

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



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

Analysis of drug-drug interactions in patients admitted to hospital
(II.)

Diplomová práce

Daniela Mašková

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

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

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská

Prohlášení

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

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis:.....

Poděkování

Za odborné vedení, ochotu, trpělivost, připomínky a především za čas při zpracování této diplomové práce bych ráda poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a své konzultantce PharmDr. Zuzaně Očovské. Za grafickou vizualizaci interakcí děkuji PharmDr. Martinovi Juhásovi. Za velkou podporu a motivaci bych chtěla poděkovat i svým nejbližším, tedy své rodině a přátelům.

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

ABSTRAKT

Kandidát: Daniela Mašková¹

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

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

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

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

Lékové interakce jsou součástí lékových problémů. Lékové problémy mohou být buď potenciální (pro pacienta mohou vést ke skutečným problémům) nebo manifestované (problém již pacienta ovlivňuje). Tato studie si klade za cíl identifikovat potenciální lékové interakce v anamnéze pacientů neplánovaně hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Hradec Králové přes Kliniku urgentní medicíny. Cílem této diplomové práce bylo určit prevalenci hospitalizací s alespoň jednou potenciální lékovou interakcí v lékové anamnéze a kategorizovat identifikované potenciální lékové interakce s ohledem na jejich mechanismus, hodnocení závažnosti, úroveň dokumentace a potenciální dopady. Dalším cílem bylo identifikovat skupiny léčiv, které se účastní potenciálních LI.

Designem této studie je observační průřezová studie. Data byla získána z předchozí studie zkoumající lékové problémy u 1252 hospitalizací. Pro účely mé diplomové práce byl k analýze vybrán vzorek 378 hospitalizací. Screening potenciálních lékových interakcí byl proveden u 300 hospitalizací (298 pacientů) s minimálně dvěma léčivy v anamnéze. Potenciální lékové interakce byly identifikovány pomocí IBM Micromedex, Lexicomp® Drug Interactions a Stockley's Interactions Checker.

Celkem bylo identifikováno 2010 potenciálních lékových interakcí v lékové anamnéze 260 pacientů přijatých do nemocnice. Prevalence hospitalizací s alespoň jednou potenciální lékovou interakcí činí 69 % (z celkového souboru) nebo 87 % (u pacientů s alespoň dvěma léčivy v anamnéze). Většina potenciálních lékových interakcí byla farmakodynamická. Nejčastější kategorií závažnosti bylo *moderate*. Nejběžnější úroveň dokumentace potenciálních lékových interakcí byla *fair*. Nejčastějším důsledkem potenciálních lékových interakcí bylo zvýšené riziko hypotenze. Diuretika a Léčiva k terapii diabetu byla nejčastějšími skupinami léčiv, která se účastnila potenciálních lékových interakcí.

Předběžné výsledky naznačují, že více než dvě třetiny pacientů akutně přijatých do nemocnice má v anamnéze alespoň jednu potenciální lékovou interakci, ale pouze několik z nich je kategorizováno jako kontraindikované nebo má dobrou úroveň dokumentace.

Klíčová slova: Léková interakce, hospitalizace, lékový problém, průřezová studie

Tato studie je podporována Univerzitou Karlovou (Projekt SVV 260 551, Projekt GA UK 14120).

ABSTRACT

Candidate: Daniela Mašková¹

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

Consultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

Title of the master thesis: Analysis of drug-drug interactions in patients admitted to hospital (II.)

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

Drug-drug interactions (DDIs) are part of drug-related problems. Drug-related problems can be either potential (possibly leading to real problems for the patient) or manifest (the problem already impacts the patient). This study aims to identify potential DDIs in the medication history of patients acutely admitted to University Hospital Hradec Králové via the department of emergency medicine. The objectives are to determine the prevalence of hospital admissions with at least one potential DDI in the medication history and characterize the identified potential DDIs with respect to their mechanism, severity rating, level of documentation, and potential consequences. Another objectives was to identify medication classes involved in potential DDI.

The design of this study is an observational cross-sectional study. The data were obtained from the previous study examining the drug-relatedness of 1252 hospital admissions. For the purpose of my master's thesis, a sample of 378 hospital admissions was analyzed. The screening for potential DDIs was performed in 300 hospital admissions (298 patients) with at least two medications in the medication history. Potential DDIs were identified using IBM Micromedex, Lexi-comp® Drug Interactions, and Stockley's Interactions Checker.

A total of 2010 potential DDIs were identified in the medication history of 260 patients admitted to the hospital. The prevalence of hospital admissions with at least one potential DDI was either 69% (whole sample) or 87% (sample with at least two medications). Most potential DDIs were pharmacodynamic. The most common severity category was moderate. The most common level of documentation of potential DDIs was fair. The most common consequence of potential DDIs was an increased risk of hypotension. Diuretics and Drugs using diabetes were the most common medication classes involved in potential DDIs.

The preliminary results indicate that more than two-thirds of patients acutely admitted to the hospital have at least one potential DDI in the medication history, but only a few of them are contraindicated or have a good level of documentation.

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

The study was supported by Charles University (Project SVV 260 551, Project GA UK 14120).

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	8
1. ÚVOD	9
2. CÍL	10
2.1 Cíl teoretické části	10
2.2 Cíl praktické části.....	10
3. TEORETICKÁ ČÁST	10
3.1 Systematika teoretické části a metodika řešerše.....	10
3.2 Terminologie	11
3.2.1 Lékový problém a léková interakce.....	11
3.3 Možné příčiny hospitalizací	11
3.3.1 Hyperkalemie	11
3.3.2 Akutní poškození ledvin	16
3.3.3 Bradykardie	21
3.4 Přehled studií	25
4. PRAKTICKÁ ČÁST	28
4.1 Metodika	28
4.1.1 Design studie a sledovaná populace	28
4.1.2 Zdroj dat	28
4.1.3 Identifikace potenciálních lékových interakcí	29
4.1.4 Definice potenciální interakce.....	29
4.1.5 Klasifikace potenciálních interakcí	30
4.1.6 Definice manifestované interakce.....	30
4.1.7 Hlavní výstupy práce	31
4.1.8 Analýza dat	31
4.2 Výsledky.....	32
4.2.1 Potenciální lékové interakce	33
4.2.2 Manifestované lékové interakce	67
4.2.3 Porovnání interakčních databází.....	71
5. DISKUSE.....	74
5.1.1 Silné stránky	78

5.1.2	Limitace	78
6.	ZÁVĚR.....	80
	PREZENTACE VÝSLEDKŮ	81
	SEZNAM TABULEK	82
	SEZNAM OBRÁZKŮ	84
	SEZNAM GRAFŮ.....	85
	LITERATURA	86

SEZNAM ZKRATEK

ACEi	Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AKI	<i>Acute kidney injury</i> (akutní ledvinné selhání)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická
AV	Atrioventrikulární
CI	Interval spolehlivosti
CYP	Cytochrom P450
EKG	Elektrokardiografie
LI	Léková interakce
NSAIDs	Nesteroidní antrirevmatika
OTC	<i>Over The Counter</i> (Volně prodejné léčivé přípravky)
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
WHO	<i>World Health Organization</i> (Světová zdravotnická organizace)

1. ÚVOD

Lékové interakce (LI) řadíme mezi lékové problémy. Lékový problém je událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která potenciálně nebo skutečně brání v dosahování zamýšlených zdravotních výsledků.¹

LI můžeme rozdělit na potenciální a manifestované. Potenciální LI zvyšují riziko nedosahování cílů a rizik farmakoterapie. Je tedy třeba je minimalizovat v rámci prevence. Manifestované LI mohou přímo ovlivnit zdraví pacienta a mohou vést k hospitalizaci nebo úmrtí, anebo nepřímo tím, že ovlivní vnitřní prostředí či kvalitu života pacienta a mohou zhoršovat jeho(její) zdravotní stav. K tomu, abychom zabránili manifestaci potenciální LI, máme nástroje na minimalizaci rizik. Riziko LI lze ovlivnit na některé z úrovní potenciálního rizikového chování, tedy při preskripci anebo při chování pacienta ve vztahu jak k léčivu, tak k životnímu stylu. Z tohoto důvodu je vhodná intervence na úrovni způsobu podání léčiva, lékové adherence, včasného monitorování jak pacientem, tak i zdravotníkem, akceptování požadovaných změn režimových opatření schopných minimalizovat riziko vzniku lékových problémů, ale i schopnost zdravotníka při volbě kombinace léčiv respektovat zdravotní stav pacienta, minimalizovat rizika farmakoterapie změnou dávkového schématu, lékové formy či jiným zástupcem farmakodynamické skupiny.² Nižší počet manifestovaných LI, v porovnání s počtem potenciálních LI, souvisí také s rizikovými faktory, které se týkají pacienta (věk, stav eliminačních orgánů, polyfarmakoterapie či genetický polymorfismus), léčiva (nízký terapeutický index, podaná dávka).

