávek furosemidu nejen v terapii AH u seniorů bez edémů a zachovanými renálními funkcemi je neracionální a rizikové z důvodu hypokalémie, metabolických NÚ, hypotenze a pádů. Mnoho pacientů ve zdravotnickém zařízení bylo hypotenzních a podávání furosemidu se v takovýchto případech jeví jako nevhodné. Na základě EBM je k dlouhodobé terapii AH seniorů vhodná kombinace dlouhodobě působících BKK, ACEi, případně metabolicky neutrálního indapamidu nebo metipamidu. Furosemid je vhodné volit dočasně při dekompenzaci otoků, případně k dlouhodobé terapii v nízké dávce pouze u pacientů s těžkou RI.(155)

Dalším opakujícím se DRP z kategorie zbytných léčiv bylo pravidelné podávání nitrátů v terapii ICHS u pacientů bez uvedení anginózních bolestí v anamnéze. Preventivní užívání nitrátů u pacientů bez AP není na základě EBM racionální a je rizikové z důvodu vyvolání hypotenze a následných pádů.

Dalším příkladem nejasné indikace léčiva bylo např. podávání antidepresiv ze skupiny SSRI (např. sertralin, escitalopram) a trazodonu bez uvedení diagnózy v osobní anamnéze pacienta. Vhodné by bylo pečlivější vedení zdravotnické dokumentace a doplnění diagnózy depresivního syndromu do osobní anamnézy pacientů, případně přehodnocení antidepresivní terapie. Deprese nebo poruchy spánku mohou doprovázet mnohá chronická onemocnění nebo být navozeny iatrogenně. V těchto případech by bylo vhodné pátrat po příčinách, pokusit se je eliminovat a v případě neúspěchu zvolit antidepresivum se zohledněním případných rizik u pacienta.

Je pravděpodobné, že trazodon byl v některých případech podáván dlouhodobě k terapii nespavosti. V této indikaci byl však nezřídka podáván ve vysoké dávce vzhledem k věku (viz DRP P3.2). V těchto případech by bylo vhodné snížit jeho dávku na maximálně 100 mg denně, jelikož vyšší dávky mají u seniorů významné NÚ (zpomalené psychomotorické tempo, závratě, negativní vliv na srdeční činnost, potenciace ortostatické hypotenze).

Účinná dávka u seniorů v terapii nespavosti je již 25 mg. Důležitá je také pozvolná titrace dávky, což u pacientů nebylo dodržováno.(99)

V případě kombinace nespavosti s depresivním syndromem může být vhodnou alternativou např. mirtazapin, který má dobrý antidepressivní efekt a zároveň pozitivní vliv na kvalitu spánku. Jeho výhodou je také určitý analgetický potenciál, z čehož mohou profitovat např. pacienti s chronickými bolestmi.

Tzv. chybějící léčiva (DRP P2.6) se nejčastěji vyskytovala ve skupině léčiv A dle ATC–Trávicí trakt a metabolismus (46,8 %). Opakujícím se DRP byla zejména chybějící suplementace vitamínem D, případně vápníkem, u pacientů po prodělané fraktuře a s opakovanými pády v anamnéze. U několika pacientů tato suplementace chyběla i přes přítomnost osteoporózy v osobní anamnéze. Jindy nebyla podávána adekvátní dávka vitamínu D. Frekventovaný výskyt chybějících léčiv byl také ve skupině C dle ATC–KV systém (24,2 %), kde se jednalo např. o chybějící BB v sekundární prevenci po IM, případně ACEi nebo sartan po akutní koronární příhodě s přítomností RI nebo chronického SS v anamnéze. Opakujícím se DRP bylo též chybějící hypolipidikum, zejména statin, v terapii dyslipidémie, případně v sekundární prevenci po prodělaném IM nebo u DM II. typu. Pro indikaci statinů u seniorů s vysokým KV rizikem platí stejná pravidla jako pro mladší populaci, terapie se však nezahajuje u seniorů v terminálním stadiu renálního selhání a seniorů s krátkou životní prognózou.

Závažným identifikovaným DRP byla nevhodná indikace warfarinu (DRP P2.1–Nevhodná indikace léčiva) v rámci dočasné antikoagulační terapie v prevenci tromboembolických komplikací po ortopedických operacích namísto LMWH. U pacientů docházelo ke kolísání hladin INR s rizikem krvácivých komplikací, které je u warfarinu výrazně vyšší než v případě LMWH. Tento problém se vyskytoval opakovaně u několika pacientů. Pacienti byli v průběhu hospitalizace převáděni z terapie pomocí LMWH na terapii warfarinem pravděpodobně i z důvodu snížení nákladů na léčbu. Podávání warfarinu je méně finančně nákladné než terapie pomocí LMWH. Jedná se však o dočasnou terapii, a tak zůstává otázkou, zda je toto řešení efektivní vzhledem k možným rizikům léčby. U pacientů, kteří jsou z nemedicínských důvodů převedeni z terapie pomocí LMWH na terapii warfarinem, by mělo být pečlivě zváženo přítomnosti individuálních rizikových faktorů, které mohou

hrát během terapie roli (např. souběžná antibiotická terapie, průjem, probíhající infekt, RI nebo klinicky relevantní LI). Vhodnějším řešením by bylo u rizikových pacientů dokončení dočasné antikoagulační terapie v prevenci tromboembolických komplikací pomocí LMWH. Účinek LMWH je předvídatelnější, obvykle se nemusí provádět monitorace a riziko krvácivých komplikací je nižší.(198)

Méně častým, ale závažným DRP byla duplicita v terapii (P2.3) odhalená u 4 pacientů. Jednalo se např. o duplicitu léčiv působících přes renin–angiotenzin–aldosteronový systém, NSAID a antiagregační terapie. Kombinace ACEi a sartanu byla nalezena u pacientky v terapii AH. Tato kombinace léčiv je nevhodná z důvodu rizika renálního selhání a hyperkalémie. Tato terapie je výhodná pouze u malé skupiny pacientů s normotenzí s RI a manifestní proteinurií. V terapii AH, jak tomu bylo v případě této pacientky, však tato kombinace nemá efekt a převažují její uvedená rizika.(213)(214) Vhodnější volbou by byla kombinační terapie ACEi s dlouhodobě působícím BKK, která má na základě EBM doklady o účinnosti v terapii AH u seniorů.(155)

