

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



**Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k
hospitalizaci (I.)**

The analysis of drug-drug interactions in patients admitted to hospital
(I.)

Diplomová práce

Kateřina Kukrálová

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

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská

Hradec Králové 2021

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval(a) samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), 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

Za odborné vedení, usměrňování, podnětné připomínky, ochotu, trpělivost a čas při zpracovávání této diplomové práce bych ráda poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a své konzultantce PharmDr. Zuzaně Očovské. V neposlední řadě bych ráda poděkovala za velkou podporu a motivaci i své rodině, a především snoubenci Jiřímu Holmanovi.

Práce byla podpořena granty Univerzity Karlovy (projekt SVV 260 551, projekt GA UK 14120).

ABSTRAKT

Kandidát: Kateřina Kukrálová¹

Školitel: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

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

Název diplomové práce: Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k hospitalizaci (I.)

Přítomnost potenciálních lékových interakcí (LI) je v každodenní praxi běžná a pouze malá část potenciálních LI vede k hospitalizaci pacientů. LI přesto představují významnou příčinu hospitalizací. Tato studie si klade za cíl identifikovat LI v historii medikace pacientů přijatých do Fakultní nemocnice Hradec Králové prostřednictvím oddělení urgentní medicíny v srpnu až listopadu v roce 2018. Cílem této studie je a) určit prevalenci potenciálních LI; b) kategorizovat identifikované potenciální LI s ohledem na jejich mechanismus, závažnost, hodnocení rizika, úroveň dokumentace a potenciální výsledky a c) určit prevalenci manifestovaných LI.

Práce má průřezový design. Následující údaje byly získány zpětně z elektronických lékařských záznamů: demografické údaje, léková/farmakologická anamnéza, osobní anamnéza, laboratorní a klinické nálezy a informace o hospitalizaci. Identifikace potenciálních LI byla provedena pomocí interakčních databází Micromedex, Lexicomp (přes UpToDate) a DrugAgency a.s. Potenciální LI byla definována jako LI s alespoň mírnou kategorií závažnosti v alespoň jedné databázi lékových interakcí. Hodnocení kauzality bylo provedeno pomocí škály pravděpodobnosti LI (DIPS). Manifestovaná LI, která přispěla k přijetí do nemocnice, byla definována jako LI s klinickým projevem souvisejícím s hlavním nebo přispívajícím důvodem přijetí do nemocnice se skóre DIPS nejméně 2 body.

V této diplomové práci byl analyzován vzorek 375 hospitalizací, z nichž 75 bylo vyřazeno z procesu identifikace potenciálních LI kvůli menšímu počtu léčiv (< 2) v lékové anamnéze. U 258 hospitalizací bylo identifikováno 2273 potenciálních LI. Celková prevalence hospitalizací s identifikovanou potenciální LI v anamnéze léčby byla 68,8 % (95% CI: 64,1–73,5). Do těchto potenciálních LI bylo zapojeno 866 rozdílných LI. Manifestované LI, které přispěly k hospitalizaci byly identifikovány u 17 (4,5 %) hospitalizací.

Tyto výsledky ukazují, že více než polovina pacientů má alespoň jednu LI v lékové anamnéze. Nežádoucí lékové události se podílely na hospitalizacích z více než 4 % a proto si výzkum hospitalizací související s LI zasluhuje větší pozornost.

Klíčová slova: lékové interakce, hospitalizace, průřezová studie

ABSTRACT

Candidate: Kateřina Kukrálová¹

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Consultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

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

Title of the master thesis: The analysis of drug-drug interactions in patients admitted to hospital (I.)

The presence of potential drug-drug interactions (DDIs) is common in daily practice and only a small proportion of potential DDIs results in hospitalization of the patients. Nevertheless, DDIs represent a significant cause of hospital admissions.

This study aims to identify DDIs in the medication history of the patients admitted to University Hospital Hradec Králové via the emergency department in August-November 2018. The objectives of this study are a) to determine the prevalence of potential DDIs; b) to categorize identified potential DDIs with respect to their mechanism, severity, risk rating, level of documentation and potential outcomes and c) to determine the prevalence of manifest DDIs.

This study has a cross-sectional design. The following data were obtained retrospectively from electronic medical records: demographic data, medication history, past medical history, laboratory and clinical findings, and information about hospital admission. The identification of potential DDI was performed using Micromedex, Lexicomp (via UpToDate) and DrugAgency a.s., database of DDIs. Potential DDI was defined as DDI with at least a moderate severity category in at least one drug interaction database. The causality assessment was performed using the Drug Interaction Probability Scale (DIPS). Manifest DDI that contributed to the hospital admission was defined as a DDI with clinical manifestation related to the main or contributory reason of hospital admission with a DIPS score of at least 2 points.

A sample of 375 hospital admissions was analyzed, of which 75 were excluded from the process of identifying potential DDI due to an insufficient number of medications in medication history (< 2). 2258 potential DDI were identified in 258 hospitalizations. The overall prevalence of hospital admissions with identified potential DDI in medication history was 68.8% (95% CI: 64.1–73.5). 866 different DDIs were involved in these potential DDIs. Manifested DDIs which contributed to hospital admission were identified in 17 (4.5%) hospital admissions.

These results indicate that more than half of patients have at least one DDI in medication history. Adverse drug events accounted for more than 4% of hospital admission, and therefore research on DDI-related hospital admissions deserves more attention.

Key words: drug-drug interaction, hospitalization, cross-sectional study

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	8
1. ÚVOD	9
2. CÍL	10
3. TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1 SYSTEMATIKA TEORETICKÉ ČÁSTI A METODIKA REŠERŠE	11
3.2 VYMEZENÉ POJMY	11
3.2.1 Lékový problém, nežádoucí účinek a nežádoucí léková událost	11
3.2.2 Lékové interakce	12
3.3 KLASIFIKACE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ	12
3.4 IDENTIFIKACE POTENCIÁLNÍCH LI	18
3.4.1 Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s. (13)	18
3.4.2 Lexicomp® Drug Interactions (17)	21
3.4.3 IBM Micromedex®	22
3.5 HODNOCENÍ KAUZALITY LI	23
3.5.1 The drug interaction probability scale (DIPS)	23
3.6 MINIMALIZACE RIZIK FARMAKOTERAPIE	25
3.6.1 Teorie tří pilířů vztahu nežádoucí účinek (včetně kontraindikace, LI) vs. lék nebo skupina léčiv 25	
3.7 MOŽNÉ PŘÍČINY HOSPITALIZACÍ	27
3.7.1 Krvácení	27
3.7.1.1 Rizikové faktory krvácení	29
3.7.1.2 Příznaky krvácení	30
3.7.1.3 Prevence krvácení	30
3.7.1.4 Léčba krvácení	31
3.7.1.4.1 Antikoagulancia	32
3.7.1.4.2 Antiagregancia, aspirin a NSA	32
3.7.1.4.3 Trombolytika	32
3.7.2 Ortostatická hypotenze	33
3.7.2.1 Rizikové faktory OH	36
3.7.2.2 Příznaky OH	36
3.7.2.3 Prevence OH	36
3.7.2.4 Léčba OH	37
3.7.3 Hypoglykémie	38
3.7.3.1 Rizikové faktory hypoglykémie	39
3.7.3.2 Příznaky hypoglykémie	40
3.7.3.3 Prevence hypoglykémie	40
3.7.3.4 Léčba hypoglykémie	40
3.8 PŘEHLED STUDIÍ	41
4. PRAKTICKÁ ČÁST	43
4.1 METODIKA	43
4.1.1 Design studie a sledovaná populace	43
4.1.2 Zdroj dat	43
4.1.3 Identifikace a klasifikace potenciálních lékových interakcí	43

4.1.4	Identifikace a klasifikace manifestovaných lékových interakcí	44
4.1.5	Definice hlavních výstupů práce.....	44
4.1.6	Statistická analýza.....	45
4.2	VÝSLEDKY	46
4.2.1	Potenciální lékové interakce.....	47
4.2.2	Manifestované lékové interakce, které se podílely na hospitalizaci	56
4.2.3	Porovnání interakčních softwarů	62
5.	DISKUSE	67
5.1	LIMITACE.....	70
5.2	PLÁNY DO BUDOUCÍHO VÝZKUMU	71
6.	ZÁVĚR	72
6.1	SHRNUTÍ PŘEHLEDU STUDÍÍ	72
6.2	ZÁVĚR PRAKTICKÉ ČÁSTI	72
	SEZNAM TABULEK.....	73
	SEZNAM GRAFŮ	74
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	74
	PREZENTACE VÝSLEDKŮ	75
	LITERATURA.....	76

SEZNAM ZKRATEK

aPTT	activated parcial tromboplastine time (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
ASA	kyselina acetylsalicylová
AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
CI	confidence interval (interval spolehlivosti)
C _{max}	maximální koncentrace
CYP	cytochrom P450
DIPS	drug interaction probability scale (škála pravděpodobnosti lékové interakce)
INR	international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
LI	lékové interakce
LMWH	low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
MeSH	medical subject headings
NSA	non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidní antiflogistika)
OH	ortostatická hypotenze

1. ÚVOD

Lékové interakce (LI) jsou považovány za preventabilní lékové problémy, přesto se v klinické praxi LI řadí mezi časté nežádoucí účinky léčiva. LI mohou zvýšit riziko hospitalizace pacienta a tím náklady na péči o zdraví. Metaanalýza zkoumající 13 studií došla k závěru, že interakce představují pro nemocnice významné riziko přijetí pacienta nebo jeho návštěvy nemocnice. (1)

LI se sice řadí mezi častý lékový problém, ale jenom některé z nich se opravdu manifestují. Můžeme tedy LI rozdělit na potenciální a manifestované. Vzniku manifestace LI můžeme předcházet monitoringem, revizí farmakoterapie, režimovými opatřeními, samoléčením, lékovou adherencí a způsobem užití lékové formy.

Zvýšený výskyt potenciálních LI může být v důsledku zvolené terapie. Studie Dumbreck et al. (2) upozorňuje, že při předepisování léčiv podle doporučených postupů pro diabetes typu II, srdeční selhání a depresi bude výsledkem řada potenciálních LI.

Potenciální LI nám výrazně převyšují manifestované LI. K výskytu klinicky významných manifestovaných LI dochází pouze za přítomnosti konkrétních rizikových faktorů. (3) Riziko vzniku LI ovlivňují určité faktory, jako jsou například věk, pohlaví, genetický polymorfismus, onemocnění pacienta a jeho závažnost, porucha funkce a onemocnění orgánů vylučujících léky (př. játra, ledviny) a polyfarmakoterapie. (4)

V praxi interakční softwary vyhledávají příliš mnoho interakcí, což vede u lékárníků k tzv. „alert fatigue“ a spoustu LI přehlížejí. Navrhovanou strategii, jak se vyhnout „alert fatigue“, je nastavit interakční softwary, aby upozorňovaly pouze na závažné tím, že se vyřadí kategorie LI málo a středně závažné. Avšak studie Kovačević et al. (5) upozorňuje, že většina manifestovaných LI má právě střední závažnost (respektive „C“ v Lexicompu). Proto jsme chtěli LI kategorizovat a následně zjistit zastoupení jednotlivých kategorií závažnosti na manifestovaných LI.

U studií zabývajících se hospitalizací pacientů v důsledku LI se výsledky prevalence liší v závislosti na designu studie, použité klasifikaci závažnosti a interakčním softwaru. Prevalence se pohybuje mezi 1,2 – 9,7 %. (5, 6, 7, 8) Rozhodla jsem se zaměřit na problematiku potenciálních a manifestovaných LI, protože se jedná o závažný klinický problém, kterému lze předcházet.

2. CÍL

Cílem teoretické části je analyzovat v odborné literatuře problematiku LI vedoucích k hospitalizaci pacienta. Zabývá se LI, jejich klasifikací a hodnocením kauzality. Teoretická část představuje softwary na vyhledávání v databázích, které sloužily k následné analýze LI v rámci praktické části. Dále zpracovává metodou tří pilířů nežádoucí účinky typu krvácení, ortostatická hypotenze a hypoglykémie.

Praktická část má za cíl zjistit prevalenci hospitalizací s potenciálními LI, kategorizovat identifikované potenciální LI s ohledem na jejich mechanismus, závažnost, hodnocení rizika, úroveň dokumentace podle zvolených interakčních databází a potenciální dopady. Současně určit prevalenci hospitalizací s manifestovanými LI, které se podílely na hospitalizaci, a prevalenci LI, které se manifestovaly.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Systematika teoretické části a metodika rešerše

Hlavním cílem teoretické části bylo analyzovat v odborné literatuře problematiku LI vedoucích k hospitalizaci. Vymezily se základní pojmy jako lékový problém, nežádoucí účinek léčiva, nežádoucí léková událost a LI. Dále se teoretická část věnovala klasifikaci LI, hodnocení kauzality LI, minimalizaci rizik lékových problémů a informačním zdrojům použitých pro vyhodnocení mechanismu, celkové závažnosti LI, klinické závažnosti, stupně dokumentace a potenciálního dopadu LI v rámci praktické části. Zvláště se teoretická část věnovala vybraným nežádoucími účinkům (krvácení, ortostatická hypotenze a hypoglykémie), které patří mezi nejčastější projevy manifestovaných LI, které se podílejí na hospitalizaci. Tyto nežádoucí účinky LI byly zpracovány metodou tří pilířů. K vyhledávání zdrojů byly použity relevantní klíčová slova. Zdroj představoval PubMed a UpToDate. Použity byly i knižní publikace, odborné články a doporučené postupy, které byly vyhledávané pomocí Google Scholar.

Dalším cílem teoretické části bylo vytvoření přehledu studií, které se zabírají stejnou problematikou jako praktická část této diplomové práce. K vytvoření literární rešerše byly použity bibliografické databáze Medline a Web of Science. Do přehledu studií byly zahrnuty studie od roku 2000 do října 2019. Vyhledávání v databázi Medline probíhalo pomocí „medical subject headings“ (MeSH) termínů prostřednictvím platformy Ovid. K vyhledávání pomocí platformy Ovid byly použity následující MeSH termíny: „Drug interaction“ a „Hospitalization“. Ve Web of Science se použily klíčová slova „Drug interaction“ AND „Hospital admission“ OR „Hospitalization“. Filtrovali jsme studie pouze v anglickém jazyce.

3.2 Vymezené pojmy

3.2.1 Lékový problém, nežádoucí účinek a nežádoucí léková událost

Za lékový problém považujeme jakýkoli problém spojený s farmakoterapií, který skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků. (9)

Nežádoucí účinek léčiva je podle Zákona o léčivech definován jako odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. (10) Mezi nežádoucí účinky může patřit například alergická reakce a léková interakce. (11)

Nežádoucí léková událost je definována jako nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, kromě transfúzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem. (10)

3.2.2 Lékové interakce

Za LI považujeme událost, kde došlo ke změně očekávaných vlastností léčiva způsobenou jiným léčivem, potravou nebo jinými složkami, dietou, nápojem nebo doplňkem stravy. Významnou skupinou, která ovlivňuje účinnost léků v organismu, jsou léčivé rostliny nebo jejich extrakty. LI může vést ke zvýšení/snížení účinku, zvýšení/snížení nežádoucích účinků, jiné změně účinku, toxicitě, poškození zdraví až smrti. Nejčastěji dochází ke zvýšení či snížení účinku, přičemž snížení účinku je pro pacienta obvykle rizikovější, neboť při něm hrozí ztráta účinku léčiva. (12,13) Při současném podávání dvou léků, které spolu interagují, dochází k potenciální interakci. Ne vždy se však potenciální interakce manifestuje. (14) Se zvyšujícím se počtem užívaných léků se nám úměrně zvyšuje i riziko nežádoucího účinku. Lékové interakce patří mezi hlavní příčiny poškození pacientů léky. (12)

3.3 Klasifikace lékových interakcí

Podle klasického dělení můžeme LI rozdělit na základě mechanismu účinku do dvou skupin na farmakokinetické a farmakodynamické. Tyto skupiny LI se mohou i překrývat. Farmakokinetické LI ovlivňují absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci. (Tabulka 1: Přehled farmakokinetických LI) K farmakodynamickým LI dochází na úrovni receptoru. Výsledkem může být aditivní, synergický nebo antagonistický účinek léčiv. (Tabulka 2: Příklady farmakodynamických LI) U některých LI je mechanismus účinku neznámý nebo se slabou dokumentací. (12,14)

Tabulka 1: Přehled farmakokinetických LI

Typ	Mechanismus	Příklad
Absorpce	adsorpce, chelatace	minerály, antacida + cefalosporiny, TTC – snížení absorpce
	změna pH GIT	omeparazol + ketokonazol – snížení absorpce
	změna motility GIT	digoxin + prokinetika – snížení absorpce digoxin + anticholinergika – zvýšení absorpce
Distribuce	vytěsnění z vazby na plazmatické proteiny	warfarin + NSA – zvýšená koncentrace volného warfarinu v plazmě
	přímá interakce v plazmě	protamin + heparin
	vytěsnění z vazby na tkáň	chinidin zdvojnásobuje koncentraci digoxinu
Metabolismus	indukce enzymů	karbamazepin + warfarin
	inhibice enzymů	klaritromycin + simvastatin
Exkrece	změna průtoku krve glomeruly	NSA + lithium – kumulace lithia
	inhibice aktivního transportu v tubulech ledvin	probenecid + penicilin
	změna pH moči	alkalizací se zvýší vylučování slabých kyselin (ASA)

TTC: tetracykliny; NSA: nesteroidní antiflogistika; ASA: acetylsalicylová kyselina; GIT: gastrointestinální trakt

Zdroj: převzaté a upravené z měsíčníku pro lékaře a farmaceuty, 2011-2 (14)

Tabulka 2: Příklady farmakodynamických LI

Typ	Léky	Výsledek interakce
Aditivní a synergické	antihypertenziva a léky působící hypotenzi (př. sildenafil)	zvýšení antihypertenzivního působení, ortostatická hypotenze
	léky prodlužující QT interval	potenciace prodloužení QT intervalu a vzniku komorové arytmie torsade de pointes
	léky tlumící CNS s jinými tlumivými látkami (př. alkohol, antihistaminika)	snížení psychomotorických funkcí, útlum dechového centra, ospalost, kóma, smrt
	kombinace léků s nefrotoxickým nebo hepatotoxickým účinkem	Potenciace nefrotoxického a hepatotoxického účinku
	chlorid draselný + ACEi/antagonisté angiotenzinu II	hyperkalémie
	SSRI + opioidy	serotoninový syndrom
	NSA + ACEi/ antagonisté angiotenzinu II + diuretika	akutní selhání ledvin
Antagonistické	antihypertenziva a NSA	zvýšení TK
	BB a bronchodilatační léčiva (př. fenoterol, formoterol, salbutamol)	vymizení bronchodilatačního účinku
	inzulín/antidiabetika a léky zvyšující hladinu glykémie (př. antipsychotika)	zvýšená hladina glykémie

LI: léková interakce; CNS: centrální nervová soustava; ACEi: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu; SSRI: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; NSA: nesteroidní antiflogistika; BB: β -blokátory; TK: krevní tlak

Zdroj: převzaté a upravené z měsíčníku pro lékaře a farmaceuty, 2011-2 (14)

Z farmakokinetických interakcí jsou klinicky významné především ovlivňující metabolismus léčiv. Většina léčiv je metabolizována přes cytochrom P450 (CYP), který se nachází v játrech a ve střevech. Mezi nejčastější cytochromy patří CYP3A4 (zde se metabolizuje např. simvastatin, amiodaron, ketokonazol), CYP2D6 (zde se metabolizuje např. sertralin, kodein, amiodaron), CYP2C9 (zde se metabolizuje např. warfarin, ibuprofen, fenytoin). (viz tabulka 4: Substráty CYP450) Rychlost metabolizace na cytochromech se dá ovlivnit dalšími léčivy. Můžeme metabolizaci urychlit pomocí induktorů. (viz tabulka 6: Induktory CYP450) Typické induktory jsou například fenytoin a karbamazepin (induktory CYP3A4). Metabolizace léčiv substrátu daného enzymu se dá i zpomalit současným podáním inhibitorů mezi něž patří např. klaritromycin (inhibitor CYP3A4). (viz tabulka 5: inhibitory CYP450) Pokud bude pacient užívat současně simvastatin s klaritromycinem, dojde ke zpomalení biotransformace simvastatinu a zvýší se tak jeho plazmatické koncentrace. Kvůli zvýšeným koncentracím simvastatinu může pacient trpět jeho nežádoucími účinky jako je bolest svalů až rhabdomyolýza. Tomuto problému lze snadno předejít záměnou klaritromycinu za jiné antibiotikum (např. azitromycin) nebo vysazením statinu po dobu užívání antibiotika. (14)

