

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



Diplomová práce

**Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně
nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů**

**Evaluation of the rationality of prescribing of selected
potentially inappropriate medications in ambulatory geriatric
patients**

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

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

Hradec Králové 2021

Roman Leština

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpal, řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Práce nebyla využita pro získání jiného nebo stejného kvalifikačního titulu.“

V Hradci Králové dne: 4.9. 2021

Roman Leština

Poděkování

Děkuji zejména paní školitelce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za trpělivost, odborné a cenné rady, které mi poskytla při vedení této práce, bez nichž by nebylo možné práci dokončit. Poděkování patří také RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za pomoc při statistické analýze dat v excelu a paní MUDr. Boženě Juraškové, Ph.D. za pomoc se sbíráním dat a jejich interpretací.

Dále chci poděkovat své rodině a přátelům za podporu, kterou mi poskytli během psaní diplomové práce a studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy.

ABSTRAKT

Instituce/Katedra: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Název diplomové práce: Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Autor: Roman Leština

Úvod: Racionální terapie v oblasti geriatrické populace je podstatnou oblastí z důvodu stále zvyšujícího se procentuálního zastoupení geriatrických nemocných v populaci. Vzhledem k časté polyfarmakoterapii u těchto pacientů, tedy i možné polypragmazonii, je důležité neustále sledovat potenciální lékové problémy a včas případná léková rizika řešit. Jako pomocný nástroj v racionální geriatrické farmakoterapii definovaly expertní skupiny řadu potenciálně nevhodných léčiv ve stáří (PIMs, z angl. potentially inappropriate medications), které často přispívají k polékovým reakcím u seniorů a kterým by měla být v klinické praxi věnována větší pozornost. Tato diplomová práce se zaměřila na 10 vybraných, nejčastěji užívaných PIMs v geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové a jejím cílem bylo sledovat, jak často jsou tato léčiva předepisována v rizikových situacích u geriatrických nemocných (tj. v přítomnosti symptomů, laboratorních výsledků a nemocí, které patří mezi relativní nebo dokonce absolutní kontraindikace, potenciální nežádoucí účinky nebo potenciální lékové interakce).

Metodika: Sběr dat byl proveden prospektivním, komplexním, geriatrickým vyšetřením pacientů v geriatrické ambulanci v období od 4. 2. 2020 – do 16. 4. 2021. Za tuto dobu bylo v ambulanci vyšetřeno 100 pacientů ve věku od 75-98 let. Součástí vyšetření bylo i stanovení všech laboratorních a klinických výsledků, které byly využity pro určení základních lékových problémů. Studie INOMED byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a data byla získávána a zaznamenávána anonymně po podpisu informovaného souhlasu pacientem. Cílem analýz bylo určit 10 nejčastěji preskribovaných PIMs v celkovém souboru pacientů ze seznamů PIMs, které byly sestaveny ze všech dosud dostupných explicitních kritérií výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“. U těchto 10 léčiv jsme se zaměřili na 3 hlavní rizikové oblasti – 1/ užití PIMs u pacientů s projevem symptomů, které mohou být potenciálně klasifikovány jako symptomy rizikové při užití PIMs

nebo mohou být klasifikovány jako potenciální nežádoucí účinky daných PIMs, 2/ užití PIMs za podmínek, jež jsou uváděny jako kontraindikace (absolutní/relativní) pro užití PIMs a 3/ užití PIMs v lékových režimech, ve kterých jsou nalézány potenciálně rizikové lékové kombinace s těmito léčivy.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 100 geriatrických pacientů (67 % žen a 33 % mužů) z ambulantní péče v průměrném věku od 83,8 let (směrodatná odchylka (SD) \pm 4,53), medián byl 84 let. Z nichž 83 pacientů (83 %) užívalo alespoň jedno potenciálně nevhodné léčivo. K 10 nejčastěji předepisovaným PIMs v souboru patřily: acetylsalicylová kyselina (35 %), pantoprazol (25 %), omeprazol (17 %), dabigatran (15 %), amiodaron (11 %), apixaban (10 %), digoxin (9 %), spironolakton (8 %), rivaroxaban (6 %) a solifenacin (5 %). Alespoň 1 PIM bylo předepsáno u 83 % pacientů. Největší množství potenciálně nevhodných situací, při kterých byly PIMs podávány a mohly být zároveň i jejich potenciálními nežádoucími účinky, bylo pozorováno u pantoprazolu (17 % pacientů trpělo 1 nebo více takovými potenciálními riziky). Nejvíce interakcí LÉK-LÉK bylo dokumentováno u ASA (19 % nemocných s alespoň 1 potenciální lékovou interakcí), rovněž nejvíce relativních kontraindikací (15 % nemocných) a dále u PPI (10 %). Největší množství absolutních kontraindikací podávání bylo zaznamenáno u amiodaronu (6 %), z nichž (5 %) tvořily problémy se štítnou žlázou, a u solifenacinu (4 %).

Závěr: Z celkem 100 pacientů vyšetřených v geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice Hradec Králové, účastnících se projektu INOMED, užívalo PIMs 83 % a nejvyšší procento pacientů bylo léčeno PIMs ze skupiny PPI nebo nízkodávkovým režimem kyseliny acetylsalicylové. Bylo prokázáno, že v našich ambulantních podmínkách je užívání PIMs velice časté, a rovněž i celkové množství potenciálních rizikových situací, za kterých jsou podávána. Nejčastějšími potenciálně rizikovými situacemi, které byly zjištěny, jsou poruchy se štítnou žlázou u amiodaronu, osteoporóza u PPI a současné užívání ASA s diuretiky, případně digoxinu s β -blokátory. Cílem této práce byla deskriptivní studentská analýza a všechna uváděná rizika jsou tedy analyzovaná s potenciální významností, kromě absolutních kontraindikací, při jejichž zjištění by neměla léčiva být dále podávána. Jedná se o pilotní analýzu, jejímž cílem nebylo provádět asociační analýzy.

Klíčová slova: potenciálně nevhodná léčiva, racionální farmakoterapie v geriiatrii, léková rizika, geriatrie

Podpora:



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Práce byla podpořena projektem INOMED, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046: „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, který je spolufinancován Evropskou unií.



Tato práce byla podpořena i Evropskou Unií v projektu EuroAgeism H2020, který byl financován z evropského výzkumného a inovačního programu Horizont 2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowske-Curie č. 764632.

Diplomová práce byla zpracovávána v rámci řešení projektu INOMED NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046, ve výzkumném záměru 4 (VZ4,2018-2022) s názvem „Předaplikační výzkum v racionální farmakoterapii ve stáří – rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatrii“. Jeho cílem je vytvoření softwarových nástrojů pro individualizaci lékových režimů ve stáří se zaměřením na ambulantní klinickou praxi. Tato diplomová práce vznikla i díky podpoře výzkumné skupiny "Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny v terapeutické hodnotě léčiv ve stáří" vědeckého programu PROGRESS Q42-KSKF2 (vedoucí doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.), která byla podpořena projektem EuroAgeism H2020 v rámci výzkumného a inovačního programu Evropské Unie grantu Marie Skłodowska-Curie No. 764632 a dalšími projekty, ke kterým patří SVV program 260 551, START projekt č. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) a ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341.

ABSTRACT

Institution/department: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Social and Clinical Pharmacy

Title of diploma thesis: Evaluation of the rationality of prescribing of selected potentially inappropriate medications in ambulatory geriatric patients

Supervisor: Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.

Author: Roman Lestina

Introduction: Rational therapy in the geriatric population is an essential area due to the ever-increasing percentage of geriatric patients in the population. Due to the frequent polypharmacotherapy in these patients, including possible polypragmatism, it is important to constantly monitor potential drug problems and address potential drug risks in a timely manner. As an auxiliary tool in rational geriatric pharmacotherapy, expert groups have defined many potentially inappropriate medications (PIMs), which often contribute to drug reactions in the elderly, and which should be given more attention in clinical practice. This diploma thesis focused on 10 selected, most frequently used PIMs in the geriatric outpatient clinic of the University Hospital in Hradec Králové, and its aim was to monitor how often these drugs are prescribed in high-risk situations in geriatric patients (i.e., in the presence of symptoms, laboratory results and diseases, which are among the relative or even absolute contraindications, potential side effects or potential drug interactions).

Methodology: Data collection was performed by prospective, comprehensive, geriatric examination of patients in the geriatric outpatient clinic in the period from 4 February 2020 to 16 April 2021. During this time, 100 patients aged 75-98 years were examined in the outpatient clinic. The examination also included the determination of all laboratory and clinical results, which were used to determine the basic drug problems. The INOMED study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Králové, and data were obtained and recorded anonymously after the patient's informed consent was signed. The aim of the analysis was to identify the 10 most frequently prescribed PIMs in the total group of patients, from lists of PIMs compiled from all currently available explicit criteria by the research group "Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age". For these 10 drugs, we focused on 3 main risk areas – 1 / use of PIMs in patients with symptoms

that may potentially be classified as risky symptoms with PIMs or may be classified as potential side effects of the PIMs, 2 / use of PIMs under conditions that are listed as contraindications (absolute / relative) for the use of PIMs and 3 / the use of PIMs in drug regimens in which potentially hazardous drug combinations with these drugs are found.

Results: The study included 100 geriatric patients (67% females and 33% males) from outpatient care with a mean age from 83.8 years (standard deviation (SD) \pm 4.53), with a median of 84 years. Out of these, 83 patients (83%) were taking at least one potentially inappropriate drug. The 10 most often prescribed PIMs in the cohort included: acetylsalicylic acid (35%), pantoprazole (25%), omeprazole (17%), dabigatran (15%), amiodarone (11%), apixaban (10%), digoxin (9%), spironolactone (8%), rivaroxaban (6%) and solifenacin (5%). At least 1 PIM was prescribed in 83% of patients. The highest number of potentially inappropriate situations in which PIMs were administered and could also be potential side effects were observed with pantoprazole (17% of patients suffered from 1 or more such potential risks). Most drug-drug interactions were documented in ASA (19% of patients with at least 1 potential drug interaction), as well as the most relative contraindications (15% of patients) and in PPIs (10%). The highest number of absolute contraindications were reported with amiodarone (6%), of which (5%) had thyroid problems, and solifenacin (4%).

Conclusion: Out of total 100 patients examined in the geriatric outpatient clinic of the University Hospital Hradec Králové, participating in the INOMED project, 83 % used PIMs and the highest percentage of patients were treated with PIMs from the PPI group or a low-dose acetylsalicylic acid regimen. It has been shown that in our outpatient settings, the use of PIMs is very common, as well as the total number of potential risk situations in which they are administered. The most common potentially hazardous situations that have been identified are thyroid disorders in amiodarone, osteoporosis in PPIs, and concomitant use of ASA with diuretics or digoxin with β -blockers. The aim of this work was a descriptive student analysis. All reported risks are therefore analysed with potential significance, except for absolute contraindications, in the detection of which drugs should not be further administered. This is a pilot analysis thus the aim was not to carry out association analyses.

Key words: potentially inappropriate medications, rational geriatric pharmacotherapy, drug risks, geriatrics

Support:



EUROPEAN UNION
European Structural and Investment Funds
Operational Programme Research,
Development and Education



The work has been supported by the project INOMED, reg. No.

CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046: „Pre-application research in innovative medicines and medical technologies,, that is co-financed by the European Union.



This work was also supported by the European Union in the project EuroAgeism H2020, which was financed by the European research and innovation program Horizon 2020 under the grant agreement of Marie Skłodowska-Curie No. 764632.

The diploma thesis was processed within the solution of the project INOMED NO.CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18_069 / 0010046, in research plan 4 (VZ4, 2018-2022) entitled "Pre-application research in rational pharmacotherapy in old age-development and practical application of the knowledge of clinical pharmacy in geriatrics". Its goal is to create software tools for individualization of drug regimens in old age with a focus on outpatient clinical practice. This diploma thesis was created thanks to the support of the research group "Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age" scientific program PROGRESS Q42-KSKF2 (supervisor Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.), which was supported by EuroAgeism H2020 within the European Research and Innovation Program. Union in the grant of Marie Skłodowska-Curie No. 764632 and other projects, including SVV program 260 551, START project No. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19_073 / 0016935) and ICARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341.

OBSAH

1. ÚVOD.....	12
2. CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	14
3. TEORETICKÁ ČÁST.....	16
3.1 Specifika farmakoterapie ve stáří	16
3.1.1 Farmakokinetické změny spojené se stárnutím organismu	16
3.1.2 Fyziologické a farmakodynamické změny spojené se stárnutím organismu	20
3.2 Vybraná potenciálně nevhodná léčiva ve stáří	23
3.2.1 Acetylsalicylová kyselina	23
3.2.2 Amiodaron	25
3.2.3 Apixaban a rivaroxaban	29
3.2.4 Dabigatran	32
3.2.5 Digoxin	35
3.2.6 Omeprazol a pantoprazol	39
3.2.7 Solifenacin	42
3.2.8 Spironolakton	45
4. PRAKTICKÁ ČÁST.....	48
4.1 Metodika práce	48
4.1.1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs	50
4.1.2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných LI	56
4.1.3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 10 vybraných PIMs	61
4.2 Výsledky práce	63
4.2.1 Základní charakteristiky sledovaného souboru	63
4.2.2 Přehledná prevalence všech analyzovaných potenciálních rizik	67
5. DISKUSE	75

5.1	Silné a slabé stránky studie	77
6.	ZÁVĚR	79
7.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	80
8.	SEZNAM TABULEK	82
9.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	83

1. ÚVOD

Zastoupení seniorů se celosvětově stále zvyšuje s prodlužující se délkou života, ve vyspělých i rozvojových zemích světa. Dle demografických prognóz se mezi lety 2000 až 2050 očekává zdvojnásobení procentuálního zastoupení populace ve věku 60 let a více z přibližně 11 % na 22 %. Předpokládá se, že počet starších lidí ve věku 60 let a více vzroste celosvětově z 900 milionů (v roce 2015) na 1400 milionů v roce 2030 a dosáhne 2100 milionů v roce 2050. Do roku 2100 se předpokládá navýšení celosvětového počtu seniorů až na 3200 milionů [1,2].

Významně odlišné je zastoupení seniorské populace na jednotlivých kontinentech a v jednotlivých zemích. Různé části světa v současné době čelí různým výzvám v souvislosti se stárnutím populace, i s ohledem na odlišnou morbiditu a polymorbiditu seniorů a rozdílnou vyspělost zdravotnických systémů. Mezi kontinenty s nejvyšším zastoupením seniorů patří Evropa, kde průměrné zastoupení seniorů (60+) dosahuje již 20,6 % [4]. Do r. 2050 se odhaduje navýšení tohoto zastoupení až na 34 %. Ačkoli Afrika má nejmladší populační strukturu, vlna stárnutí zde probíhá rychlejším tempem obdobně jako v jiných rozvojových zemích. Na africkém kontinentu se očekává nárůst počtu osob ve věku 60 let a více z 46 milionů v roce 2015 na 147 milionů do roku 2050, tedy více než čtyřnásobně [1].

Dle evropských statistik byl celkový počet obyvatel EU-27 k 1. lednu 2020 odhadován na 447,3 milionů obyvatel. Mladí lidé (ve věku 0 až 14 let) tvořili 15,1 % populace, osoby v produktivním věku (15 až 64 let) 64,3 % populace a podíl seniorů (ve věku 65 a více let) dosáhl až 20,6 %. Byl zaznamenán nárůst o 0,4 % ve srovnání s předchozím rokem a nárůst o 3 % během posledních 10 let. Ze všech členských států EU-27 byl nejvyšší podíl osob v produktivním věku (15-64 let) popsán v roce 2020 v Lucembursku (69,6 %). Jednalo se o jedinou zemi z EU-27, v níž byl zaznamenán nárůst této populace oproti roku 2010 a činil 1,3 %. Další nejvyšší zastoupení osob v produktivním věku bylo popsáno v roce 2020 na Maltě (68,1 %), kde pokles oproti roku 2010 činil 1,8 %, a na Slovensku (67,6 %) pokles oproti roku 2010 činil 4,3 %. Zatímco nejnižší podíl osob v produktivním věku byl zaznamenán ve Francii (61,8 %) a ve Finsku (61,9 %) [3].

Pokud se jedná o podíl osob ve věku 65 let a starších v celkové populaci, nejvyšší zastoupení seniorů v roce 2020 bylo v zemích EU-27 zaznamenáno v Itálii (23,2 %), Řecku a Finsku (v obou zemích 22,3 %), v Portugalsku (22,1 %), zatímco Irsko (14,4 %) a Lucembursko (14,5 %) patřily k zemím s nejnižším zastoupením seniorů [3].

Zdravotní systémy rozvinutých i rozvojových zemí jsou těmito demografickými změnami nuceny přijímat závažná opatření týkající se zajištění zdravého stárnutí populace, snížení

polymorbidity, polyfarmakoterapie a disability, a opatření související s účelným a hospodárným vynakládáním finančních prostředků. Dominantní úlohu má také individualizovaná léčba a farmakoekonomika v kontextu vhodného přerozdělení finančních prostředků. Demografické stárnutí populace s sebou přináší nejen zdravotní, ekonomické a sociální změny, ale i tlak na veřejné finance a poskytovatele zdravotní péče, pokles rychlosti ekonomického růstu, vyšší spotřebu zdravotní a sociální péče a vyšší zátěž pro všechny profesionální i neprofesionální pečovatele. Vzrůstá tak samozřejmě i tlak na populaci občanů v produktivním věku, kteří jsou odpovědni za ekonomickou produktivitu (udržení, popř. růst hrubého domácího produktu), a kteří jsou i vyšší mírou odpovědni za péči o své děti a o seniory ve svých rodinách, jež se dožívají stále vyššího věku. Dynamicky se mění požadavky na populaci osob ve věku od 55 do 64 let (předdůchodový věk) a ve věku 65 a více (zpravidla věk odchodu do starobního důchodu), která řeší již zátěž plynoucí z vlastních onemocnění a zajišťuje významnou část péče o své velmi staré rodiče. Lidé ve věku 65 let a více jsou vystaveni také významným životním, sociálním a ekonomickým změnám, souvisejícím s odchodem do důchodu. V rámci důchodových reforem evropských zemí jsou stále diskutovány možné posuny věku odchodu do důchodu do vyšších věkových kategorií, s ohledem na udržení stability ekonomických, zdravotních i sociálních systémů [4,5].

Ve většině členských států Evropské unie (EU) jsou náklady na zdravotní péči hrazeny ze soukromého i veřejného sektoru a veřejné zdroje jsou financovány z příspěvků vybraných od populace v produktivním věku. Zvyšují se tedy i odvody na sociálně-zdravotní pojištění, popř. spoluúčast pacientů na hrazení zdravotních a sociálních služeb. Zvyšuje se také závislost seniorů na práci populace v produktivním věku, počet zaměstnaných osob však zůstává stálý nebo klesá. Vzrůstá tak tzv. „old-age dependency ratio“, tj. „poměr, který udává počet seniorů na 100 osob v produktivním věku“. Tento poměr byl v roce 2016 v EU-27 roven 29,6 % a předpokládá se jeho nárůst až na 51,2 % do roku 2070 [4].

Výše uvedené změny vedou evropské vlády k podpoře zdravého stárnutí populace, ve snaze prodloužit život v co nejvyšší kvalitě a s co nejnižším stupněm morbidity a disability, a k řešení otázek zaměstnanosti seniorů i otázek souvisejících se zabezpečením dostatečných finančních prostředků generovaných od populace v produktivním věku. Stárnutí populace tak představuje významný celospolečenský fenomén, který je na jedné straně velmi pozitivním výdobytkem současné zachraňující medicíny, na druhé straně nutí zdravotně-sociální a ekonomické systémy k přehodnocení dosavadního nastavení procesů. Přináší tedy významné budoucí i současné celospolečenské změny [4].

2. CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Cílem diplomové práce je zaměřit se na hodnocení racionální farmakoterapie v souboru geriatrických pacientů, kteří jsou léčeni v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové (FN HK). Diplomová práce je zaměřena zejména na sledování racionality užití léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (tzv. PIMs, z angl. potentially inappropriate medications), kde musí být přísněji kontrolována bezpečnost a účinnost léčby s ohledem na změnu terapeutické hodnoty těchto léčiv ve stáří (vyšší rizikovost v důsledku fyziologických a farmakologických změn u seniorů oproti populaci pacientů středního věku, která především byla zařazována do randomizovaných kontrolovaných studií). Jedná se o léčiva potenciálně nevhodná, a to znamená že jejich rizikovost/nevhodnost je třeba ověřovat na úrovni individuální farmakoterapie, a v případě, že jsou užívána ve stáří, musí být obezřetně volena do lékových režimů a musí být dostatečně kontrolována a monitorována všechna rizika s léčbou související. Práce je zaměřena zejména na 10 nejčastěji předepisovaných PIMs ve sledovaném souboru léčiv pacientů.

Cílem diplomové práce je u těchto 10 nejčastěji užívaných PIMs sledovat

- nejčastěji se vyskytující interakce LÉK-LÉK, které mohou zvyšovat potenciální riziko lékové kombinace
- nejčastěji se vyskytující interakce LÉK-NEMOC, které mohou potenciálně přispívat k projevům nových nebo k horšení stávajících symptomů a onemocnění
- a nejčastěji se vyskytující interakce LÉK – LABORATORNÍ HODNOTY, které mohou v souboru potenciálně přispívat k abnormálním laboratorním hodnotám

Cílem diplomové práce není hodnotit klinickou významnost sledovaných fenoménů, která vyžaduje podrobný klinický trénink a schopnost diferenciálně diagnosticky posoudit vlastní příčinu/příčiny a rizikovost výše uvedených jevů s využitím principů vysoce individualizované geriatrické farmakoterapie. Cílem také není opírat se o mnoho zdrojů klinických informací, ale připravit podklady k analýzám primárně z legislativně závazných zdrojů, a to zejména souhrnů údajů o přípravcích (SmPC, z angl. summary of product characteristics) 10 sledovaných PIMs.

Teoretická část diplomové práce stručně popisuje základní fyziologické a farmakologické změny, které provázejí stárnutí organismu. Dále je v této části zaměřena na popis farmakologických vlastností, účinnosti a bezpečnosti ve stáří u 10 nejčastěji indikovaných PIMs ve sledovaném souboru.

Praktická část diplomové práce hodnotí na souboru 100 geriatrických nemocných (vyšetřených metodou komplexního geriatrického vyšetření v geriatrické ambulanci v období od února 2020 do dubna 2021, společně se stanovením všech základních laboratorních a klinických výsledků), jak často je uvedených 10 PIMs podáváno s potenciálním výskytem zejména v SmPC, případně přehledových člancích uváděných nežádoucích účinků (NÚ), potenciálně klinicky významných lékových interakcí (LI) nebo potenciálně klinicky významných kontraindikací (KI).

Studiem léčiv rizikových ve stáří (PIMs) se dlouhodobě zabývá výzkumná skupina „Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged“ („Stárnutí, Polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“) pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. Tato diplomová práce byla zpracována v rámci projektu INOMED, jež sleduje racionalitu užití těchto léčiv a zaměřuje se i na vývoj softwarových nástrojů v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie, umožňujících generování signálů potřebných k individualizaci geriatrické léčby při spolupráci s klinickými pracovišti s podporou zapojení klinických farmaceutů do výzkumných prací.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 *Specifika farmakoterapie ve stáří*

3.1.1 Farmakokinetické změny spojené se stárnutím organismu

Fyziologické změny související se stárnutím organismu významně ovlivňují různé tělesné systémy a mohou měnit farmakokinetické i farmakodynamické procesy a tím i účinnost, bezpečnost a terapeutickou hodnotu léčiv ve stáří. Kromě fyziologických změn se na změnách farmakokinetiky a farmakodynamiky (PD) podílejí mnohdy i významněji změny patologické. Celková zátěž stárnoucího organismu indikovanou farmakoterapií souvisí významně i s nemocností (morbiditou) pacienta, popř. polymorbiditou, a současně s kvalitou indikované farmakoterapie, popř. polyfarmakoterapie. Na změně terapeutické hodnoty léčiv ve stáří a jejich účinnosti a bezpečnosti se podílejí ještě další významné nefarmakologické fenomény, např. nevhodné rituály užití léků, nonadherence, behaviorální a psychosociální aspekty terapie (placebo/nocebo efekt atd.), které ale v této práci nebudou podrobně rozebírány [6].