DRP týkající se duplicity NSAID byl identifikován u pacienta, kterému byl podáván při bolesti diklofenak a nimesulid. Tato kombinace je nevhodná z důvodu nízkého aditivního potenciálu a rizika potenciace NÚ, zejména na GIT a KV systém. Trvalé souběžné užívání systémových analgetik ze skupiny NSAID je neracionální. K terapii bolesti je vhodné ponechat pouze jedno analgetikum ze skupiny NSAID.(215)

Častým a závažným DRP bylo nerespektování redukováných dávek léčiv vzhledem k věku pacientů a stavu jejich eliminačních orgánů (DRP P3.2). Více než polovina pacientů (64,5 %) měla snížené renální funkce, z toho 6,6 % pacientů trpělo těžkou RI. Tento DRP se týkal některých KV léčiv (např. ACEi), analgetik nebo koanalgetik. Někteří pacienti byli přijímáni k hospitalizaci s vysokými dávkami antihypertenziv v lékové anamnéze. V průběhu hospitalizace pacientů a jejich imobilizace však u mnohých docházelo k hypotenzi. Pacientům byly někdy podávány vysoké dávky antihypertenziv bez zohlednění aktuálních nízkých hodnot TK. Bylo by vhodné optimalizovat terapii AH u těchto pacientů a dávky antihypertenziv upravit s ohledem na stav renálních funkcí a kompenzaci AH. Polovina pacientů (48,7 %) trpěla opakovanými pády a hypotenze je jedním z významných rizikových faktorů.

Některým pacientům byly také dlouhodobě podávány vysoké dávky iPP vzhledem k věku, aniž by k tomu byl ve zdravotnické dokumentaci nalezen jasný důvod. U seniorů jsou zpravidla účinné již poloviční dávky iPP v porovnání s běžnou populací. Chronická léčba iPP je spojována s potenciálně zvýšeným rizikem osteoporózy, GIT infekcí a sníženým vstřebáváním některých vitaminů a minerálů (např. vitaminu B₁₂, magnézia). U těchto pacientů by bylo vhodné podávání iPP přehodnotit a zvážit redukci dávky.(219)

U 6 pacientů byl identifikován DRP související s nevhodnou lékovou formou (P2.2), konkrétně problém s půlením tbl. bez půlící rýhy. To se týkalo např. léčivých přípravků Controloc, Triplixam, Vasocardin nebo Betaloc SR. Tbl. se ve zdravotnickém zařízení půlí pravděpodobně z důvodu snížení nákladů na terapii nebo nedostupnosti dané síly. Nemusí však docházet k podání přesné dávky léčiva a jsou také kladeny zvýšené nároky na ošetrovatelský personál (např. nutnost čištění půliček tbl.).

Opakovaným DRP byl chybějící monitoring (P6.5). Týkalo se to zejména monitoringu renálních funkcí u pacientů s RI užívajících riziková léčiva (např. ACEi, levetiracetam, diklofenak) a pravidelných kontrol INR u warfarinizovaných pacientů s kolísáním hodnot INR. U několika pacientů nebyl nalezen záznam o pravidelné kontrole S–K vzhledem ke komorbiditám a rizikové farmakoterapii (např. diuretika, ACEi, suplementace K⁺) a u několika pacientů byla také nedostatečně monitorována glykémie vzhledem k diagnóze DM.

Méně závažným, ale častým DRP byla také nesprávná signatura léčivých přípravků (DRP P6.6), což se nejčastěji týkalo úlevových analgetik, ale i jiných léčiv (např. Atrovent N, laktulóza). Léčiva byla často podávána bez uvedení minimálního odstupu mezi dávkami, maximální DD a bez zohlednění intenzity bolesti u úlevových analgetik. Tento problém se týkal opakovaně např. paracetamolu nebo tramadolu, který měl být podáván podle potřeby bez uvedení VAS. Pro zvýšení bezpečnosti a účinnosti terapie a zjednodušení pokynů zdravotnickému personálu by bylo vhodné upřesnit signaturu některých léčivých přípravků a dávkování úlevových analgetik definovat dle VAS.

Při snaze zvýšit bezpečnost poskytované zdravotní péče by bylo vhodné zaměřit pozornost mimo jiné např. na optimalizaci terapie AH vzhledem k časté hypotenzi

u hospitalizovaných pacientů nebo optimalizaci terapie warfarinizovaných pacientů s ohledem na časté kolísání INR. Dalším nezbytným nástrojem k dosažení bezpečné a kvalitní farmakoterapie je pečlivější práce se zdravotnickou dokumentací, ať už s vnesenou nebo se zdravotnickými záznamy z průběhu hospitalizace pacienta a spolupráce zdravotnického personálu na všech úrovních poskytování zdravotní péče. Vhodné by bylo zejména doplnění diagnóz, které mnohdy v osobní anamnéze chyběly pro indikaci užívaných léčiv. Jednalo se zejména o antidepresiva, antipsychotika, hypnotika, ale i antidiabetika a antiarytmika (např. amiodaron). Otázkou zůstává, zda za příčinou tohoto problému stojí nedostatečně odebraná anamnéza při příjmu pacientů, nepřesný přepis údajů z propouštěcích zpráv či jiná bariéra u zdravotnického personálu. U několika pacientů došlo při příjmu do zdravotnického zařízení ke změně farmakoterapie či vysazení léčiva bez uvedení důvodu. Údaje se hledaly při revizi farmakoterapie v propouštěcích zprávách, ale ani tam mnohdy nebyly nalezeny. Bylo by vhodné, aby důvody ke změně farmakoterapie na začátku i v průběhu hospitalizace byly ve zdravotnické dokumentaci srozumitelně popsány.

Je zřejmé, že zdravotnické zařízení zaměřené na následnou péči má své limity. Přesto by bylo vhodné provádět některá laboratorní vyšetření, častěji monitorovat některé parametry a v některých případech zvolit jiné, vhodnější, i když nákladnější léčivo (např. LMWH namísto warfarinu po ortopedických zákrocích). Jedním z nástrojů, jak snížit náklady na terapii, je např. redukce polyfarmakoterapie u pacientů velmi vysokého věku, průběžná monitorace jejich stavu s případnou redukcí dávek léčiv, případně zvážení přítomnosti klinického farmaceuta dostupného alespoň konziliárně.

Jak dokládají zmíněné české i zahraniční studie a výsledky této práce, geriatrickí pacienti jsou skupinou, která z včasné detekce signálů rizik farmakoterapie a DRP významně profituje. U mnohých DRP se dá včasnou detekcí zabránit jejich klinické manifestaci.(228)(232)(233) Práce ukazuje, že aktivní zapojení klinického farmaceuta nebo farmaceuta může být jednou z cest, jak lze přispět ke zvýšení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie u geriatrických pacientů. Proto by bylo vhodné zvážit alespoň konziliární působení klinického farmaceuta, jelikož revize farmakoterapie je jedním z účinných nástrojů k identifikaci DRP.