Na lékové interakce můžeme pohlížet jako na nežádoucí účinky léčiv, které se tak dají i klasifikovat na A – augmented, B – bizarre, C – chronic, D – delayed, E – end of use, F – failure. Tabulka 3 obsahuje souhrn LI podle klasifikace nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky typu A a F jsou závislé na dávce, jediný rozdíl je ve výsledku efektu LI. LI typu B jsou nepředvídatelné a není zde žádná možnost bezpečného managementu. Nežádoucí účinek typu C je závislý na kumulativní dávce, tudíž bychom se měli vyhnout dlouhodobému užívání některých léčiv (nesteroidních antiflogistik – NSA). Nežádoucí účinek typu D je závislý na dávce a může se projevit opožděně. Adaptací organismu na LI a následným vysazení léčiv vznikají nežádoucí účinky typu E. Nežádoucí účinek typu F nedosahuje terapeutické účinnosti léčiva, což se může dít farmakokinetickým mechanismem ovlivněním absorpce léčiv či jejich metabolizace anebo farmakodynamickým mechanismem. (15)

Tabulka 3: Klasifikace LI podle typu nežádoucího účinku

Typ LI	Charakteristika	Management	Příklad
A – augmented (závislé na dávce)	souvisí s farmakologickým účinkem léčiva – odezva léčiva na dávku, vystupňování účinku	redukce dávky, jiná forma administrace nebo oddělení času podání	spironolakton + ACEi, citalopram + amidaron,
B – bizarre (nezávislé na dávce)	nesouvisí s farmakologickým účinkem léčiva – hypersenzitivní a ideosynkratické reakce	vyhnout se	alopurinol + perindopril, alopurinol + amoxicilin
C – chronic (závislé na dávce a času)	dlouhodobým užíváním léčiva a jeho kumulací	vyhnout se dlouhodobému užívání	kombinace hepatotoxických léčiv (kys. valproová + cytostatika)
D – delayed (závislé na čase)	souvisí s dávkou, můžeme se objevit až po ukončení léčby	vyhnout se	kombinace myelosupresivních léčiv (metotrexát + sulfasalazin)
E – end of use (odnětí)	objeví se po ukončení léčby, odnětí léčiva	vysazovat léčivo postupně	klonidin + betablokátor
F – failure (selhání terapie)	snížený farmakologický účinek jednoho nebo obou léčiv	zvýšit dávku nebo oddělit čas podání	levothyroxin + vápník dabigatran + rifampicin

LI: léková interakce; ACEi: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

Zdroj: převzaté a přeložené z Bergk et al., 2004 (15)

Tabulka 4: Substráty CYP450

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptylin	bupropion	cerivastatin	diklofenak	PPI	tamoxifen	anestetika	klaritromycin
klozamidpramin	cyklofosfamid	paklitaxel	ibuprofen	diazepam	karvedilol	paracetamol	erytromycin
klozapin	efavirenz	repaglinid	meloxicam	fenytoin	metoprolol	ethanol	alprazolam
fluvoxamin	methadon		tolbutamid	amitriptylin	propafenon		diazepam
haloperidol			losartan	citalopram	timolol		cyklosporin
naproxen			irbesartan	chloramfenikol	amitriptylin		takrolimus
olanzapin			glibenklamid	klopidogrel	fluoxetin		cisaprid
ondasetron			glipizid	moklobenid	paroxetin		
propranolol			amitriptylin	propranolol	venlafaxin		
paracetamol			fluoxetin		haloperidol		
theofylin			fuvastatin		aripiprazol		
verapamil			fenytoin		donepezil		
warfarin (R)			tamoxifen				
			warfarin (S)				

PPI: inhibitory protonové pumpy

Zdroj: převzaté a přeložené z Drug Interactions Flockhart Table™ (16)

Tabulka 5: Inhibitory CYP450

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
fluvoxamin	tiklopidin	gemfibrozil	flukonazol	PPI	buprobion	disulfiram	HIV antivirotika
ciprofloxacin		trimethoprim	amiodaron	chloramfenikol	fluoxetin		klaritromycin
cimetidin		glitazony	fenofibraty	cimetidin	paroxetin		itrakonazol
amiodaron		montelukast	fluvastatin	fluoxetin	duloxetin		ketokonazol
interferon			fluvoxamin	fluvoxamin	sertralin		erytromycin
tiklopidin			isoniazid	indometacin	terbinafin		flukonazol
			lovastatin	ketokonazol	amiodaron		verapamil
				topiramát	cimetidin		diltiazem
					citalopram		cimetidin
					doxorubicin		amiodaron
					levopromazin		ciprofloxacin

PPI: inhibitory protonové pumpy

Zdroj: převzaté a přeložené z Drug Interactions Flockhart Table™ (16)

Tabulka 6: Induktory CYP450

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
grilovaná potrava	fenobarbital	rifampicin	rifampicin	karbamazepin	dexamethason	ethanol	barbituráty
insulin	fenytoin			prednison	rifampicin	isoniazid	karbamazepin
omeprazol	rifampicin			rifampicin			glukokortikoidy
							fenobarbital
							fenytoin
							pioglitazon
							rifampicin

Zdroj: převzaté a přeložené z Drug Interactions Flockhart Table™ (16)

3.4 Identifikace potenciálních LI

Praktická část diplomové práce byla analyzována pomocí tří databází – Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s., Lexicomp Drug Interactions, IBM Micromedex. Každá databáze identifikuje LI podle jiných kritérií klinické závažnosti a dokumentace, proto se u některých LI razantně rozcházejí. Všechny však posuzují klinickou závažnost dané interakce.

3.4.1 Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s. (13)

Prozatím jediná databáze, která vznikla v České republice pod vedením PharmDr. Josefa Suchopára a jeho týmu. Ke 14. 11. 2020 obsahovala databáze celkem 129 086 potenciálních LI, z čehož 10 325 je kontraindikováno z důvodu nebezpečnosti současného užívání léčiv a vysoké pravděpodobnosti poškození zdravotního stavu pacienta. LI jsou vyhodnocovány dle tří kritérií: doložení dokumentace lékové interakce (relevance literárních zdrojů), kvantifikace klinické závažnosti lékové interakce, kvantifikace celkového hodnocení lékové interakce. Na základě těchto kritérií vyhodnotí databáze závažnost 0-6.

Stupně doložení dokumentace:

„*neprůkazná*“ - neprůkaznou dokumentací se rozumí např. několik primárních zdrojů, jejichž výsledky jsou zásadně odlišné

„*informace výrobce*“ - informací výrobce se rozumí relevantní lékové interakce, které vyplývají z firemní dokumentace výrobce a jsou náležitě dokumentované nebo takové, kde výrobce považuje kombinaci léku s příslušným druhým lékem za kontraindikovanou nebo jinak závažnou

„*kazuistika*“ - kazuistikou se rozumí situace, kdy zdrojem informací je jediná v literatuře publikovaná kasuistika nebo soubor do 3 kazuistik včetně

„*dobrá*“ - dobrou dokumentací se rozumí situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující méně než 6 osob nebo kdy bylo publikováno 4 a více kazuistik

„*velmi dobrá*“ - velmi dobrou dokumentací se rozumí situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující nejméně 6 osob

Kvantifikace klinické závažnosti lékové interakce:

Klinická závažnost je dána mírou změny koncentrací účinné látky v organismu a/nebo její účinností.

Doložení klinické závažnosti má 6 stupňů:

„*neinteraguje*“ - za situace, kdy současné podávání dvou léků neinteraguje se považuje takový rozsah změn farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností jednoho a/nebo druhého léku, které nejsou statisticky významné na hladině významnosti $p=0,05$

„*nezávažná*“ - nezávažnou lékovou interakcí se rozumí takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,05$

„*málo závažná*“ - málo závažnou lékovou interakcí se rozumí takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o méně než 25 % nebo pokles c_{max} o méně než 20 %, nárůst AUC o méně než 25 %, pokles AUC o méně než 25 %), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,01$ nebo vyšší, nebo se jedná o případy s vyšším rozsahem změn, kdy posun podání jednoho léku vůči podání druhého léku vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (např. podání adsorpčních antacid a chinolonových chemoterapeutik)

„*středně závažná*“ - středně závažnou lékovou interakcí se rozumí takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o 25–99 % nebo pokles c_{max} o 20–49 %, nárůst AUC o 25–199 %, pokles AUC o 25–59 %)

„*závažná*“ - závažnou lékovou interakcí se rozumí takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (nárůst c_{max} o více než 100 % nebo pokles c_{max} o více než 50 %, nárůst AUC o více než 200 % nebo pokles AUC o více než 60 %), zároveň je třeba (u větší části pacientů) upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity

„*velmi závažná*“ - velmi závažnou lékovou interakcí se rozumí takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla dle literárních zdrojů k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků

U stupňů „málo závažné“ až „velmi závažné“ byly do hodnocení zahrnuty nejen farmakokinetické parametry, ale i farmakodynamické účinky jako jsou snížení či zvýšení účinku, antagonismus účinku, synergie účinku, pokud byly předmětem sledování autorů primárního zdroje informací. Je třeba si uvědomit, že stupeň závažnosti je do značné míry statistická veličina. U některých

pacientů se interakce nemusí projevit vůbec, kdežto u jiných naopak dojde k intenzivnějším projevům interakce, než je obvyklé.

Autor příslušného záznamu lékové interakce měl právo, na základě vlastní úvahy a konkrétní znalosti příslušné problematiky, změnit klinickou i celkovou hodnotu příslušné lékové interakce maximálně o jeden stupeň oproti výše uvedeným pravidlům.

Základní hodnocení kombinace léčiv pro pacienty:

„0–2“ – Kombinace léčiv je v pořádku. Doporučujeme pečlivě přečíst příbalové informace jednotlivých přípravků k poznání žádoucích i případně nežádoucích účinků.

„3“ – Léky se mohou vzájemně ovlivňovat. Pokud všechny léky předepsal stejný lékař, mělo by být vše v pořádku. Lékař interakci patrně vyhodnotil tak, že kombinace přípravků je prospěšnější než nebezpečí vzniklé z interakce. V případě, že léky předepsali různí lékaři, je třeba se informovat, zdali jsou si interakce vědomi a jestli by nebylo lepší přípravky, či jejich dávku, upravit. Pokud je některý přípravek zakoupen v lékárně “bez receptu”, je třeba lékárníka při výdeji přípravku informovat o lécích na předpis, které jsou užívány současně. Proto je dobré mít celý seznam všech užívaných přípravků u sebe.

„4“ – Léky se mohou vzájemně ovlivňovat. Pokud je všechny předepsal stejný lékař, je pravděpodobné, že přínosy léků jsou pro důležitější než možné riziko, které s sebou nese jejich současné užívání. Během příští návštěvy lékaře je na místě ověřit si, zda léky nadále užívat v doporučeném dávkování, či jaká jiná opatření dodržovat. Pokud léky předepsali různí lékaři, je třeba ověřit během několika následujících dní s jedním z nich, zda tuto kombinaci léků užívat v doporučeném dávkování, či jaká další opatření dodržovat. Proto je dobré mít celý seznam všech užívaných přípravků u sebe.

„5–6“ – Léky se vzájemně ovlivňují. Pokud léky předepsal stejný lékař, je pravděpodobné, že na rizika užívání upozornil. Během příští návštěvy lékaře je na místě ověřit si, zda léky nadále užívat v doporučeném dávkování. Pokud léky předepsali různí lékaři, je třeba ověřit během několika následujících dní s jedním z nich, zda tuto kombinaci léků užívat v doporučeném dávkování, či jaká další opatření dodržovat. Proto je dobré mít celý seznam všech užívaných přípravků u sebe.

V aplikaci je u každého záznamu LI uvedeno rámcové doporučení, jak má zdravotnický profesionál při identifikaci pacienta užívajícího dotyčné léky postupovat, přičemž v komentáři jsou uvedeny podrobné informace získané z jednotlivých odborných prací ve formě abstraktu. Na závěr je uveden zdroj, ze kterého může zájemce získat originál článku. (13)

3.4.2 Lexicomp® Drug Interactions (17)

Faktografická databáze UpToDate obsahuje databázi Lexicomp® Drug Interactions, která identifikuje LI. LI jsou na základě publikovaných zkušeností rozděleny na kategorie A, B, C, D, X.

Definice dokumentace:

- > vynikající
- > dobrá
- > dostatečná
- > slabá

Definice klinické závažnosti:

- > kontraindikováno
- > závažné
- > středně závažné
- > málo závažné

Definice celkového hodnocení:

„A, bez známé interakce“ – Data neukazují žádnou farmakokinetickou ani farmakodynamickou interakci mezi hodnocenými léčivy.

„B, není potřeba zasahovat“ – Data ukazují, že uvedená léčiva mohou vzájemně interagovat, ale je málo důkazů o klinických obavách vyplývajících z jejich současného užívání.

„C, monitorování terapie“ – Data ukazují, že specifická léčiva mohou klinicky interagovat navzájem významným způsobem. Výhody užívání těchto dvou léčiv obvykle přesahují nad riziky. K identifikaci potenciálně nežádoucích účinků by mělo být zavedeno monitorování rizika. V důsledku monitorování rizika může být upraveno dávkování jednoho nebo obou léčiv u menšiny pacientů.

„D, zvážit modifikaci terapie“ – Data prokazují, že tyto dvě léčiva mohou vzájemně interagovat klinicky významným způsobem. Musí se specificky u daného pacienta posoudit, zda přínos léčby převažuje rizika. Je nutné podniknout kroky, aby byly realizovány výhody užívání léčiv a/nebo minimalizovat toxické účinky vyplývající ze současného užívání léčiv. Tyto kroky zahrnují agresivní monitorování, empirické změny dávkování, výběr alternativních látek.

„X, vyhnout se kombinaci“ – Data ukazují, že specifická léčiva navzájem interagují natolik signifikantním způsobem, že rizika přesahují benefity. Tyto kombinace léčiv jsou obecně kontraindikovaná.

3.4.3 IBM Micromedex®

Faktografická databáze obsahuje nástroj pro vyhledávání a hodnocení LI. LI jsou hodnoceny dle klinické závažnosti a dokumentace. V databázi chybí celkové hodnocení LI.

Definice dokumentace:

- > vynikající – kontrolované studie jasně prokázaly existenci LI
- > dobrá – dokumentace silně naznačuje, že LI existuje, ale chybí dobře provedená kontrolovaná studie
- > slabá – dostupná dokumentace je špatná, ale farmakologické úvahy vedou kliniky k podezření na existenci LI, nebo je dobrá dokumentace pro farmakologicky podobný lék
- > neznámá

Definice klinické závažnosti:

„*unknown*“ – neznámé interakce

„*minor*“ – interakce by měla omezené klinické účinky; projevy mohou zahrnovat zvýšení frekvence nebo závažnosti nežádoucích účinků, ale obecně by neměly vyžadovat zásadní změnu v terapii

„*moderate*“ – interakce může vést k vystupňování stavu pacienta a/nebo vyžadovat změnu terapie

„*major*“ – interakce může být život ohrožující a/nebo může vyžadovat lékařský zásah k minimalizaci nebo prevenci závažným nežádoucím účinkům

„*contraindicated*“ – léčiva jsou kontraindikována pro současné použití

3.5 Hodnocení kauzality LI

3.5.1 The drug interaction probability scale (DIPS)

Nežádoucí událost může mít několik příčin. Vyhodnocení, zda se jedná o lékovou interakci může být obtížné. Nežádoucí léková příhoda může souviset se známým nebo neznámým onemocněním a užíváním jednoho či více léčiv v pacientově režimu. DIPS bylo navrženo tak, aby posoudilo pravděpodobnost kauzálního vztahu mezi potenciální LI a pozorovanou událostí. Za předchůdce DIPS se považuje stupnice Naranjo, která byla upravena, aby odrážela důležité rozdíly mezi jednorázovou lékovou událostí a lékovou událostí způsobenou LI. (19)

DIPS sčítá nebo odečítá body na základě odpovědí na 10 otázek specifických pro hodnocení potenciální LI. Aplikace této metody vyžaduje znalosti farmakokinetických a farmakodynamických vlastností předmětného i interagujícího léčiva zapojeného do LI. Správné vyhodnocení příčinné souvislosti vyžaduje zvážení mnoha proměnných a vlastností léků, včetně faktorů ovlivňujících absorpci, cesty eliminace, metabolické cesty, aktivní transportéry, inhibiční nebo indukční potenciál metabolismu a transportérů, aktivity metabolitů, standardní farmakokinetické parametry, vztah koncentrace – odpověď, terapeutické odpovědi a ukazatele nežádoucích účinků a příspěvek nemoci nebo genetiky ke změně parametrů léčiva. (19)

Správné použití tedy často vyžaduje komplexní a pečlivé prozkoumání vlastností předmětných a interagujících léků. Kladné odpovědi na otázky zvyšují pravděpodobnost, že pozorovaná událost byla způsobena LI. Negativní odpovědi obecně snižují pravděpodobnost, zatímco otázky na něž nelze odpovědět, kvůli nedostatku informací nebo použitelnosti, se při hodnocení nezohledňují. Odpověď „*Neznámé/Nepoužitelné*“ má zohlednit situaci, kdy člověk není schopen získat dostatečné informace o léčivě nebo pacientovi, aby mohl odpovědět na otázku. Použití DIPS předpokládá, že byl případ posouzen z hlediska faktorů, které by eliminovaly interakci jako příčinu události (např. událost nastala dříve, než byla podána interakční kombinace léčiv nebo má událost zjevnou příčinu, která je pravděpodobnější než LI). (19) Tabulka 7 uvádí dotazník DIPS pro vyhodnocení kauzality LI podle celkového skóre.

Tabulka 7: Dotazník DIPS

Otázka	Odpověď		
	Ano	Ne	Neznámé /Nepoužitelné
1. Existují předchozí důvěryhodné zprávy o této interakci u lidí?	+1	-1	0
2. Je pozorovaná interakce v souladu se známými interaktivními vlastnostmi interagujícího léčiva?	+1	-1	0
3. Je pozorovaná interakce v souladu se známými interaktivními vlastnostmi předmětného léčiva?	+1	-1	0
4. Je událost v souladu se známým nebo přiměřeným časovým průběhem interakce (nástup a / nebo posun)?	+1	-1	0
5. Zaznamenala interakce dechallenge interagujícího léčiva beze změny předmětného léčiva? (pokud nedošlo k dechallenge, zvolte Neznámý nebo Nelze použít a přeskočte otázku 6)	+1	-2	0
6. Objevila se interakce znovu, když byl interagující lék znovu podán v přítomnosti pokračujícího užívání předmětného léku?	+2	-1	0
7. Existují rozumné alternativní příčiny události? ^a	-1	+1	0
8. Byl předmětný lék detekován v krvi nebo jiných tekutinách v koncentracích odpovídajících navrhované interakci?	+1	0	0
9. Byla léková interakce potvrzena nějakými objektivními důkazy v souladu s účinky na předmětný lék (jiné než koncentrace léčiva z otázky 8)?	+1	0	0
10. Byla interakce větší, když byla zvýšena dávka interagujícího léčiva, nebo menší, když byla snížena dávka interagujícího léčiva?	+1	-1	0
Hodnocení výsledného skóre: > 8 = velmi pravděpodobné 5–8 = pravděpodobné 2–4 = možné < 2 = pochybné			

^a Zvažte klinické podmínky, jiné interagující léky, nesoulad s předpisy, rizikové faktory (např. věk, nevhodné dávky předmětného léku). Odpověď „Ne“ předpokládá, že bylo předloženo dostatek informací, aby se dalo očekávat, že budou uvedeny alternativní příčiny. V případě pochybností použijte označení „Neznámý/Nepoužitelný“.