Pokles funkce orgánů a orgánových systémů spojený s biologickým stárnutím, který bude shrnut v těchto odstavcích, je způsoben změnami mnoha biologických mechanismů. Tyto změny jsou vyvolány zvýšeným oxidačním stresem ve stáří, zvýšenou peroxidací lipidů, zkracováním telomer, změněnou genovou expresí a upregulací apoptózy vedoucí k poškození mitochondriální a jaderné DNA, atrofií orgánů a orgánových systémů, nižší produkcí buněčné energie, nižší tvorbou kariérových systémů a sníženou (nebo naopak zvýšenou) odpovědí některých receptorových míst na působení určitých neurotransmiterů, enzymů, léčiv apod. V oblasti procesů stárnutí organismu a orgánových systémů od úrovně buněčné po úroveň klinickou se objevují stále nové a nové poznatky, z nichž jsou v odstavcích níže shrnuty pouze nejvýznamnější, klinicky podstatné a již dlouhodobě popsáné a potvrzené změny [7].

3.1.1.1 *Absorpce léčiv*

V souvislosti s fyziologickými procesy stárnutí organismu byl popsán výskyt řady gastrointestinálních (GI) komplikací až onemocnění, ale celkově je vliv fyziologických změn provázejících stárnutí na výskyt těchto problémů málo významný. Ačkoli se objevuje zvýšená prevalence např. dyspepsie, průjmu a zácpy ve stáří, je známo, že fyziologické změny, např. atrofie gastrointestinálního traktu (GIT), významně neovlivňují většinu funkcí GIT, zjevně i kvůli

vysoké funkční rezervě GIT traktu. Za častými problémy stojí spíše jiné než fyziologické změny (např. změny patologické, polékové). Je také popsáno, že existuje vliv pokročilého věku na vyprazdňovací funkce žaludku, u starších lidí jsou prandiální peristaltika a kontrakční síla žaludku sníženy, v důsledku místní ztráty nervové kontroly [7,8].

Nástup léčiv kyselé povahy však bývá zpomalen v důsledku snížené absorpce, která je podmíněna disociačními změnami v poměru disociované a nedisociované frakce při redukované produkci žaludeční kvůli fyziologickým změnám provázejících stárnutí organismu. Kyselá léčiva zůstávají delší dobu v disociované, obtížně vstřebatelné formě, a mohou tak po delší dobu dráždit GIT (i s ohledem na pomalejší propulsi GIT u některých nemocných) než u osob ve středním věku [6].

Absorpce některých léčiv je zprostředkována aktivními transportéry (takové aktivní procesy přenosu jsou spíše výjimkou než pravidlem) a v důsledku nižší výkonnosti těchto přenašečů je absorpce léčiv významně využívajících aktivní transport snížena. Jedná se např. o vitamin B12, železo, vápník, hořčík, leucin, vitamín D. Absorpce zprostředkovaná aktivními transportními mechanismy je tedy u starších osob změněná, probíhá méně efektivně než u osob v produktivním věku. Zpravidla je klinicky požadováno podávání vyšších dávek těchto léčiv (kalcia, vitamín D, železa) než jsou terapeutické dávky užívané ve středním věku, popř. pokud je to možné, v některých případech i parenterální podání [6].

Při zvažování perorální biologické dostupnosti (BAV, z angl. bioavailability) léčiv se musí ve stáří brát zřetel zejména na presystémovou eliminaci střevní mukózou a první průchod játry (tzv. „first-pass efekt“) daného léčiva. Stárnutí je spojeno s významným snížením metabolismu prvního průchodu játry, které je zapříčiněno zejména snížením jaterního prokrvení, a to zpravidla o 20-40 % v porovnání s pacienty středního věku. Pokud jsou podávána léčiva s vysokým first-pass efektem (např. verapamil, morfin, atorvastatin, simvastatin), vede nerespektování změn first-pass efektu u seniorů a podávání neredukované dávky k významným polékovým reakcím. Riziková je samozřejmě i polyfarmakoterapie, kdy vliv dalších léčiv (např. LI na úrovni inhibice) může významně vystupňovat klinickou významnost rizik léčiv, zejména léčiv s vysokým first-pass efektem [9].

Ve stáří je často využívána transdermální cesta podání léčiv, která je vhodná v případech, kdy léčiva mají omezenou BAV po perorálním podání, a kdy jejich podávání ve vyšších dávkách by nebylo bezpečné (např. buprenorfin a jiné opioidy). U geriatrických pacientů je transdermální forma podání opioidů ideálním přístupem k chronické léčbě bolesti, dávkování je však významně nižší než při perorální léčbě a musí být nastavováno postupně. Transdermální léčba poskytuje

trvale účinné plazmatické hladiny, je snadno použitelná a může snížit systémové NÚ. Nicméně u starších lidí většina transdermálních léčivých přípravků stále vyžaduje dlouhodobé monitorování a nasazení by mělo vycházet a respektovat nejnižší odhadované účinné dávky a mělo by být navyšováno postupně při respektování obecného geriatrického pravidla „*start low, go slow*“. Jelikož věkem podmíněné změny na kůži mohou pozměnit absorpci léčiva, je třeba transdermální náplasti aplikovat tam, kde je nezměněná kožní bariéra a kde nejsou předpokládány významné změny v absorpci. Při jakémkoliv podávání léčiv parenterální cestou, kde obcházíme „*první průchod játry*“, je třeba respektovat o to více pravidlo postupné titrace dávky, tedy pravidlo „*start low, go slow*“. V důsledku snížené funkce hlavních eliminačních orgánů je však třeba toto pravidlo respektovat i při perorálním podávání léků [6].

3.1.1.2 Distribuce léčiv

S postupujícím věkem dochází k významným proporčním změnám v zastoupení tukové a svalové tkáně. Jedná se zejména o zvyšování zastoupení tělesného tuku, nižší zastoupení svalové hmoty, ale i o snižování objemu plazmy v důsledku snížení celkové tělesné vody o 15-20 % v porovnání se středněvěkou populací. Atrofie a snižování hmotnosti jednotlivých orgánů a tkání přispívá ke snížení klidové rychlosti metabolismu, což podporuje změny jako zvýšení objemu tělesného tuku a redukci hmoty bez tuku. Jak se zvyšuje zastoupení tělesného tuku a snižuje zastoupení celkové tělesné vody i tělesné hmotnosti, mají hydrofilní léčiva (ve vodě dobře rozpustná, polární léčiva jako např. digoxin, ethanol, theofylin a aminoglykosidy), tendenci k nižší distribuci a k setrvávání v centrálním kompartmentu (krevním oběhu). Jejich distribuční objem (Vd) je ve skutečnosti nižší a jejich plazmatické koncentrace se zvyšují [6].

3.1.1.3 Jaterní eliminace/metabolismus léčiv

Proces biotransformace umožňuje přeměnu léčiva zpravidla na více polární metabolity (většinou neúčinné, i když v některých případech i účinné nebo účinnější metabolity – viz. přeměna tramadolu na morfin). Tyto jsou z organismu lépe exkretovány. Obecně je popisováno, že hmotnost jater s věkem klesá (dochází ke snížení o 20–30 % oproti střednímu věku), stejně tak prokrvení jater se snižuje o 20–50 %. Atrofie jater není tak klinicky významná, aby měla zásadní vliv na metabolizaci léčiv. Významné je ale zejména snížení prokrvení jater, které ovlivňuje (snižuje) eliminaci léků s vysokou jaterní clearance (viz kapitola číslo Absorpce léčiv) [10,11].

Několik studií prokázalo snížení clearance mnoha léků snižující se s věkem, které se metabolizují především v játrech cestou biotransformační fáze 1 (zahrnující

z biotransformačních reakcí především hydrolýzu, redukci, oxidaci a demethylaci) [7]. V důsledku těchto změn dochází ke zhoršené eliminaci léčiv ve stáří, která prodlužují svůj eliminační poločas a hrozí kumulace a projevy toxicity u těchto léčiv [12].

Zdá se, že dráhy biotransformační fáze 2 (nejčastěji glukuronidace) nejsou významně ovlivněny. Snížení metabolismu těchto drah bylo popsáno pouze u některých léků (např. oxazepamu) u velmi starých a nemocných osob (ve věku 85 let a více). Snížení jaterního metabolismu obecně tedy nemá velký klinický význam, s výjimkou léků podléhajících rozsáhlému metabolismu prvním průchodem játry (opioidy, metoklopramid apod.) [7].

Známá je i mírně snížená aktivita izoformy enzymu cytochromu p450 (CYP) 3A4 u žen ve stáří. Jelikož enzymem CYP3A4 je metabolizováno až 60 % léčiv, je nutné obezřetně volit medikaci interagující s touto izoformou enzymu (jako jsou induktory CYP3A4, např. karbamazepin, fenytoin a inhibitory CYP3A4 jako např. klarithromycin, ketokonazol, itraconazol nebo substráty této biotransformační cesty jako např. rivaroxaban a solifenacin) [12].

3.1.1.4 Exkrece léčiv a změny provázející stárnutí

Exkrece léčiv je proces, při kterém se vylučuje metabolický odpad z těla močí, stolicí, žlučí nebo plicemi. Nejdůležitější cestou vylučování je cesta renální. V souvislosti s procesy stárnutí bylo popsáno, že ledvinná tkáň atrofuje o 20–30 % mezi 30 a 80 lety života a mikroskopická analýza ledvin u starších pacientů prokázala zvýšený výskyt fibrózy a tubulární atrofie [7].

Stárnutí může významně ovlivnit i rychlost a míru průtoku krve ledvinami, rychlost glomerulární filtrace, tubulární funkce a renální clearance léčiv [13]. Většina starších pacientů vykazuje významný pokles clearance kreatininu (ClCr), která je v porovnání se středním věkem až na 50% maximální kapacity. Důsledkem změn funkce ledvin souvisejících s rostoucím věkem je zvýšení koncentrace renálně eliminovaných léčiv, případně i jejich kumulace [12].

Snížení rychlosti glomerulární filtrace ovlivňuje clearance mnoha léků, jako jsou ve vodě rozpustná antibiotika, diuretika, digoxin, lithium a nová perorální antikoagulantia (NOAC, z angl. New oral anticoagulants), jako je např. dabigatran a rivaroxaban. Velká část tohoto poklesu může být způsobena více nemocnostmi spojenou s vysokým věkem (např. renální aterosklerózou) než přirozeným procesem stárnutí organismu. Klinický význam dopadů změn v renální eliminaci závisí mj. i na terapeutickém indexu léčiva, tedy na riziku jeho toxicity při zvýšení plazmatických hladin. Je známo, že léky s nízkým terapeutickým indexem, jako jsou aminoglykosidová antibiotika, digoxin a lithium, mohou vykazovat závažné NÚ i při malém nárůstu plazmatické

hladiny. Snížená funkce ledvin ve stáří může být obtížně identifikovatelná z plazmatických hladin kreatininu, proto je potřeba počítat i renální ClCr [7].

3.1.2 Fyziologické a farmakodynamické změny spojené se stárnutím organismu

3.1.2.1 Centrální nervový systém

Po 70. roce života dochází k úbytku neuronů a mozkové tkáně a průměrně může dojít až k úbytku 10% hmotnosti mozkové tkáně oproti věku ve 30 letech. Snižuje se prokrvení mozku a mnohem častěji se vyskytují centrální NÚ léčiv (např. insomnie, deprese) [14].

Obecně ve stáří dochází k poklesu kognitivních funkcí, poruchám paměti, pozornosti a myšlení. Nejčastěji se setkáváme se zpomaleným myšlením u demencí. V důsledku těchto změn je nutné u seniorů aktivně pátrat po těchto příznacích při pravidelných vyšetřeních skrze testování jako je např. krátký test kognitivních funkcí (MMSE, z angl. minimal state exam). Je velice důležité, aby docházelo k časně diagnostice demence, deprese a jiných onemocnění souvisejících přímo s funkcí centrálního nervového systému (CNS), a následně k jejich časně terapii. Kognitivní poruchy a léčiva jsou tedy velmi častou příčinou disability ve stáří [15].

Byla prokázána snížená dopaminergní transmise související se zvýšenou aktivitou monoaminoxidasy (odbouráváním dopaminu). Hrozí tedy i vyšší riziko lékově navozeného parkinsonismu, případně polékových extrapyramidových příznaků. Proto je vhodné podávat pacientům co nejnižší dávky atypických antipsychotik po co nejkratší možnou dobu. Dochází i ke snížení centrální i periferní cholinergní transmise v důsledku snížené aktivity acetylcholintransferázy a zvýšené ztráty cholinergních neuronů. Je nutné tedy omezit podávání anticholinergních léčiv na minimum, popř. snížit dávky na co nejnižší možné (pravidlo platí např. pro spasmolytika, tricyklická antidepresiva) [12].

U seniorů se také zvyšuje citlivost na sedativně působící léčiva a při standardních dávkách jako u mladších dospělých dochází k výraznému útlumu pacienta. Proto je doporučováno u sedativních léčiv začínat třetinovým nebo polovičním dávkováním oproti mladším dospělým. Zároveň je nutné vzít na vědomí prodloužený poločas řady léčiv, např. u benzodiazepinů, kvůli kterému je nutné snížit frekvenci jejich podávání [12].

3.1.2.2 Kardiovaskulární systém

Ve stáří dochází k mnohým změnám ve stavbě a funkčnosti srdce. Zesiluje se stěna myocytů, zvyšuje se v ní množství kolagenu a tuku a zvyšuje se pravděpodobnost

k aterosklerotizaci cév, snižuje se také jejich pružnost [14, 16]. Při těchto změnách rovněž ubývá dráždivých elektrických buněk v převodním srdečním systému až na 30 % původního stavu za současného nahrazování tkáně pojivem a tukem [14, 16].

Snižuje se i vasodilatační schopnost cév, a tím že dochází ke zvyšování cévní rezistence, může docházet i ke zvyšování diastolického krevního tlaku. Zároveň se výrazně snižuje senzitivita baroreceptorů, což přispívá spolu s dalšími rizikovými faktory ve stáří (jako je např. častá dehydratace a nižší schopnost vazokonstrikce kapacitních cév) k častějšímu výskytu ortostatické hypotenze [14].

Musíme být tedy obezřetní při používání sedativních léčiv (benzodiazepiny), vasodilatačních nebo negativně chronotropních léčiv (β -blokátory), které mohou zvyšovat riziko OH a s tím spojené riziko pádů, zlomenin a imobilizace. Léky se musí volit obezřetně a racionálně, i s ohledem na častý výskyt srdečního selhávání ve stáří, nižší prokrvení životně důležitých orgánů a sníženou eliminaci léčiv. Zde platí opět pravidlo začít nižšími dávkami a postupně je titrovat výše (pravidlo „start low, go slow“). Pokud je nutné podávat léčiva zapříčňující OH, tak je třeba se snažit vyvarovat jejich vícenásobným kombinacím a potencialitě rizika OH dalšími rizikovými faktory [14].

3.1.2.3 Urogenitální systém

Ve stáří se zhoršuje koncentrační schopnost ledvin a retence Na^+ (pravděpodobně kvůli možnému snížení vylučování reninu). Důležité je tedy nepodcenit toto riziko a monitorovat hladiny Na^+ při podávání hyponatremizujících léčiv jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, z angl. selective serotonin reuptake inhibitors). Glomerulární filtrace klesá fyziologicky o 1ml/min ročně (je důležité zmínit, že individuálně se filtrace snižuje i v důsledku jiných patologických procesů např. kardiovaskulárních a renálních onemocnění). Naopak ve stáří je zvýšené riziko hyperkalémie a je nutné ji proto častěji monitorovat zejména pokud jsou podávána léčiva jako spironolakton, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi, z angl. Angiotensin-converting enzyme inhibitors) nebo sartany [14].

V urogenitálním systému může docházet k mnohým dalším změnám, které stárnutí organismu doprovázejí, jako je např. vyšší riziko zbytnění prostaty u mužů nebo vyšší riziko hyperplazie endometria a vyšší riziko poklesu tonu svalů pánevního dna a vyššího výskytu inkontinence moči u žen [14].

3.1.2.4 Změny v jaterních funkcích

Obecně jsou játra nejméně ovlivněna fyziologickými změnami provázejícími stárnutí organismu. Z hlediska diplomové práce je významná zejména snížená syntéza koagulačních faktorů v játrech ve stáří, v jejímž důsledku se zvyšuje účinnost antikoagulačních léčiv, a to při podávání stejných dávek jako u mladších dospělých. Z tohoto hlediska je nutné dávky redukovat u rizikových antikoagulancií, např. u NOAC. Vyšší pravděpodobnost krvácivých komplikací ve stáří nastává zejména při kombinaci acetylsalicylové kyseliny (ASA, z angl. acetylsalicylic acid) a antikoagulační terapie [12].

3.1.2.5 Muskuloskeletální systém

Prevalence onemocnění postihující pohybový aparát u seniorů na území České republiky neustále roste, jsou druhými nejčastějšími onemocněními postihujícími seniory za onemocněními kardiovaskulárního systému (KVS). Důvodem je úbytek kostní a svalové hmoty ve stáří, které vedou k dalším funkčním změnám jako je snížení kloubní pohyblivosti, obratnosti, bolestivost kloubů a snížená fyzická aktivita [17].

Celkově se zvyšuje ve stáří riziko osteoporózy (OP) z důvodu nadměrné aktivity osteoklastů, které odbourávají kostní tkáň. Naproti tomu osteoblasty s opačnou funkcí mají aktivitu sníženou a dochází k významné osteoresorpci, která převažuje nad novotvorbou kostní tkáně. Zvláště viditelné jsou tyto změny u postmenopauzálních žen a souvisejí s menopauzou a poklesem produkce estrogenů. Ženy mají mnohem vyšší riziko OP při podávání léčiv, které OP mohou navodit např. při dlouhodobém užívání kortikosteroidů nebo inhibitorů protonové pumpy (PPI, z angl. „Proton Pump Inhibitors“). Z tohoto důvodu je vhodné vysazovat tato riziková léčiva, pokud jejich užití již není nutné, nebo snižovat dávky [12, 17].

U pacientů již trpících OP nebo s výskytem předchozí fraktury nebo u pacientů, kteří užívají dlouhodobě systémově podávané kortikosteroidy, je nutné nezapomínat na substituci vitamínu D a vápníku, a to v dostatečné dávce, která je u seniorů vyšší než ve střední věku (u seniorů je dostatečné množství vitamínu D 800IU/den a vápníku 1000-1200 mg/den) [12, 17].

3.2 Vybraná potenciálně nevhodná léčiva ve stáří

3.2.1 Acetylsalicylová kyselina

3.2.1.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

ASA působí prostřednictvím inhibice cyklooxygenázy (COX), redukuje metabolismus prostaglandinů a syntézu tromboxanu-A₂. Aspirin inhibuje aktivitu COX-1 (převážně v krevních destičkách) ve větší míře než aktivitu COX-2 (exprimovaná v tkáních po zánětlivých stimulech). Inhibice COX-1 -dependentního tromboxanu-A₂ v krevních destičkách nízkodávkovým režimem ASA (LDA, z angl. low-dose aspirin) je nevratná, kumulativní, téměř úplná (≥99 %) a satureovatelná, během 7–10 dnů po opakovaných nízkých dávkách jednou denně a je COX-1 potlačena (≥99 %). Což je dostatečně významná inhibice funkce krevních destiček *in vivo*. Po vysazení aspirinu je pozorováno 24–48hodinové zpoždění před progresivním objevením se biosyntézy TXA₂ v periferních krevních destičkách a úplné obnovení aktivity COX lze pozorovat po 7–10 dnech. Celkově tyto farmakodynamické charakteristiky odrážejí interakci mezi ASA s cílem inhibice COX-1 ve dvou klíčových oddílech, tj. 1) kostní dřeni, kde se nacházejí prekurzory krevních destiček, tj. megakaryocyty a 2) periferní krvi, kde krevní destičky cirkulují po dobu 7–10 dnů až do jejich zničení. Téměř úplná neschopnost periferních krevních destiček nově syntetizovat a trvale nahradit enzym COX-1 acetylovaný aspirinem a životnost krevních destiček (7–10 dní) vysvětluje kumulativní a satureovatelnou inhibici nízké dávky aspirinu podávané jednou denně [18, 19].

3.2.1.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Perorálně podávaná ASA je absorbována v žaludku do značné míry nedisociovaná, kde nízké pH usnadňuje absorpci pasivní difúzí a absorbuje se také v tenkém střevě. S ohledem na nižší produkci kyseliny chlorovodíkové ve stáří a nižší kyselost žaludečního obsahu může být absorpce v žaludku snižena a nástup účinku prodloužen s tím, že probíhá delší dobu přímé dráždění GIT dosud nevstřebanou frakcí [18].

Kromě toho je aktivita COX-1 periferních krevních destiček do značné míry inhibována v portální krvi, před prvním průchodem játry. Aspirin prochází presystémovou inaktivací prostřednictvím deacetylace na kyselinu salicylovou s pomocí lidské karboxylesterázy v plazmě a játrech. Přibližně 40–50 % perorální dávky dosáhne systémového oběhu po prvním průchodu játry (systémová z angl. bioavailability). Po jedné perorální dávce prostého aspirinu je dosaženo

maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) během 30–40 minut a cirkulující aspirin má poločas 15–20 minut. Různé enterosolventní přípravky na trhu se liší v době do dosažení vrcholu koncentrace ASA v plazmě, která se může pohybovat mezi 4 až 8 h [18, 19].

3.2.1.3 Nežádoucí účinky, kontraindikace a interakce LÉK-LÉK

Několik rizikových faktorů významně zvyšuje riziko vzniku nekomplikovaných peptidických vředů (PUD, z angl. peptic ulcer disease) u nových uživatelů LDA. Lékaři by proto měli sledovat GI příznaky u uživatelů ASA, zvláště pokud mají další rizikové faktory. To umožňuje včasnou diagnostiku nekomplikovaných PUD a pomáhá snižovat rozvoj komplikací. Každý rok se vyvíjí nekomplikovaný PUD přibližně u 1–2 pacientů na 1 000 nemocných užívajících LDA pro sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod. Tento výskyt stoupá na 3 pacienty na 1 000 pacientů s anamnézou PUD. Mezi faktory, které významně zvyšují riziko nekomplikovaného PUD u nových uživatelů ASA patří kouření, deprese, anémie a současné užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID, z angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs), SSRI, paracetamolu či perorálních kortikosteroidů [20]. Aktivní vředová choroba je nejen NÚ léčby při podávání ASA, ale je zároveň i kontraindikací pro pokračování užívání ASA, protože zvyšuje riziko GIT krvácení. ASA může produkovat nová ložiska vředu a brání plnému zahojení sliznice. V antiagregační léčbě není vhodné podávat dávky vyšší než 150 mg/den, neboť vzrůstá riziko gastrotoxicity a krvácení, zatímco antiagregační účinnost léčby se nezvyšuje [21].

Bylo prokázáno, že riziko krvácení bylo zvýšeno 1,8krát při monoterapii LDA a bylo dále zvýšeno kombinovaným užíváním LDA s jinými léky, např. 7,4krát kombinací s klopidogrelem a 5,3krát v kombinaci s warfarinem [22]. Několik studií prokázalo riziko krvácení u pacientů léčených kombinací LDA s jinými antitrombotickými léky současně. Riziko bylo významně vyšší u pacientů ve věku 70 let nebo starších s kombinací LDA než u pacientů léčených monoterapií LDA [23].

Závěrem lze tedy říct, že u pacientů s kombinací LDA a jiným antitrombotikem bylo procentuálně vyšší zastoupení závažných krvácení, a tedy i nižší koncentrace hemoglobinu v krvi než u pacientů s LDA v monoterapii. Celkově u pacientů s kombinací LDA a jiným antitrombotikem nebo NSAID je vyšší zastoupení komplikovaných krvácení z gastroduodenálních vředů. Hodnocená antitrombotika byly antiagregační léky, např. jako LDA, thienopyridiny (klopidogrel, tiklopidin a prasugrel) a cilostazol a antikoagulační léky jako je warfarin, heparin a přímá perorální antikoagulancia (DOAC, z angl. direct oral anticoagulants) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban). LDA byl podáván v dávkách 70–330 mg/den

navozujících antiagregační účinek. Pacienti s více rizikovými faktory jsou proto indikováni k preventivní léčbě PPI [23].

Kromě rizika krvácení do horního GIT (od duodeno-jejunálního ohbí) se může vyskytnout i krvácení do dolního GIT. NSAID, steroidy, SSRI, PPI a H₂-antagonisté jsou nezávislémi faktory zvýšení tohoto rizika, ale bylo prokázáno i riziko dolního GIT krvácení u LDA samotného. Výskyt krvácení do spodního GIT (LGIB, z angl. lower gastrointestinal bleeding) do 1 roku u uživatelů LDA byl 0,2 %. LGIB je přičítán antiagregační aktivitě ASA, která vyvolává již existující léze, jako jsou divertikuly a způsobuje přímé poškození GI sliznice. Rizikové faktory pro gastrointestinální krvácení (GIB, angl. gastrointestinal bleeding) související s ASA zahrnují předchozí historii vředů nebo GIB, užívání kortikosteroidů, antikoagulační terapii a NSAID. Riziko LGIB bylo významně prokázáno při užívání NSAID, které přímo indukují poškození sliznice GIT. Riziko bylo vyšší při podávání v kombinaci ASA + NSAID než při podávání pouze NSAID. Stejně tak metaanalýza potvrdila zvýšené riziko GIB při současném užívání kortikosteroidů. Mechanismus je pravděpodobně způsoben inhibicí reparačního procesu již existujících lézí dolního GIT, čímž se zvyšuje riziko LGIB [24].