Limity práce

Tato práce má celou řadu limitů. Jeden z největších byl nedostatek objektivních informací o pacientech, nepřesná osobní anamnéza a nekompletní zdravotnická dokumentace. U řady pacientů nebyly ve zdravotnické dokumentaci nalezeny diagnózy pro užívaná léčiva. Dalším nedostatkem byly chybějící výsledky některých laboratorních a fyzikálních vyšetření. Chybějící diagnózy a laboratorní hodnoty bylo nutné u řady pacientů dohledávat v propouštěcích zprávách a zdravotnické dokumentaci z průběhu předešlé hospitalizace. Řada výsledků laboratorních vyšetření tedy nemusela odrážet aktuální stav pacienta (např. krevní obraz, GF dle CKD–EPI).

Nepřesnost diagnóz pravděpodobně ovlivnila i část výsledků. Např. údaje o prevalenci dyslipidémie (30,3 %) nekorelovaly s četností ICHS v anamnéze pacientů (43,4 %), z čehož lze usuzovat o chybějící diagnóze dyslipidémie u řady pacientů.

Dalším limitujícím faktorem byla nepřítomnost ošetřujícího lékaře a ostatního zdravotnického personálu v průběhu revize farmakoterapie a nemožnost konzultace a dotazování se na nejasné a nedostatečné informace, případně jejich postoje k terapii konkrétního pacienta. Osobní kontakt s pacienty během revize zdravotnické dokumentace neproběhl, a tak nebyli dotazováni na jejich subjektivní pohled na farmakoterapii. Informace o NÚ a snášenlivosti farmakoterapie tím byly tedy značně omezené. Tyto limitující faktory též znesnadňovaly hodnocení závažnosti DRP a identifikaci NÚ léčiv.

5. ZÁVĚR

Vytyčené cíle práce byly splněny. Byla provedena revize zdravotnické dokumentace a identifikovány jednotlivé DRP v souladu s algoritmem SAZE. Bylo identifikováno 295 DRP a na jednoho pacienta tak připadalo 3,9 DRP. Nejčastějšími typy DRP dle PCNE klasifikace byly P2 (Problém s výběrem léku–léčiva) (48,1 %) a P3 (Problém s dávkováním léčiva) (41,7 %). Identifikované DRP s návrhy jejich řešení byly představeny ošetřujícím lékařům.

Šetření je však vhodné zopakovat, jelikož se jednalo o první komplexní revizi farmakoterapie u všech pacientů hospitalizovaných v tomto zdravotnickém zařízení.

Pro zvýšení kvality péče poskytované hospitalizovaným pacientům by bylo vhodné zavést pravidelné revize farmakoterapie realizované ideálně klinickým farmaceutem spojené s edukací zdravotnických pracovníků daného zařízení. Výsledkem by pak mohlo být zapojení klinického farmaceuta do odborného týmu pečujícího o pacienty. Klinický farmaceut je mimo jiné veden k aktivnímu vyhledávání rizikových faktorů podporujících manifestaci DRP nejen u geriatrických pacientů. Za jeden z důležitých nástrojů k dosažení vyšší bezpečnosti při poskytování zdravotní péče je třeba považovat důkladnější zacházení se zdravotnickou dokumentací pacienta při jeho příjmu a v průběhu jeho hospitalizace. Další podstatnou součástí aktivit spojených s kulturou bezpečí při poskytování farmakoterapie je posílení spolupráce zdravotnického personálu na všech úrovních daného zdravotnického zařízení.

6. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Příklady nízkodávkových režimů u seniorů (1)(18)	20
Tabulka 2: Strategie léčby DM u seniorů (31)(37)(39).....	36
Tabulka 3: DD vybraných SSRI v terapii deprese seniorů (81)(91).....	42
Tabulka 4: Strategie léčby deprese u seniorů (80)(83)(89)	49
Tabulka 5: Strategie léčby AH u seniorů (152)(153)(157).....	69
Tabulka 6: Složení populace pacientů dle věku v letech (N = 76).....	72
Tabulka 7: Nejčastější onemocnění pacientů (N = 76).....	72
Tabulka 8: Počet léčiv u jednotlivých pacientů (N = 76).....	74
Tabulka 9: Počet užívaných léčiv dle věku (N = 76).....	74
Tabulka 10: Podíl užívaných léčiv dle ATC (N = 669).....	74
Tabulka 11: Podíl pacientů užívajících léčiva dle ATC (N = 76).....	75
Tabulka 12: Užívaná léčiva ze skupiny Nervový systém (N) do 2. úrovně dle ATC (N = 197)	76
Tabulka 13: Užívaná léčiva ze skupiny Kardiovaskulární systém (C) do 2. úrovně dle ATC (N = 179).....	76
Tabulka 14: Užívaná léčiva ze skupiny Trávicí trakt a metabolismus (A) do 2. úrovně dle ATC (N = 144).....	77
Tabulka 15: Užívaná léčiva ze skupiny Krev a krevtovorné orgány (B) do 2. úrovně dle ATC (N = 66).....	77
Tabulka 16: Počet DRP u jednotlivých pacientů (N = 76).....	78
Tabulka 17: Počet DRP podle věku pacientů.....	78
Tabulka 18: Podíl léčiv dle ATC, se kterými byly spojeny DRP (N = 326).....	78
Tabulka 19: Rozdělení DRP dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 295).....	79
Tabulka 20: Rozdělení DRP ze skupiny P2 dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 142).....	80
Tabulka 21: Rozdělení DRP ze skupiny P3 dle PCNE modifikované klasifikace V5.01 (N = 123).....	80
Tabulka 22: Chybějící léčiva (DRP P2.6) dle ATC (N = 57).....	81
Tabulka 23: Rozdělení DRP dle stupně jejich závažnosti (N = 295).....	81