Zdroj: převzaté a přeložené z Horn et al. (19)

3.6 Minimalizace rizik farmakoterapie

Rizika farmakoterapie jsou při racionálním používání léčiv jejich nedílnou součástí. Klinická farmacie má za cíl analyzovat a minimalizovat rizika farmakoterapie. Tabulka 8 uvádí rozdělení rizik farmakoterapie do tří řádů. Proces minimalizace rizik zahrnuje identifikace rizika 1. až 3. řádu, zhodnocení jeho klinické významnosti a navržení způsobu minimalizace daného rizika. V případě nežádoucího jevu, který se vyskytl v průběhu farmakoterapie, jako signálu rizika 3. řádu je potřeba zjistit souvislost s podezřelým léčivem. (20)

Tabulka 8: Rizika farmakoterapie

Typ rizika farmakoterapie	Charakteristika	Příklad
1.řád	léčba na základě špatné stanovené diagnózy	nevhodná volba samoléčení bez zohlednění varujících signálů
2.řád	Nedostatečné informace (nerespektování informací) z lékové a osobní anamnézy při volbě léčiva	duplicita léčiv, nevhodná léčiva v těhotenství a u dětí
3.řád	Riziko farmakoterapie v průběhu léčby	poddávkování, krátká doba léčby kvasinkových onemocnění

Zdroj: převzaté z Vlček et al., 2020 (20)

Při použití minimalizace rizik se jedná buď o prevenci, léčbu proběhlé události nebo jejich důsledků. Základ minimalizace rizik spočívá ve znalosti vztahu léčiva a hrozícího nebo klinicky se manifestujícího rizika. K identifikaci, zhodnocení a eliminaci rizik farmakoterapie používají kliničtí farmaceuti algoritmy, například teorie tří pilířů a SAZE (identifikace Signálu rizika, Analýza rizika, Změření benefit/risk a návrh Eliminace rizika). Proces minimalizace rizik včetně kategorizace rizik, teorie tří pilířů nežádoucích účinků léčiv vs. lék/skupina léčiv a algoritmus SAZE byly vyvinuty a definovány pracovníky Farmaceutické fakulty University Karlovy v Hradci Králové ve spolupráci s odborníky ze sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. (21)

3.6.1 Teorie tří pilířů vztahu nežádoucí účinek (včetně kontraindikace, LI) vs. lék nebo skupina léčiv

První pilíř se zabývá vnitřními a vnějšími rizikovými faktory pro nežádoucí účinek léčiv, které u pacienta usnadňují vznik rizika farmakoterapie a jeho komplikace. Mezi rizikové faktory kromě těch souvisejících s farmakologickými vlastnostmi léčiva a s kompenzačními mechanismy organismu, patří i aspekty týkající se lékové non-adherence, pochybení v režimových opatřeních a v doporučení, jak užívat léčiva, a rizikové faktory spojené se samoléčbou.

Druhý pilíř hledá metody, jak a kdy monitorovat nežádoucí účinky léčiv a jejich rizikové faktory uvedené v prvním pilíři.

Třetí pilíř shrnuje možnosti, jak rizikům předcházet nebo je léčit, pomocí nástrojů, které lze vhodně nastavit. Těmito nástroji jsou způsob užití lékové formy (př. drcení lékové formy s prodlouženým účinkem), léková adherence (např. nadužívání), režimová opatření (stravování, příjem tekutin, fyzická aktivita apod.), návrh na úpravu farmakoterapie (návrh praktickému lékaři na vysazení rizikového léčiva, nahrazení jiným, změnu dávkování, přidání léčiva), samoléčení (volně prodejná léčiva a doplňky stravy mohou snižovat/zvyšovat rizika farmakoterapie) a monitorování zdravotníkem nebo pacientem. (20)

3.7 Možné příčiny hospitalizací

Mezi časté příčiny hospitalizace patří krvácení, hypotenze, hypertenze, hypoglykémie, elektrolytové poruchy (hyponatrémie, hypokalémie, hyperkalémie), tachykardie, bradykardie, pády a poškozená funkce ledvin. (5, 6, 7, 8,) Tato diplomová práce se věnuje vybraným nežádoucím účinkům (krvácení, ortostatická hypotenze a hypoglykémie) se zaměřením na riziková léčiva s odpovídajícím farmakodynamickým mechanismem účinku.

3.7.1 Krvácení

Krvácení je velice častý problém, zvláště u pacientů, kteří berou více léčiv se riziko krvácení výrazně zvyšuje. Léky indukované krvácení je potencováno řadou léků (viz tabulka 9 a tabulka 10), přírodních léků a lékovými interakcemi. Nejčastěji toto vidíme u antikoagulační a antiagregační terapie, které se v současné medicíně frekventovaně používají. Krvácení může významně poškodit pacienta (pro velkou ztrátu krve a krvácení především do mozku) a to s sebou samozřejmě nese i finanční zátěž. (22) Studie z roku 2011 porovnává náklady na pacienta v prvním roce na warfarinu u něhož se projevilo kraniální krvácení a pacienta bez krvácení. Finanční rozdíl mezi nimi je téměř dvojnásobný. (23) U některých léčiv bychom si měli být vědomi rizika krvácení, umět mu předejít, poznat ho a zvládnout ho. (22)

Léky spojené s krvácením můžeme rozdělit do dvou skupin. Jedna, která ovlivňuje hemostázu inhibicí koagulační kaskády a dráhy agregace krevních destiček. Druhá způsobuje toxicitu přímo. Mezi léky ovlivňující hemostázu patří antikoagulancia, trombolytika a antikoagulancia, které se používají k léčbě nebo prevenci trombózy. Tyto léky nepůsobí krvácení přímo, ale mohou ho zhoršit nebo zvýšit z jiných příčin. Naproti tomu NSA zvyšují riziko krvácení přímým poškozením sliznice v horní části gastrointestinálního traktu inhibicí syntézy prostaglandinů. Aspirin spadá do obou skupin, protože působí přímé poškození sliznice jako NSA a také ovlivňuje hemostázu prostřednictvím inhibice agregace krevních destiček. (24) Dále tu máme selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, které zvyšují riziko krvácení skrz inhibici agregace krevních destiček, ale jsou i důkazy o přímém zvyšování kyselosti v žaludku, což vede ke zvýšenému riziku ulcerace a gastrointestinálního krvácení. (25) Fluoxetin a fluvoxamin představují větší riziko při užívání warfarinu, neboť inhibují jeho metabolismus enzymy CYP450. (26) Menší pravděpodobnost krvácení je u mirtazapinu, bupropionu a trazodonu kvůli jejich menší afinitě k transportéru serotoninu. (27)

Koagulační kaskáda obsahuje sérii serinových proteáz vedoucích ke generaci fibrinu. Cesta agregace krevní destiček tvoří destičkové zátky následujícími kroky: adheze krevních destiček, změna tvaru destiček, uvolňování stimulatorů z granulí jako adenosinofosfát a TXA₂, vrstva dalších destiček a

agregace krevních destiček. Podstatné je, že jsou tyto dvě cesty vzájemně propojeny. Například trombin, který štěpí fibrinogen na fibrin v koagulační kaskádě, je zároveň silný stimulant agregace krevních destiček. (22)

Tabulka 9: Mechanismy léčiv indukující krvácení

Léková skupina	Látka	Mechanismus účinku
Antikoagulancia	inhibitory Xa (apixaban, endoxaban, rivaroxaban)	inhibice faktoru Xa, zasahuje v koagulační kaskádě a vede k narušení tvorby sraženiny (22, 28)
	inhibitor trombinu (dabigatran)	inhibice trombinu (faktor II), zasahuje v koagulační kaskádě a vede k narušení tvorby sraženiny (22, 28)
	nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin)	inhibice trombinu i faktoru Xa, zasahuje v koagulační kaskádě a vede k narušení tvorby sraženiny (22, 28)
	antagonisté vitamínu K (warfarin)	deplece koagulačních faktorů II, VII, IX a X, zasahuje v koagulační kaskádě a vede k narušení tvorby sraženiny (22, 28)
Antiagregancia	kyselina acetylsalicylová	inhibice COX, důležitý enzym při generování TXA ₂ , který stimuluje agregaci krevních destiček (22)
	cilostazol	inhibice fosfodiesterázy III, která zvyšuje koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu, což je sekundární posel při prevenci agregace trombocytů (22)
	dipyridamol	inhibice vychytávání adenosinu do krevních destiček, zasahuje do funkce krevních destiček (22)
	inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (abciximab)	prevence vazby fibrinogenu blokováním glykoproteinových receptorů, kritický krok při tvorbě destiček (22)
	antagonisté receptoru P2Y ₁₂ (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin)	inhibice adenosinfosfátových receptorů, narušuje stimulaci agregace krevních destiček (22)
Trombolytika	alteplasa, rateplasa	aktivací plasminogenu na plasmin, dochází k degradaci fibrinu (22)

COX: cyklooxygenáza; TXA₂: tromboxan A₂

Tabulka 10: Ostatní léčiva a jejich mechanismy indukující krvácení

Léková skupina	Látka	Mechanismus účinku
Ostatní	NSA	inhibice COX, důležitý enzym při generování TXA2, který stimuluje agregaci krevních destiček a dále inhibicí COX zasahují do syntézy prostaglandinů, které mají protektivní účinky na sliznici (22)
	SSRI	selektivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu, serotonin stimuluje agregaci krevních destiček (22)
	kortikoidy	sekrece HCl a pepsinu, může dojít k perforaci vředu nebo krvácení (29)
	cytostatika	snížují tvorbu krevních destiček, menší počet krevních buněk, které se podílejí na zástavě krvácení (30)

COX: cyklooxygenáza; TXA2: tromboxan A2; NSA: nesteroidní antiflogistika; SSRI: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, HCl: kyselina chlorovodíková

3.7.1.1 Rizikové faktory krvácení

Mezi rizikové faktory patří věk nad 65 let, ženské pohlaví, nadměrná koagulace, pravidelné nebo nadměrné pití alkoholu, kouření cigaret, dřívější krvácení v anamnéze. Některá onemocnění mohou být rizikovým faktorem krvácení jako diabetes, nekontrolovaná hypertenze, anémie, revmatoidní artritida, malignita, přítomnost *Helicobacter pylori*, onemocnění jater a ledvin. (28,31)

Pro specifické léky je rizikovým faktorem genový polymorfismus a LI. Léčiva mají různé metabolické dráhy a podávání dalších léčiv může metabolismus ovlivnit. Například warfarin je metabolizován cytochromem P450 2C9. Lidé s dysfunkční alelou CYP2C9*2 a *3 mají zvýšené riziko krvácení oproti CYP2C9*1/*1. Léky, které inhibují CYP2C9 (př. flukonazol, amiodaron) můžou zpomalit metabolismus warfarinu a zvýšit tak riziko krvácení. (32)

K posouzení rizika krvácení bylo vyvinuto mnoho nástrojů, například HAS-BLED skóre, které předpovídá jednoleté riziko krvácení při antikoagulační terapii u fibrilace síní. Při přítomnosti rizikového faktoru se podle skóre přiřadí 1-2 body podle tabulky 11. Pacienti se skórem > 3 jsou považovány za pacienty s vysokým rizikem krvácení. (33)

Tabulka 11: HAS BLED skóre

Rizikový faktor	Body
H (hypertenze, >160 mm Hg)	1
A (abnormální jaterní/renální funkce)	1-2
S (předchozí CMP)	1
B (krvácivé projevy)	1
L (kolísající INR)	1
E (věk > 65 let)	1
D (léky – NSA, antiagregace)	1-2

CMP: cévní mozková příhoda; INR: international normalized ratio; NSA: nesteroidní antiflogistika

Zdroj: převzaté a přeložené z Pistors et al., 2010 (33)

3.7.1.2 Příznaky krvácení

Mezi běžné příznaky krvácení patří modřiny, krvácení z nosu, silná menstruace, pokleslý tlak, a naopak zvýšená tepová frekvence, mlhavé vidění, závratě až ztráta vědomí, nevolnost a bolesti. Můžeme sledovat některé laboratorní parametry jako jsou snížený hemoglobin a hladiny hematokritu. Pokud dojde k náhlému poklesu těchto hodnot u pacientů užívajících léky známé způsobující krvácení nebo zvyšující riziko krvácení, je velká pravděpodobnost, že se jedná o léky navozené krvácení. (34) Další laboratorní hodnoty, které můžeme sledovat jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas, anti Xa faktor a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů užívajících antikoagulační léčbu mohou být zvýšené. (22)

Určité příznaky jsou specifické pro dané místo. Pacient s gastrointestinálním krvácením se může projevit melénou a pozitivním guajakovým výsledkem testu. (35) Pacient s intrakraniálním krvácením může vykazovat příznaky typické pro CMP (př. pokleslý koutek, neschopnost mluvit, ztráta koordinace). Může se taky objevit bolest, pokud hematom stlačí orgán nebo nervové zakončení. (22)

Některá onemocnění mohou navodit příznaky krvácení a některá mohou krvácení způsobit samy. Snížené hladiny hemoglobinu můžeme pozorovat u anemie z nedostatku železa nebo anemie z chronického onemocnění. Typicky zvýšené hodnoty INR můžeme pozorovat u pacientů s terminálním onemocněním jater. Proto je důležitá anamnéza onemocnění a léků, laboratorní testy a zobrazovací metody k rozlišení příčin krvácení u daného pacienta, abychom dospěli k přesné a včasné diagnóze rizika krvácení. (22)

3.7.1.3 Prevence krvácení

Prevence krvácení je mnohostranná. Mezi obecné preventivní strategie patří gastroprotektivní léčba (např. inhibitory protonové pumpy), zvláště pokud pacient užívá duální antiagregační terapii a má v anamnéze gastrointestinální vřed nebo jiné rizikové faktory ke gastrointestinálnímu krvácení (např.

více současně užívaných NSA, vysoké dávky NSA, věk nad 75 let, užívání kortikosteroidů, hemodialýza). Dále je důležité přezkoumat léky z hlediska úpravy dávkování při nedostatečnosti ledvin nebo dokonce kontraindikaci jejich užívání. Pacienti, kteří užívají warfarin a přímá perorální antikoagulační léčiva by měli být poučeni o indikaci, délce léčby, monitorování, LI, interakcích s potravinovými doplňky a příznacích krvácení. Pacienti léčení nízkomolekulárními hepariny (LMWH) by měli být poučeni o správné technice podávání a případně o překlenovacích pokynech. (22) Pokud to lze, je lepší se vyhnout polyfarmakoterapii. (36, 37) Klíčový krok v prevenci je zvážit riziko krvácení pro pacienta proti riziku vzniku trombotické příhody před zahájením léčby. (22)

Důležité je také vhodné monitorování laboratorních hodnot. Monitorování aPTT se využívá při léčbě nefrakcionovaným heparinem nebo přímým inhibitorem trombinu. Cílové hodnoty aPTT se liší podle indikace. (38) Anti Xa faktor lze také použít ke sledování infuze nefrakcionovaného heparinu, ale běžněji se používá jako parametr pro měření antikoagulačního účinku LMWH u zvláštních populací (např. pacienti s obezitou) (39) Cílové rozmezí anti Xa faktoru u dospělých pacientů je 0,6–1 jednotek/ml pro enoxaparin dvakrát denně a více jak 1 jednotek/ml pro enoxaparin a dalteparin jednou denně. (39, 40) Další laboratorní hodnotou je INR, používané ke sledování terapie warfarinem. Indikace určuje požadované cílové hodnoty INR. V nemocnici by měli být pacienti užívající warfarin monitorováni denně, dokud nebudou v terapeutickém rozmezí po dobu nejméně dvou po sobě jdoucích výsledcích. (41) Jakmile má pacient stabilizované INR, lze ho monitorovat méně často. V ambulantním prostředí je monitorování častější u pacientů zahajujících léčbu. Po stabilizaci INR docházejí pacienti do ambulance jednou za 4–6 týdnů na kontrolu. (42)

Pro antiagregační léky, trombolytika nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nejsou žádné specifické terapeutické parametry sledování léků. Měli by se však vyhodnotit standardní hematologické laboratorní hodnoty jako hemoglobin, hematokrit, krevní destičky a další. U pacientů na NSA by se měla hodnotit funkce ledvin na začátku terapie i pravidelně v průběhu terapie. Existuje celá řada profylaktických opatření, která lze účinně použít k minimalizaci rizika krvácení. (22)

3.7.1.4 Léčba krvácení

Léčba krvácení způsobeného léky vyžaduje farmakologické i nefarmakologické postupy k dosažení hemostázy nebo zvrácení antikoagulačního účinku. Mezi nefarmakologické postupy patří tlak na zdroj krvácení a zastavení původce léky vyvolaného krvácení. Dále je třeba posoudit funkce ledvin a jater, odhadnout poločas, kdy se léčivo vyloučí z těla. Je potřeba zjistit načasování a množství poslední dávky léčiva. K posouzení úrovně antitrombotického účinku je potřeba nabrat laboratorní hodnoty (např. aPTT, protrombinový čas, INR, anti Xa faktor) (22)

3.7.1.4.1 Antikoagulancia

Hemostázy se nejrychleji dosáhne podáním hemostatických látek (např. koncentrát protrombinového komplexu, čerstvě zmražená plazma a cíleně reverzní látky – vitamin K, protamin, Idarucizumab, Andexanet alfa). Podání hemostatických látek není pravidlem, vše záleží na závažnosti, místě a dostatku času na dosažení hemostázy. U krvácení souvisejícího s heparinem se používá protamin, avšak pouze ke zvrácení terapeutických dávek nefrakcionovaného heparinu nebo LMWH. (43) Při léčbě krvácení spojeného s heparinem je potřeba znát dobu, po kterou pacient dostával infuzi s heparinem. Maximální dávka protaminu je 50 mg kvůli paradoxnímu antikoagulačnímu účinku, který může nastat při vysokých dávkách. (43, 45) Je důležité si uvědomit, že protamin reverzuje LMWH pouze částečně. (43) Protamin by se měl použít do 8 hodin od poslední dávky enoxaparinu nebo 24 hodin od poslední dávky dalteparinu. (43)

Vitamin K je hlavním prvkem léčby krvácení související s warfarinem. U krvácení vyvolané warfarinem, bychom měli přerušit jeho užívání a podat 10mg vitaminu K pomalou intravenózní infuzí. Vitamin K může být podán bez laboratorních testů u pacientů, kteří mají zjevné a závažné krvácení. (46) Intravenózní dávka vitaminu K se pohybuje od 0,5 mg do 10 mg, přičemž větší dávky jsou spojeny s delší dobou působení, ale ne s větším snížením INR. (47)

3.7.1.4.2 Antiagregancia, aspirin a NSA

Strategie zvládnutí antiagregačního krvácení zahrnují obecná nefarmakologická opatření a v případě kritického krvácení transfúzi krevních destiček. (43,) Aby se zabránilo farmakologické inhibici transfuzovaných krevních destiček, měla by se transfúze nasadit až 3–5 poločasů po poslední antiagregační dávce. Léčba Gp IIb/IIIa souvisejícího krvácení obvykle vyžaduje pouze přerušení léčby a podpůrnou péči. Podobně je zvládáno i krvácení související s užíváním NSA. (48)

3.7.1.4.3 Trombolytika

S trombolytickým krvácením je spojeno několik mechanismů, takže strategie léčby využívají několik různých látek. Typicky zahrnují použití čerstvě zmražené plazmy, kryoprecipitátu, vitaminu K, krevních destiček a antifibrinolytik (např. kyselina aminokapronová nebo kyselina tranexamová). (43, 48, 49)

3.7.2 Ortostatická hypotenze

Ortostatická hypotenze (OH) vyvolaná léky je klinicky důležitý problém, který může vést ke značným komplikacím. V důsledku sníženého tlaku může nastat synkopa, pády a zranění, ischemie nebo infarkt z nedostatku orgánové perfuze. (50)

Většina příhod léky indukované hypotenze je právě ortostatická, která vzniká změnou polohy do vzpřímené. Jedná se o snížení systolického tlaku nejméně o 20 mm Hg nebo snížení diastolického tlaku nejméně o 10 mm Hg do 3 minut po stání nebo náklonu hlavy alespoň o 60° na sklopném stole. (50, 51)