Diuretika (furosemid, spironolakton) snížením rychlosti glomerulární filtrace, a tedy i snížením renální clearance tohoto léčiva mohou zvýšit toxicitu aspirinu. To může vést k renální insuficienci, zadržování tekutin a k periferním nebo plicním edémům. Tento efekt nebyl prokázán u thiazidových diuretik. [25] Při současném podávání ASA s kyselinou valproovou může dojít k vytěsnění vazby na bílkoviny, zvýšení plazmatické hladiny valproátu a potenciaci jeho toxicity [26].

3.2.2 Amiodaron

3.2.2.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Amiodaron je považován za jeden z nejúčinnějších, a na farmaceutickém trhu dostupných antiarytmických léků, který se běžně používá k léčbě fibrilací síní a ventrikulárních arytmií. Amiodaron má několik mechanismů účinku. Klasifikační systém Vaughan Williamse ho nedokonale klasifikuje jako antiarytmikum III. třídy, protože převážně blokuje draslíkové kanály, což zvyšuje dobu trvání srdečního akčního potenciálu [27]. Amiodaron inhibuje eflux draslíku prostřednictvím inhibice kardiálních draselných kanálů (zejména rychlé složky opožděného usměrňovače draselného kanálu) ve fázi III. akčního potenciálu. Zároveň má i antiarytmické vlastnosti třídy I, prostřednictvím inhibice sodíkových kanálů během 0. fáze srdečního akčního potenciálu. Kromě toho vede k nekompetitivní blokádě β -receptorů (antiarytmická aktivita třídy

II) a blokuje typ I. kalciových kanálů (pomalé kalciové kanály, což odpovídá antiarytmické aktivitě třídy IV) [27,28].

Navzdory své účinnosti je rizikové používat amiodaron v klinické praxi kvůli prodlouženému eliminačnímu poločasu, častým NÚ a LI. Jeho NÚ jsou zvláště problematické pro starší dospělé, kteří jsou náchylnější k toxicitě amiodaronu a u nichž je významně prodloužen eliminační poločas tohoto léčiva [21]. Informací týkajících se bezpečnosti amiodaronu u starších nemocných je však nedostatek [21, 27, 28].

3.2.2.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Amiodaron má neúplnou absorpci po perorálním podání (30–50 %), která se zvyšuje při současném podání s jídlem [27]. Je výrazně lipofilní, což má za následek velký Vd (průměr přibližně 66 l/kg) a dlouhý biologický poločas. Odhady poločasu se liší, nicméně terminální poločas rozpadu byl hlášen až na 142 dní. Hlavní aktivní metabolit, desethylamiodaron, má poločas rozpadu 60–90 dní při chronickém perorálním dávkování. Většina léčiva se vylučuje játry, GIT nebo biliární exkrecí. Plazmatický poločas a koncentrace amiodaronu v plazmě je zvýšena u starších lidí, a to zejména u obézních seniorů, s ohledem na zvýšení objemu distribuce v důsledku vyššího zastoupení tělesného tuku [27-29].

Typická udržovací dávka amiodaronu je 200 mg denně. U starších pacientů se doporučuje snížit dávku na 100 mg denně, zvláště pokud je indikací pro podávání fibrilace síní. U starších pacientů by měla být použita nejnižší účinná nasycovací a udržovací dávka a zvýšení dávky by mělo být prováděno opatrně. Na rozdíl od komorových arytmií jsou nasycovací dávky amiodaronu pro léčbu fibrilace síní často zbytečné. Vzhledem k dlouhému poločasu může trvat týdny, než zvýšení dávky přinese klinicky zjevné účinky, což naznačuje potřebu opatrné a pomalé titrace. Podobně by měl v klinické praxi být brán ohled na to, že účinky a toxicita amiodaronu mohou být stále přítomny ještě několik týdnů až měsíců po vysazení léčiva [27-29].

3.2.2.3 Nežádoucí účinky a kontraindikace amiodaronu

Starší lidé mají zvýšené riziko orgánově specifických komplikací amiodaronu. Důvodem jsou změny farmakokinetiky a také vyšší výskyt komorbidit, fyziologické horšení renálních a jaterních funkcí a vyšší míra kognitivních, motorických a senzorických poruch. U starších pacientů se mohou vyskytnout po amiodaronu také nespecifické NÚ, méně známé ve středním věku, např. únava, nevolnost a anorexie. Nové příznaky zejména u starších pacientů užívajících

amiodaron by měly být vždy považovány za potenciální NÚ a je nutné pravidelně sledovat zejména funkce jater a štítné žlázy [28].

Nejzávažnějším potenciálním NÚ u léčby amiodaronem je plicní toxicita, která se vyskytuje přibližně u 2–5 % pacientů užívajících amiodaron, a je nejvíce spojena se zvýšenou úmrtností. Ta se pohybuje od 9 % u pacientů, u kterých se vyvine chronická pneumonie, až do 50 % u pacientů se syndromem akutní respirační tísně [28]. Tento syndrom je mnohem vzácnější a vyskytuje se pouze u 1 % pacientů [30]. Plicní toxicita je častější u starších pacientů s plicní patologií. U pacientů starších 60 let se zvyšuje prevalence trojnásobně na každých 10 let věku ve srovnání s pacienty mladšími 60 let. K toxicitě může dojít kdykoli během léčby. Nejvyšším rizikem trpí pacienti, kteří užívali denní dávku 400 mg, a to déle než dva měsíce nebo nižší dávku, běžně 200 mg denně, déle než dva roky [28, 30]. Mezi běžné projevy plicní toxicity patří akutní nebo subakutní kašel a progresivní dušnost. Rutinní screening má omezenou hodnotu, protože příznaky se mohou rychle rozvinout. Pacienti s novými respiračními příznaky by měli být okamžitě vyšetřeni. Léčba plicní toxicity zahrnuje vysazení amiodaronu a často podávání kortikosteroidů [28, 30].

Toxicita štítné žlázy je nejčastější komplikací, která vyžaduje adekvátní řešení. Abnormality štítné žlázy byly popsány až u 10 % pacientů dlouhodobě léčených amiodaronem [30]. Hypertyreóza může být důsledkem nadbytku jódu nebo akutní tyreoiditidy. Hypotyreóza je dvakrát až čtyřikrát častější než hypertyreóza. U pacientů s hypotyreózou se závažným důvodem pro indikaci amiodaronu lze v léčbě pokračovat vhodnou suplementací hormonů štítné žlázy. Léčba hypertyreózy indukované amiodaronem zahrnuje vysazení amiodaronu (pokud to lze provést bezpečně), přidání antityreoidních léků nebo prednisonu a chirurgickou tyroidektomií [28, 30, 31].

Dysfunkce štítné žlázy může být asymptomatická, zejména u starších pacientů, a proto by diagnóza měla být založena na biochemických testech. Klinická a laboratorní hodnocení jsou nutná zejména na začátku léčby. Funkci štítné žlázy je dále třeba sledovat každých šest měsíců [28].

Jaterní toxicita, projevující se zvýšením hladin jaterních transamináz, je běžná u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni amiodaronem. Pacienti s jaterní hepatitidou jsou zřídka symptomatictí, proto je doporučováno monitorování jaterních testů každých 6 měsíců. Pokud jsou hladiny jaterních enzymů třikrát vyšší než normální, amiodaron by měl být vysazen, nehrozí-li u pacienta vysoké riziko recidivy život ohrožující arytmie [28, 30, 31].

Bradykardie a srdeční blokáda se vyskytují u 1 až 3 % pacientů užívajících amiodaron [30]. Přestože téměř všichni pacienti léčení tímto lékem mají prodloužení QT intervalu, polymorfni ventrikulární tachykardie (tj. torsades de pointes) je vzácná. Léčba amiodaronem je kontraindikována u pacientů se srdeční blokádou druhého nebo třetího stupně, kteří nemají kardiostimulátor [27, 30].

Neurologická toxicita spojená s léčbou amiodaronem může zahrnovat ataxii, parestézie, zmatenost a třes. Tato rizika jsou často na dávce závislá a snižují se, pokud je dávka snížena [30]. Mezi GI vedlejší účinky amiodaronu patří zvracení, anorexie, dyspepsie a zácpa. Tyto příznaky opět souvisejí s dávkováním a obvykle se zlepšují, když je dávka snížena [28, 30, 31].

Amiodaron nemá velké množství kontraindikací. Obecně sem můžeme zařadit i přecitlivělost na účinnou látku samotnou, dále stavy s dysfunkcí štítné žlázy (např. hypotyreózu, hypertyreózu), kvůli zpomalování srdeční automacie není možné amiodaron užívat při sinusové bradykardii, sinoatriálním (SA) bloku a také při atrioventrikulární (AV) blokáde II. až III. stupně. Je nutná opatrnost při hypokalémii, kvůli níž by mohlo dojít k prodloužení QT intervalu [32].

3.2.2.4 Lékové interakce

Interakce mezi amiodaronem a mnoha léky jsou zprostředkovány jaterním enzymovým systémem CYP a membránovým transportním systémem p-glykoproteinu (P-gp, z angl. permeability glycoprotein) ve střevě, játrech, renálních tubulech a hematoencefalické bariéře [29]. Vzhledem k tomu, že je středně silným inhibitorem CYP2C9, P-gp a slabým inhibitorem CYP2D6, CYP3A4 a CYP1A2, tak z toho vyplývá, že mění farmakokinetické vlastnosti řady důležitých léků, tyto LI obvykle vedou ke změnám koncentrace v plazmě a BAV dalších léčiv, s nimiž amiodaron interaguje, zatímco koncentrace amiodaronu obvykle zůstává stabilní. Zde jsou uvedeny pouze nejpodstatnější LI [27, 29]. Současné užívání amiodaronu společně s digoxinem může vést ke zvýšené koncentraci digoxinu v plazmě, potenciaci účinku amiodaronu, snížení vedení na AV uzlu a zpomalení sinusového rytmu [33].

Možné interakce mezi amiodaronem a antagonisty vitamínu K (VKA, z angl. Vitamin K antagonists) je třeba pečlivě zvážit, protože mohou vést k ohrožení života z důvodu významného rizika krvácení. Amiodaron inhibuje aktivitu jaterních enzymů CYP3A4, čímž zvyšuje koncentraci warfarinu v séru a prodlužuje protrombinový čas (INR, z angl. International normalized ratio) o 22–108 % (v průměru o 44 %) [29]. Proto se doporučuje zahájit léčbu amiodaronem dříve antikoagulovaného pacienta 35% snížením denní dávky warfarinu, aby INR zůstal v terapeutickém rozmezí [27].

Nedávná studie („real-world study“) o užívání NOAC uvedla, že míra výskytu závažného krvácení byla významně vyšší při současném použití amiodaronu s NOAC než při užití samotných NOAC (52 % vs. 38 %). Kvůli vlivu interakcí na střevním P-gp perorální užívání amiodaronu bylo spojeno s 12-60 % nárůstem plazmatické hladiny dabigatranu. Studie *in vitro* poukázaly na skutečnost, že amiodaron vykazoval pouze malý účinek na plazmatické koncentrace rivaroxabanu. U starších pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky rivaroxabanu. Neexistují žádné údaje o interakcích mezi amiodaronem a apixabanem [29].

Amiodaron významně narušuje jaterní clearance atorvastatinu, simvastatinu a lovastatinu, čímž mírně zvyšuje riziko statiny-indukované myopatie a rhabdomyolýzy. Proto se doporučuje, aby denní dávka simvastatinu nepřekročila 20 mg u pacientů souběžně léčených amiodaronem [34].

Současné užívání amiodaronu s β -blokátory nebo verapamilem a diltiazemem může prohlubovat sinusovou bradykardii, a to zejména zástavou aktivity SA uzlu. Nebo mohou vyvolat AV nodální blok v důsledku synergie na β -adrenoceptorech a/nebo Ca^{2+} kanálech v uzlových buňkách, zejména u starších pacientů. [27, 29] Bradykardizující účinek byl pozorován i při současné léčbě fentanyllem, avšak pouze po intravenózním podání [35].

Současné podání s cyklosporinem vede ke zvýšené BAV obou těchto léčiv. Při současném podávání se solí lithia je nutná obezřetnost a monitorace z důvodu potenciace rizika vzniku hypofunkce štítné žlázy. Je lepší se vyhnout i kombinaci s fenytoinem, který naopak může snižovat biologickou dostupnost amiodaronu [35].

Za kontraindikované je považováno i současné užívání léčiv, která zvyšují rizika vyvolání torsade de pointes, jako je chlorpromazin, levomepromazin, flufenazin, haloperidol, sulpirid, fluorochinolony (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin a gatifloxacin), všechna makrolidová antibiotika, sotalol, chinidin amisulpirid, ziprasidon, nortriptylin, sertindol, risperidon, chinidin nebo kvetiapin a další [34, 35, 36].

Amiodaron může zvyšovat plazmatické hladiny všech substrátů CYP3A4, jako u výše zmíněných statinů a dále např. u midazolamu, takrolimu, sildenafilu, kolchicinu, případně i substrátů CYP1A2 (olanzapin, klozapin) [36].

3.2.3 Apixaban a rivaroxaban

3.2.3.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Apixaban i rivaroxaban jsou přímé inhibitory faktoru Xa, mají dobré farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, které jsou konzistentní u široké škály pacientů, včetně starších osob a pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Indikace k předepisování apixabanu a rivaroxabanu u dospělých zahrnují prevenci žilní tromboembolie po operaci k náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu a také k prevenci CMP u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, zejména u pacientů, kteří mají jeden nebo více rizikových faktorů, jako jsou předchozí cévní mozkové příhody, vysoký krevní tlak, diabetes mellitus, srdeční selhání nebo jsou starší 75 let. Používají se také u dospělých k léčbě hluboké žilní trombózy, plicní embolie a k prevenci jejich opětovného výskytu [37, 38].

Rivaroxaban je navíc ještě schválený Evropskou agenturou pro léčivé přípravky k prevenci aterosklerotických příhod po akutním koronárním syndromu buď spolu s aspirinem samotným nebo v kombinaci s klopidogrelem nebo tiklopidinem [37].

3.2.3.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Absolutní BAV apixabanu je přibližně 50 % pro dávky do 10 mg a je neovlivněna jídlem [37]. U perorálních dávek do 10 mg je absolutní BAV apixabanu 50 %, což je výsledkem neúplné absorpce a first-pass efektu ve střevech a játrech. C_{max} apixabanu nastává 3-4 hodiny po perorálním podání [38]. Vazba na plazmatické proteiny je kolem 87 % a objem distribuce je asi 21 l [37, 38]. Hlavní metabolická cesta probíhá prostřednictvím enzymu CYP3A4, zatímco skrze enzymy CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2 pouze minimálně. [6] Součet metabolitů představuje přibližně 25% podané dávky léčiva a žádný z nich není farmakologicky aktivní. Vylučování probíhá primárně žlučí, zatímco vylučování ledvinami představuje asi 30 % z celkové clearance léčiva [37]. Podobně jako rivaroxaban je apixaban substrátem P-gp. Snížená funkce ledvin, zvýšený věk a tělesná hmotnost pod 60 kg zvyšují expozici apixabanu a vyžadují úpravu dávkování [37, 38, 39].

Rivaroxaban se rychle a téměř úplně vstřebává (90 %) bez ohledu na příjem potravy [40]. Čas, kdy je dosaženo C_{max} v plazmě se pohybuje mezi 2-4 hodinami. Lék je vysoce vázán na plazmatické bílkoviny (primárně na albumin), přičemž volná frakce je obvykle pouze 5-8 %. Okolo 90% podané dávky cirkuluje v plazmě jako nezměněná droga. K eliminaci léku dochází buď ledvinami (66 %, z toho 36 % je v nezměněné formě odstraněno hlavně pomocí aktivní sekrece ledvin) nebo hepatobiliární cestou [37]. V souladu s tím bylo prokázáno, že porucha funkce jater, renální funkce nebo obojí snižuje clearance rivaroxabanu a vede ke zvýšené expozici léku. Navíc existuje významná korelace mezi nevázaným rivaroxabanem a koncentrací albuminu v plazmě [37,40].

Metabolické modifikace zahrnují mechanismy nezávislé na CYP3A4, CYP2J2. Nebyly popsány žádné farmakologicky aktivní metabolity. Kromě toho bylo u rivaroxabanu prokázáno, že je substrátem jak P-gp, tak i BCRP. Vylučování rivaroxabanu z plazmy nastává s poločasem 5–9 hodin u mladých jedinců až 11–13 hodin u starších osob (> 65 let) [37]. Toto je způsobeno převážně sníženou funkcí ledvin vyvinutou u starších pacientů [37, 41].

3.2.3.3 Kontraindikace, racionální užívání a nežádoucí účinky

Apixaban je kontraindikován u jedinců s klinicky významným aktivním patologickým krvácením nebo u stavů, které jsou související se zvýšeným rizikem závažného krvácení doprovázejícího onemocnění jater s koagulopatií (těžká porucha jater při cirhóze). Pozornost tedy musí být věnována také pacientům, kteří současně užívají léky na ředění krve zvyšující riziko krvácení [42]. Pouze u apixabanu jsou v některých zdrojích uvedeny doporučení Evropskou lékovou agenturou pro léčivé přípravky na snížení dávky z 5 mg na 2,5 mg dvakrát denně při ClCr 15-29 ml/min u pacientů s fibrilací síní [40, 42].

Obecně platí, že při současném podávání apixabanu a slabších inhibitorů CYP3A4 a P-gp, jako je diltiazem, amiodaron, verapamil, klarithromycin a chinidin, není potřeba snižovat dávku, protože nedochází ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací apixabanu [38, 42].

Rizikové faktory, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení při podávání rivaroxabanu jsou věk nad 75 let, renální poškození, předchozí anamnéza PUD, současná léčba antikoagulancii, antiagregancii nebo NSAID [44]. Při racionálním výběru farmakoterapie bychom měli nejprve vyřadit pacienty u kterých je rivaroxaban kontraindikován (jako např. při závažném renálním selhávání (ClCr <15 ml/min), nedávném nitrolebním krvácení). Mezi další preventivní opatření patří správné dávkování u pacientů s více jak 2 rizikovými faktory a podávat tedy sníženou dávku 15 mg/den. U pacientů s vysokým rizikem pro GIB (např. pokud je skóre HAS-BLED \geq 3, historie předchozího GIB), je nutné předepsat gastroprotektiva [44].

Podle pokynů Americké asociace pro studium jaterních chorob by měli být všichni rizikovní pacienti vyšetřeni na varixy a vysoce rizikové léze před zahájením DOAC. Neboť současné užívání vzhledem k vysokému riziku krvácení není doporučováno [45]. Mezi nejčastější NÚ patří všechny formy krvácení, následkem toho mohou u více než 1 % pacientů vznikat posthemoragické anémie. Také během léčby může docházet ke zvyšování hladin jaterních testů, avšak je to méně častý NÚ nízké závažnosti [46].

3.2.3.4 Základní přehled lékových interakcí

Vzhledem k tomu, že je apixaban substrátem CYP3A4 a P-gp, tak dochází k interakcím zejména při podávání inhibitorů nebo induktorů těchto enzymů. Ketokonazol působí jako silný inhibitor jak CYP3A4, tak P-gp a diltiazem představuje středně silný inhibitor CYP3A4 a inhibitor P-gp. V případě jejich současného použití bylo zjištěno až dvojnásobné zvýšení plazmatických hladin léčiva. Apixaban je tedy kontraindikován u jedinců užívajících současně například silné inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp, azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol nebo posakonazol) a ritonavir. Azolová antimykotika mohou zvýšit plazmatickou hladinu apixabanu až na dvojnásobek [38, 42].

Nedoporučuje se tedy ani současné podávání silných induktorů jako jsou např. třezalka, rifampicin, fenobarbital, karbamazepin a fenytoin. Není nutné úpravy dávky, nicméně je vhodné se současnému podávání s apixabanem vyhýbat [46].

Farmakokinetické interakce rivaroxabanu jsou takřka totožné s apixabanem. Studie potenciálního vlivu léčiv, které by mohly interferovat s metabolismem a renální eliminací rivaroxabanu prokázaly, že současné podávání se silnými inhibitory jak CYP3A4, tak P-gp (např. azolová antimykotika nebo ritonavir) významně zvyšuje expozici rivaroxabanu i jeho farmakodynamické účinky. Tyto LI by však měly být hodnoceny v klinickém kontextu, protože jejich význam může významně narůst v případě dalšího onemocnění, např. při zhoršení funkce ledvin. Současné podávání rivaroxabanu a léků známé jako silné induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, karbamazepin a fenytoin) mohou naopak snížit expozici rivaroxabanu a není doporučeno je tedy užívat současně [37, 41].

Mezi látky spojené se závažným krvácením, které se nedoporučují při současném užívání s apixabanem, patří nefrakcionované hepariny a deriváty heparinu (včetně nízkomolekulárních heparinů), oligosacharidy inhibující FXa (např. fondaparinux), přímé inhibitory trombinu II (např. desirudin), trombolytika, antagonisté glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, thienopyridiny (např. klopidogrel), dipyridamol, dextran, warfarin a další perorální antikoagulancia. Zvýšené riziko krvácení hrozí i při současném podávání s NSAID [38, 47, 48].

Existují léky, které mohou zvýšit riziko krvácení z důvodu podobného mechanismu účinku. Kombinace léků s očekávanou farmakodynamickou interakcí jsou antiagregační léky, další antikoagulancia, NSAID, SSRI nebo SNRI. U všech těchto výše uvedených kombinací, které jsou opět shodné i s apixabanem je nutná opatrnost při současném podávání [37].

3.2.4 Dabigatran

3.2.4.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Dabigatran je nepeptidická syntetická malá molekula, která je účinným specifickým kompetitivním a reverzibilním přímým orálním inhibitorem trombinu. Váže se přímo na sraženinu a volný trombin s vysokou afinitou a specificitou a může být podáván orálně jako proléčivo dabigatran-etexilát. Tato studie prokazuje, že dabigatran vykazuje reprodukovatelné a předvídatelné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti spolu s dobrým bezpečnostním profilem při podávání zdravým starším pacientům [49, 50].

3.2.4.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Dabigatran etexilát je proléčivo, které bylo vytvořeno kvůli nízké perorální biologické dostupnosti dabigatranu (6-7 %) a jeho vysoké polaritě. Rychle se přeměňuje na aktivní formu dabigatranu, jakmile se vstřebá [50]. Stejně jako u jiných látek v této třídě léčiv není dabigatran metabolizován izoenzymy CYP a neovlivňuje je. Bylo prokázáno, že jídlo neovlivňuje BAV dabigatranu. Hlavní cestou eliminace nezměněného dabigatranu je renální exkrece; asi 85% intravenózní dávky dabigatranu se objevuje v moči [49, 50].

Starší pacienti představují velkou část cílové populace pro antitrombotickou terapii. Věk může ovlivnit absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování léků a interindividuální variabilita odpovědi na lék se může s věkem zvyšovat, a to zejména farmakokinetický profil u léčiv, která se vylučují ledvinami [49]. U starších pacientů s fibrilací síní bylo zjištěno, že plazmatické hladiny dabigatranu závisí zejména na funkci ledvin. [51] A protože s věkem se snižuje ClCr, tak je to jeden z hlavních parametrů při léčbě dabigatranem, který by měl být sledovaný [49].

3.2.4.3 Nežádoucí účinky, kontraindikace a racionální užívání

Stejně jako u jiných antikoagulačních léků, různé typy krvácení jsou běžnými NÚ. Významné krvácení bylo hlášeno v závislosti na dávce. Bylo prokázáno, že prevalence významného krvácení bylo ve skupině, která dostávala dabigatran (110 mg dvakrát denně) 2,71 % ročně a 3,11 % ročně ve skupině příjem dabigatranu (150 mg dvakrát denně), a že prevalence život ohrožujícího krvácení u osob užívajících 110 a 150 mg dabigatranu dvakrát denně byla 1,22 % a 1,45 % [52].