7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Červený R, Topinková E. Geriatrie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. 2014. [cited 2016 July 11]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf> Czech.
2. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská–Kubešová H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Klinická farmakologie a farmacie. Solen. 2013; 27 (1): 18–28.
3. Kalvach Z, Zadák Z, Jirák R, Zavázalová H, Sucharda P a kol. Geriatrie a gerontologie. Vydání 1. Prague (CZ): Grada; 2004. p. 47–48. Czech.
4. Vlček J, Fialová D. Klinická farmacie I. Prague (CZ): Grada; 2010. p. 187–207. Czech.
5. Čevela R, Kalvach Z, Čeledová L. Sociální gerontologie: Úvod do problematiky. Vydání 1. Prague (CZ): Grada; 2012. p. 25–29. Czech.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. The Lancet. 2013 March 2; 381 (9868): 752–762.
7. Fialová D, Příhodová V, Topinková E. Explicitní kritéria hodnocení kvality lékové preskripce ve stáří. Geriatria. 2010; 16 (3): 104–117.
8. Fialová D, Topinková E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku: Význam poznatků geriatrické farmakologie. Geriatrie pro praktické lékaře. 2004; 6 (3): 5–12.
9. Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří: Farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedia. 2005; 15 (4–5): 410–417.
10. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. Drugs Aging. 2012; 29 (6): 437–452.
11. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. Clinical Interventions in Aging. 2010; 5: 75–87.
12. Williams CM. Using Medications Appropriately in Older Adults. American Family Physician. 2002; 66 (10): 1917–1924.
13. Chang CB, Chan DC. Comparison of Published Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. Drugs Aging. 2010; 27 (12): 947–957.
14. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Snižování rizika nežádoucích lékových příhod u seniorů. Medicína po promoci. 2013; 14 (4): 35–41.
15. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Experimental Gerontology. 2003 August; 38 (8): 843–853.
16. Hrnčiarik K. Doporučený postup poradenství při farmakoterapii u seniorů. Česká lékárnická komora. 2010 [cited 2016 July 9]. Available from: https://www.lekarnici.cz/Vzdelavani/Doporučene-postupy/prilohy/DP_geria1-1.aspx Czech.
17. Ruscin JM, Linnebur SA. Pharmacokinetics in the Elderly. Geriatrics, Drug Therapy in the Elderly. Merck Manual 2016. [cited 2016 July 10]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-the-elderly/pharmacokinetics-in-the-elderly#v1132340> English.
18. Suchý D, Hromádka M. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. Praktické lékařství. Solen. 2011; 7 (3): 111–114.
19. Fialová D, Vlček J, Pelíšková D, Topinková E. Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. Praktické lékařství. Solen. 2006; 2 (2): 76–80.
20. Ruscin JM, Linnebur SA. Pharmacodynamics in the Elderly. Geriatrics, Drug Therapy in the Elderly. Merck Manual 2016 [cited 2016 July 10]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/geriatrics/drug-therapy-in-older-adults/pharmacodynamics-in-older-adults> English.
21. Cohen JS. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. Geriatrics. 2000; 55 (2): 54–63.
22. Mc Culloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. UpToDate. [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate; 2016 December [cited 2017 January 5]. Available from: <https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults> English.
23. Diabetes mellitus 2. typu–prevalence a diagnostika. Praktické lékařství pro dospělé: Kardiovaskulární

rizika. 2015 September 9 [cited 2017 January 5]. Available from: <https://www.prolekare.cz/tema/kardiovaskularni-rizika/detail/diabetes-mellitus-2-typu-prevalence-a-diagnostika-5501> Czech.

24. Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. Novelizace 2018. [cited 2019 July 26]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy/2017/DP-DM-2018.pdf> Czech.

25. Lášticová M. Diabetes mellitus 2. typu ve stáří. Geriatrie a Gerontologie. 2014; 3 (2): 88–91.

26. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic–Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. Diabetes Care. 2009 August; 32 (8): 1547–1549.

27. Weber P. Diabetes mellitus–Specifika a komplikace ve stáří. Interní medicína pro praxi. 2008; 10 (10): 456–460.

28. Miles JM, Rule AD, Borlaug BA. Use of Metformin in Diseases of Aging. Current Diabetes Reports. 2014; 14 (6): 490.

29. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clinical Therapeutics. 2011 December; 33 (12): 1868–1882.

30. Sinclair A et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. JAMDA. 2012; 13: 497–502.

31. Karen I, Svačina Š, Jurašková B. Diabetes mellitus: Léčba u starších pacientů v ČR. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. Novelizace 2019. [cited 2019 July 26]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy/2017/DM-u-starsich-pac-2019.pdf> Czech.

32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic–based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA. 1996; 276 (23): 1886–1892.

33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2011. Diabetes Care. 2011 January; 34 (1): 11–61.

34. Mc Culloch DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate; 2016 December [cited 2017 January 5]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes%20mellitus&selectedTitle=1~150 English.

35. Abdelhafiz AH, Rodríguez–Mañas L, Morley JH, Sinclair AJ. Hypoglycemia in Older People–A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty. Aging and Disease. 2015 March; 6 (2): 156–167.

36. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and Risk Factors for Serious Hypoglycemia in Older Persons Using Insulin or Sulfonyleureas. Archives of Internal Medicine. 1997; 157 (15): 1681–1686.

37. Du YF, Ou HY, Beverly EA, Chiu ChJ. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options. Clinical Interventions in Aging. 2014; 9: 1963–1980.

38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient–centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2013 February; 36 (2): 490.

39. Rybka J. Zvláštnosti terapie diabetu u seniorů. Interní medicína pro praxi. Solen. 2012; 14 (8–9): 303–308.

40. Fravel MA, McDanel DL, Ross MB, Moores KG, Starry MJ. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. American Journal of Health–System Pharmacy. 2011 March 15; 68 (6): 500–509.

41. Miles JM, Rule AD, Borlaug BA. Use of Metformin in Diseases of Aging. Current Diabetes Report. 2014; 14 (6): 490.

42. SUKL – A10BA02 metformin [cited 2017 January 5]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=A10BA02](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=A10BA02) Czech.

43. Metformin–drug information. UpToDate [Internet database]. Lexicomp: UpToDate. 2017 January [cited 2017 January 5]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/metformin-drug-information?source=see_link&utdPopup=true English.