Primárně léky indukovaná OH vzniká v důsledku autonomního selhávání, kde léčivo ovlivňuje centrální nebo periferní autonomní cesty. Ačkoli může jít i o důsledek nervově zprostředkované synkopy. (51) Při autonomním selhávání dochází k oslabení sympatické eferentní aktivity, takže je narušena vazokonstrikce. Změnou polohy do vzpřímené začne prudce klesat tlak, což vede k presynkopě až synkopě. (22)

Léky způsobující OH můžeme rozdělit do dvou skupin – ty, které jsou výsledkem prodlouženého terapeutického efektu (př. antihypertenziva) a ty, jejichž primárním účelem není snížení krevního tlaku. Mezi něž patří například některá antidepresiva (př. tricyklická antidepresiva, trazodon), antiparkinsonika (př. levodopa + karbidopa), antipsychotika (př. haloperidol, aripiprazol), antiemetika (př. promethazin), léčiva na benigní hyperplazii prostaty (doxazosin, tasmulosin) a léky na erektilní dysfunkci (př. sildenafil, tadalafil). Přesný mechanismus vzniku OH je popsán v tabulce 12. (22)

Střední arteriální tlak ovlivňuje srdeční frekvence, tepový objem a celkový periferní odpor. Při změně polohy do vzpřímené, dochází okamžitě k přesunu krve primárně do dolních končetin. Během 10–15 minut po změně polohy může klesnout tepový objem o 15 %. (52, 53) Dochází ke snížení žilního návratu, srdečního výdeje a krevního tlaku. Tato kaskáda činů spustí složitý kompenzační mechanismus. Centrální aktivace sympatických eferentních neuronů zvýší vaskulární tonus, kontraktilitu myokardu a srdeční frekvenci. Díky kardiopulmonálním objemovým receptorům se uvolní vazopresin, což také vede k arteriolární vazokonstrikci a resorpci vody v ledvinách, čímž se zvýší krevní tlak. Tyto ochranné reflexy omezují potenciálně nepříznivé hemodynamické účinky vzpřímené polohy. Pokud některý z mechanismů nebo jejich kombinace selže, tak může dojít k ortostatické hypotenzii. (54)

OH může vzniknout v důsledku neurodegenerativního onemocnění, například Parkinsonova choroba nebo demence s Lewyho tělísky. Dále může vzniknout v důsledku neuropatie. Periferní neuropatie malých vláken může způsobit autonomní dysfunkci. Mezi časté příčiny vzniku neuropatie řadíme například diabetes. Snadno rozpoznatelnou příčinou vzniku OH je ztráta objemu. Může se

jednat o ztrátu krve, dehydrataci, nadměrnou diurézu či zvracení. (50, 55) Pokud se u pacienta objeví subakutní nástup OH s rychlou progresí, je třeba vyloučit primární autoimunitní proces způsobující autoimunitní autonomní selhání nebo paraneoplastický syndrom (malobuněčný karcinom plic, monoklonální gamapatie, onemocnění lehkým řetězcem nebo amyloid). (56)

U zdravých pacientů v jakémkoli věku k OH dochází velice zřídka. Avšak s vyšším věkem nastávají změny kardiovaskulární fyziologie, pacienti trpí doprovodným onemocněním a užívají léky, které mohou snižovat krevní tlak a přispět k ortostatické hypotenzii. Mezi fyziologické patří změny v baroreceptorové a parasympatické aktivitě, arteriální a srdeční compliance, zachování sodíku v ledvinách, odpověď vazopresinu, aktivita plazmatického reninu, objem plazmy, plazmatické koncentrace angiotensinu a aldosteronu. Výčet těchto fyziologických změn může přispět k ortostatické hypotenzii. (57)

OH je častým vedlejším účinkem léků, zejména antihypertenziv. Mnoho léků může vyvolat nebo zhoršit příznaky ortostatické hypotenze prostřednictvím různých mechanismů, včetně periferní vazodilatace, autonomní dysfunkce a deplece objemu. Příklady léků vyvolávající OH jsou shrnuty v tabulce 12. (50)

Tabulka 12: Mechanismy léčivy vyvolané ortostatické hypotenze

Léková skupina	Látka	Mechanismus účinku
Antihypertenziva	kaptopril, enapril, lisinopril, trandolapril, perindopril	inhibice angiotenzinu II, která zvýší koncentraci bradykininu, což vede k vazodilataci (58)
	aliskiren	inhibice reninu, snižuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I (58)
	valsartan, telmisartan, losartan	inhibice angiotenzinu II na úrovni receptoru, která vede k vazodilataci arteriol (59)
	acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol	blokáce β - a α_1 - receptorů, která způsobí vazodilataci a snížení aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron (59)
	amilorid, chlortalidon, furosemid, hydrochlorothiazid, indapamid	inhibice renální reabsorpce sodíku, snížení cirkulujícího volumu a vazodilatační efekt (59)
Alfa-1 sympatolytika (léčiva na BHP)	alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin	blokáda α -adrenoreceptorů, klesá periferní vaskulární rezistence a snižuje se TK (60)
Antidepresiva	amitriptylin, imipramin, trazodon	snížená systémová vaskulární rezistence v důsledku blokády α -adrenoreceptorů (61)
Antiparkinsonika	levodopa + karbidopa, entekapon, pramipexol, ropinirol	zvýšený dopamin vyvolává následující: vazodilataci zprostředkovanou dopaminovými receptory, vytěsnění noradrenalinu z nervových zakončení, snížená sekrece reninu a aldosteronu, snížení sympatického odtoku (62, 63, 64)
Antipsychotika	aripiprazol, haloperidol, olanzapin, risperidon	blokáda α -adrenoreceptorů, klesá periferní vaskulární rezistence a snižuje se TK (65)
Antiemetika	promethazin	inhibice fosfodiesterázy zprostředkované kalmodulinem, uvolnění hladkého svalstva cév (65)
Inhibitory fosfodiesterázy	sildenafil, tadalafil	inhibice fosfodiesterázy V, která vede k vazodilataci (59)
Vazodilatátory	amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil	blokáda kalciových kanálů a následná vazodilatace v systémovém řečišti (59)
	isosorbid-mononitrát, isosorbid-dinitrát	Zvýšení koncentrace intracelulární cyklické guanosinmonofosfátu, což způsobí vazodilataci cévní stěny (59)

BHP = benigní hyperplazie prostaty, TK: krevní tlak

3.7.2.1 Rizikové faktory OH

Mezi rizikové faktory OH patří užívání alkoholu, kardiovaskulární onemocnění, horečka, horké počasí a horké koupele/sprchy, hyperventilace, konzumace velkých porcí, špatný průtok krve játry, prodloužené ležení a stání v klidu, hyponatrémie. (50, 57)

Starší lidé mají zvýšené riziko hypotenze vyvolané léky. Riziko hypotenze se odvíjí specificky od pacienta a léčiv, které užívá. Dále je u starších lidí častější hypotenze v důsledku snížené citlivosti baroreceptorů. OH se může objevit u lidí v jakémkoli věku, kteří obvykle trpí autonomním selháváním a při ztrátě objemu způsobenou diuretiky, krvácením nebo zvracením. (50)

Riziko OH spojené s některými léky se může zvýšit na základě konkrétních charakteristik pacienta a léčiva. Je třeba se vyhnout současnému užívání inhibitoru fosfodiesterázy typu V a nitrátů, aby se zabránilo hypotenzii. (22) Zvýšená frekvence OH při užívání tricyklických antidepresiv a antipsychotik je spíše u starších pacientů a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, zejména s dysfunkcí levé komory a autonomním onemocněním. (66, 67) Riziko hypotenze je zvýšené u pacientů, kteří užívají diuretika a současně trpí dehydratací, ztrátou objemu nebo užíváním vazodilatačních látek jakou jsou nitráty a alkohol. (68)

3.7.2.2 Příznaky OH

OH se může projevit různě podle míry závažnosti. Obvykle se příznaky objevují v reakci na náhlou posturální změnu, ale také v souvislosti s jídlem, námahou a dlouhodobým stáním. Příznaky jsou důsledkem hypoperfuze a zahrnují generalizovanou slabost, závratě, bolest a točení hlavy, rozmazané vidění a v závažných případech i presynkopu a synkopu. (50, 54) Obvykle dochází k neurokardiogenní synkopě, která přes spuštění nervového reflexu vyvolává epizodu systémové hypotenze charakterizované jak bradykardií, tak periferní vazodilatací. (54, 69)

3.7.2.3 Prevence OH

Prevenci OH můžeme rozdělit na farmakologickou a nefarmakologickou. Do farmakologické strategie u pacientů s jedním nebo více rizikovými faktory patří určitá opatření, která mohou minimalizovat riziko. Když už musí pacient užívat lék s rizikem OH, měli bychom volit ten, u něhož je riziko nejnižší a zahájit terapii s nejnižší dávkou podávanou nejlépe před spaním. Dále u pacientů s komorbiditami jako je srdeční selhání, diabetes mellitus, u nichž existuje riziko pádu nebo mají více rizikových faktorů, by měla být první dávka hypotenzii způsobujícího léčiva podávána v kontrolovaném prostředí. U pacientů užívajících léky spojené s OH lze riziko snížit specificky pro daný lék. Například

pokud má pacient diuretikum s jiným antihypertenzivem, mělo by se podávání těchto léčiv co nejvíce oddělit. (70) Ke snížení rizika hypotenze vyvolané inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu by měla být počáteční dávka snížena o 50 %, pokud je systolický krevní tlak před léčbou nižší než 100 mm Hg. Pokud je však systolický krevní tlak před léčbou nižší než 90 mm Hg, měla by být léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu zahájena pouze s opatrností a pečlivým sledováním. (71, 72)

Mezi nefarmakologické strategie patří zvednutí hlavy pacientova lůžka do úhlu 5–20°. To pomáhá aktivovat systém renin-angiotensin-aldosteron a snižuje noční diurézu. (73) Pacienti by měli po probuzení vstávat pomalu a nechat několik sekund až minut viset volně nohy z postele, než se úplně postaví. Dále pomáhá cvičení u pacientů se špatnou ortostatickou tolerancí. Mírné cvičení může zlepšit příznaky s minimálním účinkem na klidový krevní tlak. Ke zvýšení krevního tlaku lze použít posturální manévry jako křížení nohou a dřepování. (55, 56, 66) Kompresní punčochy přizpůsobené na míru mohou pomoci snížit žilní hromadění krve. (22)

3.7.2.4 Léčba OH

Nejprve se snažíme OH léčit nefarmakologickými postupy, kam patří cvičení a dostatečná hydratace. Pokud je to možné, měli bychom eliminovat přispívající faktory a léky přispívající k OH identifikovat, vysadit a nahradit jinými s nižším rizikem hypotenze. Hypotenze vyvolaná léky může souviset s předávkováním, s vysokou terapeutickou dávkou nebo frekvencí podávání. Léčba se liší specificky od konkrétního léčiva. (22) Například léčba OH vyvolané inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu spočívá v redukci dávky nebo krátkém přerušení podávání. (58) Léčba OH vyvolané antipsychotiky zahrnuje přerušení terapie a znovu nasazení s 25–50% počáteční dávkou. (74)

3.7.3 Hypoglykémie

Regulace homeostázy glukózy je ovlivňována inzulínem, produkcí glukózy v játrech, periferním využitím glukózy a kontraregulačními mechanismy. Inzulín se vylučuje β pankreatickými buňkami v reakci na zvýšené hodnoty glukózy v plazmě a podporuje absorpci glukózy játry, svaly a tukovou tkání. Inzulín ovlivňuje syntézu glykogenu a bílkovin, jaterní glukoneogenezi, lipogenezi a inhibuje lipolýzu, jaterní glukoneogenezi, proteolýzu. Udržení normální koncentrace glukózy je potřeba k zajištění fyziologických funkcí a energetické spotřeby mozku a různých tkání. Když koncentrace glukózy klesnou pod fyziologické rozmezí, začnou se vylučovat regulační hormony jako glukagon, adrenalin, růstový hormon a kortizol. Tyto hormony obnovují koncentraci glukózy v plazmě různými mechanismy, mezi něž patří stimulace glukoneogeneze, glukoneolýzy a lipolýzy, inhibice sekrece inzulínu a periferního využití glukózy. Výsledkem nerovnováhy mezi sekrecí inzulínu a koncentrací glukózy v plazmě je buď hyperglykémie nebo hypoglykémie. K této nerovnováze mohou přispět i užívaná léčiva. Děje se tak tomu různými mechanismy od změn sekrece a citlivosti na inzulín po změny v glukoneogenezi a přímo cytotoxické účinky na β buňky pankreatu. Hypoglykémie vyvolaná léky může vést k závažným komplikacím. Mezi komplikace patří vznik těžké hypoglykémie, kóma až smrt, ale i infarkt myokardu a náhlá cévní mozková příhoda. Těmto událostem lze však předejít pečlivým monitorováním a správným užíváním léků. (22, 75, 76)

Mechanismy léčivy indukované hypoglykémie jsou uvedené v tabulce 13. Do tabulky jsou zahrnuty pouze ta léčiva, která byla diskutována v jedné či více klinických studiích, observačních studiích nebo několika kazuistikách. Mezi látky vyvolávající hypoglykémii patří samotný inzulín, deriváty sulfonylmočoviny a ethanol. Zvýšené riziko hypoglykémie nastává při současném užívání těchto látek. (22, 77, 78, 79) Tato léčiva představovala více než 70 % ze 1418 těžkých případů hypoglykémie ve zprávě z let 1940–1989. (80)

Skutečný seznam léčiv, které jsou spojené s dysregulací homeostázy glukózy není známý. Z velké části za to může nedostatek informací z kontrolovaných klinických studií, nedostatečné hlášení z postmarketingových událostí a nezjištění kauzality. Výskyt hypoglykémie je závislý na dávce, frekvenci/délce podávání a také na celkovém zdravotním stavu pacienta. (81, 82) Hypoglykémie je spojována s dlouhodobě působícími než s krátkodobě působícími deriváty sulfonylmočoviny. (83, 84)

Tabulka 13: Mechanismy léčivy indukované hypoglykémie

Léková skupina	Látka	Mechanismus účinku
Antihypertenziva	ACEi	↑ periferní citlivost na inzulín (85)
	β adrenergní blokátory	Může ↑ periferní absorpci glukózy a nepřímo ↓ glukoneogenezi; může oddálit zotavení z hypoglykémie; také maskovat mnoho autonomních hypoglykemických příznaků (86)
Antidiabetika	sulfonylurea	↑ sekrece pankreatického inzulínu (84)
	glinidy	↑ sekrece pankreatického inzulínu (87)
	insulin	↑ využití glukózy (84)
Antipsychotika	haloperidol	↑ glukózová sensitivita (88)
Alkohol	ethanol	Inhibuje jaterní glukoneogenezi, zhoršuje aktivaci hormonální odpovědi osy HPA na hypoglykemii a může potencovat hypoglykemické účinky jiných léků; problematičtější, když jsou zásoby glykogenu nízké (22)
Antibiotika	fluorochinolony	Není známo, může to být způsobeno stimulací pankreatické sekrece inzulínu a / nebo interakcí s antidiabetiky (89)
	sulfamethoxazol	↑ sekrece pankreatického inzulínu (90)
Inhibitory COX	salicyláty	↑ sekrece pankreatického inzulínu, ↑ periferní využití glukózy, ↓ glukoneogeneze; obvykle se vyskytuje pouze u protizánětlivých dávkách (91)

ACEi: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu; DPP-4: dipeptidyl peptidáza 4; GLP-1: glucagon like peptid 1; HPA: hypothalamo-hypofyzární-adrenální; COX: enzym cyklooxygenáza

3.7.3.1 Rizikové faktory hypoglykémie

Mezi rizikové faktory hypoglykemie vyvolané léky patří pokročilý věk, současné užívání více léčiv, co snižují glykemii, snížený příjem sacharidů, zvýšený výdej sacharidů (cvičení) a redukování jejich zásob, užívání alkoholu, dysfunkce jater a ledvin, hypoglykemie v anamnéze a hospitalizace v posledních 30 dnech. (22)

Zvýšené riziko mohou mít pacienti s jinými chorobnými stavy, jako je například schizofrenie, která je spojována s vyšším výskytem diabetes mellitus. (92) Při posuzování hypoglykemie je potřeba vzít v úvahu úmyslné podání hypoglykemických léků, obvykle inzulínu nebo sulfonylmočoviny, což pak není bráno jako nežádoucí účinek, ale jako úmyslná intoxikace. Hypoglykemie se může vyskytnout u pacientů s akutním onemocněním. Méně časté příčiny vzniku hypoglykemie zahrnují nádory produkující inzulín a několik dalších vzácných poruch (např. Beckwith-Wiedemannův syndrom, Reyerův syndrom). (22)

Polyfarmakoterapie je dalším důležitým rizikovým faktorem, neboť léčiva ovlivňující homeostázu glukózy mohou vést k aditivním farmakokinetickým nebo farmakodynamickým účinkům. Například současné užívání sulfonylmočoviny a NSA, včetně ibuprofenu a aspirinu, může vést ke zvýšenému riziku hypoglykémie částečně způsobené sníženým metabolismem sulfonylmočoviny nebo zvýšeným uvolňováním inzulínu. (91, 93, 94)

3.7.3.2 Příznaky hypoglykémie

Mezi mírné příznaky hypoglykémie patří závratě, bolest hlavy, hlad, třes, pocení, tachykardie a slabost. Mezi vážnější příznaky řadíme změny chování (úzkost), rozmazané vidění, zmatenost, potíže se soustředit, záchvaty, ztrátu vědomí až kóma. Hypoglykemický práh je individuální, příznaky hypoglykemie může pacient pociťovat při hodnotě glykemie 3,2–2,8 mmol/l. Těžká hypoglykemie může vést ke kognitivní dysfunkci, změnám duševního zdraví, záchvatům, kómatu nebo dokonce smrti. (95, 96)

3.7.3.3 Prevence hypoglykémie

Prioritně je důležité se vyhnout potenciálně příčinným lékům u vysoce rizikových pacientů, i když to vždy není možné. Relativní rizika a přínosy farmakoterapie zvažujeme vždy individuálně. Pečlivé sledování příznaků hypoglykémie, které byly zmíněné výše, a hladiny glykémie u pacientů, kteří užívají léky, jež mohou změnit regulaci glukózy nebo inzulínu. Zdravotnický personál by měl informovat pacienta o užívání léků bez předpisu a doplňků stravy, protože některé z nich by mohli ovlivnit hladinu glykémie. V prevenci je velice důležité monitorování hladiny glykémie. Frekvence monitorování závisí na několika faktorech, včetně rizika pacienta nebo zjevných projevech hypoglykémie, hodnocení poskytovatele a dostupnosti publikovaných pokynů od výrobců léků nebo jiných zdrojů. Po ukončení léčby, o které je známo, že ovlivňuje hladinu glykémie, se doporučuje kontrolovat koncentraci glukózy v krvi a klinické projevy hypoglykémie. (22)

3.7.3.4 Léčba hypoglykémie

Mezi strategie léčby hypoglykémie patří zkontrolování hladiny glykémie a podle potřeby se podají léky na zvrácení hypoglykémie např. dextróza, glukóza, glukagon. Pokud je známo, že hypoglykémii vyvolal lék, sníží se nebo se úplně přeručí jeho podávání. Čas potřebný ke zlepšení příznaků nebo návratu k výchozí hodnotě glykémie po vysazení léčivého přípravku závisí na jeho farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech. (22)

3.8 Přehled studií

Do přehledu studií byly zahrnuty studie, které sledovaly potenciální LI a zároveň manifestované LI, které se podílely na hospitalizaci pacientů. Výsledkem vyhledávání v databázích Medline a Web of Science byly 4 studie, které se zabývaly identifikací LI podílejících se na hospitalizacích. Výsledky a charakteristika studií jsou přehledně shrnuty v tabulce 14 a tabulce 15.