Vysoké riziko krvácení je důvodem, proč se v mnoha zemích doporučuje dávka dabigatranu 110 mg dvakrát denně u pacientů starších 80 let nebo u pacientů starších 75 let

s rizikem krvácení [51]. Tato dávka je jednoznačně indikována u pacientů starších než 80 let. Z důvodu vyššího rizika krvácení by se individuálně měla snížit dávka po zvážení přítomnosti faktorů u pacientů starších 75, jako např. při poruše krevní srážlivosti, u pacienta s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem [53]. Další rizikové faktory GIB vyvolané dabigatranem jsou např. souběžné užívání ulcerogenních léků, vyšší věk, infekce *Helicobacter pylori* a předchozí anamnéza GIB nebo ezofagitida [54].

Mezi další méně závažné NÚ, které se mohou vyskytnout při podávání dabigatranu, patří zvracení, dyspepsie, průjem. U pacientů rovněž můžeme očekávat abnormálně zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů jako např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), Gama-glutamyl transferázy (GGT) až dvojnásobnou hodnotu bilirubinu, případně vážnější ezofagogastrické ulcerace. Jako u jiných antikoagulancií lze jako důsledek krvácení očekávat posthemoragickou anémii [54-56].

Dabigatranem vyvolaná ezofagitida může být přehlížena u asymptomatických pacientů, kteří nepodstoupili endoskopii. Jádro kyseliny vinné v dabigatranu se po trávení uvolňuje a přilne k jícnové sliznici, kterou poškozuje. U starších pacientů v důsledku snížené aktivity (dlouhodobé sezení nebo ležení) a snížené sekreci slin, nedostatku příjmu tekutin se zvýší možnost kontaktu dabigatranu se sliznicí jícnu [54].

Existuje souvislost mezi výskytem PUD nebo symptomů horního GIT (gastroezofageální reflux) a vyšším rizikem GIB u pacientů užívajících dabigatran. Tyto symptomy, vyskytující se v horní části GIT, jsou jednou z nejčastějších příčin vysazení dabigatranu, a proto je u pacientů s PUD kontraindikován [57]. Dabigatran je rovněž kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou k dabigatran-etexilátu nebo s klinicky významným aktivním krvácením a stejně tak i u pacientů s jaterními poruchami, u kterých se očekává významný negativní dopad na přežití pacienta [56, 57]. Dalším rizikem u tohoto léčiva je, že neexistuje dostatek důkazů o účinnosti tohoto léčiva při ClCr nižší než 30 ml/min, současné užití za těchto podmínek, je tedy nevhodné. Je nutná obezřetnost a neustálé monitorování, zda nepřevažují rizika nad prospěchem léčby [55, 58].

3.2.4.4 Lékové interakce

Protože dabigatran není substrát, inhibitor nebo induktor enzymů CYP450, klinicky relevantní interakce s léky metabolizovanými těmito enzymy se neočekávají ani nebyly hlášeny. Naproti tomu interakce s léky na úrovni P-gp byly hlášeny velice často. Patří mezi ně kombinace se středně silnými až slabými inhibitory P-gp (např. amiodaron, klarithromycin, verapamil,

takrolimus, itrakonazol, ketokonazol, chinidin). Je nutné při současném podání dbát zvýšené opatrnosti i s induktory P-gp (rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin a fenytoin) jejichž současnému podávání s dabigatranem je doporučeno se vyhnout. Současné použití se silnými inhibitory P-gp (např. se systémově podávaným ketokonazolem, itrakonazolem, cyklosporinem nebo dronedaronem) je dokonce kontraindikováno [37, 55].

Kromě toho mohou nastat interakce farmakodynamické např. s SSRI nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI, z angl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), NSAID, antiagregancii a antikoagulancii. Tyto interakce zvyšují riziko krvácivých komplikací a pokud je nutná indikace, je vhodné dbát zvýšené opatrnosti [37, 55].

3.2.5 Digoxin

3.2.5.1 Základní indikace a vlastnosti

Digoxin je srdeční glykosid, a i přes své rizikové vlastnosti je u seniorů stále jedním z často indikovaných léků, zejména v těžších stupních srdečního selhávání, které je provázeno fibrilací síní. Důvodem podávání je zejména jeho antiarytmický a kardiotonický efekt na srdeční tkáň. V terapeutických schématech je spíše podpůrným lékem při chronickém srdečním selhání (vzniká v důsledku poruchy systolické funkce levé komory, a to ve všech věkových skupinách). Dle publikovaných studií nemá žádný vliv na mortalitu, ale významně redukuje riziko hospitalizace pacientů [59].

Riziko srdečního selhání se zvyšuje s rostoucím věkem, od 15,2 na 1 000 obyvatel ve věkové skupině 65-74 let, do 31,7 na 1000 obyvatel ve věkové skupině 75-84 let až k 65,2 na 1 000 obyvatel ve věku ≥ 85 let, léčbu digoxinem u těžších stupňů srdečního selhání zaznamenáváme tedy zejména ve vyšších věkových kategoriích. Podobně riziko fibrilace síní stoupá s věkem, z $<1\%$ ve věku <60 let na zhruba 10% ve věku ≥ 80 let [59].

Kvůli nízkému a úzkému terapeutickému oknu a velkému množství faktorů, které mění jeho farmakokinetiku a PD (hydratace pacienta, renální funkce, zastoupení svalové tkáně, hladiny draslíku, LI atd.), je monitorování a kontrola rizikových faktorů ve stáří nezbytná, stejně tak monitorování a bezpečné nastavení plazmatických hladin digoxinu na dostatečně účinné, ale nízké hodnoty (dle geriatrických studií v chronické léčbě by hladiny digoxinu neměly převyšovat $1,2\text{ng/ml}$) [60].

3.2.5.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

V GI traktu starších pacientů je zaznamenáno několik změn, které mohou potenciálně snížit absorpci, nezdá se však, že by byly klinicky významné. Studie porovávající absorpci digoxinu mezi mladými a staršími účastníky neprokázaly rozdíl v celkové absorpci léčiva, doba dosažení C_{max} v plazmě je však ve stáří obvykle delší [61].

Digoxin má V_d 4 až 7 l/kg, tj. málo se distribuuje do tukové tkáně a zůstává ve vyšších plazmatických koncentracích v plazmě. S ohledem na nižší zastoupení celkové tělesné vody, riziko dehydratace ve stáří a nižší renální funkce jsou plazmatické koncentrace digoxinu ve stáří zpravidla vyšší než po podávání shodných dávek ve středním věku, z tohoto důvodu u některých nemocných musí být voleny i atypické nízkodávkové režimy. Ačkoli koncentrace digoxinu v kosterním svalstvu je nižší ve srovnání s tkání myokardu, kvůli celkové tělesné hmotě kosterního svalstva se jedná o významnou část léčiva, která se ve svalové tkáni kumuluje. Proto V_d digoxinu s věkem klesá i v důsledku sníženého zastoupení svalové tkáně, a i tento mechanismus vede k vyšším sérovým koncentracím. U seniorů je proto nutné pečlivé terapeutické sledování [59, 61].

Digoxin se vylučuje močí. Přibližně 60-80 % digoxinu v nezměněné podobě se vylučuje pasivní glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Zbytek se vylučuje biliární exkrecí a jaterní biotransformací, u střevní sekrece se jedná o aktivní proces přes P-gp. Poločas eliminace digoxinu se pohybuje mezi 30 až 40 hodinami u pacientů s normální funkcí ledvin. To umožňuje podávání digoxinu jednou denně a při absenci nasycovacích dávek je rovnovážných koncentrací v krvi dosaženo během 4 poločasů, tj. přibližně 1 týden po zahájení léčby. Srdeční selhání nebo poškození ledvin může prodloužit eliminaci digoxinu a u pacientů s poškozením ledvin se eliminační poločas může prodloužit až na 4–6 dnů, což vede i k významnému oddálení nástupu koncentrace v ustáleném stavu. U těchto pacientů musí být lék používán s velkou opatrností [61, 62].

3.2.5.3 Kontraindikace

Některé faktory mohou přispívat k projevům toxicity digoxinu i při terapeutických koncentracích. Mezi tyto stavy patří ischemie myokardu, hypoxémie a poruchy acidobazické rovnováhy [63]. Je kontraindikováno užívat digoxin při hypomagnezémii, hypokalémii a při stavech jako je akutní infarkt myokardu, při AV blokádě II. a III. stupně, při srdečním selhávání s pomalým sinusovým rytmem, u digitalisové intoxikace a komorové tachykardie. Stavy, při kterých je nutná zvýšená opatrnost, jsou zejména bradykardie, AV bloky I. stupně, hypokalcémie,

hyperkalcémie, zhoršená aktivita SA uzlu nebo zhoršená funkce ledvin [64]. Byla prokázána zvýšená mortalita u pacientů s glomerulární filtrací pod 50 ml/min [62-65].

Pro starší osoby je doporučená denní dávka 0,125 mg/den. U starších pacientů (≥ 65 let) je důležité nastavit optimální dávku s ohledem na věk, pohlaví, funkci ledvin, doprovodná onemocnění a ostatní rizikové faktory [66, 67]. Studie dokazují, že riziko toxicity digoxinu je pravděpodobně nejvyšší právě u pacientů s renální dysfunkcí. Pokud je i přesto léčba digoxinem nezbytná, je nutné redukovat denní dávku pod 0,125 mg/den a léčbu přísněji monitorovat [67].

Hypokalémie nebo hypomagnezémie senzibilizují myokard pro digoxin, i když jsou hladiny digoxinu v normálním rozmezí. Digoxin přímo inhibuje sodno-draselnou ATPázu v membráně srdečního myocytu, což způsobuje zvýšení intracelulárního sodíku a vápníku (prostřednictvím výměníku sodíku a vápníku). Hypokalémie zvyšuje citlivost myokardu k digoxinu, protože draslík a digoxin soutěží o stejné vazebné místo na sodno-draselné pumpě. To vede ke snížení AV uzlového vedení. Navíc dochází ke zvýšení vagového tonu (digoxin inhibuje sodno-draselnou pumpu ve vagových aferentních vláknech), což způsobuje bradykardii a AV bloky. Hořčík je kofaktor sodno-draselné pumpy. Hypomagnezémie tedy zvyšuje využití digoxinu v myokardu a dále inhibuje aktivitu sodno-draselné pumpy [68]. Zvýšený intracelulární vápník zvyšuje srdeční kontraktilitu, ale také riziko tachyarytmií. Inhibice této pumpy způsobuje hyperkalémii, běžně pozorovanou při toxicitě [63, 68].

3.2.5.4 Nežádoucí účinky a lékové interakce

Toxicita digoxinu ve stáří se může objevit již při koncentracích v séru vyšších než 2 ng/ml, což vede k nevolnosti, zvracení, srdečním arytmiím, může docházet bradykardii až SA/AV blokádam různých stupňů (což může být způsobeno zvýšeným tonem parasymptiku, který aktivuje). V případě život ohrožujících bradyarytmií je nutné parenterální podání atropinu, pokud by pacient nereagoval bylo by nutné volit kardiostimulaci [62].

Digoxin je substrátem P-gp, a proto podléhá interakcím se všemi léky, které ho klinicky významně inhibují nebo naopak indukují. Po současné léčbě klarithromycinem a digoxinem lze zvýšení koncentrace digoxinu pozorovat po 5–7 dnech, ale pouze u relativně malého počtu pacientů se vyvinou známky klinické toxicity (v této citované prospektivní studii interakce klarithromycin – digoxin u starších pacientů byl identifikován pouze jeden pacient, u kterého se rozvinuly klinické známky toxicity, a to se sníženou funkcí ledvin). Je třeba zdůraznit potřebu pečlivého monitorování koncentrace digoxinu u všech starších pacientů s normální funkcí ledvin při léčbě klarithromycinem a redukcí dávkování digoxinu dle potřeby. U pacientů se sníženou

funkcí ledvin nebo osob užívající jiné léky, které by mohly zhoršit clearance digoxinu, by klarithromycin měl být používán s velkou opatrností [69]. Stejně tak i s dalšími inhibitory P-gp jako je dronedaron, amiodaron, propafenon by měli pacienti být pečlivě monitorováni, protože při současném užívání může dojít ke zvýšení koncentrace digoxinu v plazmě [34].

Abnormální hladina elektrolytů bývá důsledkem současného podávání kličkových diuretik při srdečním selhávání, ale může to být také způsobeno průjmem nebo zvracením. Z tohoto důvodu i současná léčba kličkovými diuretiky je podstatným rizikovým faktorem léčby digoxinem ve stáří [70]. Podávání digoxinu s jakýmkoliv diuretikem bylo spojeno s více než trojnásobným rizikem hospitalizace pro intoxikaci digoxinem. Riziko narůstalo s počtem užívaných diuretik [71].

Mechanismus toxicity při kombinaci furosemidu a hydrochlorothiazidu s digoxinem není způsoben zpravidla nárůstem koncentrace digoxinu, ale hypokalémií, která zvyšuje citlivost myokardiální tkáně k digoxinu a vyvolává toxické účinky (arytmie). Pokud sérové hladiny draslíku klesnou pod 3 mmol/l, je snížena i tubulární sekrece digoxinu a prodlužuje se jeho poločas eliminace. Hypokalémie tedy následně zvyšuje i koncentraci digoxinu v séru a roste jeho toxicita. Kalium-šetřící diuretika také ovlivňují farmakokinetiku digoxinu. Spironolakton zvyšuje koncentrace digoxinu, a to snížením eliminace přes inhibici tubulární sekrece. Může být také snížena nerenální clearance digoxinu a je tedy nutné při současném podávání dbát na zvýšenou opatrnost a podat co nejnižší možnou úvodní, případně i udržovací dávku [34, 61].

Nejvyšší riziko hospitalizace pro intoxikaci digoxinem bylo zaznamenáno u uživatelů hydrochlorothiazidu a dále po furosemidu a indapamidu. Ostražitost by proto měla být na místě zejména u rezistentních forem srdečního selhání, kde se zvyšuje potřeba diuretického režimu. Při zbytné symptomatické léčbě je třeba se vyhnout podávání diuretik. Je vhodné používat je pouze v situacích, které jsou nezbytné (rezistentní srdeční selhávání, vracející se otoky) [71].

Je třeba zmínit i farmakodynamickou interakci mezi všemi β -blokátory a digoxinem, jelikož dochází k potenciaci bradykardizujícího účinku zpomalením AV vedení, tato interakce nastává i u blokátorů kalciových kanálů (verapamilu a diltiazemu), avšak tím, že verapamil inhibuje P-gp, tak ještě zvyšuje plazmatické hladiny digoxinu, proto by se jeho dávka měla redukovat při současném podání [34].

Toxicitu digoxinu zvyšují i kortikoidy, neboť zvyšují riziko deplece kalia a NSAID, které mohou zvyšovat plazmatické hladiny digoxinu, a tím zvyšovat riziko intoxikace [72, 73]. Mezi farmakokinetické interakce patří i zvýšení hladin digoxinu při současném podávání omeprazolu.

Zatím se přesně neví, čím je způsobená tato vyšší hladina. Je určitá možnost, že inhibicí P-gp, ale tato interakce je hodnocena jako málo závažná [74].

3.2.6 Omeprazol a pantoprazol

3.2.6.1 Základní farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti

Všechny v současné době schválené PPI jsou deriváty benzimidazolu: heterocyklické organické molekuly, které zahrnují jak pyridin, tak benzimidazolovou skupinu, spojené methylsulfinylovou skupinou. PPI jsou membránově propustné, v kyselém prostředí labilní slabé báze. Aby se zabránilo předčasné aktivaci a degradaci žaludeční kyselinou, jsou tyto léky přetvářeny do různých lékových forem (LF). Mezi ně patří enterosolventní tablety, želatinové tobolky nebo potažené granule dodávané jako prášek pro suspenzi [75].

Jakmile se dostanou ze žaludku, jsou PPI absorbovány do cirkulace v proximálním tenkém střevě, poté putují do žaludku (přesněji do parietálních buněk), kde se koncentrují v kyselém prostředí kanalikulů. Zde u PPI dochází ke štěpení chirální sulfoxidové vazby na aktivní kyselinu sulfenovou a/nebo sulfonamid, reakce je katalyzována žaludeční kyselinou. Tyto sloučeniny se pak kovalentně vážou na cysteinové zbytky vodíko-draselné pumpy a působí tak, že inhibují sekreci kyseliny, dokud se nenasyntetizují vodíko-draselné pumpy (zpravidla za cca 36 hodin). Biologický poločas PPI je extrémně krátký (1 až 2 hodiny), ale tím že se vážou kovalentní vazbou na vodíko-draselné pumpy a jejich farmakodynamický účinek je dlouhodobý, stačí je podávat pouze jednou denně [74, 75].

Ačkoli jsou často považovány za ekvivalentně účinné s ohledem na klinické parametry, specifické farmakologické vlastnosti mezi jednotlivými PPI jsou poněkud odlišné. PPI se ve velkém procentu váží na plazmatické bílkoviny a podléhají degradaci jaterními izoformami CYP. Ačkoli cesta CYP2C19 je obecně dominantní, jednotliví zástupci mají rozdílné cesty metabolismu, které vedly k obavám týkajících se potenciálních interakcí dalšími často užívanými léčivy. Omeprazol a jeho stereoizomer esomeprazol jsou metabolizovány téměř výhradně prostřednictvím CYP2C19 a minoritně izoformou CYP3A4 (afinita je 10x vyšší k izoformě CYP3A4 [74-76]. Pantoprazol je naopak primárně degradován pomocí O-demethylace a sulfátové konjugace [76]. Je tedy vhodné upřednostňovat pantoprazol u pacientů, u kterých jsou rizikové LI na úrovni lékového metabolismu (např. pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, kteří užívají klopidogrel). Po přeměně PPI v játrech na metabolity probíhá konečná exkrece většiny PPI renální cestou [74-76].

3.2.6.2 Nežádoucí účinky a nevhodné užívání

PPI jsou velmi dobře snášena léčiva, neboť už jsou dlouhodobě využívány v praxi a bylo dostatek času vysledovat jejich časté problémy související s léčbou. NÚ jako zácpa, nevolnost, průjem, zvýšené hodnoty jaterních testů jsou velice mírné a riziko jejich vzniku je málo časté [77, 78]. Mezi vzácné, za to závažnější NÚ se řadí deprese, případně vyšší riziko vzniku infekcí v důsledku snížené acidity žaludečních šťáv. Nízké pH tvoří základní bariéru a při zvýšení pH může dojít k nadměrnému bakteriálnímu osídlení v žaludku a duodenu. Zvyšují tak např. riziko vzniku střevních infekcí způsobených bakteriemi jako *Salmonella*, *Campylobacter* nebo *Clostridium difficile* [79]. PPI by neměla být užívána u starších pacientů, kteří trpí poruchami spánku, neboť mohou stimulovat CNS [66].

Podávání PPI po dobu delší než 2 roky bylo spojeno se zvýšeným rizikem nedostatku vitamínu B12. Stává se tak zejména u pacientů s nedostatečnou výživou, kdy je žaludeční kyselina důležitá pro uvolňování vitamínu B12 z požitých potravin. Rovněž žaludeční parietální buňky jsou zdrojem vnitřního faktoru, který je pro vstřebávání B12 nezbytný. Vysoké dávky PPI mohou přispět ke kritickému snížení vnitřního faktoru. Stanovení hladin vitamínu B12 v séru (včetně analýzy zastoupení periferních červených krvinek) se ve dvouletých intervalech jeví jako vhodné u dlouhodobých uživatelů PPI, zvláště pokud užívají vysoké dávky PPI a mají dietní omezení (například patří mezi přísné vegetariány nebo vegany) [80].

Podle dosud známých kazuistik existují případy, kdy PPI jsou spojovány s hyponatrémií, vzácným NÚ, jehož mechanismus účinku zatím neznáme. Avšak jednoznačně prokazující studie, které by potvrdily souvislost mezi užíváním PPI a hyponatrémií nebyly zatím provedeny [81].

Homeostáza hladin sérového hořčíku je vyvážena střevní absorpcí a vylučováním ledvinami, nicméně přesný mechanismus vzniku toho NÚ zatím zůstává nejasný, ale vypadá to, že hlavní roli má snížená střevní absorpce hořčíku [82]. U pacientů s chronickou renální insuficiencí a podstupující hemodialýzu je navíc renální exkrece hořčíku narušena a homeostáza hořčíku je regulována především reabsorpcí ze střeva. Diuretika představují nezávislé rizikové faktory pro hypomagnezémii, protože samy o sobě zvyšují renální ztráty hořčíku a dalších elektrolytů [80]. Velké průřezové studie naznačují, že k hypomagnezémii spojené s PPI může dojít zvláště u pacientů s chronickou renální insuficiencí, a to zejména při diuretické terapii. U pacientů bez chronické renální insuficience a bez souběžné diuretické léčby, asociace PPI a hypomagnezémie nebyly prokázány [80,82].

Monitorování hypomagnezémie stojí za zvážení u pacientů s dalšími rizikovými faktory (tj. renální insuficiencí nebo se souběžnou diuretickou terapií). Monitorování hladiny je

doporučeno i u osob s podezřením na potenciální příznaky hypomagnezémie jako jsou křeče, parestézie a srdeční arytmie [80,82].

Asociace mezi léčbou PPI a poruchou mineralizace kostí byla předmětem mnoha studií s různorodými výsledky. Zvýšené riziko OP a zlomeniny kyčle byly poprvé hlášeny v observační studii z Velké Británie v roce 2006. Tato studie objevila 1,44krát vyšší riziko pro zlomeninu kyčle u pacientů starších 65 let užívajících s PPI déle než 1 rok [83]. Velká studie případů a kontrol objevila zvýšené riziko zlomenin kyčle u pacientů užívajících PPI, ale pouze u pacientů s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem (jako je již existující OP nebo chronická léčba kortikosteroidy). Při absenci dalších dodatečných rizikových faktorů žádná souvislost mezi příjmem PPI a zvýšeným rizikem zlomenin kyčle pozorována nebyla [84]. Účinky PPI na metabolismus vápníku byly korelovány s vyšším výskytem zlomenin kostí. Mechanismy, které stojí za touto asociací, jsou komplexní a multifaktoriální. Dlouhodobé používání PPI by mohlo vést k malabsorpci vitamínu B12, která zvyšuje hladiny homocysteinu a snižuje aktivitu osteoblastů s následnými účinky na sníženou tvorbu a sílu kostí. Kromě toho hypergastrinémie, která často vzniká z důvodu dlouhodobě sníženého kyselého prostředí spolu se sníženou absorpcí vápníku spouští produkci parathormonu stimulující kostní resorpci [85].

3.2.6.3 Lékové interakce

Existuje řada léků, které ke svému účinku vyžadují kyselé prostředí pro svoji účinnost. U všech těchto léčiv hrozí potenciální LI, z důvodu zvýšeného pH v žaludku při užívání PPI. Patří sem uhličitan vápenatý, ketokonazol, itrakonazol, sukralfát, indinavir, midazolam a methadon [76, 86]. Ačkoli většina z těchto interakcí není klinicky významná, u pacientů bychom se měli vyvarovat souběžnému podávání PPI s antiretrovirotiky, konkrétně atazanavirem a delavirdinem [86].

Jedním z dalších významných NÚ je skupinový efekt PPI spolu s VKA vedoucí ke zvýšení INR. Bylo zjištěno, že tato LI je velmi vzácná. Zvýšené sledování INR je doporučeno u pacientů, kteří zahajují nebo přerušují terapii PPI [76, 86]. Mezi další skupinový efekt PPI patří zvýšení plazmatických hladin methotrexátu, čímž se může zvýšit jeho toxický potenciál při podávání vysokých dávek. Není tedy doporučeno podávat současně PPI a vysoké dávky methotrexátu (300 mg a více). Mechanismus není plně objasněn, ale zřejmě dochází k inhibici vodíko-draselné pumpy, kterou je methotrexát aktivně vylučován v ledvinách [74].

Klopidogrel je metabolizován CYP2C19 do své aktivní formy. Je známo, že PPI inhibuje CYP2C19 a inhibice tohoto enzymu teoreticky vystavuje pacienty vyššímu riziku

kardiovaskulárních příhod. Proto by současně s klopidogrelem jako jediný měl být podáván pantoprazol, který má nejmenší potenciál inhibice CYP2C19 [76, 86].

Omeprazol je metabolizován zejména izoformami enzymů CYP3A4 a CYP2C19 a inhibicí CYP2C19 způsobuje většinu interakcí s jinými léčivými. Může interagovat s diazepamem a antidepresivem moklobemidem právě prostřednictvím kompetitivní inhibice CYP2C19. Doporučuje se tedy vyhýbat jejich současnému užívání. Inhibice CYP2C19 s pomocí omeprazolu je důvodem 50 % snížení clearance citalopramu a odpovídajícího zvýšení koncentrace v plazmě přibližně o 120 % u zdravých dobrovolníků. Kompetitivní inhibice omeprazolem CYP2C19 má také potenciál změnit metabolismus fenytoinu a zvýšit tak jejich plazmatické koncentrace. Snížené plazmatické koncentrace omeprazolu se vyskytly po podání ginkgo biloby, rifampicinu nebo třezalky, kvůli indukci CYP2C19 [74, 86].