Z metaanalýzy Dechanont et al., 2014 se ukázalo, že LI jsou významnou příčinou hospitalizací. Prevalence těchto hospitalizací je 1,1 %. Tato metaanalýza zahrnuje třináct studií. Devět studií je zaměřeno na LI, které jsou příčinou hospitalizací. Do metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 47 976 pacientů. Nejčastější příčinou hospitalizací bylo krvácení a poruchy srdečního rytmu a frekvence.³

Další metaanalýza Santos et al., 2020 ukazuje, že LI jsou velice časté i při samotné hospitalizaci. Jejich prevalence je 9,2 %. Do této metaanalýzy bylo zahrnuto 10 studií sledujících LI. Z této metaanalýzy se také ukázalo, že potenciálním LI je vystaveno velké množství hospitalizovaných pacientů a přibližně u jednoho pacienta z deseti byla potvrzena klinicky manifestovaná interakce.⁴

Podle Hammar et al., 2015 se ve studiích zaznamenávají všechny LI z interakční databáze bez ohledu na klinickou relevanci.⁵ Z toho důvodu dochází k nadhodnocování identifikace potenciálních LI, které nejsou klinicky relevantní. Ukázalo se, že ke zvýšení citlivosti a schopnosti odhalit manifestovanou LI je dobré kombinovat jednu a více interakčních databází.^{4,6-10}

Rozhodli jsme se zaměřit na problematiku LI, protože se ukázalo, že se jedná o relativně častý a závažný problém.

2. CÍL

2.1 Cíl teoretické části

Prvním cílem teoretické části bylo zpracování vybraných nežádoucích účinků pomocí teorie tří pilířů (hyperkalemie, akutní poškození ledvin a bradykardie).

Druhým cílem teoretické části bylo vytvoření přehledu studií, které identifikovaly manifestované LI jako jednu z příčin hospitalizací ve studiích zaměřených na polékové hospitalizace.

2.2 Cíl praktické části

Prvním cílem praktické části bylo zjistit prevalenci hospitalizací s potenciální LI v lékové anamnéze.

Druhým cílem bylo kategorizovat identifikované potenciální LI s ohledem na jejich mechanismus, závažnost, hodnocení rizika, úroveň dokumentace a potenciální dopady.

Třetím cílem bylo identifikovat nejčastější skupiny léčiv, podílející se na potenciálních LI.

3. TEORETICKÁ ČÁST

Diplomová práce navazuje na diplomovou práci Kateřiny Kukrálové¹¹, kde již byly popsány interakční databáze pro identifikaci LI, způsob hodnocení kauzality LI a teorie tří pilířů, které byly využity v této diplomové práci.

3.1 Systematika teoretické části a metodika řešerše

První část teoretické části se věnuje vybraným nežádoucím účinkům (hyperkalemie, akutní poškození ledvin, bradykardie)¹²⁻³⁰, které patří mezi nejčastější projevy manifestovaných LI, nebyly zpracovány v předešlé diplomové práci Kateřiny Kukrálové¹¹, mohou se podílet na příčině hospitalizace, a u kterých jsme z literárních dokladů získávali data pro teorii tří pilířů daného nežádoucího účinku ve vztahu k léčivu eventuálně LI.² Teorie tří pilířů nás vede k tomu, co je nutné vyhledat nebo si ujasnit z pohledu rizikových faktorů nežádoucích účinků. Také jeho komplikací, způsobu jejich diagnostiky a času provedení od začátku expozice léčiva nebo interakce. Vede nás k možnosti prevence či léčby na základě intervence ve způsobu užití, lékové adherence, režimových opatření, úpravy medikace či úpravy možných samoléčebných postupů pacientem. Zdroj představovaly články z databáze PubMed, faktografická databáze UpToDate, Micromedex, relevantní knižní publikace a články vyhledány pomocí Google Scholar.

Druhou část teoretické části tvoří přehled studií, které identifikovaly manifestované LI jako příčinu hospitalizací. K vytvoření přehledu studií byly použity bibliografické databáze Medline a Web of Science. Do přehledu studií byly zahrnuty studie od roku 2000 do roku 2021. Vyhledávání v databázi Medline probíhalo pomocí „medical subject headings“ (MeSH) termínů

prostřednictvím platformy Ovid. K vyhledávání pomocí platformy Ovid byly použity následující MeSH termíny: „Drug interaction“ a „Hospitalization“. Ve Web of Science se použily klíčová slova „Drug interaction“ AND „Hospital admission“ OR „Hospitalization“. Filtrovali jsme studie pouze v anglickém jazyce.

3.2 Terminologie

3.2.1 Lékový problém a léková interakce

Definice lékového problému dle *Pharmaceutical care network europe* zní následovně – Lékový problém je událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosahování zamýšlených zdravotních výsledků.¹ Mezi lékové problémy patří nežádoucí účinek léčiva, problém s výběrem léčiva, problém s dávkováním, problém s výdejem nebo užitím léčiva, adherence k léčbě, chybějící monitoring terapie/laboratorních parametrů i LI. Podle této definice jsme si rozdělili LI na potenciální a manifestované. Potenciální LI jsou ty, které v budoucnu mohou vést ke skutečným problémům pacienta. Manifestované LI již mají dopad na pacienta a na výsledek terapie. Dále můžeme LI rozdělit na ty, které se týkají účinnosti farmakoterapie tedy toho, že není dosahováno cílů léčby. A na LI, které souvisí s bezpečností farmakoterapie, tedy mohou zvýšit riziko nežádoucí lékové příhody.^{1,31}

3.3 Možné příčiny hospitalizací

3.3.1 Hyperkalemie

Draslík je hlavní intracelulární kation, až 96 % celkového tělesného draslíku se nachází právě v intracelulárním prostoru. Homeostatické mechanismy udržují draslík v přesném a velmi úzkém rozmezí (3,0-5,0 mmol/l). Draslík tělo získává především z potravy (maso, banány, fazole, rajčata, brambory). Za normálních podmínek je draslík z těla vylučován v devadesáti procentech močí a méně než v deseti procentech v potu nebo stolici.³²

Hyperkalemie je definována jako zvýšení sérového draslíku nad 5,5 mmol/l. Některé zdroje se v hodnotách liší a uvádí, že za závažnou hyperkalemii je považována hodnota nad 6,5 mmol/l či až nad 7 mmol/l. Tyto hodnoty mohou vést k poruše srdečního rytmu, neurologickým komplikacím a často vyžadují hospitalizaci.³³

Hlavní příčiny hyperkalemie můžeme rozdělit do následujících skupin. Je to nadměrný přísun draslíku, kdy důvodem může být zvýšený příjem draslíku (potrava, léky), nebo snížení jeho eliminace (snížená funkce ledvin, porucha tubulární sekrece – aldosteron), hypokortikalismus. Další příčinou je přesun draslíku do extracelulárního prostoru. Tento problém nastává při rozpadu buněk (hemolýza, crush syndrom, tumor lysis syndrom, nadměrné cvičení, rhabdomyolýza, chemoterapie), acidóze, hyperosmolaritě, při deficitu inzulínu a při podávání beta-blokátorů.³³⁻

³⁶ Zmínit můžeme i takzvanou pseudohyperkalemii (falešně pozitivní hyperkalemie), ke které může dojít při nesprávném odběru krve nebo když vzorek stojí déle před zpracováním.³⁷

Mechanismy, kterými léky mohou způsobovat hyperkalemii, nám ukazuje Tabulka 1. Léky můžeme rozdělit do tří skupin, a to na léky zvyšující příjem draslíku, léky způsobující přesun draslíku z intracelulárního prostoru a léky, které způsobí inhibici exkrece draslíku ledvinami.

Tabulka 1: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat hyperkalemii

	Léky	Mechanismus
Zvýšený příjem draslíku	Draslík a jeho soli	Nadměrný příjem
	Nutriční a bylinné suplementy	Nadměrný příjem
	Krevní transfuze	Nadměrný příjem, při rozpadu erytrocytů
Přesun draslíku z intracelulárních prostor	Draselná sůl benzylpenicilinu	Nadměrný příjem, velký obsah draslíku
	Beta-blokátory	Snížené vychytávání draslíku, kvůli snížení aktivity beta 2 receptorů; snížená produkce reninu, a tím snížení funkce aldosteronu
	i.v. aminokyseliny (lysine, arginin) Sukcinylcholin	Uvolnění draslíku z buněk Depolarizace membrány – změny v transcelulárních transportérech – buněčná translokace kalia
Snížené vylučování ledvinami	Digoxin	Snížení aktivity Na-K-ATPasy; buněčná translokace kalia
	Spironolakton	Antagonista aldosteronu
	Amilorid	Blok sodných kanálů
	NSAIDs	Snížení syntézy aldosteronu a reninu, snížení průtoku krve ledvinami a snížení glomerulární filtrace
	ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotensin II	Snížení syntézy aldosteronu, snížení průtoku krve ledvinami a snížení glomerulární filtrace
	Trimetoprim	Blok sodných kanálů
	Cyklosporin a takrolimus	Snížení syntézy aldosteronu, snížení aktivity NA-K-ATPasy a inhibice draselných kanálů
Heparin	Snížení syntézy aldosteronu	

I.v.: intravenózně; NSAIDs: nesteroidní antirevmatika; ACE inhibitory: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu; Zdroj: Vachek et al., 2014³⁸; Krejčí et al., 2007³⁶