Tabulka 14: Charakteristika studií jejichž cílem byla identifikace lékových interakcí podílejících se na hospitalizacích

Autor, rok studie	Fokter, 2010 (8)	Bučša, 2013 (7)	Muhič, 2017 (6)	Kovačević, 2019 (5)
Stát	Slovinsko	Rumunsko	Slovinsko	Srbsko
Zdroj identifikace pLI	Micromedex	Micromedex	Lexicomp Drugs.com, Micromedex	Lexicomp
Design studie	kohortová	kohortová	kohortová	průřezová
Oddělení	nespecifikováno	nespecifikováno	nespecifikováno	kardiologie
Délka trvání studie	1 rok	3 měsíce	2 měsíce	-
Způsob identifikace mLI	-	Karch-Lasagna	DIPS	DIPS
Počet hospitalizací	323	305	1006	351
Počet hospitalizací s pLI	166	238	795	292
Počet hospitalizací, na kterých se podílely mLI	4	5	16	34
Prevalence mLI (%)	1,2	1,6	1,6	9,7

pLI: potenciální lékové interakce; mLI: manifestované lékové interakce; DIPS: drug interaction probability scale

Tabulka 15: Přehled nežádoucích lékových událostí a LI, které se na nich podílely

Autor, rok studie	Nežádoucí lékové události	Lékové interakce podílejících se na hospitalizacích
Fokter, 2010 (8)	bradykardie	beta-blokátory + digoxin
	gastrointestinální krvácení	ASA + NSA
	hyperkalémie	ACEi + spironolakton
Bucşa, 2013 (7)	myalgie	simvastatin + flukonazol
	prodloužení QT	amiodaron + sotalol
	↑ sérového kreatininu	diklofenak + ramipril
	hematom	acenokumarol + fenofibrát
	AKI	perindopril + ketoprofen
Muhič, 2017 (6)	hyperkalémie	spironolakton + ACEi
	krvácení	ASA + klopidogrel, ASA + NSA, ASA + warfarin, warfarin + sertralin, warfarin + klopidogrel, rivaroxaban + ASA, warfarin + amiodaron
	digoxinová toxicita	digoxin + indapamid, digoxin + spironolakton
	myopatie, pankreatitida	simvastatin + amlodipin
	hyperkalémie	spironolakton + ARB/kotrimoxazol, ramipril + kotrimoxazol
	infekce pro imunosupresi	alopurinol + cyklosporin
	synkopa	metoprolol + sertralin
	tamponáda	warfarin + torasemid
Kovačević, 2019 (5)	tachykardie/dysrytmie	aminofylin + amiodaron/propafenon/fenoterol/salbutamol/salmeterol, digoxin + erythromycin/klaritromycin, erythromycin + salmeterol/propafenon, fenoterol + salbutamol/salmeterol, flufenazin + chlorpromazin, ipratropium + tiotropium, fenobartion + propafenon, salmeterol + verapamil
	bradykardie	amiodaron + karvedilol, karvedilol + digoxin, digoxin + spironolakton
	krvácení	ASA + antagonisté vitamínu K, ASA + klopidogrel, amiodaron + antagonisté vitamínu K, klopidogrel + antagonisté vitamínu K, simvastatin + warfarin
	hypertenze	amlodipin + karbamazepin, amlodipin + fenobarbital, isosorbid-mononitrát + fenobarbital, enalapril + metamizol
	hypotenze	levodopa/benserazid + furosemid, bromazepam + klonazepam, karvedilol + fluoxetin, enalapril + pentoxifylin, furosemid + pentoxifylin, metoprolol + tamsulosin
	hyperkalémie	enalapril + spironolakton, fosinopril + spironolakton, metamizol + spironolakton
	↓ počet erytrocytů	alopurinol + kaptopril/fosinopril/lisinopril
	↑ AST, ALT	amiodaron + simvastatin
	epigastrická bolest	digoxin + spironolakton
	hypertermie	klozapin + venlafaxin

ASA: kyselina acetylsalicylová; NSA: Nesteroidní antiflogistika; AKI: akutní poškození ledvin; AST: aspartátaminotransferáza; ALT: alaninaminotransferáza; ACEi: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB: antagonisté receptorů pro angiotenzin I

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Metodika

4.1.1 Design studie a sledovaná populace

Designem se studie řadí mezi deskriptivní observační průřezové studie. Do studie byli zahrnuti pacienti akutně hospitalizovaní ve Fakultní nemocnici Hradec Králové prostřednictvím oddělení urgentní medicíny v období srpen až listopad 2018. V textu budou dále pacienti uváděni jako hospitalizace, protože analýza probíhala ze zaslepeného souboru a nemáme informace, zda se daný pacient nehospitalizoval víckrát.

4.1.2 Zdroj dat

Zdrojem údajů byla databáze Access, která obsahovala informace získané z projektu „Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací“, kterým se zabývá PharmDr. Zuzana Očovská. (97). V projektu „Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací“ bylo vstupním kritériem akutní hospitalizace ve fakultní nemocnici Hradec Králové. Vylučovacím kritériem byly plánované zákroky, chybějící léková anamnéza a pouze návštěva oddělení urgentní medicíny bez následné hospitalizace. Databáze obsahovala demografické údaje (pohlaví, věk), osobní anamnézu, farmakologickou anamnézu, údaje o hospitalizaci (diagnózu hospitalizace, příčiny hospitalizace, stížnosti pacienta) a klinické a laboratorní parametry. Pro diplomovou práci bylo ke zpracování vybráno 375 za sebou následujících hospitalizací.

4.1.3 Identifikace a klasifikace potenciálních lékových interakcí

Léková anamnéza pacienta bylo zapsána do tří interakčních databází IBM Micromedex, Lexicomp (prostřednictvím platformy UpToDate) a Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s. a bylo provedeno vyhledávání potenciálních LI. Za potenciální LI se braly v potaz všechny LI, které alespoň v jedné interakční databázi splňovaly následující kritéria (celkové hodnocení v databázi Lexicomp C, D, X; kategorie závažnosti „contraindicated“, „major“, „moderate“ v databázi Micromedex; celkové hodnocení 6, 5, 4, 3 v databázi DrugAgency). S tímto kritériem identifikované LI byly zaneseny do hodnotící databáze Access (Obrázek 1), kde byly klasifikovány na základě mechanismu, klinické závažnosti, celkového dopadu, úrovně dokumentace a potenciálního dopadu.

U každého pacienta vznikl seznam potenciálních LI z pohledu tří interakčních databází, doplněný o jejich kategorie závažnosti, mechanismus účinku, úroveň dokumentace, celkové hodnocení závažnosti a potenciálního dopadu.

The screenshot shows a web-based form for adding a new DDI. At the top, there are navigation buttons and a search bar containing 'apixaban + escitalopram' with a 'SAVE' button. The form is divided into several sections:

- DDI pair:** apixaban + escitalopram
- drug 1:** apixaban
- drug 2:** escitalopram
- mechanism category:** pharmacodynamic (with sub-options: NA, synergistic effec, CYP)
- mechanism description:** additive effects on hemostasis
- Micromedex:** severity major, documentation fair
- UpToDate:** rating C (monitor therapy), severity rating moderate, documentation excellent
- Databáze lékových interakcí:** overall rating 3, severity rating středně závažná, documentation informace výrobce
- ADE / DTF:** ADE
- potential outcome:** bleeding

Obrázek 1: Náhled formuláře pro identifikaci a klasifikaci potenciálních LI v databázi Access

4.1.4 Identifikace a klasifikace manifestovaných lékových interakcí

Z potenciálních lékových interakcí byly na základě údajů o hospitalizaci, pacientovi anamnézy a výsledků laboratorních a klinických testů identifikované lékové interakce, u kterých se přepokládala souvislost s nežádoucí lékovou událostí, která byla hlavní příčinou nebo se podílela na hospitalizaci. U těchto interakcí bylo následně provedeno hodnocení kauzality. Kauzalita lékových interakcí byla hodnocena na základě škály pravděpodobnosti lékové interakce (Drug Interaction Probability Scale, DIPS). Za manifestované LI byly považovány LI s DIPS skóre vyšším než 2. Identifikace nežádoucích lékových událostí, které byly hlavní příčinou nebo se podílely na hospitalizaci, byla součástí projektu „Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací“ (97), který vycházel z metodiky „Drug-related hospital admissions adjudication guide“ (98).

4.1.5 Definice hlavních výstupů práce

Prevalence hospitalizací s potenciální LI je definována jako počet hospitalizací s alespoň jednou potenciální LI k celkovému počtu hospitalizací.

Prevalence hospitalizací s manifestovanou LI je definována jako počet hospitalizací s alespoň jednou manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci k celkovému počtu hospitalizací.

Prevalence LI, které se manifestovaly je definována jako celkový počet manifestovaných LI podílejících se na hospitalizaci k celkovému počtu potenciálních LI.

4.1.6 Statistická analýza

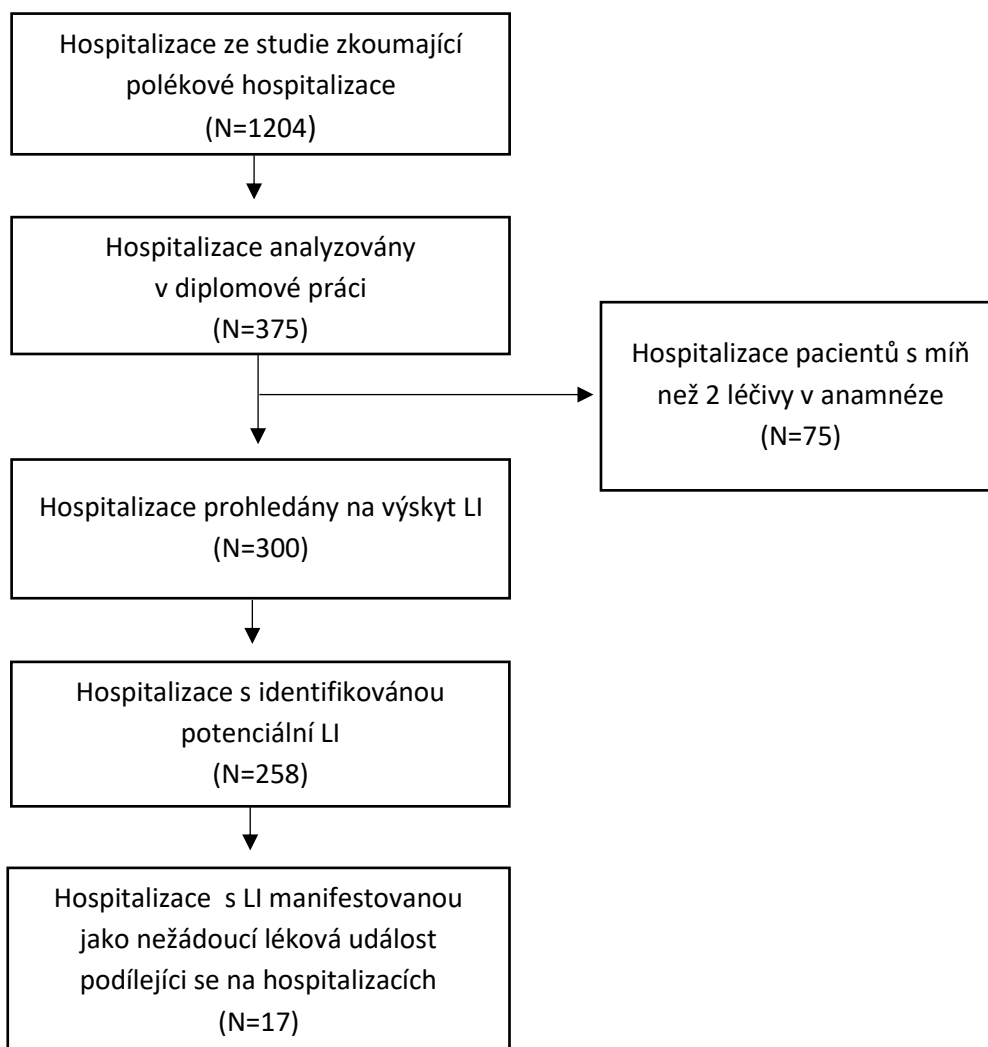
Kategorické proměnné byly vyjádřeny jako absolutní četnost (počtem), případně relativní četnost (procenty). Numerické proměnné byly vyjádřeny jako průměr \pm směrodatná odchylka (pro normálně distribuované údaje) nebo jako medián a interkvartilové rozpětí (pro nenormálně distribuované údaje). K porovnání dvou skupin s numerickými proměnnými byl použit T-test (pro data s normálním rozdělením) nebo Mann-Whitney U test (pro data s nenormálním rozdělením). Fisherův exaktní test byl zvolen pro porovnání kategorických proměnných. P-hodnota menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou. Statistická analýza byla provedena v programu Microsoft Excel. Prevalence byla vyjádřena v procentech a zároveň byl uveden 95 % interval spolehlivosti (CI).

4.2 Výsledky

V souboru 375 hospitalizací bylo 187 žen a 188 mužů, medián věku pacientů byl 71 let a medián počtu léčiv v lékové anamnéze byl 6. 63,7 % hospitalizací se týkalo pacientů nad 65 let a 60,8 % pacientů mělo v lékové anamnéze minimálně 5 léčiv.

75 hospitalizací bylo z identifikace potenciálních LI z důvodu nedostatečného počtu léčiv (< 2) v lékové anamnéze vyřazeno. Na obrázku 2 je počet hospitalizací v jednotlivých krocích studie.

V souboru 300 hospitalizací představovali muži 51 %, 74,7 % hospitalizací se týkalo pacientů nad 65 let a 76 % mělo v lékové anamnéze minimálně 5 léčiv. Medián počtu léčiv v lékové anamnéze byl 7.



Obrázek 2: Počet hospitalizací v jednotlivých krocích studie

4.2.1 Potenciální lékové interakce

Celkově bylo identifikováno 2273 potenciálních LI. Potenciální LI byly identifikovány u 258 hospitalizací. Prevalence výskytu potenciálních LI v celkovém souboru 375 hospitalizací (před vyloučením hospitalizací s méně než 2 léčiv v lékové anamnéze) byla 68,8 % (95% CI: 64,1–73,5). Prevalence výskytu potenciálních LI v souboru 300 hospitalizací (hospitalizace s alespoň 2 léčiv v lékové anamnéze) byla 86 % (95% CI: 82,1–89,9). Průměrný počet potenciálních LI na pacienta byl 8,8 v souboru pacientů s potenciální LI v anamnéze. V celkovém souboru hospitalizací měl pacient průměrně 6 potenciálních LI.

V tabulce 16 je znázorněné porovnání počtu hospitalizací s potenciální lékovou interakcí s hospitalizacemi bez potenciální lékové interakce ve vztahu ke kategorickým demografickým a klinickým údajům. Statisticky významný rozdíl byl ve věku a počtu léčiv v lékové anamnéze.

Tabulka 16: Porovnání počtu hospitalizací s vs. bez potenciální lékové interakce ve vztahu ke kategorickým demografickým a klinickým údajům

	Hospitalizace bez potenciální LI (N=42) počet (%)	Hospitalizace s potenciální LI (N=258) počet (%)	p-hodnota (Fisherův exaktní test)
Pohlaví			
muž	17 (40)	130 (50)	0,2485
žena	25 (60)	128 (50)	
Věk			
< 65	24 (57)	52 (20)	< 0,00001*
≥ 65	18 (43)	206 (80)	
Počet léčiv			
< 5	35 (83)	37 (14)	< 0,00001*
≥ 5	7 (17)	221 (86)	

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %); * statisticky významné

V tabulce 17 je znázorněné porovnání počtu hospitalizací s potenciální lékovou interakcí s hospitalizacemi bez potenciální lékové interakce ve vztahu k numerickým demografickým údajům. Statisticky významný rozdíl byl ve věku a počtu léčiv v lékové anamnéze.

Tabulka 17: Porovnání počtu hospitalizací s potenciálními a bez potenciálních LI ve vztahu k numerickým demografickým údajům

	Hospitalizace bez potenciální (N=42)	Hospitalizace s potenciální LI (N=258)	p-hodnota (Mann Whitney U test)
Věk			
medián	63,5	76	0,0001*
IQR	50,8–76,8	66–84	
Počet léčiv			
medián	3	8	< 0,0001*
IQR	2–4	6–11	

LI: léková interakce; IQR: interkvartilové rozpětí; N: denominátor (100 %); * statisticky významné

V tabulce 18 je porovnání počtu hospitalizací s potenciálními a bez potenciálních LI ve vztahu ke komorbiditám. Můžeme pozorovat, že pacienti s arteriální hypertenzí, dyslipidemií, diabetem mellitus, ischemickou chorobou srdeční, fibrilací síní, chronickým srdečním selháním, chronickým onemocněním ledvin a benigní hyperplazií prostaty měli statisticky významně častěji potenciální LI v lékové anamnéze.

Tabulka 18: Porovnání počtu hospitalizací s potenciálními a bez potenciálních LI ve vztahu ke komorbiditám

Komorbidita v anamnéze	Hospitalizace bez potenciální LI v anamnéze (N=42)	Hospitalizace s potenciální LI v anamnéze (N=258)	p-hodnota (Fisherův exaktní test)
	počet	počet	
Arteriální hypertenze	25	201	0,0191*
Dyslipidémie	11	118	0,0189*
Diabetes mellitus	4	109	0,0000*
Ischemická choroba srdeční	1	88	0,0000*
Fibrilace síní	3	63	0,0092*
Chronické srdeční selhání	2	57	0,0061*
Vertebrogenní algický syndrom	7	54	0,6798
CKD	1	41	0,0155*
Hypotyreóza	3	38	0,2311
Benigní hyperplazie prostaty	0	36	0,0043*
Deprese/úzkost	5	35	1,0000
Osteoartróza	3	34	0,4455
Ischemická choroba dolních končetin	3	33	0,4420
Po cévní mozkové příhodě	1	33	0,0624
Chronická obstrukční plicní nemoc	3	32	0,4408
Chronická žilní insuficience	3	30	0,5941
Dna/hyperurikémie	4	28	1,0000
Tromboembolická nemoc	3	23	1,0000
Demence	2	22	0,5490
Osteoporóza	1	21	0,3338
Astma bronchiale	4	18	0,5265
Refluxní choroba jícnu	1	18	0,4905
Vředová gastroduodenální choroba	0	18	0,0874
Onemocnění jater	2	12	1,0000
Parkinsonova nemoc	1	9	1,0000
Epilepsie	1	5	0,5988

LI: léková interakce; CKD: chronické onemocnění ledvin; N: denominátor (100 %); * statisticky významné

Na 2273 potenciálních LI se podílelo 866 rozdílných LI.

Nejčastější potenciální LI bez ohledu na kategorii závažnosti jsou shrnuty v tabulce 19. LI z kategorie závažnosti „major“ nalezneme v tabulce 20.

Tabulka 19: Nejčastější LI podílející se na potenciálních LI

Interagující léčiva	potenciální LI (N=2273)	
	počet	%
ASA + furosemid	43	1,9
ASA + bisoprolol	28	1,2
alopurinol + furosemid	28	1,2
uhličitan vápenatý + cholekalciferol	26	1,1
ASA + hydrochlorothiazid	26	1,1
ASA + metoprolol	25	1,1
furosemid + insulin	24	1,1
ASA + insulin	23	1,0
ASA + perindopril	20	0,9
fenoterol + furosemid	19	0,8

LI: léková interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; N: denominátor (100 %)

Tabulka 20: Nejčastější LI podílející se na potenciálních závažných LI

LI identifikovány ve všech databázích	pLI (N= 45)	LI identifikovány v alespoň jedné databázi	pLI (N= 359)
	počet		počet
amiodaron + warfarin	9	ASA + hydrochlorothiazid	26
ASA + warfarin	7	alopurinol + hydrochlorothiazid	16
ramipril + spironolakton	5	amilorid + ASA	14
escitalopram + tramadol	4	fenoterol + tiotropium	10
apixaban + ASA	4	ASA + indapamid	10
ASA + rivaroxaban	4	alopurinol + perindopril	9
ASA + tikagrelor	4	amiodaron + warfarin	9
perindopril + spironolakton	4	alopurinol + ramipril	8
bromazepam + tramadol	3	ASA + warfarin	7
citalopram + trazodon	3	citalopram + furosemid	6

LI: léková interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; pLI: potenciální léková interakce; N: denominátor (100 %)

Tabulka 21 obsahuje nejčastější léčiva podílející se na potenciálních LI.