Od posledního přezkoumání bylo v případě pantoprazolu prokázáno, že nemá s klopidogrelem žádné významné interakce [74]. Ze všech PPI má pantoprazol nejnižší interakční potenciál s jinými léčivými. Avšak CYP2C9 je zodpovědný za metabolismus S-warfarinu, zatímco R-warfarin je metabolizován CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4. Jakýkoli lék, který může inhibovat tyto izoenzymy CYP, může vést ke snížení metabolismu warfarinu a tím k prodloužení účinku léku. Pantoprazol silně inhibuje aktivitu CYP2C9 *in vitro*. Protože warfarin má nízký terapeutický index, může taková interakce vést ke fluktuacím INR [87]. Případně by mohlo dojít až k život ohrožujícímu krvácení, ovšem pouze velmi vzácně, i přesto, že existuje málo důkazů, bylo by vhodné monitorovat INR při současné léčbě těchto dvou léčiv [88].

3.2.7 Solifenacin

3.2.7.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Solifenacin je perorální léčivo podávané jednou denně [89], dále antagonistou muskarinových receptorů (MR) určený k léčbě močové inkontinence a dalších příznaků hyperaktivního močového měchýře. Solifenacin vykazuje relativně vyšší afinitu a specifitu pro MR typu M3 [90], který je hlavně zodpovědný za kontrakci hladkého svalstva detruzoru. Jeho působením dojde tedy k uvolnění detruzoru a močového měchýře, čímž se zvýší jeho objem a sníží se nucení a frekvence mikce [91]. Navíc solifenacin vykazuje příznivý účinek na snížení počtu nočních mikcí (nykturie) [89-92].

Příznaky spojené s hyperaktivním močovým měchýřem mají významné negativní dopady na kvalitu života seniorů. Pomocí validovaných hodnocení výsledků hlášených pacienty s hyperaktivním močovým měchýřem byla nalezena u pacientů významně častěji přítomnost

úzkosti a deprese, zhoršení celkového zdravotního stavu a horší kvalita spánku ve srovnání s kontrolami. Příznaky hyperaktivního močového měchýře navíc narušovaly schopnost jednotlivce vykonávat péči o sebe sama a jiné běžné činnosti a aktivity [93].

3.2.7.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Solifenacin je vysoce lipofilní terciární amin. K metabolismu solifenacinu dochází hlavně v játrech prostřednictvím aktivity CYP3A4, která produkuje čtyři metabolity: 4R-hydroxysolifenacin, N-oxid solifenacinu, 4R-hydroxy N-oxid solifenacinu a N-glukuronid. 4R-hydroxysolifenacin má podobnou aktivitu jako solifenacin s podobným vazebným profilem na MR, zatímco jiné metabolity nemají žádný farmakologický účinek [89]. Solifenacin má afinitu ke všem pěti typům MR. Solifenacin má BAV asi 90 % a je méně variabilní než jiné antimuskarinové léky. Solifenacin dosahuje C_{max} 3-8 hodin po podání, má celkovou clearance 7–14 l/h a biologický poločas je 45–68 hodin [90]. Zdá se, že podaná dávka neovlivňuje jak C_{max} , tak poločas. Solifenacin se metabolizuje hlavně v játrech a primární cesta eliminace je cestou CYP3A4, takže pouze 7% nezměněné sloučeniny se vylučuje močí. Plocha pod křivkou (AUC) a C_{max} jsou zvýšeny o 20 %, respektive 16 %, když je starší populace srovnávána s mladší populací [89, 90].

Kromě toho je užívání solifenacinu u starší populace spojeno s delším poločasem, souvisejícím s pomalejší eliminací léčiva a delší dobou dosažení C_{max} , což lze vysvětlit sníženou absorpcí solifenacinu v této populaci. U pacientů se změněnou funkcí jater, se snižuje průtok krve játry a aktivita CYP3A4, tudíž i clearance léčiva. U pacientů s poškozením ledvin jsou pozorovány změny farmakokinetiky solifenacinu, poločas je delší kvůli snížené renální eliminaci [89].

3.2.7.3 Nežádoucí účinky, kontraindikace a racionální užívání

Nejběžnější periferní vedlejší účinky anticholinergik používaných při léčbě hyperaktivního močového měchýře jsou závratě, somnolence, zmatenost, xerostomie, zácpa a únava. Mohou se však také objevit závažnější vedlejší účinky, jako je zhoršení paměti, psychotické chování, nespavost, halucinace a delirium [94]. Vzhledem k anticholinergnímu působení může být NÚ i retence moči, případně obtížné močení [95]. NÚ na CNS byly hlášeny jako vzácné a bylo zjištěno, že celkový výskyt u většiny anticholinergních látek je podobný jako u placebo [94, 96]. Avšak pokud se objeví, tak jejich výskyt je obzvlášť znepokojivý, protože MR

jsou v CNS prominentní a hrají důležitou roli v paměti, bdělosti, řešení problémů, zpracování stimulů a reakcí [96].

Jak však prokázal systematický přehled, konkrétní kognitivní testování nebylo provedeno ve většině klinických studií, a vedlejší účinky CNS byly hodnoceny podle subjektivních hlášení. Subjektivní hlášení CNS vedlejších NÚ se ukázala jako nespolehlivá, protože starší pacienti si možná změny neuvědomují nebo se domnívají, že se jedná o projevy stárnutí, ne o negativní důsledek podávaných léčiv. Navíc starší pacienti s již existujícím kognitivním poškozením a komorbiditami, užívající jiné léky s anticholinergními účinky, byli z klinických studií často vyloučeni. Proto může být výskyt vedlejších CNS účinků podhodnocen [94]. Ukázalo se, že solifenacin nemá významný vliv na kognitivní funkce u starších pacientů [97].

Léčba solifenacinem je obecně dobře snášena. Výskyt sucha v ústech u pacientů léčených solifenacinem při užití dávky 5 mg a 10 mg byl 7,7 % a 23 % [92]. Snížením dávky lze tedy významně snížit výskyt NÚ. Zácpa a rozmazané vidění se také častěji vyskytovaly u aktivní léčby než při užití placeba, ale většina epizod měla mírnou závažnost. To souvisí i s méně častým přerušováním léčby v důsledku NÚ v obou sledovaných skupinách [90, 92, 98].

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a solifenacin by neměl být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater [89, 90]. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, zatímco u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (ClCr <30 ml/min) by neměla být překročena denní dávka 5 mg [89, 90].

Vzhledem k anticholinergním účinkům solifenacinu je kontraindikované jeho užívání u pacientů s významnou močovou retencí, u myasthenia gravis i u osob s glaukomem s úzkým úhlem. Dbát opatrnosti by se mělo zejména u pacientů se závažnou obstrukcí močových cest, s rizikem snížené motility GIT anebo gastroezofageálním refluxem [90].

3.2.7.4 Lékové interakce

Při užití solifenacinu může docházet i k interakcím na CYP3A4, neboť hraje významnou roli v lékovém metabolismu [89]. Vzhledem k tomu, že klinicky významné inhibitory CYP3A4 zahrnují ritonavir, nelfinavir, ketokonazol, itrakonazol, verapamil, cyklosporin, erythromycin, klarithromycin a flukonazol, není doporučeno dlouhodobě užívat tyto léky spolu se solifenacinem [90, 94] a pokud je nutné současné použití se silným inhibitorem CYP3A4, měl by být solifenacin podáván maximálně v dávce 5 mg/den [90].

Dále může docházet i k interakcím farmakodynamickým, způsobující zejména snížení účinku léčiv, které stimulují motilitu GIT (metoklopramid, cisaprid) [90] nebo k potenciaci anticholinergních NÚ u metoklopramidu [91].

Dále byla ve studii prokázána přímá úměrnost mezi stupněm zátěže léčivy s anticholinergním působením a rizikem vzniku mírného kognitivního deficitu, které činilo 2,73 % u pacientů, kteří užívali 3 nebo více léčiv s anticholinergním působením minimálně po dobu 90 dnů oproti pacientům bez anticholinergní medikace [99].

Z atypických antipsychotik byl pouze klozapin zařazen do skupiny léčiv s vysokým rizikem anticholinergního působení. Slabé až silné anticholinergní působení lze očekávat např. u kvetiapinu a středně silné působení u olanzapinu, silný potenciál očekáváme u klasických antipsychotik, např. u flufenazinu, chlorpromazinu a levomepromazinu [100]. Mezi anticholinergní léčiva se středně silným potenciálem k navození anticholinergních NÚ řadíme např. theofylin, baklofen a antihistaminikum cyproheptadin. Dále mezi léčiva s anticholinergním potenciálem řadíme některá hypnotika (jako jsou např. alprazolam, diazepam, oxazepam), která vykazují slabý až silný anticholinergní potenciál [91, 100].

Obecné faktory, které zvyšují riziko, centrálních NÚ při podávání anticholinergních léčiv jsou: věk nad 70 let, již existující onemocnění CNS (cévní mozková příhoda, Parkinsonova nemoc, roztroušená skleróza, neurodegenerativní a vaskulární postižení, demence, delirium v anamnéze, poruchy kognice (poruchy paměti, řeči, myšlení) a farmakoterapie léčivy s anticholinergním potenciálem, jejichž riziko závisí na síle anticholinergního účinku [91].

3.2.8 Spironolakton

3.2.8.1 Základní farmakodynamické vlastnosti a indikace

Spironolakton byl prvním kompetitivním antagonistou mineralokortikoidního (aldosteronového) receptoru, který byl vyvinut, a používá se k léčbě hypertenze, primárního hyperaldosteronismu a periferního edému spojeného se srdečním selháním [101, 102]. U pacientů se srdečním selháním má výrazný efekt na snížení mortality [103]. Spironolakton bohužel není specifický pouze pro mineralokortikoidní receptory a váže se i na progesteronové a androgenní receptory, což vede k mnoha NÚ, které budou popsány níže [101].

Aldosteron, součást systému renin-angiotensin-aldosteron, se váže na své receptory v distálních tubulech a sběrných kanálcích a způsobuje reabsorpci sodíku a sekreci draslíku, indukuje remodelaci cév, srdeční záněť, fibrózu a také jeho remodelaci. Spironolakton specificky

funguje tak, že kompetitivně blokuje působení zprostředkované receptorem aldosteronu. Účinek blokády je ten, že nedochází k reabsorpci sodíku se zadržováním vody a dochází ke zvýšené retenci draslíku [104].

3.2.8.2 Základní farmakokinetické vlastnosti

Spironolakton se rychle metabolizuje na několik aktivních metabolitů, nejdůležitější je 7 α -thiomethylspironolakton a kanrenon. Spironolakton má průměrný eliminační poločas u zdravých dobrovolníků 13,8 a 16,5 hodin [105]. Farmakodynamickým důsledkem komplexního metabolismu spironolaktonu je relativně pomalý nástup účinku poté, co aktivní metabolity dosáhnou rovnovážných hladin v plazmě. Dlouhé poločasy aktivních metabolitů spironolaktonu mohou také vysvětlit jeho účinnost v režimu jednou denně mezi pacienty se srdečním selháním [103, 105].

3.2.8.3 Racionální užívání, nežádoucí účinky a kontraindikace

Obecně diuretika nemají být indikována ve stáří v monoterapii jako antihypertenziva, výjimkou jsou jen pacienti s objemově vzniklými otoky. Navíc jsou diuretika potenciálně nevhodná u seniorů z důvodu zhoršení inkontinence, tento problém je vystupňovaný u kličkových diuretik. Vždy je lepší zvolit jinou terapii arteriální hypertenze, pokud je nutné diuretika podat např. kvůli otokům, pak se doporučují užívat v co nejnižší možné dávce. Mezi další doporučení racionální farmakoterapie v geriatricii patří nepodávat spironolakton v dávkách vyšších než 25 mg/den kvůli riziku časté hyperkalémie [12, 66].

Klinickým problémem u seniorů bývá velmi často i erektilní dysfunkce nebo gynekomastie. Zejména kvůli tomu, že ve stáří dochází k významnému poklesu produkce pohlavních hormonů. Tyto problémy se mohou vyskytnout i v souvislosti s farmakoterapií spironolaktonem, jelikož toto léčivo má steroidní strukturu [12, 66]. Bohužel spironolakton postrádá specifitu pouze pro mineralokortikoidní receptory a váže se na receptory progesteronu a androgenu, což vede při podávání vyšších dávek nebo dlouhodobém užívání k endokrinním vedlejším účinkům jako např. k menstruačním nepravidlostem u žen a sexuální dysfunkci s bolestivou gynekomastií u mužů. Tento profil NÚ vede k hledání lépe tolerovaných antagonistů mineralokortikoidních receptorů [101, 102, 105].

Častým NÚ jsou také elektrolytové dysbalance, tj. hyponatrémie (s ní související dehydratace) a hyperkalémie. Incidence zvýšené hladiny kalia je u seniorů vyšší, protože mají

vyšší náchylnost k hyperkalémii. Mohou se objevit i méně závažné GI NÚ jako je průjem, zvracení, nevolnost nebo neurologické NÚ jako zmatenost, ospalost až kóma [104].

Hyperkalémie je současně i KI. Spironolakton se nesmí užívat u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje hyperkalémie a je také kontraindikován u pacientů s oligoanurií a poruchou funkce ledvin [106]. K rKI patří aktivní vředová choroba, neboť spironolakton může zhoršovat jejich hojení. Avšak snižuje úmrtnost u pacientů se symptomatickým srdečním selháním a lékaři by se neměli zdržovat používání tohoto léku při léčbě těchto pacientů. Ale při předepisování spironolaktonu pacientům s rizikem horních GIT příhod je doporučená opatrnost a pečlivé monitorování [107]. U pacientů se spironolaktonem se musí monitorovat taktéž hladina kreatininu, neboť zvýšené množství draslíku se může projevit renální nedostatečností [106].

3.2.8.4 Lékové interakce

Současné podávání antagonistů mineralokortikoidních receptorů a dalších podobně účinkujících léčiv, jako jsou ACEi, sartany, NSAID, β -blokátory a takrolimus nepochybně vede ke klinicky významné hyperkalémii [102, 108]. U prokázaných chorobných stavů, jako je chronické onemocnění ledvin, představuje souběžná léčba spironolaktonem ještě vyšší riziko hyperkalémie [102, 103, 109].

Zároveň potencuje účinek lithia, může změnit jeho eliminaci a zvýšit riziko toxicity [106]. Spironolakton neznámým mechanismem snižuje účinky warfarinu. Kombinace může interferovat s koncentrací faktorů srážení [110].

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Metodika práce

Diplomová práce byla zpracovávána v období řešení projektu INOMED NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046 v rámci VZ4 (výzkumného záměru 4) s názvem „Předaplikační výzkum v racionální farmakoterapii ve stáří –rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatrii“. Cílem VZ4 probíhajícího projektu INOMED (2018-2022) je vytvoření softwarových nástrojů pro individualizaci lékových režimů ve stáří se zaměřením na ambulantní klinickou praxi.

Tato diplomová práce pomohla zpracovat především pilotní výstupy týkající se sledování četnosti užití PIMs a rizikových podmínek, za kterých jsou PIMs předepisována seniorům v ambulantních podmínkách. Studium PIMs a dalších změn terapeutické hodnoty léčiv ve vyšším věku se zabývá výzkumná skupina pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. s názvem „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged“), podporovaná z výzkumného programu Progress Q42 na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (FaF UK).

Sběr dat pro účely této diplomové práce byl proveden prospektivním vyšetřením pacientů v geriatrické ambulanci metodou komplexního geriatrického vyšetření ve spolupráci se zkušenou odborníci z oboru geriatrie MUDr. Boženou Juraškovou, Ph.D. V období od 4.2.2020 do 16.4.2021, které neplánovaně spadalo do 3 období pandemie COVID-19, bylo v ambulanci Gerontometabolické kliniky FN HK vyšetřeno 100 geriatrických nemocných ve věku 75 let a více, při současném odběru a stanovení všech základních laboratorních a klinických výsledků, které jsou nezbytné pro identifikaci základních lékových rizik.

Studie INOMED byla schválena Etickou komisí FN HK a FaF UK, stejně tak komplexní protokol využívaný ke sledování dat, informace o studii pro pacienty a informovaný souhlas nemocného s účastí ve studii. Pro nasbírání všech dat bylo nutné docházet pravidelně do Geriatrické ambulance ve FN HK, která dlouhodobě řeší problémy ambulantních geriatrických nemocných ze spádové oblasti Královéhradeckého kraje. Problémy s uzavěry nemocničních zařízení a ambulancí v COVID-19 období významně zkomplikovaly a prodloužily sběr dat, stejně tak znemožnily pokračovat v přímém sběru dat u nemocných a výzkum byl realizován s plnou pomocí ošetřující lékařky a zdravotní sestry ve spolupracující ambulanci. U všech vyšetřovaných

pacientů vždy před započítáním sběru dat bylo nutné podepsání informovaného souhlasu nemocného. Do lékařských záznamů pacientů bylo uvedeno, že byli zařazeni do studie INOMED a pacienti byli předem obeznámeni s tím, že všechny údaje, tj. jejich osobní údaje, údaje o osobní anamnéze, zdravotním stavu a laboratorních a klinických výsledcích budou zaznamenávány a zpracovávány anonymně s dodržáním všech obecných nařízení o ochraně osobních údajů a budou sloužit pouze pro vědecké účely. Pacienti byli schopni komunikovat, ale někdy ztěžoval mírný kognitivní deficit jejich výpovědi. Např. příčiny pádů si mnohdy nepamatovali a bylo nutné vydedukovat nejčastější možnost z výpovědi týkající se jiných klinických problémů. Záznamy byly buď prováděny nebo plně konzultovány s ošetřující lékařkou MUDr. Boženou Juraškovou, Ph.D.

Sběr dat týkající se sociodemografických charakteristik, funkčního stavu, klinických problémů a symptomů, onemocnění nemocného a komplexní údaje o užívaných lécích byly zaznamenávány do dotazníků komplexního geriatrického vyšetření, které byly archivovány a údaje z nich vyplňovány do elektronické databáze Microsoft excel na zabezpečených výzkumných počítačích. Data byla v elektronické databázi rozdělena do 4 hlavních částí. První část tvořily sociodemografické údaje pacientů. Další sekce byla věnována celkovému zdravotnímu stavu, tj. jaké jsou přítomné diagnózy nemocného, jaká je jeho soběstačnost vyjádřená stupněm zvládnání denních aktivit (zde byla používána ADL (z angl. activities of daily living) hierarchická škála soběstačnosti seniorů v aktivitách denního života), dále testy kognitivních funkcí ve stáří (test MMSE). Vyšetřovány a zaznamenávány v této sekci byly testy týkající se stařecké křehkosti, výskytu pádů, kontroly bolesti a nejčastějších klinických symptomů. Třetí sekci tvořily výsledky laboratorních hodnot, které byly použity pro sledování interakcí LÉK-LABORATORNÍ HODNOTA ve vztahu v rizikovosti užití PIMs. Ve čtvrté části databáze byly uvedeny podrobné informace o lécích užívaných pacienty-léčiva, ATC kódy (kódy dle Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv), obchodní názvy, LF, jednotlivé a denní dávky a subjektivně hodnocená adherence k léčbě. Laboratorní hodnoty byly zaznamenávány průřezově z aktuálních zpráv o provedených laboratorních vyšetřeních. Klinická a funkční vyšetření, která byla součástí dotazníku, byla prováděna MUDr. Boženou Juraškovou, Ph.D. přímo v Geriatrické ambulanci.

Cílem analýz pro tuto diplomovou práci bylo určit 10 nejčastěji předepisovaných PIMs v ambulantní praxi z celkových seznamů PIMs sestavených ze všech dosud publikovaných explicitních kritérií PIMs výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“. Dále byly stanovovány podmínky užití těchto 10 nejčastěji předepisovaných PIMs v Geriatrické ambulanci FN HK se zaměřením na 3 rizikové oblasti, tj. 1/ užití PIMs u pacientů s projevem symptomů, které mohou být potenciálně klasifikovány jako

symptomy rizikové při užití PIMs nebo mohou být klasifikovány jako možné NÚ daných PIMs, 2/ užití PIMs za podmínek, které jsou uváděny jako KI (absolutní/relativní) pro užití PIMs a 3/ užití PIMs v lékových režimech, kde jsou nalézány potenciálně rizikové kombinace s jinými léčivý- potenciálně klinicky významné interakce LÉK-LÉK. Pro všechny 3 výše uvedené oblasti byly sestaveny s pomocí všech informací dostupných v SmPC seznamy 1/rizikových klinických projevů/symptomů/NÚ, 2/seznamy rKI a aKI a 3/ seznamy LI, které byly následně využity (po několikanásobné kontrole) k analýzám elektronické databáze.

NÚ, KI, LI byly vyhledávány ze SmPC (legislativně závazných dokumentů), ale doplněny i z aktuálních přehledových článků a studií, které se zabývají problematikou těchto PIMs. NÚ týkající se dysfunkce jater u ASA jsme neanalyzovali, protože ve studiích a přehledových článcích byla nalezena pouze jaterní encefalopatie u dětí (Reyův syndrom), který se u seniorů vyskytnout nemohl. Pokud byla známá četnost výskytu NÚ, byla dohledávána a vypsána zejména ze SmPC. Pouze u hypomagnezémie a OP nebyla v SmPC uvedena dostatečná data o frekvenci těchto NÚ. Byla proto dohledána ze studií na větším počtu pacientů. Dle četnosti byly NÚ děleny i v naší studii podle v SmPC užívané klasifikace na velmi časté NÚ vyskytující se častěji než u jednoho z 10 pacientů (prevalence 10 % a více), časté NÚ (u 1/10 až 1/100 pacientů), méně časté NÚ u 1/100 až 1/1000 z pacientů, vzácné NÚ u 1/1000 až 1/10000 pacientů a velmi vzácné NÚ vyskytující se u méně než 1/10000 pacientů.

4.1.1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Podle základní osnovy NÚ v SmPC byla vytvořena tabulka č. 1 a v případě některých PIMs byla doplněna o informace z přehledových článků a studií, které se týkají daných léčiv. Frekvence jednotlivých NÚ byly všechny kromě OP a hypomagnezémie u PPI dohledány v SmPC. Nebyly sledovány dysfunkce jater u ASA, neboť jediná dysfunkce související s podáváním byla nalezena jako Reyův syndrom u dětí. Nebyl sledován deficit železa nebo vápníku po podávání PPI, neboť chyběla dostupná vyšetření u pacientů. Z důvodu nedostatku informací v dotazníku nebyly sledovány ani poruchy oka u amiodaronu (depozita v rohovce) nebo digoxinu (rozostřené vidění při intoxikaci).