Rizikové faktory

Vliv organismu:

Mezi rizikové faktory řadíme nedostatek inzulínu. Inzulín podporuje vstup draslíku do buněk. Hlavním rizikovým faktorem je tedy v tomto případě diabetes mellitus. Mezi jiné příčiny spojené s nedostatkem inzulínu patří léčba somatostatinem, hladovění nebo hyperosmolalita s hypernatrémii.³⁷

Sníženou funkci ledvin řadíme mezi rizikové faktory, protože jsou hlavním eliminačním orgánem draslíku.^{34,37,39}

Zvýšený tkáňový katabolismus je také rizikovým faktorem, protože jakákoli příčina rozpadu tkáně vede k uvolnění intracelulárního draslíku. Do této skupiny řadíme obecně traumata, rhabdomyolýzu, cytotoxickou nebo radiační terapii pacientů – často pozorujeme u pacientů s lymfomem nebo leukémií.³⁷

Dalším rizikovým faktorem je cvičení. Draslík se normálně uvolňuje ze svalových buněk během cvičení. To může být zapříčiněno dvěma mechanismy. Prvním z nich je prodleva mezi výstupem draslíku z buněk během depolarizace a následným zpětným vychytáním do buněk pomocí Na-K-ATPázové pumpy. Druhým je, že při intenzivním cvičení se zvyšuje počet otevřených draslíkových kanálů v buněčné membráně. Tyto kanály jsou inhibovány ATP, během cvičení ale hladiny ATP klesají a tento účinek mizí. Zvýšení draslíku během cvičení má fyziologicky důležitou roli, lokální zvýšení má vasodilatační účinek, a tím zvyšuje průtok krve a dodávání energie do svalu. Problém může nastat u pacientů citlivých k arytmiím, které jsou spojené s hyperkalemií.³⁷

Vliv léčiva:

Riziková může být i transfuze červených krvinek v důsledku úniku draslíku z erytrocytů během skladování.³⁷

Obecně se zvyšuje riziko hyperkalemie u pacientů, u nichž nacházíme léky, které mají potenciál hyperkalemii vyvolat, zejména pak jejich kombinace může být nebezpečná. Tento rizikový faktor by se dal dle Světové zdravotnické organizace (WHO) definovat jako nežádoucí účinek typu A – tedy na dávce závislý.⁴⁰

Mezi takové léky patří beta-blokátory. Fyziologicky zvýšená beta-2-adrenergní aktivita vhání draslík do buněk a snižuje kalium v séru. Beta-blokátory, zejména ty neselektivní (propranolol a labetalol) narušují beta-2-adrenergní aktivitu, a tím se sníží vychytávání draslíku do buněk. Rizikové je to zejména v kombinaci s dalšími léky, které zvyšují draslík v séru, nebo při terapii kaliem.^{37,39}

Dalším příkladem je předávkování digitalisem v důsledku inhibice Na-K-ATPázy v závislosti na dávce. Nebezpečné jsou i glykosidy strukturně podobné těm digitalisovým, jako například oleandr obecný/žlutý nebo extrakt z ropuchy obrovské (*Bufo marinus*).³⁷

Za rizikový faktor považujeme i podávání sukcinylcholinu u pacientů s popáleninami, rozsáhlým traumatem, prodlouženou imobilizací, chronickou infekcí nebo s neuromuskulárním onemocněním. Acetylcholinové receptory jsou normálně koncentrovány v neuromuskulárním spojení a eflux intracelulárního draslíku, který je způsobený depolarizací těchto receptorů, je omezen na tento prostor. Hyperkalemie nastává, když je sukcinylcholin podáván za podmínek, které způsobí upregulaci a širokou distribuci acetylcholinových receptorů po celé svalové membráně.³⁷

Podávání kyseliny aminokapronové může být také rizikovým faktorem pro hyperkalemii. Kyselina aminokapronová je strukturně podobná argininu a mají i stejný mechanismus vzestupu draslíku. Arginin hydrochlorid, který se částečně metabolizuje na kyselinu chlorovodíkovou, se používá k léčbě refrakterní metabolické alkalózy. Vstup kationtu argininu do buněk způsobí výstup draslíku z buněk pro zachování elektroneutality.^{37,39}

Rizikové je také užívání trimethoprimu, který působí podobně jako amilorid a blokuje sodíkové kanály apikální membrány v distálním tubulu.^{36,41}

Vliv lidského faktoru:

Tyto rizikové faktory mohou být vyvolány vlivem pacienta i zdravotníka. Může se jednat o problémy s non-adherencí, nedostatečným monitorováním draslíku, nevhodným stylem života, stravováním či mírou hydratace organismu, nevhodnou samoléčbou (doplňky stravy) a v neposlední řadě o problémy s nastavením medikace, což může být nevhodná kombinace léčiv či špatně nastavené dávkové schéma.¹

Příznaky

Nejzávažnějšími klinickými projevy hyperkalemie je svalová slabost až paralýza svalů, poruchy srdečního vedení a srdeční arytmie. Vyskytují se při sérových hladinách kalia nad 7,0 mmol/l. Dalšími příznaky, které mohou souviset s příčinou hyperkalemie, jsou například polydipsie a polyurie u nekontrolovaného diabetu.⁴²

Těžká svalová slabost nebo paralýza nastupují od nohou a postupují k trupu a pažím. To může přejít do ochablé paralýzy, která připomíná Gullain-Barrové syndrom. Kromě získané hyperkalemie existuje genetická porucha – hyperkalemická periodická paralýza, která je způsobena autozomálně dominantními mutacemi v sodíkovém kanálu buněk kosterního svalstva. U těchto pacientů se rozvine myopatická slabost během hyperkalemie vyvolané zvýšeným příjmem draslíku nebo odpočinkem po těžké zátěži.⁴²

U hyperkalemie můžeme pozorovat změny na elektrokardiografii (EKG). Mezi prvními nálezy obvykle pozorujeme vysoké vrcholové vlny T se zkráceným QT intervalem. Se vzrůstající kalemíí dochází k prodloužení PR intervalu a délky QRS komplexu, P vlna může zcela zmizet, a nakonec se QRS komplex ještě více rozšíří do sinusového vzoru. Komorový klid s plochou čarou na EKG následuje úplnou absenci elektrické aktivity.^{42,43}

Hyperkalemie se může projevit abnormálním vedením a arytmiemi. Mezi abnormality vedení patří blokáda pravého raménka, blokáda levého raménka, bifascikulární blok a pokročilá atrio-ventrikulární (AV) blokáda. Srdeční arytmie spojené s hyperkalemií zahrnují sinusovou bradykardii, sinusovou zástavu, pomalé idioventrikulární rytmy, ventrikulární tachykardii, ventrikulární fibrilaci a asystolii.⁴²

Dalším projevem je metabolická acidóza, která souvisí se sníženým vylučováním amonia (NH_4^+) ledvinami. Mezi hlavní projevy metabolické acidózy patří zmatenost, nauzea, hyperventilace, tachykardie, únava a bolesti hlavy.^{42,44,45}

Prevence

U prevence záleží na ostatních onemocněních pacienta. Zejména u pacientů s chorobou ledvin je třeba preventivní opatření zvláště dodržovat. V případě seniorů je důležitá úroveň hydratace, která může ovlivnit funkci ledvin. Mezi preventivní opatření řadíme především dietu s nízkým obsahem draslíku. U pacientů na dialýze se jako účinné ukázalo vyhnout se epizodám hladovění, které mohou zvýšit pohyb kalia z buněk kvůli snížené sekreci inzulinu. Ve studii desíti stabilních pacientů na udržovací hemodialýze vedlo 18hodinové hladovění ke zvýšení koncentrace draslíku v průměru o 0,6 mmol/l, kterému bylo zcela zabráněno podáváním nízké dávky inzulinu s dextrózou. Pacienti s normální funkcí ledvin hladověním v takové míře ohroženi nejsou.⁴⁶

U rizikových pacientů, je doporučeno vyhnout se lékům nebo vysadit léky, pokud je to možné a benefit převažuje nad rizikem, které zvyšují sérovou koncentraci draslíku (inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, blokátory receptoru pro angiotenzin II, inhibitory reninu, antagonisté aldosteronu, neselektivní beta-blokátory). U pacientů se specifickou indikací inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) (srdeční selhávání, proteinurické chronické ledvinné selhávání) a zároveň s hyperkalemií, kde benefit léčby převažuje rizika, se snažíme začínat léčbu nízkými dávkami, při středně těžké hyperkalemii snížit dávku, a když draslík v séru stoupne nad 5,5 mmol/l, je doporučeno léčbu vysadit, pokud nelze kalemii snížit diuretickou terapií. Důležité je u všech rizikových pacientů monitorovat hladiny kalia v séru a rychlost glomerulární filtrace.^{47,48} U pacientů, kterým byla nově nasazena léčba inhibitory RAAS, je doporučeno monitorovat hladiny kalia v séru sedm až deset dní od začátku léčby.⁴⁹

Dále můžeme minimalizovat rizika opakovanou edukací pacienta o jeho nemoci, či ho poučit, z jakého důvodu daná léčiva užívá. Adherence k léčbě je důležitá především u pacientů, kteří užívají léky na doplnění kalia, kde nadužívání může být nebezpečné zejména v kombinaci s dalšími léčivy, která mohou způsobovat hyperkalemii.^{1,47}