Tabulka 21: Nejčastější léčiva podílející se na potenciálních LI

Název léčiva	ATC kód léčiva	pLI (N=4546)	
		počet	%
ASA	B01AC06	396	8,7
furosemid	C03CA01	330	7,3
hydrochlorothiazid	C03AA03	203	4,5
insulin	A10A	161	3,5
metformin	A10BA02	146	3,2
perindopril	C09AA04	126	2,8
amiodaron	C01BD01	116	2,6
ramipril	C09AA05	114	2,5
warfarin	B01AA03	114	2,5
bisoprolol	C07AB07	111	2,4
metamizol	N02BB02	111	2,4
metoprolol	C07AB02	105	2,3
alopurinol	M04AA01	89	2,0
tramadol	N02AX02	86	1,9
spironolakton	C03DA01	85	1,9
levothyroxin	H03AA01	76	1,7
glimepirid	A10BB12	74	1,6
tamsulosin	G04CA02	73	1,6
fenoterol	R03AC04	71	1,6
uhličitan vápenatý	A12AA04	70	1,5
indapamid	C03BA11	70	1,5
amilorid	C03DB01	64	1,4
escitalopram	N06AB10	64	1,4
citalopram	N06AB04	57	1,3
formoterol	R03AC13	55	1,2
omeprazol	A02BC01	52	1,1
trazodon	N06AX05	52	1,1
digoxin	C01AA05	51	1,1

LI: léková interakce, ATC: Anatomicko-terapeuticko-chemická, ASA: kyselina acetylsalicylová; N: denominátor (100 %)

V tabulce 22 je uvedená anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace skupin léčiv podílejících se na potenciálních LI.

Tabulka 22: ATC klasifikace skupin léčiv podílejících se na potenciálních LI

Kód ATC skupiny	Název ATC skupiny	pLI (N=4546)	
		počet	%
C03	Diuretika	768	16,9
B01	Antikoagulancia, antitrombotika	624	13,7
A10	Léčiva k terapii diabetu	487	10,7
C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	357	7,9
C07	Beta-blokátory	288	6,3
N06	Psychoanaleptika	264	5,8
R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	237	5,2
N02	Analgetika	237	5,2
C01	Kardiaka	221	4,9
N05	Psycholeptika	111	2,4
A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	103	2,3
A12	Minerální doplňky	95	2,1
M04	Léčiva k terapii dny	89	2,0
G04	Urologika	88	1,9
C10	Látky upravující hladinu lipidů	82	1,8
H03	Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy	80	1,8
H02	Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci	56	1,2
C08	Blokátory kalciových kanálů	55	1,2
A11	Vitaminy	51	1,1
M01	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	46	1,0
N03	Antiepileptika	39	0,9
N04	Antiparkinsonika	21	0,5
C02	Antihypertenziva	21	0,5
R06	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	19	0,4
L04	Imunosupresiva	18	0,4
A03	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	15	0,3
C04	Periferní vazodilatancia	13	0,3
L01	Cytostatika	8	0,2
S01	Oftalmologika	7	0,2
B03	Antianemika	7	0,2
M05	Léčiva k terapii nemocí kostí	7	0,2
J01	Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	5	0,1
R05	Léčiva proti nachlazení a kašli	4	0,1
M03	Myorelaxancia	4	0,1
N07	Jiná léčiva nervového systému	4	0,1
A07	Antidiaroika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	4	0,1
A04	Antiemetika	3	0,1
A05	Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest	2	0,0
P01	Antiprotozoika	2	0,0
J05	Antivirotika pro systémovou aplikaci	2	0,0
A06	Léčiva proti zácpě	1	0,0
A16	Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva	1	0,0

ATC: Anatomicko-terapeuticko-chemická; pLI: potenciální léková interakce; N: denominátor (100 %)

V tabulce 23 je znázorněná klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě mechanismu LI. Nejvíce se na potenciálních LI podílel farmakodynamický mechanismus účinku způsobem synergismu.

Tabulka 23: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě mechanismu LI

Mechanismus LI	Potenciální LI (N=2273) počet (%)	Příklad LI
Farmakodynamický	1805 (79,4 %)	
antagonismus	382 (21)	ibuprofen + telmisartan
synergismus	1339 (74)	amiodaron + bisoprolol
kombinovaný	72 (4)	amilorid + ibuprofen
neznámy	12 (1)	amilorid + digoxin
Farmakokinetický	290 (12,8 %)	
absorpce	62 (21)	síran železnatý + pantoprazol
distribuce	3 (1)	kyselina acetylsalicylová + kyselina valproová
metabolismus	135 (47)	simvastatin + verapamil
eliminace	66 (23)	digoxin + spironolakton
kombinovaný	14 (5)	amiodaron + rivaroxaban
neznámy	10 (3)	alopurinol + cyclofosfamid
Kombinovaný	23 (1,0 %)	amiodaron + metoprolol
Neznámy	155 (6,8 %)	kyselina alendronová + omeprazol

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

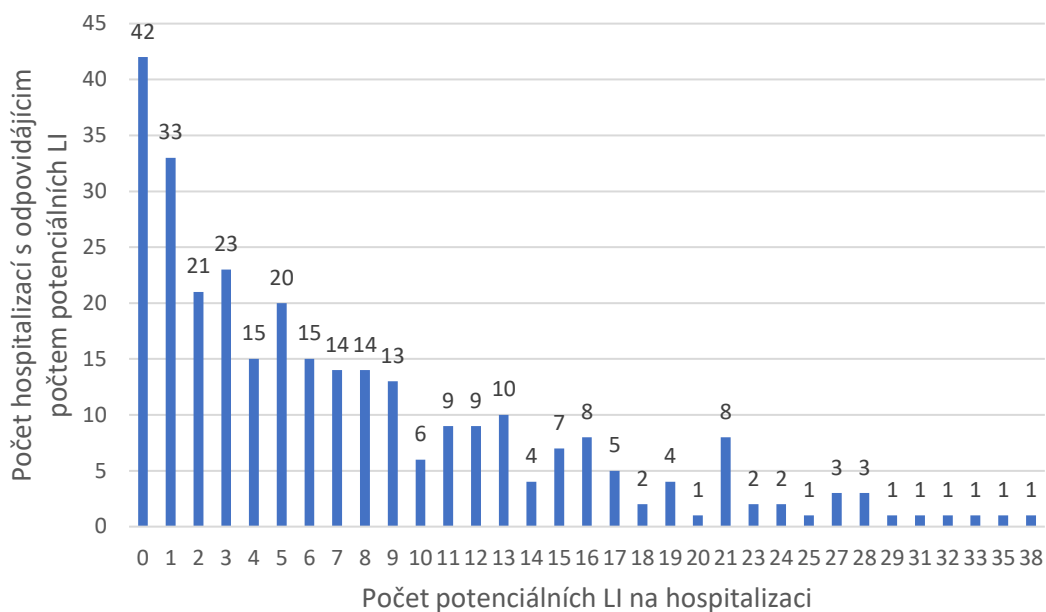
V tabulce 24 jsou znázorněny nejčastější potenciální dopady potenciálních LI.

Tabulka 24: Nejčastější potenciálního dopad potenciálních LI

Dopad potenciálních LI	Potenciální LI (N=2273)		Příklad potenciální LI
	počet	%	
Zvýšené riziko hypotenze	282	12,4	tamsulosin + valsartan
Zvýšené riziko hypoglykemie	269	11,8	glimepirid + perindopril
Zvýšené riziko krvácení	226	9,9	apixaban + escitalopram
Snížený antihypertenzní účinek	171	7,5	ibuprofen + telmisartan
Zvýšené riziko prolongace QT intervalu	121	5,3	escitalopram + trazodone
Snížený účinek antidiabetik	104	4,6	glimepirid + hydrochlorothiazid
Snížený účinek diuretik	94	4,1	hydrochlorothiazid + nimesulid
Zvýšené riziko CNS deprese	85	3,7	pregabalin + zolpidem
Zvýšené riziko hyperkalémie	85	3,7	perindopril + kotrimoxazol
Zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí	75	3,3	alopurinol + furosemid
Zvýšené riziko hypokalémie	60	2,6	furosemid + prednison
Zvýšené riziko tachykardie	40	1,8	salbutamol + theophylin
Snížený účinek levothyroxinu	39	1,7	amiodaron + levothyroxin
Maskování symptomu hypoglykemie	38	1,7	betaxolol + insulin
Zvýšené riziko bradykardie	33	1,5	digoxin + metoprolol
Zvýšené riziko hyperkalcémie	35	1,5	uhličitan vápenatý + hydrochlorothiazid
Zvýšené riziko nefrotoxicity	33	1,5	furosemid + nimesulid
Snížený bronchodilatační účinek	33	1,5	acebutolol + fenoterol
Zvýšené riziko torsade de pointes	25	1,1	amiodaron + furosemid
Zvýšené riziko anticholinergního účinku	24	1,1	darifenacin + kvetiapin

LI: léková interakce; CNS: centrální nervová soustava; N: denominátor (100 %)

Graf 1 znázorňuje počet potenciálných LI na hospitalizaci. Nejvyšší možný počet potenciálných LI u jednoho pacienta byl 38.



Graf 1: Počet potenciálních LI na hospitalizaci

4.2.2 Manifestované lékové interakce, které se podílely na hospitalizaci

V souboru 375 hospitalizací byla manifestovaná LI podílející se na hospitalizaci identifikovaná u 17 hospitalizací. Ze 2273 potenciálních LI bylo 27 (1,2 %) manifestovaných.

Prevalence výskytu hospitalizací s manifestovanou LI v celkovém souboru 375 hospitalizací byla 4,5 % (95% CI: 2,4–6,6). Prevalence výskytu manifestované LI v souboru 258 hospitalizací (hospitalizace s identifikovanou pLI) byla 6,6 % (95% CI: 3,6–9,6).

V tabulce 25 je uveden seznam hospitalizací na kterých se podílela manifestovaná LI.

Tabulka 25: Přehled pacientů s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci

Věk	Pohlaví	Počet léčiv	Počet pLI	Manifestována LI (N=27)	Nežádoucí léková událost
83	žena	14	21	ASA + rivaroxaban	epistaxe
88	žena	5	5	apixaban + ASA	hematurie
72	muž	4	3	amiodaron + bisoprolol	bradykardie
20	žena	6	1	insulin + methylprednisolon	hyperglykémie
75	muž	4	3	apixaban + escitalopram	intestinální krvácení
73	muž	6	3	hydrochlorothiazid + valsartan	hypotenze
77	muž	12	13	ASA + venlafaxin síran železnatý + pantoprazol	mikrocytární anémie
71	muž	15	29	klopidogrel + warfarin klopidogrel + escitalopram ASA + escitalopram ASA + warfarin ASA + klopidogrel escitalopram + warfarin	hematom
76	muž	8	13	ASA + rivaroxaban ASA + klopidogrel klopidogrel + rivaroxaban	mikrocytární anémie
75	žena	8	7	Ginkgo biloba + warfarin	intestinální krvácení
83	žena	10	12	ASA + nadroparin	intestinální krvácení
82	muž	13	16	ASA + warfarin	mikrocytární anémie
82	muž	10	28	tramadol + zolpidem pregabalin + tramadol pregabalin + zolpidem	CNS deprese
65	muž	15	16	insulin + methylprednisolon	hyperglykémie
92	muž	6	5	insulin + karvedilol	hypoglykémie
84	žena	12	15	ASA + escitalopram	intestinální krvácení
89	žena	6	6	ASA + nimesulid	intestinální krvácení

LI: léková interakce; pLI: potenciální léková interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; CNS: centrální nervová soustava; N: denominátor (100 %)

V tabulce 26 je uvedené porovnání počtu hospitalizací s manifestovanou potenciální lékovou interakcí s hospitalizacemi bez manifestované potenciální lékové interakce ve vztahu ke

kategorickým demografickým údajům. Mezi danými soubory pacientů nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Tabulka 26: Počet hospitalizací s vs. bez manifestované potenciální lékové interakce ve vztahu ke kategorickým demografickým a klinickým údajům

	Hospitalizace bez manifestované potenciální LI (N=241) počet (%)	Hospitalizace s manifestovanou LI (N=17) počet (%)	p-hodnota (Fisherův exaktní test)
Pohlaví			
muž	120 (50)	10 (59)	0,6172
žena	121 (50)	7 (41)	
Věk			
< 65	51 (21)	1 (6)	0,2086
≥ 65	190 (79)	16 (94)	
Počet léčiv			
< 5	35 (15)	2 (12)	1,0000
≥ 5	206 (85)	15 (88)	
Počet potenciálních LI			
< 5	88 (37)	4 (24)	0,4323
≥ 5	153 (63)	13 (76)	
< 10	160 (66)	8 (47)	0,1193
≥ 10	81 (34)	9 (53)	

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

V tabulce 27 je znázorněné porovnání počtu hospitalizací s manifestovanou potenciální lékovou interakcí s hospitalizacemi bez manifestované potenciální lékové interakce ve vztahu k numerickým demografickým údajům. Mezi soubory nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Tabulka 27: Porovnání počtu hospitalizací s manifestovanou potenciální LI a hospitalizací a bez manifestované potenciální LI ve vztahu k numerickým demografickým údajům

	Hospitalizace bez manifestované potenciální LI (N=241)	Hospitalizace s manifestovanou potenciální LI (N=17)	p-hodnota (Mann Whitney U test)
Věk			
medián	75	77	0,3470
IQR	66–84	73–78	
Počet léčiv			
medián	8	8	0,4353
IQR	6–11	6–12	
Počet potenciálních LI			
medián	7	12	0,1362
IQR	3–12	5–16	

LI: léková interakce; IQR: interkvartilové rozpětí; N: denominátor (100 %)

V tabulce 28 můžeme vidět porovnání počtu hospitalizací bez manifestované potenciální LI a s manifestovanou potenciální LI ve vztahu ke komorbiditám. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin a ischemickou chorobou dolních končetin byla statisticky významně častější manifestovaná potenciální LI.

Tabulka 28: Porovnání počtu hospitalizací bez manifestované potenciální LI a s manifestovanou potenciální LI ve vztahu ke komorbiditám

Komorbidita v anamnéze	Hospitalizace bez manifestované potenciální LI (N=241)	Hospitalizace s manifestovanou potenciální LI (N=17)	p-hodnota (Fisherův exaktní test)
	<i>počet</i>	<i>počet</i>	
Arteriální hypertenze	201	14	1,000
Dyslipidémie	118	8	1,000
Diabetes mellitus	109	8	1,000
CKD	41	8	0,0060*
Fibrilace síní	63	7	0,2561
Vertebrogenní algický syndrom	54	7	0,1342
Ischemická choroba srdeční	88	7	0,7960
Ischemická choroba dolních končetin	33	6	0,0281*
Chronické srdeční selhání	57	6	0,3787
Dna/hyperurikémie	28	4	0,2417
Benigní hyperplazie prostaty	36	4	0,3115
Hypotyreóza	38	2	1,000
Chronická žilní insuficience	30	2	1,000
Tromboembolická nemoc	23	2	0,6736
Parkinsonova nemoc	9	2	0,1582
Osteoartróza	34	1	0,4827
Chronická obstrukční plicní nemoc	32	1	0,7054
Deprese/úzkost	35	1	0,4812
Refluxní choroba jícnu	18	1	1,000
Demence	22	1	1,000
Osteoporóza	21	1	1,000
Po cévní mozkové příhodě	33	0	0,1402
Vředová gastroduodenální choroba	18	0	0,6167
Onemocnění jater	12	0	1,000
Epilepsie	5	0	1,000
Astma bronchiální	18	0	0,6167

LI: léková interakce; CKD: chronické onemocnění ledvin; N: denominátor (100 %); * statisticky významné

V tabulce 29 je uvedená klasifikace manifestovaných LI podle typu nežádoucí lékové události. Nejčastěji se na nežádoucí lékové události podílely LI způsobující krvácení.

Tabulka 29: Klasifikace manifestovaných LI podle typu nežádoucí lékové události

Nežádoucí léková událost	Hospitalizace (N=17)		Manifestované LI (N=27)		Příklad
	počet	%	počet	%	
Intestinální krvácení	5	29	5	19	apixaban + escitalopram
					Ginkgo biloba + warfarin
					ASA + nadroparin
					ASA + escitalopram
					ASA + nimesulid
Mikrocytární anémie	3	17	6	22	ASA + venlafaxin
					síran železnatý + pantoprazol
					ASA + klopidogrel
					ASA + rivaroxaban
					klopidogrel + rivaroxaban
ASA + warfarin					
Hyperglykémie	2	12	2	7	insulin + methylprednisolon
Hematom	1	6	6	22	ASA + klopidogrel
					ASA + escitalopram
					ASA + warfarin
					klopidogrel + escitalopram
					klopidogrel + warfarin
escitalopram + warfarin					
Ztráta vědomí	1	6	3	10	tramadol + zolpidem
					pregabalin + tramadol
					pregabalin + zolpidem
Hypotenze	1	6	1	4	hydrochlorothiazid + valsartan
Hypoglykémie	1	6	1	4	karvedilol + insulin
Hematurie	1	6	1	4	apixaban + ASA
Epistaxe	1	6	1	4	ASA + rivaroxaban
Bradykardie	1	6	1	4	amiodaron + bisoprolol

LI: léková interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; CNS: centrální nervová soustava; N: denominátor (100 %)

Tabulka 30 shrnuje zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost.

Tabulka 30: Zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost

ATC Kód léčiva	Název léčiva	Zastoupení na mLI (N=54)	
		počet	%
B01AC06	kyselina acetylsalicylová	12	22
B01AC04	klopidogrel	5	9
B01AA03	warfarin	5	9
N06AB10	escitalopram	5	9
B01AF01	rivaroxaban	3	6
A10A	insulin	3	6
B01AF02	apixaban	2	4
N03AX16	pregabalin	2	4
H02AB04	methylprednisolon	2	4
N02AX02	tramadol	2	4
N05CF02	zolpidem	2	4
C03AA03	hydrochlorothiazid	1	2
N06DX02	Ginkgo biloba	1	2
C07AG02	karvedilol	1	2
C01BD01	amiodaron	1	2
B03AA07	síran železnatý	1	2
N06AX16	venlafaxin	1	2
C09CA03	valsartan	1	2
A02BC02	pantoprazol	1	2
C07AB07	bisoprolol	1	2
B01AB06	nadroparin	1	2
M01AX17	nimesulid	1	2

mLI: manifestované lékové interakce; ATC: Anatomicko-terapeuticko-chemická; N: denominátor (100 %)

V tabulce 31 můžeme vidět porovnání počtu manifestovaných LI vs. potenciálních LI u konkrétních manifestovaných LI a jejich procentuální zastoupení.

Tabulka 31: Počty mLI vs. pLI k manifestovaným

Manifestované LI	Manifestované LI (N=27)		Potenciální LI (N=2273)		mLI/pLI
	počet	%	počet	%	
apixaban + escitalopram	1	3,7	1	0,0	100,0
ASA + nimesulid	1	3,7	1	0,0	100,0
escitalopram + warfarin	1	3,7	1	0,0	100,0
klopidogrel + rivaroxaban	1	3,7	1	0,0	100,0
pregabalin + tramadol	1	3,7	1	0,0	100,0
inzulin + methylprednisolon	2	7,4	4	0,2	50,0
Ginkgo biloba + warfarin	1	3,7	2	0,1	50,0
klopidogrel + escitalopram	1	3,7	2	0,1	50,0
síran železnatý + pantoprazol	1	3,7	2	0,1	50,0
tramadol + zolpidem	1	3,7	2	0,1	50,0
ASA + nadroparin	1	3,7	3	0,1	33,3
hydrochlorothiazid + valsartan	1	3,7	3	0,1	33,3
karvedilol + insulin	1	3,7	3	0,1	33,3
klopidogrel + warfarin	1	3,7	3	0,1	33,3
pregabalin + zolpidem	1	3,7	3	0,1	33,3
ASA + rivaroxaban	2	7,4	8	0,4	25,0
apixaban + ASA	1	3,7	4	0,2	25,0
ASA + venlafaxin	1	3,7	4	0,2	25,0
ASA + klopidogrel	2	7,4	12	0,5	16,7
ASA + escitalopram	2	7,4	12	0,5	16,7
ASA + warfarin	2	7,4	14	0,6	14,3
amiodaron + bisoprolol	1	3,7	9	0,4	14,3

LI: léková interakce; pLI: potenciální lékové interakce mLI: manifestované lékové interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; N: denominátor (100 %)

4.2.3 Porovnání interakčních softwarů

Tabulka 32 uvádí klasifikaci potenciálních LI na základě kategorie závažnosti a celkovém hodnocení v jednotlivých interakčních databázích. Nejvíce potenciálních LI má střední kategorii závažnosti ve všech interakčních databázích.