44. Effect of intensive blood–glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 November; 352 (9139): 1558.

45. Roussel R, Travert F, Pasquet B. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010; 170 (21): 1892–1899.
46. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014; 41 (1): 61–68.
47. Lincová D, Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Vydání 2. Prague (CZ): Galén; 2007. p. 384–396. Czech.
48. Vasisht KP, Chen SC, Peng Y, Bakris GL. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes, obesity and metabolism.* 2010; 12 (12): 1079–1083.
49. McCulloch DK, Munshi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2016 May [cited 2017 January 5]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-type-2-diabetes-mellitus-in-the-older-patient> English.
50. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging.* 2013 July; 30 (7): 527–547.
51. Chahal H. Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the Elderly. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulfonylurea? 2012 [cited 2017 January 5]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Sulfonylurea_18_5_A_R.pdf English.
52. SUKL – A10BB deriváty sulfonylmočoviny [cited 2017 January 22]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=A10BB](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=A10BB) Czech.
53. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 1998 April; 55(4): 563–584.
54. Massi-Benedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience. *Clinical Therapeutics.* 2003 March; 25 (3): 799–816.
55. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015 October; 110 (1): 75–81.
56. Nitiyanant W, Sriussadaporn S, Deerochanawong C, Ngawngamrat S, Benjasuratwong Y, Patanaungkul S. The efficacy and safety of gliquidone in Thai diabetics. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 1997 December; 80 (12): 771–777.
57. Chou SC, Chen KW, Huang CC, Lin KD, Hwang JS, Lin JD. The effects of glurenorm on plasma glucose and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chang Gung Medical Journal.* 2000 August; 23 (8): 480–484.
58. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Archives of Internal Medicine.* 1997; 157 (15): 1681.
59. Abdelmoneim AS, Welsh RC, Eurich DT, Simpson SH. Sulfonylurea use is associated with larger infarct size in patients with diabetes and ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2016 January; 202: 126–130.
60. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitgão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med.* 2016 April; 13 (4): e1002091.
61. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clinical Interventions in Aging.* 2014; 9: 1109–1114.
62. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015 May; 109 (2): 378–388.
63. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits. *Diabetes Care.* 2010 February; 33 (2): 428–433.
64. Giordia CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi I, Gnani R. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine.* 2015 March; 48 (2): 461–471.
65. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ.* 2014; 348. [cited 2017 February 5]. Available from: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g2366?view=long&pmid=24736555> English.
66. SUKL – A10BG03 pioglitazon [cited 2017 February 19]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Batc_group%5D=A10BG03&page=1 Czech.

67. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the Promise of Insulin Sensitization in Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2014 October; 20 (4): 573–591.
68. Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, Kool–Houweling L, Strongman H, Linder M, Dolin P, Bahmanyar S. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ*. 2016; 354. [cited 2017 February 5]. Available from: <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i3903> English.
69. SUKL – A10BF01 akarbosa [cited 2017 February 19]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=A10BF01](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=A10BF01) Czech.
70. SUKL – A10BX jiná antidiabetika, kromě inzulínů [cited 2017 February 19]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=A10BX](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=A10BX) Czech.
71. Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, Purrello F, Paolisso G. Safety of Type 2 Diabetes Treatment With Repaglinide Compared With Glibenclamide in Elderly People. *Diabetes Care*. 2006 August; 29 (8): 1918–1920.
72. SUKL – A10BK inhibitory sodíko–glukosového kotransportéru 2 (SGLT2) [cited 2018 September 11]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=A10BK](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=A10BK) Czech.
73. Adamíková A, Rybka J. Současné poznatky v terapii perorálními antidiabetiky. *Interní medicína pro praxi*. Solen. 2014; 16 (3): 106–108.
74. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH. Dapagliflozin compared with other oral anti–diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta–analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014 May; 16 (5): 433–442.
75. Slíva J, Svačina Š. Co nového přinesl uplynulý rok v oblasti perorálních antidiabetik? *Interní medicína pro praxi*. Solen. 2016; 18 (1): 14–18.
76. Elmore LK, Baggett S, Kyle JA, Skelley JW. A review of the efficacy and safety of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes. *Consult Pharm*. 2014; 29 (5): 335–346.
77. Mikhail N. Use of sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Southern Medical Journal*. 2015 February; 108 (2): 91–96.
78. Lincová D, Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Vydání 2. Prague (CZ): Galén; 2007. p. 184–194. Czech.
79. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Prague (CZ): Grada; 2010. p. 324–338. Czech.
80. Laňková J, Raboch J. Deprese. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. Novelizace 2018. [cited 2020 February 16]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Deprese.pdf> Czech.
81. Konrád J. Deprese ve stáří. *Practicus*. 2013; 2 (12): 7–12.
82. Jiráček R. Léčba psychických poruch ve stáří. *Postgraduální medicína*. 2012; 1: 72–76.
83. Espinoza RT, Unützer J. Diagnosis and management of late–life unipolar depression. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2016 July [cited 2017 May 21]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/diagnosis-and-management-of-late-life-unipolar-depression?source=search_result&search=elderly%20depression&selectedTitle=1~150 English.
84. Češková E. Léčba deprese ve stáří. *Medicína pro praxi*. Solen. 2011; 8 (7–8): 330–333.
85. Franková V. Depresivní poruchy ve stáří. *Postgraduální medicína*. 2010; 6: 634–642.
86. Krombholz R. Deprese ve vyšším věku a její léčba. *Geriatric a gerontologie*. 2013; 2 (1): 36–39.
87. Castillo S, Begley K, Ryan–Haddad A, Sorrentino E, Twum–Fening K. Depression in the elderly: A pharmacist’s perspective. 2013 December [cited 2017 November 26]. Available from: <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/content/tags/alzheimers-disease/depression-elderly-pharmacist-s-perspective> English.
88. Pruckner N, Holthoff–Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old–age depression—a review and clinical approach. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 June; 73 (6): 661–667.
89. Pidrman V. Indikace antidepressiv u seniorů. *Česká geriatrická revue*. 2009; 7 (1): 26–30.
90. Topinková E. *Geriatric pro praxi*. Vydání 1. Prague (CZ): Galén; 2005. p. 145–147. Czech.
91. SUKL – N06AB selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu [cited 2017 May 5]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AB](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AB) Czech.
92. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007 July; 15 (7): 581–593.
93. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, Van Noord M, Lux L, Gaynes BN. Sexual dysfunction associated with second–generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta–analysis. *Drug Safety*. 2014 January; 37 (1): 109–131.

94. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167 (2): 188.
95. SUKL – N06AX16 venlafaxin [cited 2018 September 12]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX16](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX16) Czech.
96. SUKL – N06AX21 duloxetine [cited 2018 September 12]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX21](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX21) Czech.
97. Herrera–Guzmán I, Gudayol–Ferré E, Herrera–Guzmán D, Guàrdia–Olmos J, Hinojosa–Calvo E, Herrera–Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2009 June; 43 (9): 855–863.
98. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005; 13 (3): 227.
99. SUKL – N06AX05 trazodone [cited 2018 September 12]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX05](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX05) Czech.
100. Jiráček R. Trazodone v terapii behaviorálních a psychologických příznaků demence. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2016; 17 (1): 6–8.
101. Bayer AJ, Pathy MS, Ankier SI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of trazodone in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1983 October; 16 (4): 371–376.
102. Pérez E, García JC, Gandía R, Bonete JM, Matarredona J. P01–490 - Trazodone in elderly patients with dementia: impact on caregiver burden. *European Psychiatry*. 2011; 26 (1): 494.
103. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, Quintas JL, Lima Jde O, Miranda LC, Pimentel W, Medeiros–Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open–label, observational and review study. *Arquivos de Neuro–Psiquiatria*. 2011 February; 69 (1): 44–49.
104. SUKL – N06AX11 mirtazapine [cited 2018 September 17]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX11](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX11) Czech.
105. Racková S. Využití mirtazapinu v klinické praxi. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2017; 18 (2): 64–68.
106. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2013; 15 (5).
107. Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health–related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders. *Psychopharmacology Bulletin*. 2007; 40 (1): 47–56.
108. Honig A, Kuyper AM, Schene AH, van Melle JP, de Jonge P, Tulner DM, Schins A, Crijns HJ, Kuijpers PM, Vossen H, Lousberg R, Ormel. Treatment of post–myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo–controlled trial with mirtazapine. *Psychosomatic medicine*. 2007; 69 (7): 606–613.
109. Uccellini D, Grampa G, La Spina I, Nasuelli D, Neromante I, Politini L, Reverberi F, Porazzi D, Carli V, Camardese G. Mirtazapine in the treatment of essential tremor: an open–label, observer–blind study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2006 March; 2 (1): 95–100.
110. Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: A placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1995 July; 10 (2): 125–133.
111. Stahl S, Zivkov M, Reimitz PE, Panagides J, Hoff W. Meta–analysis of randomized, double–blind, placebo–controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica suppl*. 1997; 391: 22–30.
112. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta–analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2008 November; 22 (8): 843–848.
113. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 December; 7 (12): CD006528.
114. Kim JE, Yoon SJ, Kim J, Jung JY, Jeong HS, Cho HB, Shin E, Lyoo IK, Kim TS. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8–week open–label randomised paroxetine–controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*. 2011 March; 65(3): 323–329.
115. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr, Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double–blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002 September–October; 10 (5): 541–550.
116. SUKL – N06AX14 tianeptin [cited 2018 September 30]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX14](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX14) Czech.

117. Karpukhin IB. Use of Coaxil (tianeptine) in elderly patients with combined mild cognitive and depressive–anxiety disorders. *Neuroscience Behavioral Physiology*. 2009 January; 39 (1): 53–56.
118. Emsley R, Ahokas A, Suarez A, Marinescu D, Dóci I, Lehtmets A, Milanova V, Lee MS, Didi R, Araszkievicz A, Sulaiman AH, Blanchot FP, Strijckmans Crutel V, Antoine C, Penelaud PF. Efficacy of Tianeptine 25–50 mg in Elderly Patients With Recurrent Major Depressive Disorder: An 8–Week Placebo– and Escitalopram–Controlled Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018 July; 79 (4): 17m11741.
119. SUKL – N06AX12 bupropion [cited 2018 October 1]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N06AX12](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N06AX12) Czech.
120. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion Normalizes Cognitive Performance in Patients With Depression. *Medscape General Medicine*. 2007; 9 (1): 22.
121. Howard WT, Warnock JK. The efficacy and toxicity of bupropion in the elderly. *Jefferson Journal of Psychiatry*. 2000 January; 15 (1): 34–40.
122. Bergman J, Miodownik C, Palatnik A, Lerner V. Efficacy of bupropion XR in treatment–resistant elderly patients: a case series study. *Clinical neuropharmacology*. 2011 January–February; 34 (1): 17–20.
123. Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta–analysis of effectiveness as an antidepressant. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2016 April; 6 (2): 99–144.
124. SUKL – N06AX22 agomelatin [cited 2018 October 10]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Batc_group%5D=N06AX22&page=3 Czech.
125. Šulcová A. Agomelatin: nové antidepresivum s anxiolytickými účinky. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2011; 12 (3): 124–125.
126. Taylor D, Sparshatt, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta–analysis of published and unpublished studies. *The BMJ*. 2014 April; 348: g1888.
127. Lužný J. Agomelatine in Elderly–Finally a Patient Friendly Antidepressant In Psychogeriatrics. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2012; 40 (6): 304–307.
128. Mohr P, Melicher T, Knytl P. Vortioxetin: Přehled nového antidepresiva. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2016; 17 (1): 31–32.
129. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta–Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2016 October; 19 (10): pyw055.
130. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double–blind, placebo–controlled, duloxetine–referenced, fixed–dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012 July; 27 (4): 215–223.
131. Češková E. Léčba deprese s kognitivní dysfunkcí. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2017; 18 (2): 60–63.
132. SUKL – N06AX26 vortioxetin [cited 2018 October 14]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Batc_group%5D=N06AX26&page=1 Czech.
133. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectrums*. 2017; 22: 348–362.
134. D’Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (Brintellix): A New Serotonergic Antidepressant. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015 January; 40 (1): 36–40.
135. Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *The American journal of medicine*. 2006 June; 119 (6): 463–469.
136. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Prague (CZ): Grada; 2010. p. 230–245. Czech.
137. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *BMJ Clinical evidence*. 2007 October; 2007: 2302.
138. Vinař O. Poruchy spánku ve stáří. *Česká geriatrická revue*. 2004; 2: 18–23.
139. Krombholz R, Drástová H, Červenka V. Poruchy spánku v gerontopsychiatrii a možnosti léčby. *Psychiatrie pro praxi*. Solen. 2009; 10 (1): 26–30.
140. Winkelman JW. Overview of the treatment of insomnia in adults. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2018 September [cited 2018 October 26]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia%20geriatric&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 English.
141. Bonnet MH, Arand DL. Behavioral and pharmacologic therapies for chronic insomnia in adults. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2018 September [cited 2018 October 26]. Available from: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/behavioral-and-pharmacologic-therapies-for-chronic-insomnia-in-adults?search=insomnia%20in>