Je třeba monitorovat i rizikové faktory hyperkalemie. Tedy dle uvedených rizikových faktorů následovně. V případě nedostatku inzulinu monitorujeme hladiny glykémie, proinzulinu a c-peptidu.^{50,51} Mezi velmi rizikové faktory řadíme snížení ledvinné funkce, je tedy důležité tyto funkce monitorovat. Dalším rizikovým faktorem je rozpad buněk. V tomto případě je doporučeno monitorovat krevní obraz, v případě rhabdomyolýzy se jedná hlavně o monitorování sérové kreatininkinázy, sérového hemoglobinu, sérového draslíku, sérového kreatinu a také o analýzu moči.^{47,52}

Léčba

U léčby hyperkalemie je potřeba zvážit především příčinu a závažnost. U pacientů s mírnější hyperkalemií je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, vysadit léky, které způsobují retenci kalia, snížit příjem kalia v potravě, u pacientů s acidózou nasadit vhodné dávky hydrogenuhličitanu sodného, zvýšit renální vylučování draslíku podáváním furosemidu (u této terapie musíme zvážit hydrataci pacienta), nebo zvýšit vylučování draslíku střevem pomocí podávání pryskyřice (calcium resonium), užitím beta-2-adrenergických látek. Vápník má v terapii hyperkalemie také své opodstatněné místo, přímo antagonizuje membránové působení hyperkalemie. Při hypokalciemii dochází ke zvýšení kardiotoxicity hyperkalemie. Calcium gluconicum má však krátký poločas, a proto se užívá v kombinaci s dalšími léčivy a spíše v urgentních případech. Při urgentních stavech s kalemii nad 6,5 mmol/l jde o život ohrožující stav a je nutná hospitalizace pacienta. U stavů, kdy nezabírá konzervační léčba, je indikována hemodialýza. V akutních případech, které řešíme konzervativně, máme následující možnosti, a to podat calcium gluconicum 10% roztok, 8,4% roztok hydrogenuhličitanu sodného, roztok glukózy s inzulinem, či pryskyřice (v klysmatu nebo lze podat i per os).^{35,47}

3.3.2 Akutní poškození ledvin

Ledviny jsou důležitým orgánem zodpovídajícím za velké množství procesů v lidském těle včetně udržování homeostázy. Hlavními funkcemi jsou udržování acidobazické rovnováhy, tvorba moči, vylučování zplodin metabolismu, endokrinní funkce (tvorba reninu, erythropoetinu), regulace krevního tlaku a objemu krve.⁵³

Všechny tyto životně důležité funkce mohou být narušeny při akutním selhávání ledvin (AKI). AKI je charakterizováno jako náhle vzniklá neschopnost ledvin odstraňovat zplodiny metabolismu. Tím dochází k poruše vnitřního prostředí, která je způsobena retencí dusíkatých katabolitů. Pro správnou funkci ledvin je nezbytný dostatečný průtok krve ledvinami. Při mírnějším poklesu perfuze ledvin dochází ke snížení vylučovací funkce. Při výrazném snížení perfuze může dojít až k ischemickému poškození.^{54–56}

Ledvinné selhání dělíme podle jeho etiologie, tedy příčin, které ho způsobily. Může se jednat o příčiny prerenální, renální a postrenální. K prerenálním selháním dochází při zachovalé glomerulární a tubulární funkci, patří sem zejména stavy snižující efektivní průtok krve ledvinami – hypovolémie různé etiologie, chronické srdeční selhávání, sepse a jaterní selhání. Renální selhání mohou způsobit onemocnění glomerulů, tubulů a intersticia. Postrenální selhání je vyvoláno stavy, které způsobují obstrukci močového systému od úrovně tubulů až po uretru.^{53,54,56–58}

Mechanismy, kterými mohou léky poškodit ledviny, nám ukazuje Tabulka 2. Do tabulky jsou zahrnuty léky, které jsou nejčastěji spojovány s nefrotoxicitou. Léky navozená nefrotoxicita je v 19 – 25% příčinou AKI.⁵⁸ U osob s dalšími rizikovými faktory a u geriatrických pacientů se počet zvyšuje. Zvýšená vnímavost ledvin k lékovému poškození má několik příčin. Ledviny jsou jedním z nejvíce prokrvených orgánů, z čehož plyne zvýšená dostupnost léčiv v porovnání s jinými orgány. Mnoho léků může ovlivnit průtok krve ledvinami, a tím dochází k jejich poškození. Ledviny

jsou orgánem, ve kterém dochází k uvolnění léčiv z vazby na bílkovinu, tím může dojít k akumulaci v epitelu či lumenu tubulů. Dále mohou léčiva blokovat tubulární enzymy, které ovlivňují tubulární transport. V distální části nefronu může docházet k tvorbě krystalů léčiv.^{58–60}

Léky jsou vylučovány glomerulární filtrací, nebo tubulární sekrecí. Léčiva ledviny mohou poškodit na úrovni cév, glomerulů, tubulárního epitelu, intersticia, obstrukci tubulů nebo nepřímo ovlivněním intraglomerulární hemodynamiky a průtoku krve ledvinami. Nejvíce ohroženou částí ledvin je proximální tubulus. V Henleově kličce a distálním tubulu, kde může léčivo vykrystalizovat a způsobit tak tubulární obstrukci. Tyto mechanismy poškození ledvin jsou na dávce závislé. Dalším mechanismem způsobujícím AKI je intersticiální nefritida, která není na dávce závislá (velmi často se jedná o nežádoucí účinek typu B dle WHO⁴⁰).^{54–56,58–60}

Tabulka 2: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat AKI

Způsob poškození	Příklady léků	Mechanismus
Poškození tubulů intracelulární akumulací	Amfotericin B Aminoglykosidy Gentamicin Kanamycin Tobramycin Karboplatina Tenofovir Cisplatina	Vasokonstrikce AA Akutní tubulární nekróza
Tubulární obstrukce – krystalizace	Sulfadiazin Methotrexát Vankomycin Indinavir Ciprofloxacin	Tvorba krystalů Generalizovaná tubulopatie Tvorba krystalů
Intersticiální nefritida	ATB (penicilin, cefalosporiny, chinolony, rifampicin, vankomycin) NSAIDs PPI Thiazidová diuretika Lithium Antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproát) Alopurinol	Akutní intersticiální nefritida Ovlivnění intraglomerulární hemodynamiky Akutní intersticiální nefritida Ovlivnění intraglomerulární hemodynamiky Akutní intersticiální nefritida Akutní intersticiální nefritida Akutní intersticiální nefritida

ATB: antibiotika; NSAIDs: nesteroidní antirevmatika; PPI: inhibitory protonové pumpy; AA: aferentní arteriola; Zdroj: Kwiatkowska et al., 2021⁶⁰; Dobrucká et al., 2014⁵⁸

Rizikové faktory

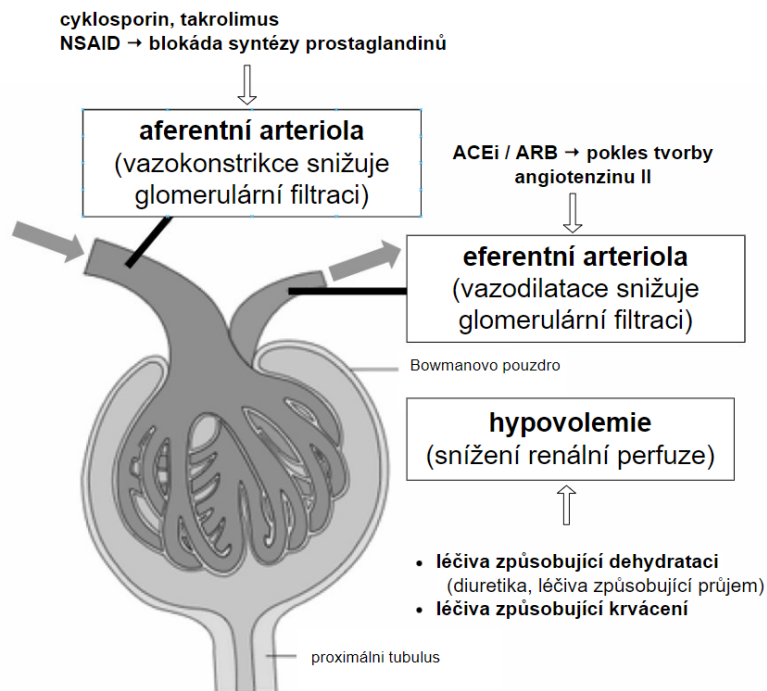
Vliv organismu:

K tomuto typu rizikových faktorů AKI patří pokročilý věk, jakkoliv závažné chronické selhávání ledvin, nedostatečná perfuze ledviny (šokové stavy, snížený srdeční výdej, systémová vasodilatace), sepse, anafylaxe, objemová deplece (zvracení, průjem, dehydratace), diabetes mellitus nebo onemocnění jater.^{55,57}

Vliv léčiv:

U rizikových pacientů je nebezpečné podávat léčiva, která by mohla vést k AKI (viz. Tabulka 2).