Tabulka 32: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě kategorie závažnosti a celkové hodnocení v jednotlivých interakčních databázích

Kategorie závažnosti/celkového hodnocení	Potenciální LI (N=2273)		Potenciální LI – druh (N=866)	
	počet	%	počet	%
Micromedex – klinická závažnost				
„contraindicated“	0	0	0	0
„major“	589	25,9	235	27,1
„moderate“	698	30,7	188	21,7
„minor“	15	0,7	4	0,5
LI nebyla uvedena v dané databázi	971	42,7	439	50,7
Lexicomp – klinická závažnost				
„contraindicated“	0	0	0	0
„major“	258	11,4	118	13,6
„moderate“	1542	67,8	590	68,1
„minor“	100	4,4	35	4,0
LI nebyla uvedena v dané databázi	373	16,4	123	14,2
Lexicomp – celkové hodnocení rizika				
X („avoid combination“)	33	1,5	20	2,3
D („consider therapy modification“)	192	8,4	91	10,5
C („monitor therapy“)	1560	68,6	592	68,4
B („no action needed“)	114	5,0	39	4,5
A („no known interaction“)	1	0,0	1	0,1
LI nebyla uvedena v dané databázi	373	16,4	123	14,2
DrugAgency – klinická závažnost				
velmi závažná	61	2,7	29	3,3
závažná	256	11,3	132	15,2
středně závažná	441	19,4	128	14,8
nezávažná	51	2,2	11	1,3
málo závažná	105	4,6	30	3,5
neinteraguje	20	0,9	8	0,9
LI nebyla uvedena v dané databázi/neuvedeno	1339	58,9	528	61,0
DrugAgency – celkové hodnocení				
6	2	0,1	2	0,2
5	38	1,7	19	2,2
4	121	5,3	58	6,7
3	483	21,2	176	20,3
2	211	9,3	59	6,8
1	59	2,6	16	1,8
0	20	0,9	8	0,9
LI nebyla uvedena v dané databázi/neuvedeno	1339	58,9	528	61,0

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

V tabulce 33 vidíme klasifikaci potenciálních LI na základě dokumentace.

Tabulka 33: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě dokumentace

Mechanismus LI	Potenciální LI (N=2273)		Potenciální LI – druh (N=866)	
	počet	%	počet	%
Micromedex				
„excellent“	117	5,1	40	4,6
„good“	549	24,2	144	16,6
„fair“	636	28,0	243	28,1
LI nebyla uvedena v dané databázi	971	43,7	439	50,7
Lexicomp				
„excellent“	87	3,8	32	3,7
„good“	468	20,6	196	22,6
„fair“	1316	57,9	507	58,5
„poor“	29	1,3	8	0,9
LI nebyla uvedena v dané databázi	373	16,4	123	14,2
DrugAgency				
velmi dobrá	308	13,6	87	10,0
dobrá	376	16,5	137	15,8
kazuistika	54	2,4	25	2,9
informace výrobce	168	7,4	83	9,6
neprůkazná	28	1,2	6	0,7
LI nebyla uvedena v dané databázi	1339	58,9	528	61,0

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

Tabulka 34 uvádí přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením X dle databáze Lexicomp.

Tabulka 34: Přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením X dle databáze Lexicomp®

Interagující léčiva	Potenciální LI (N=33) počet	Kategorie klinické závažnosti		
		Micromedex	Lexicomp	DrugAgency
ipratropium + tiotropium	10	major	moderate	-
ipratropium + chlorid draselný	3	-	moderate	-
kalcitriol + cholecalciferol	2	-	major	-
ipratropium + umeklidinium	2	-	moderate	-
alfakalcidol + cholecalciferol	1	-	major	-
amilorid + spironolakton	1	-	major	-
bilastin + chlorid draselný	1	-	moderate	-
karbamazepin + metamizol	1	-	major	-
karvedilol + fenoterol	1	-	major	-
cetirizin + ipratropium	1	-	moderate	-
cetirizin + tiotropium	1	-	moderate	-
fluorouracil + metamizol	1	-	major	-
haloperidol + chlorid draselný	1	-	moderate	-
ipratropium + solifenacin	1	-	moderate	-
metamizol + nimesulid	1	major	major	-
metamizol + oxaliplatina	1	-	major	-
metamizol + thiamazol	1	-	major	-
olanzapin + chlorid draselný	1	-	moderate	-
chlorid draselný + umeklidinium	1	-	moderate	-
solifenacin + tiotropium	1	major	moderate	málo závažná

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

Přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením 5 nebo 6 dle databáze lékových interakcí DrugAgency,a.s. nalezneme v tabulce 35.

Tabulka 35: Přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením 5 nebo 6 dle databáze lékových interakcí DrugAgency,a.s.

Interagující léčiva	Potenciální LI (N=40) <i>počet</i>	Kategorie klinické závažnosti		
		Micromedex	Lexicomp	DrugAgency
ASA + warfarin	7	major	major	velmi závažná
apixaban + ASA	4	major	major	velmi závažná
ASA + rivaroxaban	4	major	major	velmi závažná
escitalopram + tramadol	4	major	major	velmi závažná
citalopram + trazodon	3	major	major	velmi závažná
citalopram + tramadol	2	major	major	velmi závažná
escitalopram + trazodon	2	major	major	velmi závažná
amitriptylin + citalopram	1	major	major	velmi závažná
citalopram + melperon	1	-	-	velmi závažná
escitalopram + olanzapin	1	major	moderate	velmi závažná
escitalopram + dosulepin	1	-	major	velmi závažná
simvastatin + verapamil	1	major	major	velmi závažná
escitalopram + kvetiapin	1	major	moderate	velmi závažná
alfuzosin + escitalopram	1	major	minor	velmi závažná
citalopram + kvetiapin	1	major	moderate	velmi závažná
citalopram + donepezil	1	major	minor	velmi závažná
melperon + tramadol	1	-	-	velmi závažná
ASA + dabigatran etexilát	1	major	major	velmi závažná
sertralin + tramadol	1	major	major	velmi závažná
amiodaron + aripiprazol	1	major	moderate	velmi závažná
klarithromycin + escitalopram	1	major	moderate	velmi závažná

LI: léková interakce, ASA: kyselina acetylsalicylová, N: denominátor (100 %)

Tabulka 36 ukazuje rozdílné celkové hodnocení a kategorie závažnosti v námi zvolených interakčních databázích u manifestovaných LI.

Tabulka 36: Porovnání celkového hodnocení a kategorií závažnosti u manifestovaných LI

Manifestované LI	Micromedex	Lexicomp		DrugAgency	
	kategorie závažnosti	celkové hodnocení a kategorie závažnosti		celkové hodnocení a kategorie závažnosti	
ASA + rivaroxaban	major	D	major	5	velmi závažná
apixaban + ASA	major	D	major	5	velmi závažná
amiodaron + bisoprolol	-	C	moderate	4	závažná
insulin + methylprednisolon	-	C	moderate	-	-
apixaban + escitalopram	major	C	moderate	3	středně závažná
hydrochlorothiazid + valsartan	-	C	moderate	2	středně závažná
ASA + venlafaxin	major	C	major	-	-
síran železnatý + pantoprazole	moderate	C	moderate	2	málo závažná
ASA + klopidogrel	major	C	moderate	4	velmi závažná
ASA + escitalopram	major	C	moderate	-	-
ASA + warfarin	major	D	major	5	velmi závažná
klopidogrel + escitalopram	major	C	moderate	3	středně závažná
klopidogrel + warfarin	major	C	major	4	závažná
escitalopram + warfarin	major	C	moderate	3	středně závažná
ASA + klopidogrel	major	C	moderate	4	velmi závažná
ASA + rivaroxaban	major	D	major	5	velmi závažná
klopidogrel + rivaroxaban	major	D	major	4	závažná
Ginkgo biloba + warfarin	major	D	major	4	závažná
ASA + nadroparin	-	C	moderate	3	středně závažná
ASA + warfarin	major	D	major	5	velmi závažná
pregabalin + tramadol	major	D	major	-	-
pregabalin + zolpidem	major	D	major	-	-
tramadol + zolpidem	major	D	major	4	závažná
insulin + methylprednisolon	-	C	moderate	-	-
karvedilol + insulin	moderate	C	moderate	3	středně závažná
ASA + escitalopram	major	C	moderate	-	-
ASA + nimesulid	major	D	major	-	-

LI: léková interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová

5. DISKUSE

V naší práci jsme se zaměřili na LI u pacientů přijatých do nemocnice pro akutní stav. Důvodem pro naši práci byla existence malého souboru studií, které se věnují manifestovaným LI podílejících se na hospitalizaci. Při rešerši byla nalezena řada studií, které se zabývají pouze potenciálními LI, ale relativně málo studií se věnuje manifestovaným LI. (5, 6, 7, 8) Zatím se problematikou potenciálních LI v České republice zabývala studie Langerová et al. (99). V literatuře jsme nenašli žádnou studii, která by se věnovala manifestovaným LI podílejících se na hospitalizaci pacienta v České republice.

Diplomová práce zapadá do širšího výzkumu rizikových faktorů lékových problémů na úrovni maximalizace účinku a minimalizace rizik, který probíhá na katedře klinické a sociální farmacie. Práce vychází z doktorského projektu PharmDr. Zuzany Očovské, která sledovala akutní neplánované hospitalizace pacientů cestou Emergency ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v období srpen až listopad 2018, a proto bylo možné získat informace o lékové anamnéze spolu s důležitými informacemi o demografických a klinických informacích pacienta. Cílem výzkumu je zjištění, zda se kombinace léčiv vedoucích k hospitalizaci může podílet na morbiditě pacienta. Pro naplnění tohoto cíle bylo nutné mít informace o znalostech interakce jednotlivých kombinací léčiv a dále klinické a demografické údaje o studované populaci.

Identifikace lékových interakcí vyžaduje klinické zkušenosti anebo alespoň dostupnost interakčních databází, které umožňují identifikovat potenciální LI a které bývají využity i při maximalizaci účinku a minimalizaci rizik identifikací potenciálních interakcí při hodnocení farmakoterapie. Využili jsme tři databáze IBM Micromedex, Lexicomp a Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., protože jsou v rámci fakulty dostupné. První dvě uvedené databáze používají i další autoři (5, 6, 7, 8). Databázi Micromedex a Lexicomp jsme použili, neboť dle studie Kheshti et al. 2016 (100) vyšly tyto interakční databáze s nejlepšími výsledky. Pro databázi od DrugAgency a.s. jsme se rozhodli, protože je to jediná interakční databáze, která vznikla v České republice. Chtěli jsme porovnat výsledky české a zahraničních databází.

Nejvíce potenciálních LI a manifestovaných LI nám odhalila databáze Lexicomp, která LI vyhodnocuje více obecně podle „class“ efektu dané skupiny. To potvrzuje i studie Vonbach et al. (101), která posuzovala interakční databáze. Zároveň uvádí, že má databáze Lexicomp nejlepší citlivost. Studie Muhič et al. (6), která LI identifikovala v databázi Lexicomp, Micromedex a Drug Interaction Checker, se shoduje s naší prací alespoň v odhalení nejvíce potenciálních LI pomocí databáze Lexicomp. Rozcházíme se však v identifikování nejvíce manifestovaných LI, které u nich dosáhla databáze Micromedex. Studie Muhič et al. (6) vypočítala, že je databáze Micromedex

nejvíce sensitivní a databáze Drug Interaction Checker nejvíce specifická. Vysoká citlivost databází může vést k „alert fatigue“, kdy velkým počtem potenciálních LI s nízkou klinickou závažností dochází ignorování veškerých upozornění, mezi kterými můžou být i klinicky významné LI. (102) Databáze DrugAgency poskytovala o LI více specifické informace. Žádná interakční databáze není ideální, každá má své silné a slabé stránky, které je důležité vědět.

Na rozdíl od ostatních studií jsme měli obsáhlejší informace o LI z interakčních databází. Databáze nám umožnily kategorizovat LI dle mechanismu, závažnosti, celkového hodnocení rizika, stupně dokumentace a potenciálního dopadu, což umožnilo snadnější identifikace manifestovaných LI. Ve zmíněném souboru studií to představuje unikátní řešení. Ostatní studie sledovaly jednu nebo více uvedených kategorií, ale žádná z nich nepopisovala mechanismus vzniku LI. Hlavně se zaměřovaly na klasifikaci závažnosti LI. Podobně jako Kovačević et al. (5) i naše práce odhalila střední závažnost potenciálních LI jako nejčastější.

V naší práci potenciální LI nejčastěji ukazovaly na zvýšené riziko hypotenze, hypoglykémie, krvácení a snížený antihypertenzivní účinek. Ve studii Fokter et al. (8) byla nejčastějším potenciálním dopadem ze závažných LI digoxinová toxicita. Na rozdíl od naší studie, kde se mezi nejčastějšími potenciálními dopady ze závažných LI zjistilo krvácení, prodloužení QT intervalu a sedace centrálního nervového systému. Společným častým potenciálním dopadem závažných LI pro naši, studii Fokter et al. (8) i Bucşa et al. (7) byla hyperkalémie, na které se podílela kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a spironolaktonu.

Nejčastější léčiva, která se v této práci podílela na potenciálních LI, byly kyselina acetylsalicylová, furosemid, hydrochlorothiazid a insulin. Stejně i ve studii Fokter et al. (8) a Bucşa et al. (7) byla ASA nejčastějším léčivem podílejícím se na potenciálních LI. Dále studie Fokter et al. (8) uvedla mezi nejčastěji léčiva podílejících se na potenciálních LI s kategorií závažnosti kontraindikované a velmi závažné spironolakton, ASA a inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu. V naší práci nebyla nalezena žádná kontraindikovaná LI. Na potenciálních LI z kategorie závažnosti závažná („major“) se nejčastěji podílely tramadol, fentanyl, trazodon a ASA.

Výsledky prevalence manifestovaných z potenciálních LI se v zahraničních studií shodují s našimi. Všechny se pohybují okolo 1 %. Naše práce použila k hodnocení kauzality manifestovaných LI algoritmus DIPS podobně jako Muhič et al. (6) a Kovačević et al. (5). Do podrobnější analýzy manifestovaných LI byly zahrnuty pouze případy, které měly dle hodnocení DIPS nejméně dva body. Vyhodnocování manifestovaných LI bylo založené na jejich znalostech o farmakologickém účinku, zvažovali alternativní příčiny reakce, kvalitu dokumentace, výsledky

relevantních laboratorních testů a objektivní důkazy nežádoucích účinků. Naopak studie Bucşa et al. (7) analyzovala pravděpodobnost nežádoucí reakce léčiva podle Karch-Lasagna algoritmu, který nebyl přímo vytvořený pro hodnocení LI.

Ukázalo se, že v našem souboru byly získané podobné výsledky prevalence hospitalizací s potenciální LI. Nejvíce podobným výsledkem k této práci byl ze studie Bucşa et al. (7), která zjistila, že 78 % pacientů má alespoň jednu potenciální LI ve své lékové anamnéze. Nejnovější studie Kovačević et al. (5) přišla s výsledkem 83 %. Stoupající trend prevalence potenciálních LI může mít souvislost s doporučenými postupy, které uvádějí kombinace léčiv představující potenciální LI. (2) Pod dohledem ošetřujícího lékaře a kontrolované terapie představují některé potenciální LI pro pacienty minimální hrozbu. Prevalence hospitalizací potenciálních LI může být nadhodnocena, protože nebyla brána do úvahy dávková závislost. (např. nízká dávková ASA)

Náš způsob sledování nám dává možnost analyzovat vliv kombinací na potenciální příčinu hospitalizace. Podobné možnosti měly studie (5, 6, 7, 8) a jejich výsledky prevalence hospitalizací s manifestovanými LI se značně liší. Rozpětí prevalence je 1,2–9,7 % a nachází se tak v souladu s výsledky naší studie (4,5 %). Studie Kovačević et al. (5) za manifestované LI považovala i ty LI, které nesouvisely přímo s přijetím pacienta, což by mohlo vysvětlit její vyšší prevalenci výskytu případů. Prevalenci proto může ovlivnit i definice výstupu. Kdybychom v naší práci uváděli všechny manifestované LI, včetně laboratorních odchylek, které byly přítomné při hospitalizaci, ale na hospitalizaci se nepodílely, tak by výsledná prevalence hospitalizací s manifestovanými LI byla 9 %. Studie Muhič et al. (6) Bucşa et al. (7) a Fokter et al. (8) pozorovaly nižší prevalenci hospitalizací s manifestovanými LI v porovnání s naší studií. Definice našeho výstupu zahrnovala i LI, které se pouze podílely na hospitalizaci a hlavní příčina hospitalizace souvisela s jinými faktory (např. nevhodná úprava dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin).

Nižší prevalenci studie Muhič et al. (6) by mohla objasnit identifikace pouze potenciálních LI s kategorií závažnosti kontraindikované nebo velmi závažné LI. Kovačević et al. (5) upozorňuje, že zahrnutí pouze velmi závažných a kontraindikovaných LI může podhodnotit výslednou prevalenci manifestovaných LI. Na rozdíl od studie Kovačević et al. (5) v naší studii nepředstavovala středně závažná kategorie závažnosti významný podíl na manifestovaných LI.

V naší studii bylo nejčastější krvácení, což je v souladu s ostatními studiemi. Ostatní studie na rozdíl od nás uvádějí dále hyperkalémii [Fokter et al. (8), Muhič et al. (6), Kovačević et al. (5)] a poruchy rytmu [Fokter et al. (8), Kovačević et al. (5), Bucşa et al. (7)]. Důvodem této odlišnosti je nezahrnutí LI bez klinické manifestace. V naší studii se hyperkalémie a tachykardie manifestovala pouze jako laboratorní odchylka. Podle očekávaných výsledků z potenciálních

dopadů se nám s obdobnou relativní četností manifestovalo krvácení. Hypotenze a hypoglykémie, které patřily také mezi nejčastější možné dopady potenciálních LI, se neprojevíly tak četně.

Prevalenci může ovlivnit podíl léčiv s vysokým interakčním potenciálem a do terapie jsou často zaváděny bezpečnější farmakodynamické a farmakoterapeutické alternativy. Například ve starších studii Raschetti et al. (103) se také podílely na příčině hospitalizace gemfibrozil a glibenklamid. Tato léčiva jsme už v našem souboru léčiv nenašli pro jejich omezené používání (glibenklamid) anebo stažení z trhu (gemfibrozil).

Kromě prevalence se v porovnání se staršími studii mění i zastoupení konkrétních skupin léčiv na LI podílejících se na hospitalizacích. Starší přehledová studie Jankel et al. (104) uvádí digoxin jako nejčastěji zastoupené léčivo v LI podílejících se na hospitalizacích. V naší studii byly v manifestovaných LI podílejících se na hospitalizacích nejvíce zastoupeny antitrombotika. Podobně i nedávna systematická rešerše Dechanot et al. (1) uvádí, že na manifestovaných LI se nejčastěji podílejí NSA a antitrombotika.