Tabulka č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
acetylsalicylová kyselina	gastrointestinální	vředová choroba gastroduodenální			x		
		průjem		x			
		zvracení		x			
		klinicky významné aktivní krvácení			x		
	hematologické	posthemoragická anémie				x	
respirační	astma bronchiale (aspirinové astma)				x		
pantoprazol	gastrointestinální	zácpa			x		
		průjem			x		
		zvracení			x		
		suchost v ústech			x		
		dyspepsie			x		
		benigní polypy v žaludku		x			
	psychiatrické	deprese				x	
		poruchy spánku			x		
	muskuloskeletální systém	osteoporóza a osteoporotické zlomeniny		x			
		myalgie				x	
	biochemická vyšetření	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)				x	
		hyponatrémie (<136 mmol/l)				x	
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)			x		
	endokrinologické poruchy prsu	gynekomastie				x	
omeprazol	gastrointestinální	zácpa		x			
		průjem		x			
		zvracení		x			
		suchost v ústech				x	
		dyspepsie		x			
		benigní polypy v žaludku		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
omeprazol	psychiatrické	zmatenost				x	
		deprese				x	
		halucinace					x
		poruchy spánku			x		
		podrážděnost				x	
	muskuloskeletální systém	osteoporóza a osteoporotické zlomeniny		x			
		myalgie				x	
	poruchy jater	hepatitida provázená žloutenkou				x	
	ostatní	zvýšené pocení				x	
	biochemická vyšetření	hyponatrémie (<136 mmol/l)				x	
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)		x			
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
	dabigatran	gastrointestinální	klinicky významné aktivní krvácení			x	
průjem					x		
zvracení					x		
aktivní vředová choroba gastroduodenální						x	
dyspepsie						x	
ezofagitida						x	
refluxní choroba jícnu						x	
hematologické		posthemoragická anémie			x		
biochemická vyšetření		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
biochemická vyšetření		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)			x		
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)			x		
		snížení hemoglobinu			x		
digoxin		kardiovaskulární	AV blokáda I. stupně		x		
	bradykardie			x			
	tachykardie						x
	gastrointestinální	zvracení		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
digoxin	nervový systém	únava					x
	endokrinologické poruchy prsu	gynekomastie					x
spironolakton	gastrointestinální	průjem		x			
		zvracení		x			
	nervový systém	závratě				x	
		zmatenost			x		
		únava		x			
	biochemická vyšetření	hyponatrémie (<136 mmol/l)			x		
		hyperkalémie (>5,1 mmol/l)			x		
		zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)			x		
	hematologické	agranulocytóza				x	
	endokrinologické poruchy prsu	gynekomastie				x	
poruchy výživy	dehydratace				x		
amiodaron	kardiovaskulární	blokáda AV uzlu II.-III. stupně a blokády SA uzlu			x		
		významná bradykardie					x
	respirační	alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibróza		x			
		kašel		x			
	gastrointestinální	zácpa		x			
		zvracení	x				
		dyspepsie		x			
	nervový systém	zmatenost			x		
	psychiatrické	poruchy spánku		x			
	metabolická rizika	hypotyreóza		x			
		hypertyreóza		x			
	poruchy jater	akutní onemocnění jater se ↑ ALT/AST a/nebo žloutenkou		x			
		chronické onemocnění jater					x
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)	x				
		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)	x				
zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)						x	
apixaban	kardiovaskulární	hypotenze		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
apixaban	kardiovaskulární	otoky		x			
	gastrointestinální	klinicky významné aktivní krvácení		x			
	hematologické	posthemoragická anémie		x			
		trombocytopenie			x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)				x	
		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)				x	
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)		x			
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)				x	
rivaroxaban	kardiovaskulární	hypotenze		x			
		otoky		x			
	gastrointestinální	zácpa		x			
rivaroxaban	gastrointestinální	klinicky významné aktivní krvácení		x			
		průjem		x			
		zvracení		x			
		suchost v ústech			x		
		dyspepsie		x			
	kardiovaskulární	synkopy			x		
		tachykardie			x		
	nervový systém	závratě		x			
	hematologické	posthemoragická anémie		x			
		trombocytopenie			x		
	poruchy jater	cholestáza, hepatitida, žloutenka				x	
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)				x	
		zvýšené AST (> 0,6μkat/l)				x	
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)				x	
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)				x	
zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)			x				
solifenacin	gastrointestinální	zácpa		x			
		zvracení				x	
		suchost v ústech	x				
		dyspepsie		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
solifenacin	gastrointestinální	gastroezofageální reflux			x		
	urogenitální systém	retence moči				x	
		obtížné močení			x		
	nervový systém	závratě				x	
		únava			x		
	psychiatrické	halucinace					x
		zmatenost					x

NÚ – nežádoucí účinky, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, rKI – relativní kontraindikace, aKI – absolutní kontraindikace, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – Gama-glutamyl transferáza, GIT – gastrointestinální trakt, AV – atrioventrikulární, SA – sinoatriální, ClCr – clearance kreatininu

Snížení hemoglobinu bylo sledováno pod fyziologické hodnoty (<120 g/l ženy a <130 g/l muži).

4.1.2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných LI

Pro vypracování tabulky č. 2 sloužil základní výčet všech LI v SmPC jako osnova, některé ze základních LI byly vyhledány z přehledových článků týkajících se daných léčiv.

Tabulka č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
acetylsalicylová kyselina	methotrexát	snížení clearance (KI)
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení
	SSRI	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení
	NSAID	zvýšené riziko krvácení, renální toxicity, vředové choroby
	systémové kortikosteroidy	zvýšené riziko krvácení, vředové choroby
	paracetamol	zvýšení rizika vředové choroby
	deriváty sulfonfylmočoviny	vytěsnění z vazby na bílkoviny
	valproát	vytěsnění z vazby na bílkoviny
	digoxin	zvýšení plazmatické koncentrace
	lithium	zvýšení plazmatické koncentrace
	diuretika	snížení glomerulární filtrace a ClCr, zeslabení účinku
	ethanol	zvýšení rizika poškození GIT
pantoprazol	methotrexát	neznámý (zvýšení hladiny při dávce 300 mg methotrexátu a více)
	itrakonazol	snížení absorpce (nedoporučeno)
	ketokonazol	snížení absorpce (nedoporučeno)
	posakonazol	snížení absorpce (nedoporučeno)
	atazanavir	snížení absorpce (nedoporučeno)
	warfarin	inhibice CYP2C9, zvýšené riziko krvácení (nedoporučené nebo za monitorace INR)
	rifampicin	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu
	třezalka	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu
omeprazol	itrakonazol	snížení absorpce (nedoporučeno)
	ketokonazol	snížení absorpce (nedoporučeno)
	atazanavir	snížení absorpce (nedoporučeno)
	posakonazol	snížení absorpce (KI)
	nelfinavir	snížení absorpce (KI)
	klopidogrel	inhibice CYP2C19 snížení účinku klopidogrelu
	warfarin	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	fenytoin	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	diazepam	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	cilostazol	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)

Tabulka č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
omeprazol	citalopram	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	methotrexát	neznámý (zvýšené hladiny)
	takrolimus	neznámý (zvýšené hladiny)
	rifampicin	indukce CYP3A4, 2C19
	třezalka	indukce CYP3A4, 2C19
dabigatran	ketokonazol	inhibice P-gp (KI)
	dronedaron	inhibice P-gp (KI)
	itrakonazol	inhibice P-gp (KI)
	cyklosporin	inhibice P-gp (KI)
	takrolimus	inhibice P-gp (není doporučeno)
	verapamil	inhibice P-gp (opatrnost při současném použití)
	amiodaron	inhibice P-gp (opatrnost při současném použití)
	chinidin	inhibice P-gp (opatrnost při současném použití)
	klarithromycin	inhibice P-gp (opatrnost při současném použití)
	třezalka	indukce P-gp (KI)
	fenytoin	indukce P-gp (KI)
	rifampicin	indukce P-gp (KI)
	karbamazepin	indukce P-gp (KI)
	ASA	zvýšené riziko krvácení
	NSAID	zvýšené riziko krvácení
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení
	SSRI	zvýšené riziko krvácení
	SNRI	zvýšené riziko krvácení
antiagregancia	zvýšené riziko krvácení	
digoxin	thiazidy	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu
	furosemid	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu
	spironolakton	zvýšuje koncentrace digoxinu v plazmě, hyperkalémie (při současném podání se doporučuje snížení dávky)
	systémové kortikoidy	zvýšují depleci kalia (je potřebná důsledná monitorace)
	ACEi	hyperkalémie, snížení renální clearance
	omeprazol	neznámý (inhibice P-gp) zvyšuje plazmatické hladiny
	NSAID	mohou potencovat poškození ledvin a zvyšovat toxicitu digoxinu (zvýšovat plazmatické hladiny)
	klarithromycin	inhibice P-gp
	dronedaron	inhibice P-gp
	amiodaron	inhibice P-gp
	verapamil	inhibice P-gp (doporučeno snížení dávek)
	diltiazem	inhibice P-gp (doporučeno snížení dávek)

Tabulka č. 4 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
digoxin	propafenon	inhibice P-gp
	amiodaron	nebezpečí vzniku arytmie
	β-blokátory	bradykardie
spironolakton	ACEi	zvýšení rizika hyperkalémie
	sartany	zvýšení rizika hyperkalémie
	β-blokátory	zvýšení rizika hyperkalémie
	takrolimus	zvýšení rizika hyperkalémie
	cotrimoxazol	zvýšení rizika hyperkalémie
	ASA	zpomalení eliminace, snížení diuretického účinku
	NSAID	zpomalení eliminace, snížení diuretického účinku
	lithium	změnění eliminace lithia, riziko toxicity (monitorace)
	warfarin	neznámý, snížení účinku warfarinu
amiodaron	fluorochinolony	prodloužení QT (KI)
	chinidin	prodloužení QT (KI)
	makrolidy	prodloužení QT (opatrnost)
	sotalol	riziko torsade de pointes (KI)
	chlorpromazin	riziko torsade de pointes (KI)
	levomepromazin	riziko torsade de pointes (KI)
	flufenazin	riziko torsade de pointes (KI)
	haloperidol	riziko torsade de pointes (KI)
	sulpirid	riziko torsade de pointes (KI)
	amisulpirid	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	ziprasidon	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	risperidon	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	kvetiapin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	nortriptylin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	meflochin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	chlorochin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	sertindol	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	verapamil	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	diltiazem	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	β-blokátory	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	digoxin	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	warfarin	substrát 3A4, 2C9 riziko krvácení (monitorace, případně upravení dávky)

Tabulka č. 5 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
amiodaron	fentyoin	substrát CYP2C9
	cyklosporin	substrát CYP2C9
	simvastatin	substrát CYP3A4
	lovastatin	substrát CYP3A4
	atorvastatin	substrát CYP3A4
	sildenafil	substrát CYP3A4
	midazolam	substrát CYP3A4
	kolchicin	substrát CYP3A4
	takrolimus	substrát CYP3A4
	fentanyl (intravenózně)	substrát CYP3A4
	klozapin	Substrát 2D6
	olanzapin	substrát CYP1A2
	lithium	hypotyreóza
apixaban	ketokonazol	inhibice 3A4 a P-gp
	itakonazol	inhibice 3A4 a P-gp
	vorikonazol	inhibice 3A4 a P-gp
	posakonazol	inhibice 3A4 a P-gp
	ritonavir	inhibice 3A4 a P-gp
	fentyoin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	karbamazepin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	fenobarbital	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	rifampicin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	třezalka	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SNRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	fibrinolytika	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	
rivaroxaban	ketokonazol	inhibice CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	itakonazol	inhibice CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	vorikonazol	inhibice CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	posakonazol	inhibice CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	ritonavir	inhibice CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)

Tabulka č. 6 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
rivaroxaban	SNRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	fibrinolytika	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	fenytoin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	karbamazepin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	fenobarbital	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	rífampicin	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
	třezalka	indukce CYP3A4 a P-gp (nedoporučeno)
solifenacin	ketokonazol	inhibice CYP3A4
	itronazol	inhibice CYP3A4
	flukonazol	inhibice CYP3A4
	ritonavir	inhibice CYP3A4
	nelfinavir	inhibice CYP3A4
	verapamil	inhibice CYP3A4
	cyklosporin	inhibice CYP3A4
	TCA	potenciace anticholinergního účinku
	olanzapin	potenciace anticholinergního účinku
	kvetiapin	potenciace anticholinergního účinku
	klozapin	potenciace anticholinergního účinku
	oxazepam	potenciace anticholinergního účinku
	alprazolam	potenciace anticholinergního účinku
	diazepam	potenciace anticholinergního účinku
	cyproheptadin	potenciace anticholinergního účinku
	chlorpromazin	potenciace anticholinergního účinku
	levomepromazin	potenciace anticholinergního účinku
	flufenazin	potenciace anticholinergního účinku
	theofylin	potenciace anticholinergního účinku
	baklofen	potenciace anticholinergního účinku
	itoprid	snížení účinku stimulace GIT
domperidon	snížení účinku stimulace GIT	
metoklopramid	snížení účinku stimulace GIT	

KI – kontraindikace, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSAID – nesteroidní antiflogistika, GIT – gastrointestinální trakt, CYP – cytochrom P450, INR – protrombinový čas, P-gp – p-glykoprotein, ASA – acetylsalicylová kyselina, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, TCA – tricyklická antidepresiva

4.1.3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 10 vybraných PIMs

Tabulka č. 3 byla vytvořena podle základní osnovy KI v SmPC, případně doplněna o rizika z geriatrických doporučených postupů (např. „je-li přítomná demence a benigní hyperplazie prostaty u solifenacinu, léčivo by se nemělo předepisovat“) a přehledových článků [66]. Relativní kontraindikace související s hladinami kalcia u digoxinu (hyperkalcémie, hypokalcémie), u PPI (hypokalcémie) nebyly sledovány, protože ve vyplněných dotaznících pacientů nebyla kalcémie měřena. Shodný postup byl zvolen i u rKI související se sníženými hladinami B12 při užívání PPI.

Tabulka č. 7 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
acetylsalicylová kyselina	hypersenzitivita	vředová choroba v anamnéze
	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	gastrointestinální krvácení v anamnéze
	vrozené/získané poruchy koagulace	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)
	klinicky významné aktivní krvácení	lehké až středně těžké poruše jater (Child Pugh skóre 5-9)
	astma indukované salicyláty a nesteroidními antiflogistiky	astma bronchiale (hrozí riziko exacerbací)
	v antiagregační léčbě nepoužívat dávky >150 mg/den	
	závažná jaterní insuficience (Child-Pugh skóre >10)	
	ClCr <30 ml/min	
omeprazol, pantoprazol	hypersenzitivita	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)
		osteoporóza
		gastrointestinální infekce (<i>C. difficile</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>)
		insomnie
dabigatran	těžká porucha funkce ledvin (ClCr <30 ml/min)	vrozené nebo získané poruchy koagulace
	těžká porucha funkce jater, s očekávaným dopadem na přežití	ezofagitida
	hypersenzitivita	gastroezofageální reflux
	klinicky významné aktivní krvácení	gastritida
	vředová choroba gastroduodenální	trombocytopenie
digoxin	hypersenzitivita	porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/min)
	intoxikace digoxinem	bradykardie
	komorové tachykardie u čerstvého infarktu myokardu	blokáda AV uzlu I. stupně
	hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí	poškozený sinoatriální uzel
	srdeční selhávání se zpomaleným sinovým rytmem	hyperkalémie (>5,1 mmol/l)

Pokračování tabulky č. 3 Metodika hodnocení: základní výčet sledovaných kontraindikací u 10 vybraných PIMs

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
	bloky AV uzle II. a III. stupně	hypotyreóza
	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	akutní myokarditida
	hypokalémie	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)
spironolakton	hypersenzitivita	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed
	hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	diabetická nefrooptie
	hyponatrémie (<136 mmol/l)	
	akutní a chronické renální selhání ClCr <30 ml/min	
	anurie	
	addisonova krize	
	porfyrie	
amiodaron	hypersenzitivita	hypokalémie (prodloužení QT)
	sinusová bradykardie	zvýšené ALT (>0,58 µkat/l)
	sinoatriální blok	zvýšené AST (>0,6 µkat/l)
	hypotyreóza	snížené hladiny TSH (>4,2 mU/l)
	hypertyreóza	zvýšené hladiny TSH (<0,27 mU/l)
	blokáda AV uzlu II. až III. Stupně	kašel
apixaban, rivaroxaban	hypersenzitivita	anamnéza peptického vředu
	klinicky významné aktivní krvácení	anamnéza gastrointestinálního krvácení
	aktivní vředová choroba	středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh 7-9)
	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	snížení hemoglobinu
	jícnové varixy	ClCr (15-29 ml/min)
	nedávné intrakraniální krvácení	
	jaterní onemocnění spojené s koagulopatií	
	ClCr <15 ml/min	
solifenacin	hypersenzitivita	významná obstrukce močových cest
	močová retence	s rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu (hypotyreóza)
	myasthenia gravis	ClCr <30 ml/min (maximálně 5 mg/den)
	glaukom s úzkým úhlem	hypokalémie (<3,5 mmol/l)
	těžká porucha funkce jater (Child-Pugh skóre >10)	prodloužení QT intervalu
	benigní hyperplazie prostaty	
	demence	

PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, ClCr – clearance kreatininu, AV – atrioventrikulární, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, TSH – tyreotropin (z angl. thyroid stimulating hormone)
Snížení hemoglobinu bylo sledováno pod fyziologické hodnoty (<120 g/l ženy a <130 g/l muži).

4.2 Výsledky práce

4.2.1 Základní charakteristiky sledovaného souboru

Celkový soubor tvořilo 100 ambulantních geriatrických pacientů vyšetřených metodou komplexního geriatrického vyšetření. Průměrný věk pacientů byl 83,8 let, směrodatná odchylka (SD, z angl. standard deviation) $\pm 4,53$ let. Nejvyšší procentuální zastoupení bylo nalezeno ve věkové skupině od 75-84 let, a to 58 % pacientů. Ve sledovaném souboru převažovaly ženy, jejich celkové zastoupení bylo 67 %, tedy dvojnásobné oproti zastoupení mužů.

4.2.1.1 Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

Tabulka č. 8 Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

	Průměrný věk (\pm SD)	Medián (roky)	Minimum (roky)	Maximum (roky)
		83,8 (\pm 4,53)	84	75
VĚK	Věkové kategorie	Počet pacientů (N)	Procentuální zastoupení v souboru (%)	
	75–84 let	58	58	
	85–89 let	30	30	
	90–94 let	10	10	
	95+ let	2	2	
POHLAVÍ	muži	33	33	
	ženy	67	67	
RODINNÝ STAV	svobodný/svobodná	2	2	
	ženatý/vdaná	32	32	
	ovdovělý/ovdovělá	61	61	
	žijí odděleně	1	1	
	rozvedený/rozvedená	4	4	
VZDĚLÁNÍ	základní škola	40	40	
	střední škola	51	51	
	bakalářský titul	1	1	
	magisterský titul	8	8	

SD – směrodatná odchylka, N – absolutní počet pacientů

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.1.2 Základní lékové charakteristiky souboru

Tato tabulka pro doplnění obsahuje ještě všechna ostatní PIMs v celkovém souboru, u kterých ale pro jejich nízkou prevalenci nebylo hodnoceno, zda byla podávána za rizikových podmínek nebo ne. Tento výčet PIMs byl získán po analýze souboru ze všech dosud publikovaných explicitních kritérií léčiv PIMs zpracovávaných výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ (EU-7 PIM list, Beersova kritéria všech vydání, McLeod kritéria 1997, Laroche kritéria 2007, NORGEK kritéria 2009, PRISCUS kritéria 2010 a další).

Tabulka č. 9 Základní lékové charakteristiky souboru

Lékové schéma pacientů	Průměrný počet léků (\pm SD)	Medián	Minimum	Maximum
	7,2 (\pm 3,13)	7	1	17
	Množství užívaných léků	Počet pacientů (N)		Procentuální zastoupení v souboru (%)
	1–4 léků	21		21
	5–9 léků	55		55
	10 + léků	24		24
Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Léčivo	Počet pacientů (N)		Procentuální zastoupení v souboru (%)
	acetylsalicylová kyselina	35		35
	pantoprazol	25		25
	omeprazol	17		17
	dabigatran	15		15
	amiodaron	11		11
	apixaban	10		10
	digoxin	9		9
	spironolakton	8		8
	rivaroxaban	6		6
	solifenacin	5		5
Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Léčivo	Denní dávka (mg)		Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
	acetylsalicylová kyselina	100		35 (35)
	pantoprazol	20		2 (2)
		40		23 (23)
	omeprazol	20		1 (1)
		40		16 (16)
	dabigatran	220		15 (15)
	amiodaron	200		11 (11)
	apixaban	5		5 (5)
		10		5 (5)
	digoxin	0,125		9 (9)
	spironolakton	25		8 (8)
	rivaroxaban	15		5 (5)
20		20 (20)		
solifenacin	5		3 (3)	
	6		2 (2)	

Pokračování tabulky č. 10 Základní lékové charakteristiky souboru

	Léčivo	Počet pacientů (N)	Procentuální zastoupení v souboru (%)
	Zastoupení všech PIMs v celkovém souboru (řazeno sestupně dle prevalence)	alprazolam	5
síran železnatý		3	3
rilmenidin		3	3
tropium		3	3
tiaprid		3	3
insulin lispro		2	2
glimepirid		2	2
fesoterodin		2	2
oxazepam		2	2
fluoxetin		2	2
inzulin aspart		2	2
esomeprazol		1	1
bisakodyl		1	1
pikosulfát sodný		1	1
lidský inzulin		1	1
inzulin degludek a aspart		1	1
inzulin degludek		1	1
trimetazidin		1	1
rutosid		1	1
meloxicam		1	1
ibuprofen		1	1
baklofen		1	1
kolchicin		1	1
tramadol		1	1
klonazepam		1	1
melperon		1	1
sulpirid		1	1
bromazepam		1	1
cinolazepam	1	1	
ginkgo biloba	1	1	
theofylin	1	1	

PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, SD – směrodatná odchylka, N – absolutní počet pacientů, mg – miligram

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.1.3 Funkční a klinické charakteristiky

V celkovém souboru se vyskytovala u všech pacientů polymorbidita. Každý z pacientů trpěl minimálně 4 onemocněními. V testu závislosti v aktivitách denního života bylo skóre velice nízké a většina z pacientů byla nezávislých a plně soběstačných 85 (85 %). Pouze u 13 (13 %) z nich bylo skóre 2-3, je tedy u nich nutná menší dopomoc v aktivitách denního života.

Tabulka č. 11 Funkční a klinické charakteristiky

Diagnózy	Množství diagnóz u jednoho pacienta	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %	
	4–6 onemocnění	68	68	
	6 a více	32	32	
7 nejčastějších diagnóz	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %		
	arteriální hypertenze	77	77	
	dyslipidémie	49	49	
	fibrilace síní	36	36	
	hypotyreóza	28	28	
	ICHS	27	27	
	diabetes mellitus	24	24	
	osteoartróza	23	23	
	Neuropsychiatrické diagnózy	demence	11	11
		deprese	6	6
Test závislosti v aktivitách denního života	Skóre	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %	
	0–1 (nezávislý)	85	85	
	2–3 (supervize)	13	13	
	4–5 (extenzivní pomoc)	0	0	
MMSE	24–30 (normální)	89	89	
	21–23 (mírná)	6	6	
	11–20 (střední)	5	5	
	0–10 (vážná)	0	0	

ICHS – ischemická choroba srdeční, MMSE – krátký test kognitivních funkcí

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2 Přehledná prevalence všech analyzovaných potenciálních rizik

Následující NÚ jsou řazeny do skupin dle orgánového působení a v těchto skupinách jsou sestupně řazeny dle prevalence výskytu.

Tabulka č. 12 Prevalence potenciálních rizik I. při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 10 PIMs (řazeny sestupně podle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC
acetylsalicylová kyselina	gastrointestinální	aktivní vředová choroba gastroduodenální	2 (2)	0,1-1 %
		průjem	1 (1)	1-10 %
		zvracení	1 (1)	1-10 %
pantoprazol	gastrointestinální	suchost v ústech	7 (7)	0,1-1 %
		zácpa	6 (6)	0,1-1 %
		dyspepsie	4 (4)	0,1-1 %
		průjem	2 (2)	0,1-1 %
	muskuloskeletální	osteoporóza	3 (3)	0,1-1 %
		myalgie	1 (1)	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT	7 (7)	0,1-1 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 µmol/l)	3 (3)	0,1-1 %
		zvýšené AST	2 (2)	0,1-1 %
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	1 (1)	1-10 %
		hyponatrémie (<136 mmol/l)	1 (1)	0,01-0,1 %
		zvýšené ALT	1 (1)	0,1-1 %
omeprazol	muskuloskeletální	osteoporóza	4 (4)	0,1-1 %
		myalgie	1 (1)	0,1-1 %
	gastrointestinální	zácpa	3 (3)	1-10 %
		suchost v ústech	2 (2)	0,01-0,1 %
		dyspepsie	2 (2)	1-10 %
	nervový systém	zmatenost	2 (2)	0,01-0,1 %
	psychiatrické	poruchy spánku	2 (2)	0,1-1 %
		podrážděnost	2 (2)	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT	4 (4)	0,1-1 %
		zvýšené ALT	3 (3)	0,1-1 %
		zvýšené AST	3 (3)	0,1-1 %
		hyponatrémie (<136 mmol/l)	1 (1)	0,01-0,1 %
	ostatní	pocení	2 (2)	0,01-0,1 %
dabigatran	biochemická vyšetření	zvýšená hladina bilirubinu (>15 µmol/l)	2 (2)	0,1-1 %

Pokračování tabulky č. 13 Prevalence potenciálních rizik I. při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 10 PIMs (řazeny sestupně podle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
dabigatran	biochemická vyšetření	snížený hemoglobin	1 (1)	0,1–1 %
	gastrointestinální	dyspepsie	1 (1)	0,01–0,1 %
		ezofagitida	1 (1)	0,01–0,1 %
digoxin	nervový systém	únavy	4 (4)	Méně než 0,01 %
spironolakton	nervový systém	únavy	6 (6)	1–10 %
		závratě	2 (2)	0,01–0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	6 (6)	0,1–1 %
		hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	1 (1)	0,1–1 %
amiodaron	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	9 (9)	Méně než 0,01 %
		zvýšené AST	2 (2)	více než 10 %
	nervový systém	zmatenost	4 (4)	0,1–1 %
	metabolická rizika	hypotyreóza	4 (4)	1–10 %
		hypertyreóza	1 (1)	1–10 %
	gastrointestinální	zácpa	3 (3)	1–10 %
	kardiovaskulární	blokáda AV uzlu II.-III. stupně a blokády SA uzlu	1 (1)	0,1–1 %
apixaban	kardiovaskulární	otoky	4 (4)	1–10 %
	hematologické	posthemoragická anémie	2 (2)	1–10 %
	biochemická vyšetření	zvýšené AST	2 (2)	0,1-1 %
		zvýšené GGT	1 (1)	1–10 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)	1 (1)	0,1–1 %
	gastrointestinální	krvácení do GIT	1 (1)	1-10 %
rivaroxaban	gastrointestinální	zácpa	3 (3)	1-10 %
		krvácení do GIT	1 (1)	1–10 %
		suchost v ústech	2 (2)	0,1–1 %
		dyspepsie	1 (1)	1–10 %
	kardiovaskulární	synkopy	2 (2)	0,1–1 %
	nervový systém	závratě	1 (1)	1–10 %
	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	4 (4)	1–10 %
solifenacin	gastrointestinální	zácpa	2 (2)	1–10 %

Pokračování tabulky č. 14 Prevalence potenciálních rizik I. při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 10 PIMs (řazeny sestupně podle četnosti užití v souboru)	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
solifenacin	gastrointestinální	suchost v ústech	2 (2)	více než 10 %
		gastroezofageální reflux	1 (1)	0,1–1 %
	nervový systém	únavy	3 (3)	0,1–1 %

ClCr – clearance kreatininu, NÚ – nežádoucí účinek, N – absolutní počet pacientů, SmPC – souhrn údajů o přípravku, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – gama-glutamyl transferáza, SA – sinoatriální, AV – atrioventrikulární

Snížení hemoglobinu bylo bráno pod fyziologické hodnoty (<120 g/l ženy a <130 g/l muži).