Jednou z rizikových kombinací léčiv je spojení diuretik, inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) a nesteroidní antirevmatika (NSAIDs). Mechanismy jak tato léčiva mohou ovlivnit glomerulární filtraci, nám ukazuje Obrázek 1. Tato kombinace se v literatuře nazývá jako tzv. „Triple whammy“. V tomto případě jde o kombinaci léčiv spojenou nejčastěji s dalším rizikových faktorem. Jedná se o kombinaci léčiv, která není vůbec neobvyklá – ACEi/Sartany s diuretikem, ke kterým se přidá NSAIDs. ACEi/Sartany jsou označovány jako renoprotektivní, ale mohou snižovat glomerulární filtraci vazodilatací renální eferentní arterioly. Diuretika mohou způsobit hypovolémii. Už v kombinaci ACEi/Sartanu a diuretika se zvyšuje riziko AKI. Hlavním problémem je kombinace s NSAIDs, kdy se riziko mnohonásobně zvýší. NSAIDs způsobí blok enzymu cyklooxygenázy-2, tím inhibují syntézu prostacyklinu a dochází k vazokonstrikci aferentní arterioly.^{59,61,62}



Obrázek 1: Možnosti ovlivnění glomerulární filtrace léčivy

NSAIDs: nesteroidní antirevmatika; ACEi: inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu;

ARB: blokátory receptorů pro angiotenzin II

Rizikové může být i podání jodové kontrastní látky před vyšetřením. Tyto látky mohou u citlivých pacientů vyvolat akutní tubulární nekrózu, ale tento mechanismus není zcela objasněn. Jsou však dvě teorie. První z nich říká, že je akutní tubulární nekróza způsobena renální vasokonstrikcí vedoucí k medulární hypoxii. Druhá teorie říká, že akutní tubulární nekróza je přímým důsledkem cytotoxických účinků kontrastní látky na tubulárních buňkách.⁶³

U postrenálního selhávání ledvin jsou rizikové především léky se schopností krystalizace – sulfonamidy, methotrexát, aciklovir a nedostatečná hydratace během terapie. Tvorbou krystalů může dojít k tubulární obstrukci, která je jednou z příčin postrenálního selhání ledvin.⁵⁴

Vliv lidského faktoru:

Stejně jako u hyperkalemie mohou být tyto rizikové faktory vyvolány pacientem i zdravotníkem. Může se jednat o problémy s nonadherencí, nedostatečným monitorováním funkce ledvin či s ostatními rizikovými faktory (krevní tlak, srdeční funkce, elektrolyty), nerespektováním režimových opatření, stravováním či s mírou hydratace organismu, nevhodnou samoléčbou a v neposlední řadě se může jednat o problémy s nastavením medikace, což může být nevhodná kombinace léčiv, špatně nastavené dávkové schéma a pro pacienta nevhodná léková forma.²

Příznaky

U ledvinného selhání pozorujeme různé příznaky v různých fázích. Iniciální fáze trvá většinou v řádu hodin. V této fázi pozorujeme hlavně příznaky, které souvisí s příčinou samotného selhání. Další fází je anuricko-oligurická, která trvá 1-2 týdny. Dochází ke sníženému vylučování dusíkatých látek, pozorujeme urémii, která souvisí s metabolickou acidózou. Při metabolické acidóze pozorujeme Kussmaulovo dýchání. Dále je v této fázi riziko hyperkalemie a hyperhydratace. Třetí fáze je fáze časně diurézy. Diuréza se zvýší nad 300 ml/den a koncentrace urey se snižuje. Při fázi pozdní diurézy klesá koncentrace močovin v krvi a objevuje se polyurie – hypotonie, dehydratace, hypokalemie. Poslední, zotavovací fáze, trvá tři až šest měsíců a dochází k normalizaci funkce ledvin. Příznaky selhávání ledvin nejsou vždy stejné, velmi záleží na primárním onemocnění, které ledvinné selhání způsobí.⁶⁴

Prevence

Nejdůležitější je zachování intravaskulárního volumu a udržení přiměřeného minutového srdečního objemu. Dále je důležité vyhýbat se nefrotoxickým látkám. V případě podávání léčiv se schopností krystalizace je důležitá dostatečná hydratace během terapie. U hydratace je třeba opatrnost, protože v některých případech, a to zejména při selhání s retencí moči, by hydratace mohla způsobit značné potíže. Některé nefrotoxické látky například aminoglykosidy jdou indikovány jen v krajních případech, kdy je jasné, že benefit převažuje riziko. V tomto případě je potřeba monitorovat jejich hladiny. Při rhabdomyolýze a masivní cytostatické terapii podáváme preventivně alopurinol spolu s forsírovou diurézou jako prevenci urátové nefropatie. U ischemie ledvin lze preventivně podávat antagonisty kalciových kanálů, ty podáváme i před plánovaným podáním kontrastní látky u rizikových pacientů.⁵³

Britské a kanadské guidelines hovoří v prevenci o tzv. „sick days rules“. Zde je doporučeno dočasně vysadit některá léčiva v případech, kdy může dojít k dehydrataci organismu. Mezi tyto případy lze zařadit zvracení, průjem, nadměrné pocení, horečku. Jde především o diuretika, ACEi, sartany, NSAIDs. Terapie se může obnovit po 24-48 hodinách, když je pacient schopný normálně jíst i pít a nehrozí tedy dehydratace.^{65,66}

V prevenci je důležitá adherence k léčbě, zejména při užívání nefrotoxických léčiv. Potencionální nefrotoxická léčiva (například NSAIDs) je nutné užívat podle pokynů lékaře či lékárníka. U léčiv, které mají potenciál krystalizovat, musí pacient dodržovat pitný režim. Minimalizovat rizika lze i častou monitorací léčiv, například aminoglykosidových antibiotik. Stejně důležitý je i monitoring funkce ledvin (sérový kreatinin, rychlost glomerulární filtrace, proteinurie, krevní obraz). Při patrném poškození ledvin je třeba riziková léčiva vysadit. Dále je důležité monitorovat rizikové faktory/onemocnění, které by mohly k ledvinnému selhání vést (glykémie, srdeční funkce, krevní tlak, elektrolyty, jaterní funkce, krevní obraz). V akutní fázi je doporučeno vysadit nefrotoxické léky, dále také léky, které se eliminují ledvinami. Poškození ledvin můžeme předejít i režimovými opatřeními, jako jsou dostatečná hydratace, zdravý životní styl, omezit příjem nefrotoxických léčiv.^{1,67,68}

Léčba

Léčba u AKI vždy záleží na příčině. V terapii tedy buď řešíme příčinu akutního selhání, symptomy akutní fáze nebo můžeme nahradit funkce ledvin. Nejdůležitější je však vždy pátrat po příčině. Rozdíl můžeme pozorovat například u nemocných s příčinou dehydratace, kdy je důležitá okamžitá hydratace. V případě sepse podat neprodleně antibiotika. Jiná situace je u kardiogenního šoku, kde by tento postup byl fatální. U AKI z renálních příčin, jako je například akutní tubulární nekróza, v první fázi často pozorujeme anurii/oligurii. V tomto případě je důležité omezit příjem tekutin z důvodu rizika hyperhydratace, která může vést až k srdečnímu selhání. Tato fáze trvá většinou sedm až deset dní a je důležité odborně zvážit, jestli není potřeba zahájit hemodialýzu. V dalších dnech dochází k polyurii, kdy tubulární buňky nejsou schopny koncentrace primárního glomerulárního filtrátu.

V této fázi hrozí dehydratace či minerální rozvrat. K regeneraci tubulárních buněk dochází v řádu dnů až týdnů. U AKI z postrenálních příčin je potřeba zjistit, ve které části došlo k obstrukci, a tento akutní stav zvládnout co nejdříve. V případě horních močových cest je možné zavést uretrální stent nebo perkutánní nefrostomický drén. Dolní močové cesty jsou zajištěny pomocí permanentního močového katetru nebo suprapubické punkční drenáže. Po takových zásazích dochází rychle k obnovení diurézy. Z toho plyne, že léčba musí být vždy komplexní a každé prodlení zhoršuje prognózu. Je potřeba se vyhnout nefrotoxickým léčivům, jako příklad lze uvést v případě sepse aminoglykosidy, kdy musí benefit jednoznačně převažovat nad rizikem.^{53,57,69}

Indikace k akutní hemodialýze dle laboratorních výsledků je následující – kalemie nad 6 mmol/, kalcémie nad 3,5 mmol/l, urikémie na 1000 μmol/l, při metabolické acidóze – pH nižší než 7,1, při oligurii trvající déle než tři dny a při akutních intoxikacích – například ethylenglykol, paracetamol, amanitin.⁵⁷

Při podezření na ledvinné selhání je monitorován především výdej moči společně s koncentrací sérového kreatininu. Tyto markery nám neukazují etiologii, ale pouze snížení funkce ledvin. V posledních letech byly nalezeny nové biomarkery, které lze měřit ve vzorku moči nebo v plazmě. Jsou to například lipokalin spojený s neutrofilní gelatinázou (NGAL), molekuly poškození ledvin 1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18), protein vázající mastné kyseliny jaterního typu (L-FABP), tkáňový inhibitor metaloproteinázy-2 (TIMP-2), protein 7 vázající růstový faktor insulinu (IGFBP 7) a kalprotektin.⁷⁰