5.1 Limitace

První limitací naší studie byl její retrospektivní design. Prospektivní studie mají výhodu, že mohou pacienta sledovat po čas hospitalizace a nasbírat více dat doplněné o informace o adherenci pacienta, samoléčbě, režimových opatřeních, užívání doplňků stravy, pozorovaných symptomech, a konzultovat léčbu s lékařem a pacientem. V naší práci nebylo možné hodnotit farmakokinetické LI na úrovni metabolismu, protože jsme neměli k dispozici časové hledisko užívání léčiv. V naší studii byly získané údaje z elektronické dokumentace. Některé zahraniční studie prováděly s pacienty pohovor o lécích, které užívají doma a jsou volně prodejné. Ve studii Bucşa et al. (7) se pacientů zapojených do studie ptali, zda během posledních 3 měsíců trpěli nějakým onemocněním a zda skutečně užívali léky, které měli předepsané. V některých případech byli dotazováni i členové rodiny. Tyto údaje byly porovnávány s údaji ze zdravotního záznamu. Chybějící rozhovor s pacientem představuje významnou limitaci při vyhodnocování údajů o potenciálních LI, neboť pacient mohl užívat doplňky stravy anebo volně prodejná léčiva, která nemusela být zaznamenána v jeho lékové anamnéze, ale také se mohla podílet na manifestaci LI.

Další limitací je malý počet pacientů v souboru, který mohl zkreslit výsledky. Podobný počet pacientů v souboru měly studie Fokter et al. (8), Bucşa et al. (7), Kovačević et al. (5). Studie Muhič et al. (6) měla největší vzorek pacientů 1006.

Porovnávání studii limituje nestandardizovaná metodologie identifikace LI. Co se týče identifikace LI, ve studiích nebyly použity stejné databáze pro identifikaci LI a ani kategorie závažnosti. Studie Muhič et al. (6) započítávali pouze kontraindikované a závažné potenciální LI („D“ a „X“ z databáze Lexicomp, jen „závažné“ z databáze Drug Interaction Checker a „kontraindikované“ a „závažné“ z databáze Micromedex). Ostatní studie vyhodnocovaly LI pouze v jedné databázi buď Lexicomp nebo Micromedex. Studie Fokter et al. (8) a Bucşa et al. (7) sledovala všechny kategorie závažnosti. Podobné kategorie závažnosti jako tato práce si zvolila i studie Kovačević et al. (5).

Na hospitalizacích se podílely LI, které nebyly identifikovány v námi zvolených interakčních databázích. Databáze Epocrates identifikovala jako LI kombinace léčiv s imunosupresivním účinkem. V některých případech databáze LI identifikovaly, ale s jiným dopadem, než kvůli čemu byl pacient hospitalizován.

Interakční databáze sledují pouze kombinaci dvou léčiv, což může nadhodnotit počet celkových LI. Důvodem je, že na jedné nežádoucí lékové události se může podílet i kombinace více než dvou léčiv. V současnosti databáze nejsou schopny pracovat s kombinací více než dvou léčiv.

5.2 Plány do budoucího výzkumu

Kromě cílů, které si stanovila tato diplomová práce měly zahraniční studie další sekundární cíle. Studie Muhič et al. (6) mimo jiné sledovala citlivost databází k vytváření signálu potenciální lékové interakce, které mohou poškodit pacienta neúčinkem předepsaných léčiv anebo naopak rozvojem nežádoucího účinku. Citlivost sledovali u databáze Micromedex, Lexicomp a Drug Interaction Checker (Drugs.com), kde vyhodnotili jejich sensitivitu, schopnost odhalit manifestované, a specifitu, schopnost ignorovat ty, které se nemanifestují. U studie Kovačević et al. (5) se dále zaměřili na rizikové pacienty z hlediska LI vedoucích k nežádoucí lékové události.

Odhalení sensitivity a specifity interakčních databází a identifikace rizikových faktorů manifestace LI bude náplní širšího výzkumu PharmDr. Zuzany Očovské.

6. ZÁVĚR

6.1 Shrnutí přehledu studií

Zahraniční studie nejčastěji pozorovaly nežádoucí lékové události vedoucí k hospitalizaci z důvodu krvácení, ovlivnění srdečního rytmu a hyperkalémie. Prevalence hospitalizací s potenciálními LI byla 51–83 % a prevalence hospitalizací s manifestovanými LI se pohybovala v rozmezí 1,2–9,7 %.

6.2 Závěr praktické části

Tato práce sledovala prevalenci hospitalizací s potenciálními a manifestovanými LI přijatých prostřednictvím oddělení urgentní medicíny ve fakultní nemocnici Hradec Králové. Ve studované skupině 375 pacientů, z nichž 75 bylo vyřazeno z procesu identifikace potenciálních LI kvůli menšímu počtu léčiv (< 2) v lékové anamnéze, bylo nalezeno 2273 potenciálních LI. Prevalence hospitalizací alespoň s jednou potenciální LI v celkovém souboru činila 68,8 % (258 z 375 hospitalizací). Na 17 manifestacích se podílely LI. Prevalence výskytu hospitalizací s alespoň jednou manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci v celkovém souboru 375 hospitalizací byla 4,5 %.

Dále bylo cílem určit prevalenci LI, které se manifestovaly. Ze 2273 potenciálních LI bylo 27 (1,2 %) manifestovaných. Těchto 27 LI se na hospitalizaci pouze podílelo. Nejčastěji se jednalo o léčiva, která zvyšují riziko krvácení (ASA + rivaroxaban, ASA + klopidogrel, ASA + escitalopram).

Potenciální LI byly kategorizovány dle jejich mechanismu, klinické závažnosti, celkového hodnocení rizika, úrovně dokumentace a potenciálního dopadu. Nejčastěji se na potenciálních LI podílely farmakodynamické interakce, které se nejvíce týkaly zvýšeného rizika hypotenze, hypoglykémie a krvácení.

Vedlejší výsledkem této práce bylo porovnání interakčních databází, kde jsme pozorovali, že nejvíce potenciálních LI odhalila databáze Lexicomp a zároveň odhalila i nejvíce manifestovaných LI.

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Přehled farmakokinetických LI.....	13
Tabulka 2: Příklady farmakodynamických LI	14
Tabulka 3: Klasifikace LI podle typu nežádoucího účinku	15
Tabulka 4: Substráty CYP450.....	16
Tabulka 5: Inhibitory CYP450	17
Tabulka 6: Induktory CYP450	17
Tabulka 7: Dotazník DIPS.....	24
Tabulka 8: Rizika farmakoterapie	25
Tabulka 9: Mechanismy léčiv indukující krvácení	28
Tabulka 10: Ostatní léčiva a jejich mechanismy indukující krvácení.....	29
Tabulka 11: HAS BLED skóre.....	30
Tabulka 12: Mechanismy léčivy vyvolané ortostatické hypotenze	35
Tabulka 13: Mechanismy léčivy indukované hypoglykémie	39
Tabulka 14: Charakteristika studií jejichž cílem byla identifikace lékových interakcí podílejících se na hospitalizacích.....	41
Tabulka 15: Přehled nežádoucích lékových událostí a LI, které se na nich podílely	42
Tabulka 16: Porovnání počtu hospitalizací s vs. bez potenciální lékové interakce ve vztahu ke kategorickým demografickým a klinickým údajům	47
Tabulka 17: Porovnání počtu hospitalizací s potenciálními a bez potenciálních LI ve vztahu k numerickým demografickým údajům.....	48
Tabulka 18: Porovnání počtu hospitalizací s potenciálními a bez potenciálních LI ve vztahu ke komorbiditám	49
Tabulka 19: Nejčastější LI podílející se na potenciálních LI	50
Tabulka 20: Nejčastější LI podílející se na potenciálních závažných LI.....	50
Tabulka 21: Nejčastější léčiva podílející se na potenciálních LI.....	51
Tabulka 22: ATC klasifikace skupin léčiv podílejících se na potenciálních LI.....	52
Tabulka 23: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě mechanismu LI	53
Tabulka 24: Nejčastější potenciálního dopad potenciálních LI	54
Tabulka 25: Přehled pacientů s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci.....	56
Tabulka 26: Počet hospitalizací s vs. bez manifestované potenciální lékové interakce ve vztahu ke kategorickým demografickým a klinickým údajům	57

Tabulka 27: Porovnání počtu hospitalizací s manifestovanou potenciální LI a hospitalizací a bez manifestované potenciální LI ve vztahu k numerickým demografickým údajům	57
Tabulka 28: Porovnání počtu hospitalizací bez manifestované potenciální LI a s manifestovanou potenciální LI ve vztahu ke komorbiditám.....	58
Tabulka 29: Klasifikace manifestovaných LI podle typu nežádoucí lékové události	59
Tabulka 30: Zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost	60
Tabulka 31: Počty mLI vs. pLI k manifestovaným	61
Tabulka 32: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě kategorie závažnosti a celkové hodnocení v jednotlivých interakčních databázích.....	62
Tabulka 33: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě dokumentace	63
Tabulka 34: Přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením X dle databáze Lexicomp®	64
Tabulka 35: Přehled identifikovaných potenciálních LI s celkovým hodnocením 5 nebo 6 dle databáze lékových interakcí DrugAgency,a.s.	65
Tabulka 36: Porovnání celkového hodnocení a kategorií závažnosti u manifestovaných LI.....	66

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet potenciálních LI na hospitalizaci.....	56
--	----

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Náhled formuláře pro identifikaci a klasifikaci potenciálních LI v databázi Access	45
Obrázek 2: Počet hospitalizací v jednotlivých krocích studie.....	47

PREZENTACE VÝSLEDKŮ

13. 4. 2021

XXVIII. Studentská vědecká konference

Sekce klinické a sociální farmacie

umístění: 3. místo

LITERATURA

1. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, et al. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-497. doi:10.1002/pds.3592
2. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949. Published 2015 Mar 11. doi:10.1136/bmj.h949
3. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83-94. doi:10.1517/14740338.2012.631910
4. Piscitelli SC, Rodvold KA. *Drug interactions in infectious diseases.* 2nd ed. Humana Press; 2005.
5. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin.* 2019 Nov;35(11):1873-1883. doi: 10.1080/03007995.2019.1647021
6. Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug–drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug–drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73, 875–882. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2232-4>
7. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013 Jan;24(1):27-33. doi: 10.1016/j.ejim.2012.09.011
8. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Feb;122(3-4):81-8. doi: 10.1007/s00508-009-1251-2.
9. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. The PCNE Classification V 9.1. Available at: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_v9-1_final.pdf (Accessed on January 22, 2021.)
10. Zákon č. 378/2007 Sb. - Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). *Zákony pro lidi* Available at: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>. (Accessed on January 22, 2021.)
11. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I.* Praha: Grada Publishing a.s.; 2010.
12. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm,* 2003;17(1), 17-21.
13. Suchopár J. Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s. Lékové interakce[online]. [Accessed on 2020-11-14]. Available at: <http://www.lekoveinterakce.cz>
14. Lékové interakce v běžné klinické praxi 1., 2. a 3. část. *Farmakoterapeutické informace – měsíčník pro lékaře a farmaceuty.* 2011 Nov, 2011 Dec, 2013 Jan.

15. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, et al. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):85-96. doi:10.1016/j.clpt.2004.02.009
16. Flockhart DA. Drug Interactions Flockhart Table™. INDIANA UNIVERSITY[online]. Indianapolis [Accessed on 2021-01-15]. Available at: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
17. UpToDate: Lexicomp. *UpToDate* [online]. [Accessed on 2021-01-26]. Available at: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
18. *Micromedex: Drug Interactions* [online]. [Accessed on 2021-01-26]. Available at: https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/48A789/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/CA601B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true
19. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-680. doi:10.1345/aph.1H423
20. Vlček J, Bártlová S, Brabcová I, et al. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2020, 33(4):30-34.
21. Kolektiv autorů: Koncepce oboru klinická farmacie – I. část Česká a slovenská farmacie 2016, Suppl.: S1–S16. Available at: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2016/dokumenty/supplementum-koncepce-oboru-klinicka-farmacie-37>
22. Tisdale JE, Douglas AM. *Drug-induced diseases: prevention detection and management*. 3rd ed. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. ISBN 978-1-58528-530-3.
23. Ghate R, Biskupiak J, Xiangyang YE, et al. All-Cause and Bleeding-Related Health Care Costs in Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation. *J Manag Care Pharm.* 2011, 17(9), 672-684. doi:10.18553/jmcp.2011.17.9.672
24. Doery JC, Hirsh J, De Grouchy GC. Aspirin: its effect on platelet glycolysis and release of adenosine diphosphate. *Science.* 1968;165(3888):65-67.
25. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):42-50.e3. doi:10.1016/j.cgh.2014.06.021
26. Cochran K, Cavallari LH, Shapiro NL, et al. Bleeding Incidence With Concomitant Use of Antidepressants and Warfarin, *Therapeutic Drug Monitoring.*2011; 33(4):433-438 doi: 10.1097/FTD.0b013e318224996e
27. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ.* 2001 Sep 22;323(7314):655-8. doi: 10.1136/bmj.323.7314.655.
28. Ma, A. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. In: UpToDate, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on March 15, 2021)

29. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 2014, 4.5.
30. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1137-1146. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.1137
31. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681-2689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002683
32. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512-518. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194
33. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
34. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
35. Chrastina, J. Principy testů určených k detekci okultního krvácení do stolice a jejich charakteristika. *Interní Med*.2009;11(4), 193-196.
36. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
37. Oyetayo OO, Slicker K, De La Rosa L, et al. Dual antiplatelet compared to triple antithrombotic therapy in anterior wall acute myocardial infarction complicated by depressed left ventricular ejection fraction. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(4):445-449. doi:10.1080/08998280.2015.11929303
38. Frugé KS, Lee YR. Comparison of unfractionated heparin protocols using antifactor Xa monitoring or activated partial thrombin time monitoring. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(17 Suppl 2):90-S97. doi:10.2146/sp150016
39. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):165-186. doi:10.1007/s11239-015-1315-2
40. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest*. 2012 May;141(5):1369. Dosage error in article text] [published correction appears in *Chest*. 2013 Aug;144(2):721. Dosage error in article text]. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291

41. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704]. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301
42. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi:10.1378/chest.11-2292
43. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):6-46. doi:10.1007/s12028-015-0222-x
44. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;116(1):178-186. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03233.x
45. Nielsen VG. Protamine enhances fibrinolysis by decreasing clot strength: role of tissue factor-initiated thrombin generation. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(5):1720-1727. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.12.027
46. Hull, R. D. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. In: UpToDate, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on March 15, 2021.)
47. Tsu LV, Dienes JE, Dager WE. Vitamin K dosing to reverse warfarin based on INR, route of administration, and home warfarin dose in the acute/critical care setting. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):1617-1626. doi:10.1345/aph.1R497
48. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013;160(1):35-46. doi:10.1111/bjh.12107
49. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):107-111. doi:10.1007/s12028-012-9681-5
50. Kaufmann, H. Mechanisms, causes, and evaluation of orthostatic hypotension. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on March 15, 2021.)
51. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;(21): 69–72. <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>
52. Youmans JB, Wells HS, Donley D, et al. The effect of posture (standing) on the serum protein concentration and colloid osmotic pressure of blood from the foot in relation to the formation of edema. *J Clin Invest*. 1934;13(3):447-459. doi:10.1172/JCI100597
53. Jacob G, Ertl AC, Shannon JR et al. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1998; 84:914-21.

54. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev.* 2008;16(1):4-20. doi:10.1097/CRD.0b013e31815c8032
55. Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):568-574. doi:10.1136/pgmj.2007.058198
56. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):147-153. doi:10.1111/jch.12062
57. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120(10):841-847. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023
58. ASHP therapeutic guidelines on angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients with left ventricular dysfunction. This official ASHP practice standard was developed through the ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 16, 1996. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(3):299-313. doi:10.1093/ajhp/54.3.299
59. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. ed. *Farmakologie.* Praha:Grada Publishing a.s., 2018.
60. de Mey C. Cardiovascular effects of alpha-blockers used for the treatment of symptomatic BPH: impact on safety and well-being [published correction appears in *Eur Urol* 1998 Dec;34(6):527]. *Eur Urol.* 1998;34 Suppl 2:18-47.
61. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev.* 2005;24(3):205-214. doi:10.2165/00139709-200524030-00013.
62. Kujawa K, Leurgans S, Raman R, et al. Acute Orthostatic Hypotension When Starting Dopamine Agonists in Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1461-1463. doi:10.1001/archneur.57.10.1461
63. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs.* 2000;59(6):1233-1250. doi:10.2165/00003495-200059060-00004.
64. Bhattacharya KF, Nouri S, Olanow CW, Yahr MD, Kaufmann H. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9(4):221-224. doi:10.1016/s1353-8020(02)00053-6.
65. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.* 2000 Sep;23(3):215-28. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004.
66. Glassman AH. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13 Suppl 5:25-30. doi:10.1097/00004850-199809005-00006.
67. Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1993;54 Suppl:16-22.
68. Schoenberger JA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Drug Saf.* 1991;6(6):402-407. doi:10.2165/00002018-199106060-00002
69. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al.. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002;20(6):497-501. doi:10.1053/ajem.2002.34964

70. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
71. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12(1):10-38. doi:10.1016/j.cardfail.2005.12.001
72. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 7;47(7):1503-1505]. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1-82. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.022.
73. Zacharias FJ, Cowen KJ. Controlled trial of propranolol in hypertension. *British Medical Journal*. 1970 Feb;1(5694):471-474. DOI: 10.1136/bmj.1.5694.471.
74. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:18-21.
75. Alamri BN, Shin K, Chappe V, et al. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(1):3-11. doi:10.1515/hmbci-2016-0018.
76. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083. doi:10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
77. Rehman A, Setter SM, VUE, Mays H. Drug-induced glucose alterations part 2: drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011;24(4): 234-238.
78. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):741-745. doi:10.1210/jc.2008-1416
79. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1999 Sep;28(3):555-577. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70088-8.
80. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18(1):163-183.
81. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
82. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-286.
83. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf*. 1994;11(4):223-241. doi:10.2165/00002018-199411040-00002

84. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(7):751-755. doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb03729.x
85. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996;15(2):135-157. doi:10.2165/00002018-199615020-00005
86. Majumdar SR. Beta-blockers for the treatment of hypertension in patients with diabetes: exploring the contraindication myth. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999;13(5):435-439. doi:10.1023/a:1007860108024
87. Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ, et al. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):469-479. doi:10.1111/dom.13941
88. Kojak G Jr, Barry MJ Jr, Gastineau CF. Severe hypoglycemic reaction with haloperidol: report of a case. *Am J Psychiatry.* 1969;126(4):573-576. doi:10.1176/ajp.126.4.573
89. Saraya A, Yokokura M, Gono T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Eur J Pharmacol.* 2004;497(1):111-117. doi:10.1016/j.ejphar.2004.06.032
90. Johnson JA, Kappel JE, Sharif MN. Hypoglycemia secondary to trimethoprim/sulfamethoxazole administration in a renal transplant patient. *Ann Pharmacother.* 1993;27(3):304-306. doi:10.1177/106002809302700309
91. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2002;109(10), 1321–1326. <https://doi.org/10.1172/JCI14955>
92. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 23:30-38.
93. Li J, Zhang N, Ye B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2007;151(4):483-493. doi:10.1038/sj.bjp.0707259
94. Sone H, Takahashi A, Yamada N. Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulfonylurea. *Ann Intern Med.* 2001;134(4):344. doi:10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00027
95. Cryer, MD P. E., Vella, MD A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis, and causes. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.)
96. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(3):495-vi. doi:10.1016/s0889-8529(05)70084-0
97. Ocovska Z, Marikova M, Vlcek J. Drug-related hospital admissions following emergency department visits: Preliminary results of a cross-sectional study [abstract 2481]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(S3):604. doi: 10.1002/pds.5114

98. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart JB, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2600-2614. doi:10.1111/bcp.13716
99. Langerová P, Prokeš M, Konvalinka M, et al. Incidence of potential drug interactions in medication prescriptions for children and adolescents in the University Hospital Olomouc, Czech Republic. *Eur J Pediatr*. 2013;172(5):631-638. doi:10.1007/s00431-013-1933-7
100. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257-263. doi:10.4103/2279-042X.192461
101. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*. 2008;30(4):367-374. doi:10.1007/s11096-008-9191-x
102. Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(2):159-160. doi:10.1016/s1086-5802(16)31243-8
103. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54(12):959-963. doi:10.1007/s002280050582
104. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf*. 1993;9(1):51-59. doi:10.2165/00002018-199309010-00005