- [%20elderly&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#) English.
142. SUKL – N05CF zolpidem, zopiklon [cited 2018 October 26]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N05CF](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N05CF) Czech.
143. Chval J. Závislost na zolpidemu. *Interní medicína pro praxi*. Solen. 2009; 11 (11): 518–519.
144. Moore TJ, Mattison DR. Assessment of Patterns of Potentially Unsafe Use of Zolpidem. *JAMA Internal Medicine*. 2018; 178 (9): 1275–1277.
145. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN. 2016 November; 91 (11): 1632–1639.
146. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical Geriatrics: Use of Benzodiazepines Among Elderly Patients. 2004 March. [cited 2018 October 31]. Available from: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.55.3.233> English.
147. Ballóková A. Racionální užití benzodiazepinů ve stáří. *Farmi News*. 2012; 9 (3): 12–13.
148. Billoti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case–control stud. *British Medical Journal*. 2014; 349: g5205.
149. Cumming RG, Le Couter DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2003; 17 (11): 825–837.
150. SUKL – N05CH01 melatonin [cited 2018 October 31]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N05CH01](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N05CH01) Czech.
151. Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons (a pilot study). *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004; 12 (4): 432–436.
152. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Prague (CZ): Grada; 2010. p. 73–92. Czech.
153. Egan BM. Treatment of hypertension in older adults, particularly isolated systolic hypertension. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2017 November [cited 2018 December 17]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/treatment-of-hypertension-in-older-adults-particularly-isolated-systolic-hypertension?search=Treatment%20of%20hypertension%20in%20older%20adults,%20particularly%20isolated%20systolic%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 English.
154. Liu P, Zheng JG. Blood Pressure Targets in the Hypertensive Elderly. *Chinese medical journal*. 2017 August; 130 (16): 1968–1972.
155. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová Mlíková J, Souček M, Špinar J, Tesař V, Vítovec J, Zelinka T. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Česká společnost pro hypertenzi. 2017. [cited 2019 August 1]. Available from: <http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf> Czech.
156. Calhoun DA, Townsend RR. Definition, risk factors, and evaluation of resistant hypertension. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2018 October [cited 2018 December 17]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/definition-risk-factors-and-evaluation-of-resistant-hypertension?topicRef=3863&source=see_link English.
157. Karen I, Filipovský J. Arteriální hypertenze. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. 2014. [cited 2018 December 17]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf> Czech.
158. Mann JFE, Hilgers KF. Goal blood pressure in adults with hypertension. UpToDate [Internet database]. Wolters Kluwer Health: UpToDate. 2018 December [cited 2018 December 17]. Available from: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/goal-blood-pressure-in-adults-with-hypertension?topicRef=3863&source=see_link#H701751444 English.
159. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O’Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double–blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst–Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350 (9080): 757–764.
160. Lonn EM, Bosch J, López–Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S. Blood–Pressure Lowering in Intermediate–Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal medicine*. 2016; 374 (21): 2009–2020.
161. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR,

- Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998 March; 279 (11): 839–846.
162. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 June; 265 (24): 3255–3264.
163. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008 May; 358 (18): 1887–1898.
164. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP–Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clinical and experimental hypertension*. 1993 November; 15 (6): 925–939.
165. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, Genuth S, Gerstein HC, Ginsberg HN, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Margolis KL, Probstfield JL, Simons–Morton DG, Sullivan MD. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *The American journal of cardiology*. 2007 June; 99 (12A): 21i–33i.
166. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, Cushman WC, Hawfield AT, Johnson KC, Lewis CE, Oparil S, Rocco MV, Sink KM, Whelton PK, Wright JT Jr, Basile J, Beddhu S, Bhatt U, Chang TI, Chertow GM, Chonchol M, Freedman BI, Haley W, Ix JH, Katz LA, Killeen AA, Papademetriou V, Ricardo AC, Servilla K, Wall B, Wolgram D, Yee J. Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28 (9): 2812.
167. Tinetti ME, Han L, Lee DSH, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, Zhou B, Lin H. Antihypertensive Medications and Serious Fall Injuries in a Nationally Representative Sample of Older Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2014 April; 174 (4): 588–595.
168. Paz MA, de–La–Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, Lagarón C, Garrido JM, Vera P, Coll–de–Tuero G. Treatment efficacy of anti–hypertensive drugs in monotherapy or combination. *Medicine (Baltimore)*. 2016 July; 95 (30): e4071.
169. Suchý D, Hromádka M. Problematika geriatrické farmakoterapie u vybraných onemocnění a lékových skupin. *Praktické lékárenství. Solen*. 2011; 7 (4): 172–175.
170. Nussbaumerová B. Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines. *Interní medicína. Solen*. 2016; 18 (2): 66–73.
171. Souček M, Nechutová H, Novák J, Řiháček I. Kombinační léčba hypertenze se zaměřením na fixní kombinace. *Interní medicína. Solen*. 2017; 19 (2): 58–65.
172. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin–converting–enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine*. 2003 February; 348 (7): 583–592.
173. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril–based blood pressure–lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001; 358 (9287): 1033–1041.
174. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high–risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril–Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2014 June; 14 (3): 239.
175. Lincová D, Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Vydání 2. Prague (CZ): Galén; 2007. p. 251–261. Czech.
176. SUKL – C08CA selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem–dihydropyridinové deriváty [cited 2019 January 6]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C08CA](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C08CA) Czech.
177. SUKL – C08GA02 amlodipin a diuretika [cited 2019 January 6]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C08GA02](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C08GA02) Czech.
178. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil–Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhäger WH. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst–Eur) study. *Archives of Internal Medicine*. 2002 October; 162 (18): 2046–2052.
179. SUKL – C09AA ACE inhibitory samotné [cited 2019 January 6]. Available from:

- [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C09AA](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C09AA) Czech.
180. SUKL – C09B ACE inhibitory kombinace [cited 2019 January 6]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C09B](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C09B) Czech.
181. SUKL – C09CA antagonisté angiotensinu II samotné [cited 2019 January 6]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C09CA](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C09CA) Czech.
182. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Marley JE, Morgan TO, Shaw J, Steven ID, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). Australian Comparative Outcome Trial of ACE inhibitor– and diuretic–based treatment of hypertension in the elderly. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. Clinical and experimental hypertension. 1997; 19 (5–6): 779–791.
183. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin–converting–enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The New England journal of medicine. 2000 January; 342 (3): 145–153.
184. SUKL – C03 diuretika [cited 2019 January 6]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C03](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C03) Czech.
185. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid–Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high–risk hypertensive patients randomized to angiotensin–converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid–Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002 December; 288 (23): 2981–2997.
186. Farsang C. Efficacy and tolerability of fixed–dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial. Advances in therapy. 2014 March; 31 (3): 333–344.
187. Cooper–DeHoff RM, Handberg EM, Mancina G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: A review of findings from the International Verapamil SR–Trandolapril Study (INVEST). Expert Review Cardiovascular Therapy. 2009; 7 (11): 1329–1340.
188. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. The Canadian journal of cardiology. 2014 May; 30 (5): 47–53.
189. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta–blockers efficacious as first–line therapy for hypertension in the elderly? A systemic review. JAMA. 1998 June; 279 (23): 1903–1907.
190. Schumann SA, Hickner J. When not to use beta–blockers in seniors with hypertension. The Journal of family practice. 2008 January; 57 (1): 18–21.
191. Ong HT. β blockers in hypertension and cardiovascular disease. BMJ. 2007 May; 334 (7600): 946–949.
192. Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepce oboru klinická farmacie. Česká a slovenská farmacie. 2016; 65: 1–20.
193. CredibleMeds®. Search for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP). [cited 2019 December 23]. Available from: <https://crediblemeds.org/index.php/drugsearch> English.
194. Jiráček R. Racionální a neracionální užití antipsychotik v gerontopsychiatrii. Psychiatrie pro praxi. Solen. 2009; 10 (4): 167–170.
195. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Medicína pro praxi. Solen. 2014; 1 (1): 34–39.
196. Matějovská Kubešová H, Býma S. Demence. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. 2018. [cited 2019 December 23]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Demence.pdf> Czech.
197. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Warfarin Interactions. Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Drug Interactions: Micromedex Solutions [cited 2019 December 26]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults> English.
198. Kvasnička J, Seifert B. Antitrombotická prevence a léčba v primární péči. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. 2018. [cited 2019 December 26]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Antitrombo.pdf> Czech.
199. SUKL – C09AA04 perindopril [cited 2019 December 26]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C09AA#C09AA Czech.
200. Štulc T, Horová E, Škrha J, jr., Češka R, Škrha J, sr. Přístup k léčbě diabetu za hospitalizace. Medicína pro promoci. 2013; 14 (4): 57–62.
201. SUKL – A02BC02 pantoprazol [cited 2019 October 17]. Available from:

- http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=A02BC#A02BC Czech.
202. SUKL – R03BB01 – ipratropium–bromid [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=R03BB#R03BB Czech.
203. SUKL – C01EB15 trimetazidin [cited 2019 October 18]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=C01EB15](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=C01EB15) Czech.
204. SUKL – C09DX04 valsartan a sakubitril [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C09DX#C09DX Czech.
205. SUKL – C01EB17 ivabradin [cited 2019 December 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/procoralan-epar-product-information_cs.pdf Czech.
206. SUKL – C07AB02 metoprolol [cited 2019 October 18] Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C07AB#C07AB Czech.
207. SUKL – N03AX16 pregabalin [cited 2019 December 27] Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N03AX16](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N03AX16) Czech.
208. SUKL – C10AB05 fenofibrát [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C10AB#C10AB Czech.
209. SUKL – C01DA02 glycerol–trinitrát [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C01DA#C01DA Czech.
210. SUKL – N02BE05 paracetamol [cited 2019 October 17]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N02BE#N02BE Czech.
211. SUKL – N02AJ13 tramadol a paracetamol [cited 2019 October 17]. Available from: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=N02AJ13](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=N02AJ13) Czech.
212. Hakl M. Zásady podávání analgetik. Praktické lékárenství. Solen. 1013; 9 (4–5): 173–176.
213. Vítovec J, Špinar J. Současný pohled na indikace podání kombinace inhibitorů ACE a sartanů. Solen. Interní medicína pro praxi. 2010; 12 (10).
214. 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.
215. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Diclofenac–Nimesulide Interaction. Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Drug Interactions: Micromedex Solutions [cited 2019 October 18]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults> English.
216. SUKL – C01AA05 digoxin [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C01AA#C01AA Czech.
217. Jabor A. Monitorace plazmatické koncentrace digoxinu. MZČR. [cited 2019 October 18]. Available from: http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/cd_ds3/hypertext/AJAGB.htm Czech.
218. SUKL – N05AH04 kvetiapin [cited 2019 December 29]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N05AH#N05AH Czech.
219. SUKL – A02BC01 omeprazol [cited 2019 October 18]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=A02BC#A02BC Czech.
220. SUKL – A06AD11 laktulóza [cited 2019 October 17]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Batc_group%5D=A06AD11&data%5Bwith_adv%5D=0 Czech.
221. SUKL – A03FA01 metoklopramid [cited 2019 December 29]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=A03FA#A03FA Czech.
222. SUKL – C09AA10 trandolapril [cited 2019 October 17]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C09AA#C09AA Czech.
223. SUKL – C09CA06 kandesartan [cited 2019 December 29]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=C09CA#C09CA Czech.
224. Hradec J, Býma S. Ischemická choroba srdeční. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství. 2018. [cited 2019 December 30]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-ICHS.pdf> Czech.
225. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Amiodarone–Tramadol Interaction. Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Drug Interactions: Micromedex Solutions [cited 2020 January 9]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults> English.

226. Novosad P. Vápník a vitamin D u primární a sekundární prevence osteoporózy. *Medicína pro praxi*. Solen. 2017; 14 (5): 217–223.
227. SUKL – N04BA02 levodopa a inhibitor dekarboxylasy [cited 2019 October 17]. Available from: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N04BA#N04BA Czech.
228. Malý J. Možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii. Habilitační práce. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2019.
229. Chan DC, Chen JK, Kou HK, We CJ, Lu IS, Wu SC. Drug-related problems (DRPs) indentified from geriatric medication safety review clinics. *Archive of Gerontology and Geriatrics*. 2012 January–February; 54 (1): 168–174.
230. Malý J, Láďová K, Doseděl M, Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems–zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farm. Obzor*. 2013 September; LXXXII: 219–224.
231. Mowa R, Jampani A, Nathani J, Pinnamaneni SH, Challa SR. A prospective study of incidence of medication-related problems in general medicine ward of a tertiary care hospital. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2015 October–December; 6 (4): 190–194.
232. Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2015 January; 37: 327–334.
233. Ertuna E, Arun MZ, Ay S, Koçak FOK, Gökdemir B, Ispirli G. Evaluation of pharmacist interventions and commonly used medications in the geriatric ward of a teaching hospital in Turkey: a retrospective study. *Clinical Interventions in Aging*. 2019 March; 14: 587–600.
234. Nováková K. Analýza lékových problémů v lůžkovém zdravotnickém zařízení I. Rigorózní práce. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2016.
235. Šubrtová L. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení IV. Diplomová práce. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2018.