3.3.3 Bradykardie

Normální sinusový rytmus vychází ze sinusového uzlu v horní části pravé síně. Během sinusového rytmu je srdeční frekvence v normálním rozsahu, P vlny jsou na EKG normální a frekvence je stabilní. Za tuto normální srdeční frekvenci v klidu považujeme šedesát až sto tepů za minutu.^{71,72}

Jako bradykardie je označováno snížení srdeční frekvence pod 60 tepů za minutu. Bradykardie může být různé etiologie, buď jako porucha automacie v sinusové uzlu, nebo se jedná o blokády vedení vzruchu ze sinusového uzlu na síň, či blokády vedení vzruchu z AV uzlu na komory.⁷²

Prvním případem je sinusová bradykardie. Jedná se o fyziologický jev během klidu, spánku nebo u sportovců. Se sinusovou bradykardií se často setkáváme i u pacientů léčených bradykardizujícími léky nebo jejich kombinací, u kterých je třeba tep monitorovat, a pokud klesne pod 50 tepů za minutu, je nutné snížit dávky léků, případně léky vysadit. Mezi takové léky řadíme parasymptomimetika, sympatolytika, opioidy, cimetidin, digitalis, nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem), ivabradin, amiodaron spolu s dalšími antiarytmiky (sotalol, atenolol, propafenon), chemoterapeutika či organofosfátové sloučeniny. Dalšími příčinami jsou *sick sinus* syndrom, hypotyreóza, akutní infarkt myokardu, hypotermie, obstrukční spánková apnoe, přehnaná vagová aktivita, nitrolební hypertenze a různé infekční příčiny (například legionella, břišní tyfus, malárie, žlutá zimnice, horečka dengue).^{72,73}

AV blokáda je definována jako porucha převodu depolarizační vlny na komory v důsledku anatomického nebo funkčního postižení převodního systému. Může se jednat o poruchu přechodnou i trvalou, s vedením, které je zpožděné, přerušované nebo chybí. Mezi léky, které mohou navodit AV blokádu, řadíme beta-blokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, digoxin, adenosin, antiarytmika (amiodaron), ale i léky, které modulují sodíkový kanál (chinidin, prokainamid). Běžně AV blokádu rozdělujeme následovně.^{72,74}

AV blokáda prvního stupně, zde se jedná o opožděné vedení ze síně na komory bez přerušení vedení ze síně na komory (prodlouží se PR interval o více než 200 milisekund). Toto můžeme pozorovat u sportovců kvůli zvýšenému tonu nervu vagu a nižší klidové srdeční frekvenci.⁷⁵

Dalším typem je AV blokáda druhého stupně, kdy dochází k přerušovanému vedení ze síně na komory, často v pravidelném vzoru. Tento typ můžeme dále dělit na Mobitz typ I. a Mobitz typ II. stupně AV blokády.⁷⁴

Poslední stupeň AV blokády je třetí. Jedná se o AV blokádu, kdy do komory nevedou žádné síňové impulsy.⁷⁴

Léků vyvolávajících bradykardii je celá řada. Patří sem zejména beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů (hlavně nedyhydropyridinové), antiarytmika, antineoplastika, anestetika, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), benzodiazepiny, digoxin a lithium. Mechanismy, jak tyto léky způsobují bradykardii, nám ukazuje Tabulka 3.⁷⁶

Tabulka 3: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat bradykardii

Skupina	Příklady léků	Mechanismus
Inhibitory acetylcholinesterázy	Donepezil Neostigmin Rivastigmin	Stimulace parasymptiku vede k inhibici automatiky sinusového uzlu
Anestetika	Bupivakain Propofol	Snížení aktivity sympatiku
Antiarytmika	Adenosin Amiodaron Ivabradin Propafenon Sotalol	Inhibice SA/AV uzlu Inhibice SA/AV uzlu Inhibice I _f kanálů v sinusovém uzlu Inhibice SA/AV uzlu Inhibice SA/AV uzlu
Antidepresiva	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Trazodon	Inhibice Na a Ca kanálů
Antihypertenziva	Beta-blokátory Diltiazem Verapamil	Inhibice automatiky sinusového uzlu
Digitalis (methyldopa)	Digoxin	Zvýšený tonus vagu
Lithium	Lithium	Dysfunkce sinusového uzlu
Opioidy	Například: Morfin, tramadol	Zvýšený tonus vagu

SA:sinoatriální; AV:atrioventrikulární; Zdroj: Tisdale et al., 2020⁷⁷; Ataallah et al., 2020⁷⁸; Atli et al., 2019⁷⁹; Chen et al., 2015⁸⁰

Rizikové faktory

Vliv organismu:

U sinusové bradykardie jsou rizikovými faktory například obstrukční spánková apnoe, přehnaná vagová aktivita, zvýšený intrakraniální tlak, cévní mozková příhoda, traumata krční a hrudní páteře, z infekčních onemocnění například lymfská borelióza, legionella, tyfus, malárie nebo žlutá zimnice. Z dalších rizikových faktorů sinusové bradykardie je důležité zmínit hypotyreózu, ischemickou chorobu srdeční, mentální anorexii a hypotermii.⁷³

U AV blokády jsou příčiny rozděleny podle stupně AV blokády. U prvního stupně se jedná nejčastěji o AV nodální onemocnění. U druhého stupně AV blokády typu I jsou nejčastějšími

rizikovými faktory infarkt myokardu, revmatická horečka, kombinace léčiv, dilatační kardiomyopatie a těžká intoxikace alkoholem. U typu II je to onemocnění koronárních tepen, infarkt myokardu, Lenegreova choroba, amyloidóza, defekt komorového septa, hyperkalemie, léky a myokarditida. Mezi rizikové faktory třetího stupně AV blokády patří vrozené srdeční vady, zánětlivá onemocnění, ischemická choroba srdeční, trauma, léky, hypotyreóza či myxedém.^{72,76}

Vliv léčiv:

Mezi další rizikové faktory patří interakce některých léčiv a genetické polymorfismy. U poruch rytmu je důležitý hlavně genetický polymorfismus na cytochrom P450 (CYP P450) CYP2D6. Tento cytochrom je zodpovědný za metabolismus spousty léků a z velké části i beta-blokátorů (metoprolol, propranolol, timolol, karvedilol). Studie byly provedené především u metoprololu. Bylo dokázáno, že v populaci můžeme pozorovat ultrarychlé i pomalé metabolizátory. Vyskytují se zde i etnické rozdíly. Větší procento pomalých metabolizátorů bylo zaznamenáno u bělošské populace. Ultrarychlých metabolizátorů je nejvíce dokumentováno u populace Etiopie a Saudské Arábie. Bylo dokázáno, že vliv genetického polymorfismu na CYP2D6 a užívání metoprololu nemá vliv na krevní tlak, ale u pomalých metabolizátorů se může vyskytovat bradykardie.⁸¹⁻⁸³

Dalším rizikovým faktorem je interakční potenciál amiodaronu. Amiodaron je substrát a silný inhibitor CYP3A4, a tak může interagovat a zesilovat nežádoucí bradykardizující účinek (jedná se dle WHO o nežádoucí účinek typu F⁴⁰) při současném podávání s bradykardizujícími substráty nebo inhibitory tohoto enzymu. Interakce s amiodaronem jsou komplikované i jeho dlouhým plazmatickým poločasem eliminace (dvacet pět až sto dní). Na riziko bradykardie je důležité myslet při kombinaci s makrolidovými antibiotiky. Dalším rizikovým lékem je digoxin, kdy amiodaron může zvyšovat dávky digoxinu, a tím vést k jeho toxicitě. Na začátku léčby je třeba snížit dávky digoxinu. U digoxinu je rizikový i farmakodynamický mechanismus interakce s amiodaronem, a to zvýšené riziko bradykardie, protože oba tyto léky mají bradykardizující účinek.⁸⁴

Klinické projevy/příznaky

Pacienti s bradykardií mohou být asymptomatictí, ale mohou se u nich vyskytovat i různě závažné příznaky. Příznaky souvisí se sníženým srdečním výdejem, což může vést k hypoperfuzi některých orgánů (především hypoperfuze mozku může být významně symptomatická a může významně poškodit pacient). Při bradykardii můžeme pozorovat příznaky jako únava, závratě, snížená tolerance zátěže, presynkopa až synkopa.^{72,73,85}

Prevence

Prevence u bradykardie vychází především z minimalizace rizik souvisejících s terapií. Při současném podávání rizikových léčiv je důležité pravidelně monitorovat srdeční tep, případně hladiny léčiv. V případě výskytu bradykardie je nutné myslet na další onemocnění. Rizikové jsou především (snížená srdeční funkce, přítomnost bloků v anamnéze, nekompenzovaná hypofunkce štítné žlázy). U pacientů vyššího věku je nutné zahájit léčbu opatrně, například u beta-blokátorů opatrně titrovat dávky. K preventivním opatřením patří i léčba primárního onemocnění, ke

kterým patří i režimová opatření (podle závažnosti onemocnění). Dále je důležitá adherence pacienta a správně nastavený dávkovací režim léčiv.¹

Léčba

U asymptomatických pacientů není léčba vyžadována.