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2.1 Souhrnná prevalence potenciálních rizik I. Při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Tabulka č. 15 Souhrnná prevalence potenciálních rizik I. Při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů v (%)		Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů v (%)	
	právě 1 NÚ pro dané PIMs	s 1 nebo více NÚ pro dané PIMs	právě 1 NÚ pro jakékoliv z 10 PIMs	1 nebo více NÚ pro jakékoliv PIMs
acetylsalicylová kyselina	4 (4)	4 (4)	18 (18)	49 (49)
pantoprazol	7 (7)	17 (17)		
omeprazol	5 (5)	12 (12)		
dabigatran	3 (3)	4 (4)		
digoxin	4 (4)	4 (4)		
spironolakton	2 (2)	7 (7)		
amiodaron	4 (4)	11 (11)		
apixaban	4 (4)	6 (6)		
rivaroxaban	2 (2)	5 (5)		
solifenacin	2 (2)	5 (5)		

N – absolutní počet pacientů, NÚ – nežádoucí účinek, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří,

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2.2 Prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK

Následující tabulka zahrnuje prevalenci jednotlivých potenciálních interakcí LÉK-LÉK, které jsou řazeny sestupně dle prevalence výskytu u jednotlivých PIMs.

Tabulka č. 16 Prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo	Mechanismus interakce	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů (%)
ASA	diuretika	snížení glomerulární filtrace, zeslabení účinku	13 (3)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení	6 (6)
	systémové kortikoidy	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby	2 (2)
	kyselina valproová	vytěsnění z vazby na bílkoviny (zvýšení účinku valproátu)	2 (2)
	NSAID	zvýšení rizika krvácení, renální toxicity, vředové choroby	1 (1)
pantoprazol	warfarin	inhibice CYP2C9, zvýšené riziko krvácení (nedoporučené nebo za monitorace INR)	2 (2)
omeprazol	warfarin	inhibice CYP2C19 snížení účinku klopidogrelu	3 (3)
dabigatran	ASA	zvýšené riziko krvácení	2 (2)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení	1 (1)
	amiodaron	inhibice P-gp (opatrnost při současném použití)	1 (1)
digoxin	β-blokátory	bradykardie	9 (9)
	ACEi	hyperkalémie, snížení renální clearance	2 (2)
	NSAID	mohou potencovat poškození ledvin a zvyšovat toxicitu digoxinu	1 (1)
	spironolakton	zvyšuje koncentrace digoxinu v plazmě, hyperkalémie (při současném podání se doporučuje snížení dávky)	1 (1)
spironolakton	chlorid draselný	riziko hyperkalémie je vyšší u starších pacientů	3 (3)
	ACEi	riziko hyperkalémie je vyšší u starších pacientů	2 (2)
amiodaron	β-blokátory	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)	8 (8)
	warfarin	substrát 3A4,2C9 riziko krvácení (monitorace, případně upravení dávky)	3 (3)
	atorvastatin	substrát CYP3A4	3 (3)
apixaban	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (1)
	ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (1)
rivaroxaban	ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	2 (2)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (1)
solifenacin	itoprid	snížení účinku stimulace GIT	1 (1)

N – absolutní počet pacientů, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSAID – nesteroidní antinflogistika, ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu CYP – cytochrom P450, INR – protrombinový čas, P-gp – p-glykoprotein, ASA – acetylsalicylová kyselina, GIT – gastrointestinální trakt

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2.3 Souhrnná prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Tabulka č. 17 Souhrnná prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Prevalence pro určitá PIMs		Prevalence pro jakékoliv PIMs	
	právě 1 LI pro určité PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	1 nebo více LI pro určité PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	právě 1 LI pro jakékoliv z 10 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	2 a více LI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
acetylsalicylová kyselina	19 (19)	20 (20)	26 (26)	46 (46)
pantoprazol	2 (2)	2 (2)		
omeprazol	3 (3)	3 (3)		
dabigatran	4 (4)	4 (4)		
digoxin	5 (5)	9 (9)		
spironolakton	3 (3)	5 (5)		
amiodaron	6 (6)	10 (10)		
apixaban	2 (2)	2 (2)		
rivaroxaban	3 (3)	3 (3)		
solifenacin	1 (1)	1 (1)		

N – absolutní počet pacientů, LI – léková interakce, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2.4 Prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace

Tabulka č. 18 Prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace

Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Absolutní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Relativní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
acetylsalicylová kyselina	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	2 (2)	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)	15 (15)
	ClCr <30 ml/min	1 (1)	lehké až středně těžké poruše jater	4 (1)
			astma	3 (1)
			vředová choroba v anamnéze (KI bez PPI)	1 (1)
omeprazol, pantoprazol			osteoporóza	7 (7)
			insomnie	2 (2)
			hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	1 (1)
dabigatran			ezofagitida	1 (1)
			gastritida	1 (1)
digoxin			hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	2 (2)
			hypotyreóza	3 (3)
spironolakton	hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	1 (1)	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	1 (1)
	akutní a chronické renální selhání ClCr nižší než 30 ml/min	1 (1)		
amiodaron	hypotyreóza	4 (4)	zvýšené AST (>0,6 µkat/l)	2 (2)
	hypertyreóza	1 (1)	snížené hladiny TSH (>4,2 mU/l)	1 (1)
	blokáda AV uzle II. až III. Stupně	1 (1)	zvýšené hladiny TSH (<0,27 mU/l)	1 (1)
apixaban, rivaroxaban			anamnéza gastrointestinálního krvácení	2 (2)
	aktivní vředová choroba	1 (1)		
solifenacin	benigní hyperplazie prostaty	4 (4)	s rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu (hypotyreóza)	1 (1)
			gastroesofageálním refluxem	1 (1)

N – absolutní počet pacientů, AV – atrioventrikulární, ClCr – clearance kreatininu, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, KI – kontraindikace, PPI – inhibitory protonové pumpy, AST – aspartátaminotransferáza, TSH – tyreotropin

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

4.2.2.5 Souhrnná prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů

Tabulka č. 19 Souhrnná prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů

Relativní kontraindikace				
Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Prevalence		Prevalence pro jakékoliv PIMs	
	právě 1 rKI, N (%)	1 nebo více rKI, N (%)	právě 1 rKI pro jakékoliv z 10 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	1 nebo více rKI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
acetylsalicylová kyselina	15 (15)	19 (19)	16 (16)	48 (48)
pantoprazol, omeprazol	10 (10)	10 (10)		
dabigatran	11 (11)	12 (12)		
digoxin	5 (5)	5 (5)		
spironolakton	1 (1)	1 (1)		
amiodaron	2 (2)	3 (3)		
apixaban, rivaroxaban	2 (2)	2 (2)		
solifenacin	4 (4)	4 (4)		
Absolutní kontraindikace				
Léčiva/top 10 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Prevalence		Prevalence pro jakékoliv PIMs	
	právě 1 aKI N i (%)	1 nebo více aKI N i (%)	právě 1 aKI pro jakékoliv z 10 PIMs absolutní i relativní počet pacientů N i (%)	1 nebo více aKI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů N i (%)
acetylsalicylová kyselina	3 (3)	3 (3)	16 (16)	16 (16)
pantoprazol, omeprazol	0 (0)	0 (0)		
dabigatran	0(0)	0 (0)		
digoxin	0 (0)	0 (0)		
spironolakton	2 (2)	2 (2)		
amiodaron	6 (6)	6 (6)		
apixaban, rivaroxaban	1 (1)	1 (1)		
solifenacin	4 (4)	4 (4)		
Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)				
právě 1 aKI nebo rKI nebo NÚ nebo LI pro jakékoliv z 10 PIMs			1 nebo více aKI nebo rKI nebo NÚ nebo LI pro jakékoliv z 10 PIMs	
10 (10)			74 (74)	

PIMs – nevhodná léčiva, aKI – absolutní kontraindikace, rKI – relativní kontraindikace, NÚ – nežádoucí účinek, LI – léková interakce, N – celkový počet

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

5. DISKUSE

Tato diplomová práce byla zaměřená na prevalenční deskriptivní analýzy, které měly za cíl vyhodnotit 10 nejčastějších PIMs předepisovaných ve sledovaném souboru ambulantních geriatrických nemocných a jejich užití v potenciálně rizikových h situacích. Pomohla zpracovat především pilotní výstupy četnosti užití PIMs v rizikových podmínkách, za kterých byla PIMs předepisována u 100 seniorů ve věku 75-98 let. Data byla sesbírána z ambulantního prostředí v gerontologické ambulanci ve FN HK v rámci projektu INOMED. Jelikož cílem této diplomové práce nebyla asociační analýza, nýbrž jen popisná, všechny rizikové situace byly sledovány jako potenciálně rizikové, kromě aKI, při kterých by dané léčivo nemělo být dále podáváno. K nalezení statisticky významných asociací mezi podáváním PIMs a výskytem jejich NÚ by byl třeba mnohem větší soubor pacientů a kontrolní skupina, cílem této diplomové práce byla tedy pouze pilotní analýza.

Jako nejčastější problém u 35 (35 %) pacientů léčených LDA byla nalezena jako potenciální rKI středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min) u 15 (15 %) pacientů. Ve studii se 106 geriatrickými pacienty bylo prokázáno, že po dvoutýdenním podávání LDA byla snížena ClCr. I krátkodobě podávaný LDA ovlivňuje renální tubulární transport kreatininu u starších osob, což může mít za následek prodloužené nebo trvalé zhoršení funkce ledvin. Doporučuje se proto monitorovat renální funkce i při použití nízké dávky aspirinu u starších pacientů [111]. Navíc společně s LDA byla podávána u 13 (13 %) pacientů současně diuretická terapie. Podání kombinace nízkých dávek aspirinu a diuretik bylo spojeno s významně nižšími hladinami ClCr. Toto zjištění bylo nezávislé na pohlaví a počtu přítomných chronických onemocnění, a proto se doporučuje sledování funkce ledvin u pacientů užívajících tuto kombinaci léků [112].

Asociace mezi léčbou PPI a poruchou mineralizace kostí byla předmětem mnoha studií s různými výsledky. V našem souboru byla nalezena OP u 7 (%) pacientů léčených PPI. V Australské studii bylo prokázáno zvýšené riziko OP u starších postmenopauzálních žen, takže lze OP klasifikovat jako potenciální problém u starších pacientů při užívání PPI, i když v našem souboru nebylo rozlišené, zda se jedná o muže nebo ženy trpící OP a zda se může jednat o příčinu nebo spíše rizikovou diagnózu, kterou pacient trpěl již dříve a při které je v současné době podáváno PPI [113]. V metaanalýze observačních studií použití PPI mírně zvýšilo riziko zlomenin kyčle, páteře a jakéhokoli místa [114].

Závěrem lze říci, že důkazy naznačují opatrnost při předepisování dlouhodobé léčby PPI u pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin kostí. Navíc v případě postmenopauzálních žen na dlouhodobé léčbě PPI se doporučuje zvýšit příjem vápníku a v případě potřeby upřednostnit doplňky vápníku (zejména ty léčivé přípravky, kde absorpce není ovlivněna žaludeční kyselinou, jako je např. citrát vápenatý) [85].

V tomto souboru bylo u 8 (8 %) pacientů nalezeno současné podání digoxinu s β -blokátory. Digoxin by neměl být používán samostatně při srdečním selhání, protože digoxin je léčivem až čtvrté nebo páté volby a jeho úkolem je poskytnout symptomatickou úlevu, zlepšit toleranci zátěže a zabránit hospitalizaci [115]. Nejpravděpodobnější kombinací, u pacientů s fibrilací síní a srdečním selháním v důsledku systolické dysfunkce, je právě tato kombinace digoxinu a β -blokátorů, avšak v souboru nebyly sledovány konkrétní indikace jednotlivých léčiv [116]. Kombinovaná terapie s β -blokátory je účinná při kontrole komorové frekvence; léky by však měly být postupně titrovány, aby se zabránilo riziku nadměrné bradykardie [115].

Naše analýza zjistila jako jeden z nejčastějších potenciálních NÚ a zároveň i jednu z častých KI poruchy štítné žlázy při léčbě amiodaronem. U 4 (4 %) pacientů byla nalezena hypotyreóza a u 1 (1 %) pacienta byla nalezena hypertyreóza. Z doporučených postupů vyplývá, že by se o přerušení léčby amiodaronem mělo uvažovat zejména u hypertyreózy. U hypotyreózy se silnou klinickou indikací je možnost nadále pokračovat v léčbě za současné suplementace hormonů štítné žlázy [30], avšak v SmPC byla uvedena absolutní kontraindikace u hypo/hypertyreózy obecně. Dále bylo popsáno, že hypotyreóza se vyskytuje u starších pacientů 2-6 x častěji při léčbě amiodaronem jako NÚ než hypertyreóza, což z hlediska prevalence vyšlo shodně i v naší analýze [28, 29]. Vyšší procento pacientů s dysfunkcí štítné žlázy by šlo potenciálně připsat i vyšším než doporučovaným dávkám amiodaronu podávaným v souboru pacientů, protože udržovací dávka u starších pacientů v indikaci fibrilace síní by měla být 100 mg/den. Všichni pacienti (11 %) beroucí amiodaron v tomto souboru však měli předepsanou dávku 200 mg/den. Popř. to mohlo být zapříčiněno i vysokou prevalencí hypotyreózy v tomto souboru pacientů obecně, která činila 28 % [28, 30].

Dalším vážným problémem, který jsme zanalyzovali bylo podávání solifenacinu při současné diagnóze benigní hyperplazie prostaty u 4 (4 %) pacientů. Tato preskripce je dle doporučených postupů v geriatrici nevhodná, z důvodu zvýšení rizika retence moči u pacientů s benigní hyperplazií prostaty [66]. Stejně tak se tento postup nedoporučuje dle tzv. screeningových nástrojů (kritérií) pro preskripci starším osobám (STOPP, z angl. Screening Tool of Older Persons' Prescriptions), kde je obecně nevhodný solifenacin u geriatrických pacientů, u nichž jsou diagnostikovány problémy s retencí nebo zpomaleným odtokem moči [117].

Jako nejpočetnější LI u amiodaronu jsme našli současné podávání β -blokátorů u 8 (8 %) pacientů, ovšem u některých indikací, jako např. u komorových tachykardií se ukazuje kombinace β -blokátorů a amiodaronu výhodná, neboť vede ke snížení rizika náhlé smrti. Avšak je třeba tuto léčbu vést za současné monitorace vedlejších kardiovaskulárních účinků, zejména sledovat srdeční frekvenci, protože může dojít k jejímu snížení v důsledku blokády AV nebo SA uzlu [27, 118]. Bylo prokázáno, že nižší dávka 100 mg/den může být dostačující pro prevenci recidiv fibrilace síní, zvláště pokud je současně podáván β -blokátor. Aby se zabránilo toxickým vedlejším účinkům dlouhodobého užívání, měl by být předepsán amiodaron v minimální efektivní udržovací dávce [29]. Avšak, jak je uvedeno výše, všech (11 %) pacientů v naší studii mělo dávku 200 mg/den. U amiodaronu byly také velice často nalezeny zvýšené hodnoty kreatininu, a to až u N (9 %) pacientů. Jde o velmi vzácný NÚ (s prevalencí nižší než 0,01 %). Byl objeveny důkazy o tom, že se mohou zvyšovat hladiny kreatininu po dlouhodobém podávání amiodaronu. U 28 pacientů, kterým byl podáván amiodaron po dobu 1 roku, se zvedly hladiny kreatininu až o 11 %, i když k tomu u nich nebyl jiný důvod. Nicméně tyto důkazy jsou slabé a je tedy pravděpodobné, že je to spíše důsledek fyziologických a patologických změn doprovázející stárnutí, případně jiných farmakologických interakcí [119].

U 15 (15 %) pacientů, s předepsaným dabigatranem bylo shledáno, že mají snížené hodnoty ClCr (mezi 30-50 ml/min), což je jeden z hlavních rizikových faktorů pro vznik krvácení u dabigatranu. Stejně tak je rizikovým faktorem věk nad 75 let (do této věkové kategorie patřili všichni pacienti v naší studii, kteří užívali dabigatran) [53]. U nižší dávky dabigatranu 110 mg dvakrát denně byla prokázána nižší účinnost oproti dávce 150 mg dvakrát denně v prevenci systémové tromboembolie nebo mrtvice. Za to bylo prokazatelně nižší riziko klinicky významného krvácení [52]. Proto je doporučována dávka 110 mg dvakrát denně pacientům nad 75 let s vyšším rizikem krvácení a je vhodné u nich pravidelně monitorovat funkce ledvin [53]. V našem souboru byla vhodná dávka nastavena u všech 15 (15 %) pacientů užívajících dabigatran.

5.1 Silné a slabé stránky studie

Silnou stránkou této studie bylo, že sledovala nemocné s pomocí komplexního geriatrického měření a sledování rizikových klinických podmínek probíhalo v geriatrické ambulanci, tj. jednak s pomocí vyšetření odborníky geriatry, jednak při plném vyšetření potřebných laboratorních výsledků a dalších klinických hodnocení a škál. Touto metodou mohl být vyšetřen pouze limitovaný počet geriatrických pacientů, který byl stanoven na cílový počet sta nemocných. Silnou stránkou studie je i skutečnost, že během průběhu tří period COVID-19

pandemie se podařilo vyšetřit celý sledovaný soubor do zpracování této diplomové práce. K limitům studie patří, že tato práce je pouze pilotní analýzou. Jelikož cílem diplomové práce nebyla asociační analýza, ale pouze průřezová popisná, všechny rizikové situace byly sledovány v jednom čase, bez popisů příčin a následků, což je limitem všech průřezových hodnocení. Současně všechny rizikové situace byly hodnoceny jako potenciální, jelikož hodnocení nebyla prováděna klinickým farmaceutem zralým v diagnostice polékových reakcí u vysoce komplexních geriatrických nemocných. Kromě aKI, při kterých by dané léčivo nemělo být dále podáváno, lze tedy výsledky této studie chápat jako popis podávání PIMs za rizikových podmínek, které je třeba dále monitorovat, jaká PIMs se v současné době v ambulantní praxi nejčastěji vyskytují a jaké a jak časté jsou rizikové klinické podmínky u geriatrických nemocných při podávání PIMs, které vyžadují hodnocení, řešení, popř. další sledování. Ke sledování statisticky významných asociací mezi podáváním PIMs a výskytem jejich NÚ by byl potřebný mnohem větší soubor pacientů a kontrolní skupina, ale asociační analýzy nebyly cílem této diplomové práce.

Současně celkový výčet potenciálních rizikových situací, které mohly nastat, nebyl ze 100 % úplný. V některých případech chyběla podrobnější vyšetření dalších parametrů k posouzení rizikových situací a zároveň ne všechny potenciální NÚ (jejich četnost a podmínky vzniku) byly dohledatelné v jiných zdrojích než SmPC, kde byly uvedena především hlavní rizika. Také prevalence některých symptomů, které mohly být klasifikovány jako potenciálně rizikové při užití PIMS nebo mohly být při prokázání kauzality klasifikovány jako NÚ PIMs, mohly nastat s pouze velice nízkou frekvencí, která nebyla zachytitelná v našem sledování z důvodu malého souboru pacientů.

6. ZÁVĚR

V rámci této diplomové práce, studie bylo vyšetřeno 100 pacientů ve věku 75-98 let v prostředí gerontologické ambulance ve FN HK. Z nasbíraných dat jsme se zaměřili na určení prevalence podávání 10 PIMs za rizikových situací, tj. při užití PIMs u pacientů s potenciální interakcí 1) LÉK – potenciální NÚ, 2/ LÉK-KI (absolutní/relativní) a 3/ potenciálně klinicky významné interakce LÉK-LÉK.

Studie prokázala, že v našich ambulantních podmínkách je velice časté předepisování PIMs, nejčastěji ASA (35 %), předepisovaná LDA, což mohlo souviset s jednou z nejčastěji se vyskytovaných diagnóz v souboru ICHS (27 %) u níž je indikována pro sekundární prevenci. Z hlediska četnosti se našlo i nejvíce potenciálních LI, tj. právě 1 LI u 19 (19 %) pacientů. Dále pantoprazol (25 %) a omeprazol (17 %) u nichž nejčastější rKI byla OP (7 %). U pacientů užívajících dlouhodobě PPI hrozí riziko OP osteoporotické zlomeniny, což bylo prokázáno i v řadě jiných studií po dlouhodobém užívání, je nutné u nich kontrolovat zejména délku podávání a monitorovat, zda je neustále vhodná/riziková jejich indikace. Z hlediska prevalence byl amiodaron až na pátém místě (11 %). I přesto právě jedna absolutní kontraindikace (aKI) byla nalezena u 6 (6 %) pacientů s hypotyreózou a hypertyreózou.

Největší prevalence podávání za rizikových podmínek ze všech 3 možných sledovaných možností se dle analýzy ukázalo užití PIMs u pacientů se symptomy, jež mohou být potenciálními rizikovými symptomy/NÚ při užívání PIMs. Právě jeden takový NÚ mělo 18 (18 %) pacientů mělo právě jeden takový NÚ z nejméně 1 PIM a 49 % trpělo 2 a více takovými symptomy. Celkově jsme prokázali nejméně 1 možnou potenciálně nevhodnou preskripci minimálně u jednoho PIMs v lékovém schématu 74 (74 %) pacientů, ať už šlo o LI, NÚ, rKI nebo aKI, a právě jednu u 10 (10 %). Ovšem vzhledem k časté polymorbiditě (68 % pacientů trpělo 4-6 diagnózami a 32 % pacientů trpělo 6 a více diagnózami) je velice pravděpodobné, že mnoho z těchto potenciálních problémů rKI a NÚ mohlo být způsobeno četnými fyziologickými a farmakologickými změnami spojenými se stárnutím.

Cílem této práce byla deskriptivní analýza, všechna uváděná rizika nejsou tedy jasně prokazatelná, kromě absolutních kontraindikací, při jejichž zjištění by neměla léčiva být podávána. K provedení asociační analýzy by byl potřebný mnohem větší soubor pacientů s definovanou kontrolní skupinou.