Cílem léčby u bradyarytmií je zabránění rozvoji komplikací (cirkulační změny, synkopa), zvýšit tepovou frekvenci a následně i zvýšit kvalitu života. U pacientů, kteří mají bradykardii a jsou hemodynamicky nestabilní a jejich stav je akutní, podáváme atropin intravenózně. Pokud po atropinu nedojde ke zlepšení, pokračuje se v dočasné stimulaci srdce podáním dopaminu nebo adrenalinu. Pokud máme u pacienta podezření na předávkování beta-blokátory či blokátory kalciových kanálů, je lékem volby glukagon intravenózně. Při podezření na bradykardii způsobenou bradykardizující léčbou by měl být tento lék vysazen. V případech, kdy u léčby převažuje benefit nad rizikem, by měla být upravena dávka i léčebný postup, další možností je kardiostimulátor. U pacientů s bradykardií, která je doprovodným příznakem základního onemocnění (hypotyreóza, infekce), řešíme primární onemocnění.^{51,72,73,86}

3.4 Přehled studií

Tabulka 4 ukazuje základní charakteristiky a základní výsledky studií, které se zabývají manifestovanými LI, které se podílely na polékových hospitalizacích.

Tabulka 4: Studie, jejichž cílem byla identifikace polékových hospitalizací, které identifikovaly lékové interakce jako jednu z příčin polékových hospitalizací

Autor	Rok	Krajina	Oddělení	n hospitalizací	n mLI	n mLI/ n hospitalizací (%)	n ADE
Green ⁸⁷	2000	UK	JIP	200	1	0,5	15
McDonnell ⁸⁸	2002	USA	Univerzitní nemocnice	-	25	-	154
Pirmohamed ²⁰	2004	UK	Dvě nemocnice	18 820	203	1,1	1225
Samoy ²⁵	2006	Kanada	Interna	565	4	0,7	136
Rivkin ²⁴	2007	USA	JIP	281	12	4,3	21
Franceschi ³⁰	2008	Itálie	Geriatric	1756	33	1,9	102
Hopf ¹⁸	2008	UK	Fakultní nemocnice	1101	7	0,6	30
Leendertse ⁸⁹	2008	Nizozemí	21 nemocnic	12793	70	0,5	714
Ruiz ¹⁹	2008	Španělsko	BN	1802*	1	0,1	81
Alexopoulou ¹⁷	2008	Řecko	Interní oddělení	548	9	1,6	70
Hellden ⁹⁰	2009	Švédsko	Urgentní příjem	154	4	2,6	22
Olivier ⁹¹	2009	Francie	Urgentní příjem	789	13	1,6	66
Rogers ²⁸	2009	UK	BN	409	3	0,7	26
Wawruch ²³	2009	Slovensko	Interní oddělení	600	2	0,3	47
Somers ⁹²	2010	Belgie	Geriatric	110	1	0,9	14
Alvarez ⁹³	2013	Argentina	Interní oddělení	1045	43	4,1	112
De Paepe ¹⁶	2013	Belgie	Urgentní příjem	82	15	18	37
Pedros ¹⁴	2014	Španělsko	Urgentní příjem	4403	95	2,2	186
Benard-Laribiere ⁹⁴	2015	Francie	Fakultní a všeobecná nemocnice	2692	29	1,1	97
Alghamdy ⁹⁵	2015	Saudská Arábie	Emergency	5574	29	0,5	253
Pedros ¹⁵	2016	Španělsko	Emergency	60 263	435	0,7	1976
Hauviller ⁹⁶	2016	Francie	Oddělení zdravotních informací	553	1	0,18	87
Nair ¹³	2017	Austrálie	2 nemocnice	1008	82	8,1	191
Nair ⁹⁷	2017	Austrálie	2 nemocnice	112*	5	4,5	15
Ognibene ¹²	2018	Itálie	Interna	1750	39	2,2	106
Schmiedl ²⁹	2018	Německo	Interna	-	554	-	6427
Giardina ⁸⁴	2018	Itálie	Interna, geriatric, MO	4820	9	0,2	-

* rehospitalizace; LI: léková interakce; n: počet; ADE: Nežádoucí léková událost; BN: blíže nespecifikováno; JIP: jednotka intenzivní péče; MO: metabolické oddělení

Tabulka 5 zobrazuje příklady LI, které byly uvedeny ve zmíněných studiích.

Tabulka 5: Příklady manifestovaných lékových interakcí, které byly identifikovány jako jedna z příčin

Autor	Počet mLI	Příklady mLI
Green⁸⁷	1	ASA + warfarin
McDonnell⁸⁸	25	NSAIDs + SSRI
Pirmohamed²⁰	203*	aspirin + warfarin, aspirin + NSAIDs, diuretika + ACEi
Samoy²⁵	4	ramipril + kalium + spironolakton
Rivkin²⁴	12	ASA/klopidogrel + NSAIDs
Franceschi³⁰	33	digoxin + furosemid, amiodaron + warfarin
Hopf¹⁸	7	warfarin + prednisolon, warfarin + diklofenak
Leendertse⁸⁹	70	protidestičková léčiva + antikoagulancia, NSAIDs + protidestičková léčiva, kombinace léků tlumících CNS
Ruiz¹⁹	1	furosemid + kaptopril
Alexopoulou¹⁷	9	antikoagulancia + ASA, antikoagulancia + NSAIDs, diuretika + ACEi
Hellden⁹⁰	4	bendroflumethiazid + enalapril
Olivier⁹¹	13	fluindion + mikonazol, ASA + nadroparin
Rogers²⁸	3	beta-blokátory + BKK, kalium šetřící diuretika + ACEi
Wawruch²³	2	ACEi + spironolakton
Somers⁹²	1	risperidon + citalopram + mirtazapin
Alvarez⁹³	43	warfarin + amiodaron, warfarin + omeprazol
De Paepe¹⁶	15	diuretika + nitráty, beta-blokátory + inzulín
Pedros¹⁴	95*	Kombinace léků způsobující krvácení a AKI
Benard-Laribiere⁹⁴	29	Kombinace antineoplastik a protidestičkových léčiv
Alghamdy⁹⁵	29	digoxin + furosemid, ASA/klopidogrel + enoxaparin
Pedros¹⁵	435*	inhibitory RAAS + diuretika/NSAIDs, warfarin + antitrombotika, warfarin + SSRI
Hauviller⁹⁶	1	fluindion + norfloxacin
Nair¹³	82*	Kombinace léků tlumících CNS, antihypertenziv, diuretika + ACEi
Nair⁹⁷	5	
Ognibene¹²	39*	diuretika + ACEi; antitrombotika + NSAIDs
Schmiedl²⁹	554*	inzulín + beta-blokátor, ASA + diklofenak
Giardina⁸⁴	9	ASA (antitrombotika) + NSAIDs

*nejčastější; BKK: blokátory kalciových kanálů; CNS: centrální nervový systém; ASA: kyselina acetylsalicylová; NSAIDs: nesteroidní antirevmatika; RAAS: renin-angiotenzin-aldosteronový systém; ACEi: inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu; SSRI: selektivní inhibitor zpětného reuptaku serotoninu; AKI: akutní ledvinné selhání; mLI: manifestovaná léková interakce

Tabulka 6 ukazuje přehled nejčastějších nežádoucích lékových událostí, které byly příčinou hospitalizací, na kterých se podílely LI.

V tabulce vidíme, že poruchy srdečního rytmu a frekvence byly nejčastějšími klinickými manifestacemi hospitalizací, na kterých se podílely manifestované LI.

Tabulka 6: Nežádoucí lékové události, které byly příčinou hospitalizací, na kterých se podílely LI