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEi	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ADL	běžné denní činnosti (z angl. activities of daily living)
aKI	absolutní kontraindikace
ALT	alaninaminotransferáza
ASA	acetylsalicylová kyselina (z angl. acetylsalicylic acid)
AST	aspartátaminotransferáza
AV	atrioventrikulární
BAV	biologická dostupnost (z angl. bioavailability)
ClCr	clearance kreatininu
C _{max}	maximální plazmatická koncentrace
CNS	centrální nervový systém
COX	cyklooxygenáza (z angl. cyclooxygenase)
CYP	cytochrom p450
DOAC	přímá perorální antikoagulancia (z angl. direct oral anticoagulants)
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
GGT	gama-glutamyl transferáza
GIB	gastrointestinální krvácení (z angl. gastrointestinal bleeding)
GI	gastrointestinální
GIT	gastrointestinální trakt
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	protrombinový čas (z angl. international normalized ratio).
KI	kontraindikace
KVS	kardiovaskulární systém
LDA	nízkodávkový režim ASA (z angl. low-dose aspirin)
LGIB	krvácení do spodního gastrointestinálního traktu (z angl. lower gastrointestinal bleeding)
LI	léková interakce
MMSE	krátký test kognitivních funkcí (z angl. minimal state exam)
MR	muskarinové receptory

NOAC	nová perorální antikoagulancia (NOAC, z angl. New oral anticoagulants)
NSAID	nesteroidní antiflogistika (z angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)
NÚ	nežádoucí účinek
PD	farmakodynamika (z angl. pharmacodynamics)
PIMs	potenciálně nevhodná léčiva ve stáří (z angl. potentially inappropriate medications)
P-gp	p-glykoprotein (z angl. permeability glycoprotein)
PPI	inhibitory protonové pumpy (z angl. Proton Pump Inhibitors)
PUD	peptický vřed (z angl. peptic ulcer disease)
rKI	relativní kontraindikace
SA	sinoatriální
SD	směrodatná odchylka (z angl. standard deviation)
SmPC	souhrn údajů o přípravku (z angl. summary of product characteristics)
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (z angl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (z angl. selective serotonin reuptake inhibitors)
STOPP	screeningové nástroje (kritéria) pro preskripci starším osobám (z angl. Screening Tool of Older Persons's Prescriptions)
TCA	tricyklická antidepresiva
TSH	tyreotropin (z angl. thyroid stimulating hormone)
Vd	distribuční objem
VKA	antagonisté vitamínu K (z angl. vitamin K antagonists)

8. SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 10 vybraných PIMs

Tabulka č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Tabulka č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 10 vybraných PIMs

Tabulka č. 4 Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

Tabulka č. 5 Základní lékové charakteristiky souboru

Tabulka č. 6 Funkční a klinické charakteristiky

Tabulka č. 7 Prevalence potenciálních rizik I. při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Tabulka č. 8 Souhrnná prevalence potenciálních rizik I. Při užití PIMs – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Tabulka č. 9 Prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK

Tabulka č. 10 Souhrnná prevalence rizik II. při užití PIMs – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Tabulka č. 11 Prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace

Tabulka č. 12 Souhrnná prevalence rizik III. při užití PIMs – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] World health organization. Multisectoral action for a life course approach to healthy ageing: draft global strategy and plan of action on ageing and health: report by the Secretariat [online]. 22.4.2016 [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252671>
- [2] Ageing Europe: LOOKING AT THE LIVES OF OLDER PEOPLE IN THE EU [online]. 2020 [cit. 2021-7-23]. ISBN 978-92-76-21520-2. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_looking_at_the_lives_of_older_people_in_the_EU
- [3] The share of elderly people continues to increase. <https://ec.europa.eu/eurostat> [online]. [cit. 2021-7-15]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase
- [4] Cristea M, Noja GG, Stefea P, Sala AL. The Impact of Population Aging and Public Health Support on EU Labor Markets. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 24;17(4):1439. doi: 10.3390/ijerph17041439. PMID: 32102277; PMCID: PMC7068414.
- [5] EVROPSKÝ SEMESTR – TEMATICKÝ PŘEHLED: SYSTÉMY ZDRAVOTNÍ PÉČE [online]. [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/file_import/european-semester_thematic-factsheet_health-systems_cs.pdf
- [6] Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):601-10. doi: 10.2174/138920011796504527. PMID: 21495970.
- [7] Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004 Nov-Dec;39(11-12):1731-8. doi: 10.1016/j.exger.2004.05.011. PMID: 15582289.
- [8] Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology*. 2002 Nov-Dec;48(6):381-6. doi: 10.1159/000065500. PMID: 12393954.

- [9] Paula A. Rochon. Drug prescribing for older adults [online]. 26.4.2021 [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults?search=rational%20medication%20in%20geriatric%20population&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- [10] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76. doi: 10.1080/03602530902722679. PMID: 19514965.
- [11] Drenth-van Maanen AC, Wilting I, Jansen PAF. Prescribing medicines to older people-How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Oct;86(10):1921-1930. doi: 10.1111/bcp.14094. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31425638; PMCID: PMC7495267.
- [12] Fialová D. Specific features of rational geriatric pharmacotherapy: the role of clinical pharmacists in individualized drug treatment in older age. *Vnitr Lek.* 2018 Winter;64(11):1028-1034. English. PMID: 30606019.
- [13] Sadean MR, Glass PS. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003 Jun;17(2):191-205. doi: 10.1016/s1521-6896(03)00002-8. PMID: 12817914.
- [14] FIALOVÁ, Daniela, Johana BRKIČ, Silvia GREŠÁKOVÁ, Ingrid KUMMER, Eva TOPINKOVÁ a Božena JURAŠKOVÁ. Klinická farmakologie a farmacie [online]. 2020 [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2020/03/04.pdf>
- [15] VEPŘEKOVÁ, B. Vliv stárnutí na kognitivní funkce a možnosti hodnocení v terénní praxi. *Praktický lékař* [online]. 2012 [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2012-3/vliv-starnuti-na-kognitivni-funkce-a-moznosti-hodnoceni-v-terenni-praxi-37690>
- [16] WEBER, P., H. MELUZÍNOVÁ, H. KUBEŠOVÁ a V. POLCAROVÁ. Hypertenze a stárnoucí srdce z pohledu geriatra. *Kardiologická revue – Interní medicína* [online]. 2005, 2005-03 (3) [cit. 2021-7-22]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2005-3/hypertenze-a-starnouci-srdce-z-pohledu-geriatra-47738>
- [17] TOPINKOVÁ, Eva. Muskuloskeletální a revmatická onemocnění ve stáří [online]. 2004 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/muskuloskeletalni-a-revmaticka-onemocneni-ve-stari-159249>

- [18] Russo NW, Petrucci G, Rocca B. Aspirin, stroke and drug-drug interactions. *Vascul Pharmacol.* 2016 Dec;87: 14-22. doi: 10.1016/j.vph.2016.10.006. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27765537.
- [19] Patrignani P, Patrono C. Aspirin, platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets.* 2018 Dec;29(8):779-785. doi: 10.1080/09537104.2018.1492105. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29985750.
- [20] Ruigómez A, Johansson S, Nagy P, Martín-Pérez M, Rodríguez LA. Risk of uncomplicated peptic ulcer disease in a cohort of new users of low-dose acetylsalicylic acid for secondary prevention of cardiovascular events. *BMC Gastroenterol.* 2014 Dec 10;14: 205. doi: 10.1186/s12876-014-0205-y. PMID: 25492031; PMCID: PMC4272555.
- [21] FIALOVÁ, D., E. TOPINKOVÁ, A. BALLÓKOVÁ a H. MATĚJOVSKÁ-KUBEŠOVÁ. Racionální farmakoterapie ve stáří: Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných u seniorů [online]. 2013 [cit. 2021-8-29]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatrie-gerontologie/2013-1/racionalni-farmakoterapie-ve-stari-expertni-konsensus-cr-2012-v-oblasti-leciv-a-lekovych-postupu-potencialne-nevhodnych-u-senioru-40314>
- [22] Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 2006 Oct 7;333(7571):726. doi:
- [23] Fukushi K, Tominaga K, Nagashima K, Kanamori A, Izawa N, Kanazawa M, Sasai T, Hiraishi H. Gastroduodenal ulcer bleeding in elderly patients on low dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 14;24(34):3908-3918. doi: 10.3748/wjg.v24.i34.3908. PMID: 30228784; PMCID: PMC6141337.
- [24] Chen WC, Lin KH, Huang YT, Tsai TJ, Sun WC, Chuah SK, Wu DC, Hsu PI. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jun;45(12):1542-1550. doi: 10.1111/apt.14079. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28449186.
- [25] Karsh J. Adverse reactions and interactions with aspirin. Considerations in the treatment of the elderly patient. *Drug Saf.* 1990 Sep-Oct;5(5):317-27. doi: 10.2165/00002018-199005050-00002. PMID: 2222866.

- [26] Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic Acid. *Drugs Aging*. 2003;20(2):141-52. doi: 10.2165/00002512-200320020-00005. PMID: 12534314.
- [27] Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, Desai P, Evans J, Hauschild C, Choksi D, Abudayyeh I, Contractor T, Hilliard A. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Dec;20(6):549-558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5. PMID: 32166725.
- [28] Srinivasan M, Ahmad L, Bhindi R, Allahwala U. Amiodarone in the aged. *Aust Prescr*. 2019 Oct;42(5):158-162. doi: 10.18773/austprescr.2019.051. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31631930; PMCID: PMC6787299.
- [29] Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020 Jan;151: 104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31756386.
- [30] Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician*. 2003 Dec 1;68(11):2189-96. PMID: 14677664.
- [31] Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, Bai R, Mohanty P, Pump A, Natale A. Examining the safety of amiodarone. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Mar;11(2):191-214. doi: 10.1517/14740338.2012.660915. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22324910.
- [32] HRČKOVÁ, Yvona, Hana ŠARAPATKOVÁ a Jan LUKL. Interní medicína pro praxi: Vedlejší účinky amiodaronu [online]. 2005. [cit. 2021-8-30]. ISSN 1803-5256.
- [33] Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JI Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. *Am J Med*. 2016 May;129(5):468-75. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.039. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26497904.
- [34] Kardiologická revue – Interní medicína: Vybrané lékové interakce v kardiologii [online]. 2020. [cit. 2021-8-30]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2020-3-25/vybrane-lekove-interakce-v-kardiologii-125138>

- [35] PROKEŠ, Michal. Lékové interakce antiarytmik [online]. 19.1.2006 [cit. 2021-8-30]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c585-lekove-interakce-antiarytmik>
- [35] Klinická farmakologie a farmacie [online]. 2018. [cit. 2021-8-30]. Dostupné z: https://klinickafarmakologie.cz/view/e2018/eKFF_02_18/14/#zoom=z
- [36] Indianauniversity-school of medicine [online]. [cit. 2021-8-30]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
- [37] Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? *Ther Drug Monit.* 2019 Apr;41(2):180-191. doi: 10.1097/FTD.0000000000000594. PMID: 30883512.
- [38] Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Oct;58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z. PMID: 31089975; PMCID: PMC6769096.
- [39] Kubisz, P., Stanciakova, L., Dobrotova, M., Samos, M., Mokaň, M., & Stasko, J. (2017). Apixaban-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Current Drug Metabolism*, 18(7). doi:10.2174/1389200218666170424151551
- [40] Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Feb;44(1):1-12. doi: 10.1007/s13318-018-0501-y. PMID: 30167998.
- [41] Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, Ulrych J, Briza J, Netuka I, Kvasnicka J. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-642. doi: 10.2174/1389200218666170518165443. PMID: 28524005.
- [42] Kubisz, P., Stanciakova, L., Dobrotova, M., Samos, M., Mokaň, M., & Stasko, J. (2017). Apixaban-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Current Drug Metabolism*, 18(7). doi:10.2174/1389200218666170424151551
- [43] Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jun;16(6):673-685. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870. Epub 2017 May 17. PMID: 28467190.

- [44] Cheung, K.-S., & Leung, W. K. (2017). Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World Journal of Gastroenterology*, 23(11), 1954. doi:10.3748/wjg.v23.i11.1954
- [45] Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2162-2175. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.023. PMID: 29747837.
- [46] BULTAS, Jan a Debora KARETOVÁ. Remedia online: apixaban, antikoagulancia, přímé inhibitory faktoru Xa, profylaxe tromboembolické nemoci [online]. 2011 [cit. 2021-8-30]. ISSN 2336-3541.
- [47] Greig SL, Garnock-Jones KP. Apixaban: A Review in Venous Thromboembolism. *Drugs*. 2016 Oct;76(15):1493-1504. doi: 10.1007/s40265-016-0644-6. PMID: 27653758.
- [48] DOSEDĚL, Martin. Praktické lékárenství: Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta [online]. [cit. 2021-8-30]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2014/03/02.pdf>
- [49] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):47-59. doi: 10.2165/00003088-200847010-00005. PMID: 18076218.
- [50] Fawzy, A. M., & Lip, G. Y. (2019). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Anticoagulants used in Atrial Fibrillation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. doi:10.1080/17425255.2019.1604686
- [51] Stöllberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Nov;10(11):1191-1202. doi: 10.1080/17512433.2017.1370369. Epub 2017 Aug 28. PMID: 28825849.
- [52] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep

17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.

- [53] Petr a JÁNSKÝ. Praktické lékárenství: Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní [online]. 2012 [cit. 2021-8-30]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2012/06/04.pdf>
- [54] Lin S, Wang Y, Zhang L, Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. Drug Des Devel Ther. 2019 May 6;13: 1527-1533. doi: 10.2147/DDDT.S203112. PMID: 31190734; PMCID: PMC6511609.
- [55] BURDOVÁ, Karolína. Klinická farmakologie a farmacie: Přímá perorální antikoagulancia [online]. 2015. [cit. 2021-8-30]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2015/04/02.pdf>
- [56] LEFFLEROVÁ, Kateřina. Intervenční a akutní kardiologie: Je dabigatran opravdovou alternativou v prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní? [online]. 2011. ISSN 1803-5256. Dostupné také z: <https://www.solen.cz/pdfs/kar/2011/04/06.pdf>
- [57] Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. Expert Opin Drug Saf. 2017 Jun;16(6):673-685. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870. Epub 2017 May 17. PMID: 28467190.
- [58] Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. Hamostaseologie. 2020 Feb;40(1):74-83. doi: 10.1055/s-0040-1701476. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32000266.
- [59] Cheng JW, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2010 Oct;8(5):419-27. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.001. PMID: 21335295.
- [60] Martin-Suarez A, García González D, Macías Núñez JF, Ardanuy Albajar R, Calvo Hernández MV. A New Method for Individualized Digoxin Dosing in Elderly Patients. Drugs Aging. 2016 Apr;33(4):277-84. doi: 10.1007/s40266-016-0346-5. PMID: 26833352.

- [61] Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000 Nov;17(5):353-62. doi: 10.2165/00002512-200017050-00003. PMID: 11190416.
- [62] DURDIL, Václav. *Remedia: Digoxin a jeho užití v klinické praxi* [online]. 2003. Březen2003. [cit. 2021-8-31]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Digoxin-a-jeho-uziti-v-klinicke-praxi/6-F-dk.magarticle.aspx>
- [63] Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016 Feb;39(1):18-20. doi: 10.18773/austprescr.2016.006. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27041802; PMCID: PMC4816869.
- [64] David MNV, Shetty M. Digoxin. 2021 Jul 18. In: *StatPearls*[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32310485.
- [65] Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2195-203. doi: 10.1097/01.ASN.0000135121.81744.75. PMID: 15284305.
- [66] ČERVENÝ, Rudolf a Eva TOPINKOVÁ. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO VŠEOBECNÉ PRAKTICKÉ LÉKAŘE: Geriatrie [online]. In: .2014 [cit. 2021-8-31]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
- [67] Charfi R, Ben Sassi M, Gaies E, Jebabli N, Daghfous R, Trabelsi S. Digoxin therapeutic drug monitoring: age influence and adverse events. *Tunis Med*. 2020 Jan;98(1):35-40. PMID: 32395775.
- [68] Raja Rao MP, Panduranga P, Sulaiman K, Al-Jufaili M. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *J Emerg Med*. 2013 Aug;45(2): e31-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.111. Epub 2013 May 17. PMID: 23685098.
- [69] Zapater P, Reus S, Tello A, Torrús D, Pérez-Mateo M, Horga JF. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Oct;50(4):601-6. doi: 10.1093/jac/dkf176. PMID: 12356809.

- [70] Kanji S, MacLean RD. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin.* 2012 Oct;28(4):527-35. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.005. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22998989.
- [71] Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;70(2):258-67. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03687.x. PMID: 20653679; PMCID: PMC2911556.
- [72] RUDOLF, Kamil a Josef MALÝ. Klinická farmacie a farmakologie: Co by měl lékárník vědět o lékových interakcích a nežádoucích účincích kardiiovaskulární terapie [online]. 2010. [cit. 2021-8-31]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2010/05/06.pdf>
- [73] Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) [online]. 59jen 2014 [cit. 2021-8-31]. Dostupné z: [http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/Nonsteroidal-Anti-inflammatory-Drugs\(NSAIDs\)\(CPhA%20Monograph\)_2020-03-17.pdf](http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/Nonsteroidal-Anti-inflammatory-Drugs(NSAIDs)(CPhA%20Monograph)_2020-03-17.pdf)
- [74] Klinická farmakologie a farmacie: Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy [online]. 2011. [cit. 2021-8-31]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/04/07.pdf>
- [75] Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502. PMID: 27840364; PMCID: PMC5221858.
- [76] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014 Apr;37(4):201-11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0. PMID: 24550106; PMCID: PMC3975086.
- [77] ČERVENÝ, Petr. Remedia: Inhibitory protonové pumpy: přehled a porovnání základních údajů [online]. 2010. [cit. 2021-8-31]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Gastroenterologie/Inhibitory-protonove-pumpy-prehled-a-porovnani-zakladnich-udaju/8-12-NJ.magarticle.aspx>
- [78] MARTÍNEK, Jan. Remedia: Inhibitory protonové pumpy: vlastnosti, použití a interakce – staré téma v novém plášti? [online]. Prosinec 2009. [cit. 2021-8-31]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Inhibitory->

protonove-pumpy-vlastnosti-pouziti-a-interakce-stare-tema-v-novem-plasti/6-F-Lj.magarticle.aspx

- [79] Remedia: Rub a líc inhibitorů protonové pumpy – jsou skutečně tak bezpečné, jak je deklarováno? [online]. 2020. [cit. 2021-8-31]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2020/2-2020/Rub-a-lic-inhibitoru-protonove-pumpy-jsou-skutecne-tak-bezpecne-jak-je-deklarovano/e-2T2-2V9-2Vd.magarticle.aspx>
- [80] Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):697-710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930292.
- [81] LÁDOVÁ, Kateřina a Milena IVANOVA. Praktické lékárenství: Geriatrický pacient s hyponatremií – polékové riziko? [online]. 2020. [cit. 2021-8-31]. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2016/05/12.pdf>
- [82] Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors- Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 21;20(20):5203. doi: 10.3390/ijms20205203. PMID: 31640115; PMCID: PMC6829383.
- [83] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2947-53. doi: 10.1001/jama.296.24.2947. PMID: 17190895.
- [84] Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):93-101. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.055. Epub 2010 Mar 27. PMID: 20353792; PMCID: PMC2902649.
- [85] Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;32(7):1295-1302. doi: 10.1111/jgh.13737. PMID: 28092694.
- [86] Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm*. 2012 Feb;27(2):114-20. doi: 10.4140/TCP.n.2012.114. PMID: 22330952.

- [87] Calabrese C, Fabbri A, Di Febo G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):85-92. doi: 10.2147/cia.2007.2.1.85. PMID: 18044079; PMCID: PMC2684091.
- [88] Chandelia S, Dubey NK. Warfarin-induced raised international normalized ratio is further prolonged by pantoprazole. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Feb;20(2):127-8. doi: 10.4103/0972-5229.175934. PMID: 27076718; PMCID: PMC4810929.
- [89] Leone Roberti Maggiore U, Salvatore S, Alessandri F, Remorgida V, Origoni M, Candiani M, Venturini PL, Ferrero S. Pharmacokinetics and toxicity of antimuscarinic drugs for overactive bladder treatment in females. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Nov;8(11):1387-408. doi: 10.1517/17425255.2012.714365. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22871042.
- [90] MATOUŠKOVÁ, Michaela. Remedia: Solifenacin [online]. 2009. [cit. 2021-8-31]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Lekove-profily/Solifenacin/6-I-EK.magarticle.aspx>
- [91] PROKEŠ, Michal a Josef SUCHOPÁR. Anticholinergic drugs and cumulation of their side effects in elderly. *Medicína pro praxi* [online]. 2020, 17(3), 182-189 [cit. 2021-8-31]. ISSN 12148687. Dostupné z: doi:10.36290/med.2020.035
- [92] Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24. doi: 10.1097/01.ju.0000140729.07840.16. PMID: 15540755.
- [93] Hsu FC, Weeks CE, Selph SS, Blazina I, Holmes RS, McDonagh MS. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2019 Oct;30(10):1603-1617. doi: 10.1007/s00192-019-04022-8. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31346670; PMCID: PMC6795617.
- [94] Cetinel B, Onal B. Rationale for the use of anticholinergic agents in overactive bladder with regard to central nervous system and cardiovascular system side effects. *Korean J Urol*. 2013 Dec;54(12):806-15. doi: 10.4111/kju.2013.54.12.806. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24363860; PMCID: PMC3866282.
- [95] Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K, Bongaerts D, Van Kerrebroeck P. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized

controlled studies. *PLoS One*. 2017 Feb 6;12(2): e0170726. doi: 10.1371/journal.pone.0170726. PMID: 28166296; PMCID: PMC5293258.

- [96] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehr M, Schünemann HJ, Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*. 2011 Feb 23;6(2): e16718. doi: 10.1371/journal.pone.0016718. PMID: 21373193; PMCID: PMC3044140.
- [97] Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Feb;18(2):167-74. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00248.x. Epub 2011 Feb 16. PMID: 22070184; PMCID: PMC6493371.
- [98] Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2012 Aug;23(8):983-91. doi: 10.1007/s00192-011-1641-7. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22310924.
- [99] Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):377-85. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.005. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23183138; PMCID: PMC3674201.
- [100] Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25; 15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9. PMID: 25879993; PMCID: PMC4377853.
- [101] Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, Speziale G, Gaudio C. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 1; 200:25-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127. Epub 2015 May 21. PMID: 26404748
- [102] Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Feb;16(2):414. doi: 10.1007/s11906-013-0414-8. PMID: 24407447.

- [103] Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar 24;350(2):310-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.025. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21771637.
- [104] Patibandla S, Heaton J, Kyaw H. Spironolactone. 2021 Jul 18. In: StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32119308.
- [105] Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 Mar 31;217(1-2):27-31. doi: 10.1016/j.mce.2003.10.005. PMID: 15134797.
- [106] Kardiologická revue – Interní medicína: Renesance antialdosteronik v soudobé kardiologii [online]. 2005. [cit. 2021-9-1]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2005-1/renesance-antialdosteronik-v-soudobe-kardiologii-31802>
- [107] Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ*. 2006 Aug 12;333(7563):330. doi: 10.1136/bmj.38883.479549.2F. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16840442; PMCID: PMC1539051.
- [108] SAUDEK, František. Remedia: Takrolimus s prodlouženým uvolňováním [online]. 2007. [cit. 2021-9-1]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Takrolimus-s-prodlouzenym-uvolnovanim/6-H-iz.magarticle.aspx>
- [109] Agrawal S, Agrawal N, Garg J, Mohandas R, Gupta T, Segal M. Heart failure and chronic kidney disease: should we use spironolactone? *Am J Med Sci*. 2015 Aug;350(2):147-51. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000514. PMID: 26086152.
- [110] PRUDKÁ, Hana. Praktické lékárenství: Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů v lékárně [online]. 2011. [cit. 2021-9-1]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2011/05/05.pdf>
- [111] Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Berkovitch M, Habot B, Yaron M, Caspi D. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med*. 2003 Oct 15;115(6):462-6. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00436-4. PMID: 14563503.

- [112] Sweileh WM. Potential adverse effects of a low-dose aspirin-diuretic combination on kidney function. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Nov;45(11):601-5. doi: 10.5414/cpp45601. PMID: 18077925.
- [113] van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GMEEG. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone*. 2015 Dec; 81: 675-682. doi: 10.1016/j.bone.2015.08.024. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26319499
- [114] Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):339-47. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x. PMID: 26462494.
- [115] D. COGGINS, Mark. Today's geriatric medicine: Rate Control Drugs in Atrial Fibrillation [online]. 2015. [cit. 2021-9-3]. Dostupné z: <https://www.todaysgeriatricmedicine.com/archive/0515p6.shtml>
- [116] Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):2959-64. doi: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87. PMID: 15210613.
- [117] TOPINKOVÁ, E., P. MÁDLOVÁ, D. FIALOVÁ a J. Vnitřní lékařství: Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) [online]. 2008. [cit. 2021-9-3]. ISSN 1801–7592. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2008-12/nova-evidence-based-kriteria-pro-posouzeni-vhodnosti-lekoveho-rezimu-u-senioru-kriteria-stopp-screening-tool-of-older-persons-prescriptions-a-start-screening-tool-to-alert-doctors-to-right-treatment-56140>
- [118] HEINC, Petr. Klinická farmakologie a farmacie: Současný pohled na antiarytmika [online]. 2009. [cit. 2021-9-3]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2009/02/05.pdf>
- [119] Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum amiodarone concentration. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 Aug;36(2):125-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04207.x. PMID: 8398580; PMCID: PMC1364575.