Nežádoucí léková událost	Celkový počet mLI	Studie, ve kterých byla odpovídající nežádoucí léková událost příčinou hospitalizace a manifestací LI (počet mLI)
Krvácení	56	Schmiedl ²⁹ (5), Ognibene ¹² (1), Nair ¹³ (1), Pedros2014 ¹⁴ (5), Alghamdy ⁹⁵ (2), Pedros2016 ¹⁵ (3), De Paepe ¹⁶ (5), Hellden ⁹⁰ (1), Alexopoulou ¹⁷ (2), Leendertse ⁸⁹ (1), Hopf ¹⁸ (2), Franceschi ³⁰ (9), Rivkin ²⁴ (5), Pirmohamed ²⁰ (1), Kovacevic ²² (5), Fokter ²⁷ (1), Muhic ²⁶ (7)
AKI	22	Ognibene ¹² (2), Nair ¹³ (1), Nair* ⁹⁷ (3), Pedros2014 ¹⁴ (5), Pedros2016 ¹⁵ (2), De Paepe ¹⁶ (1), Alexopoulou ¹⁷ (2), Ruiz ¹⁹ (1), Hopf ¹⁸ (2), Pirmohamed ²⁰ (2), Bucsa ²¹ (1)
Tachykardie	15	Kovacevic ²² (15)
Hyperkalemie	12	Kovacevic ²² (3), Wawruch ²³ (1), Rivkin ²⁴ (1), Samoy ²⁵ (1), Muhic ²⁶ (4), Fokter ²⁷ (1), Rogers ²⁸ (1)
Hypotenze	11	Nair ¹³ (1), Nair* ⁹⁷ (1), De Paepe ¹⁶ (3), Alexopoulou ¹⁷ (3), Hopf ¹⁸ (1), Muhic ²⁶ (1), Giardina ⁸⁴ (1)
Bradykardie	10	Fokter ²⁷ (1), De Paepe ¹⁶ (1), Kovacevic ²² (3), Schmiedl ²⁹ (3), Franceschi ³⁰ (2)
Digitalisová intoxikace	9	Pedros 2016 ¹⁵ (1), Alghamdy ⁹⁵ (1), Franceschi ³⁰ (4), Rivkin ²⁴ (1), Muhic ²⁶ (2)
Hypoglykémie	6	Schmiedl ²⁹ (1), Giardina ⁸⁴ (1), De Paepe ¹⁶ (1), Nair* ⁹⁷ (1), Franceschi ³⁰ (2)
CNS deprese	4	De Paepe ¹⁶ (2), Pedros2014 ¹⁴ (1), Nair ¹³ (1)
Hyponatremie	2	Pedros 2016 ¹⁵ (1), Hellden ⁹⁰ (1)
Pády	1	Hellden ⁹⁰ (1)

*LI: lékové interakce; mLI: manifestované lékové interakce; * rehospitalizace; CNS: centrální nervová soustava*

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Metodika

4.1.1 Design studie a sledovaná populace

Jedná se o observační studii – konkrétně o průřezovou studii, protože sledovala expozici a sledovaný jev ve stejném časovém okamžiku. Data byla získána z předešle studie (Očovská et. 2022⁹⁸), která zkoumala, jestli se lékové problémy podílely na hospitalizacích ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Do studie byli zahrnuti pacienti hospitalizovaní ve Fakultní nemocnici Hradec Králové prostřednictvím oddělení urgentní medicíny v období srpen až listopad 2018. Vyloučené byly plánované hospitalizace, hospitalizace trvající méně než 24 hodin a hospitalizace s chybějícími údaji. Pro diplomovou práci byl vybrán soubor 378 hospitalizací z celkového počtu 1252 hospitalizací v předešlé studii.

4.1.2 Zdroj dat

Zdrojem dat byla databáze Access, která obsahovala údaje o hospitalizaci, lékové anamnéze, osobní anamnéze, dále demografické údaje a laboratorní hodnoty. (Obrázek 2)

The screenshot shows a web-based interface for a medical database. At the top, there are input fields for patient ID (394), age (68), sex (male), and number of drugs (10). There are buttons for 'Check DDI' and 'Add DDI pair'. Below this is a table of medications: betaxolol, spironolactone, doxazosin, chlortalidone, amiloride, glimepiride, metformin, methyldopa, perindopril, and amlodipine. On the right, there are buttons for 'Hospitalisation details', 'Medication History', 'Medical history', and 'Laboratory values'. The main section is titled 'Potential DDI' and shows a list of drug pairs and their potential outcomes. A table below this lists 'MANIFEST DDI' with details for 'ADE' (Adverse Drug Event). The table has columns for 'DDI pair', 'outcome category', and 'MedDRA term'.

DDI pair	outcome category	MedDRA term
chlortalidone + perindopril	ADE contributed to the hospital admission	Hypotension
betaxolol + glimepiride	ADE contributed to the hospital admission	Hypoglycemia
perindopril + spironolactone	laboratory change present at the hospital admission	Hyperkalemia
amiloride + spironolactone	laboratory change present at the hospital admission	Hyperkalemia
amiloride + perindopril	laboratory change present at the hospital admission	Hyperkalemia

Obrázek 2: Náhled databáze Access – formulář obsahující lékovou anamnézu a dosud identifikované lékové interakce

4.1.3 Identifikace potenciálních lékových interakcí

K identifikaci potenciálních LI byly použity databáze lékových interakcí Lexicomp (prostřednictvím UpToDate), Micromedex a Stockley (prostřednictvím MedicinesComplete). Charakteristiky databází Lexicomp a Micromedex již byly detailně popsány v diplomové práci Kateřiny Kukrálové (nyní Holmanové)¹¹. Databáze Stockley klasifikuje léčiva na základě celkového hodnocení, závažnosti, doporučeného managementu a úrovně dokumentace. Na obrázku 3 (Obrázek 3) vidíme formulář na zadávání nově identifikovaných LI.

The screenshot shows a web-based form for entering drug-drug interactions. At the top, there are navigation buttons for 'NEW' and 'SAVE', and a search bar containing 'perindopril + spironolactone'. The form is divided into several sections:

- Drug Selection:** Two dropdown menus for 'perindopril' and 'spironolactone'.
- PK/PD:** Two dropdown menus, one for 'pharmacodynamic' and another for 'NA synergistic effect'.
- Mechanism description:** A text area containing 'additive hyperkalemia, increased potassium retention secondary to lowered aldosterone levels'.
- Advised management description:** A text area with management instructions for spironolactone.
- Advised management strategies:** A list of strategies like 'Limit the dose', 'Potassium monitoring', and 'Kidney function monitoring' with dropdown arrows.
- External Database Ratings:** Three rows showing ratings from Micromedex, UpToDate, and 'Databáze lékových interakcí' (DrugAgency, a.s.).
- Potential consequences:** A section for 'hyperkalemia' with a detailed description of the risk.
- Risk factors and Dependency:** Two columns of dropdown menus for 'risk factors' (reduced kidney function, diabetes mellitus, elderly) and 'dependency'.

Obrázek 3: Náhled databáze Access – formulář pro zadávání nově identifikovaných lékových interakcí

4.1.4 Definice potenciální interakce

Za potenciální LI se braly v potaz všechny LI, které alespoň v jedné interakční databázi splňovaly následující kritéria (celkové hodnocení C, D, X v databázi Lexicomp; celkové hodnocení X, I, ? v databázi Stockley a kategorie závažnosti „contraindicated“, „major“, „moderate“ v databázi Micromedex.

4.1.5 Klasifikace potenciálních interakcí

Identifikované LI byly kategorizovány na základě mechanismu a potenciálního dopadu a kategorizace v jednotlivých interakčních databázích (viz Tabulka 7). Léčiva účastníci se LI byla klasifikována pomocí anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace.

Tabulka 7: Kategorizace potenciálních LI na základě kategorizace v interakčních databázích

Databáze	Micromedex	Lexicomp	Stockley
Celkové hodnocení		X D C B	X ! ? ✓
Kategorie závažnosti	contraindicated major moderate minor	contraindicated major moderate minor	severe moderate mild nothing expected
Úroveň dokumentace	excellent good fair unknown	excellent good poor fair	theoretical case study extensive
Doporučený Management			avoid adjust monitor information no action needed

Dále byly potenciální LI kategorizovány podle typu lékového problému (Tabulka 8).

Tabulka 8: Kategorizace LI na základě typu lékového problému

Typ lékového problému	Dopad lékové interakce
Lékový problém týkající se bezpečnosti léčby	LI zvyšující riziko nežádoucích lékových příhod
Lékový problém týkající se účinnosti léčby	LI, která brání v dosahování cílů léčby
Kombinace obou typů lékových problémů	LI zvyšující riziko nežádoucích lékových příhod a zároveň snižuje šance dosahování cílu léčby

LI: léková interakce

4.1.6 Definice manifestované interakce

Za manifestované LI byly považovány LI s *Drug Interaction Probability Scale* skóre vyšším než 2, jejichž klinický projev odpovídal nežádoucí lékové události, která byla hlavní příčinou hospitalizace nebo se podílela na hospitalizaci. Identifikace, hodnocení kauzality nežádoucích lékových událostí, které byly hlavní příčinou nebo se podílely na hospitalizaci, byla součástí předešlé studie (Očovská et al., 2022⁹⁸), která vycházela ze standardizované metodiky „*Drug-related hospital admissions adjudication guide*“ vytvořené v evropském projektu OPERAM (Thevelin et al., 2018⁹⁹). Farmakokinetické interakce nebyly hodnoceny z důvodu průřezového designu studie.

4.1.7 Hlavní výstupy práce

Prevalence hospitalizací s potenciální LI byla vypočtena jako podíl počtu hospitalizací s alespoň jednou potenciální LI v lékové anamnéze k celkovému počtu hospitalizací a jako podíl počtu hospitalizací s alespoň jednou potenciální LI v lékové anamnéze k počtu hospitalizací s alespoň dvěma léčivy v lékové anamnéze.

Prevalence hospitalizací s manifestovanou LI byla vypočtena jako podíl počtu hospitalizací s alespoň jednou manifestovanou LI, již klinický projev odpovídal nežádoucí lékové události, která byla hlavní příčinou hospitalizace nebo se na hospitalizaci podílela k celkovému počtu hospitalizací. Dále byl jako denominátor zvolen počet hospitalizací s alespoň dvěma léčivy v lékové anamnéze a počet polékových hospitalizací.

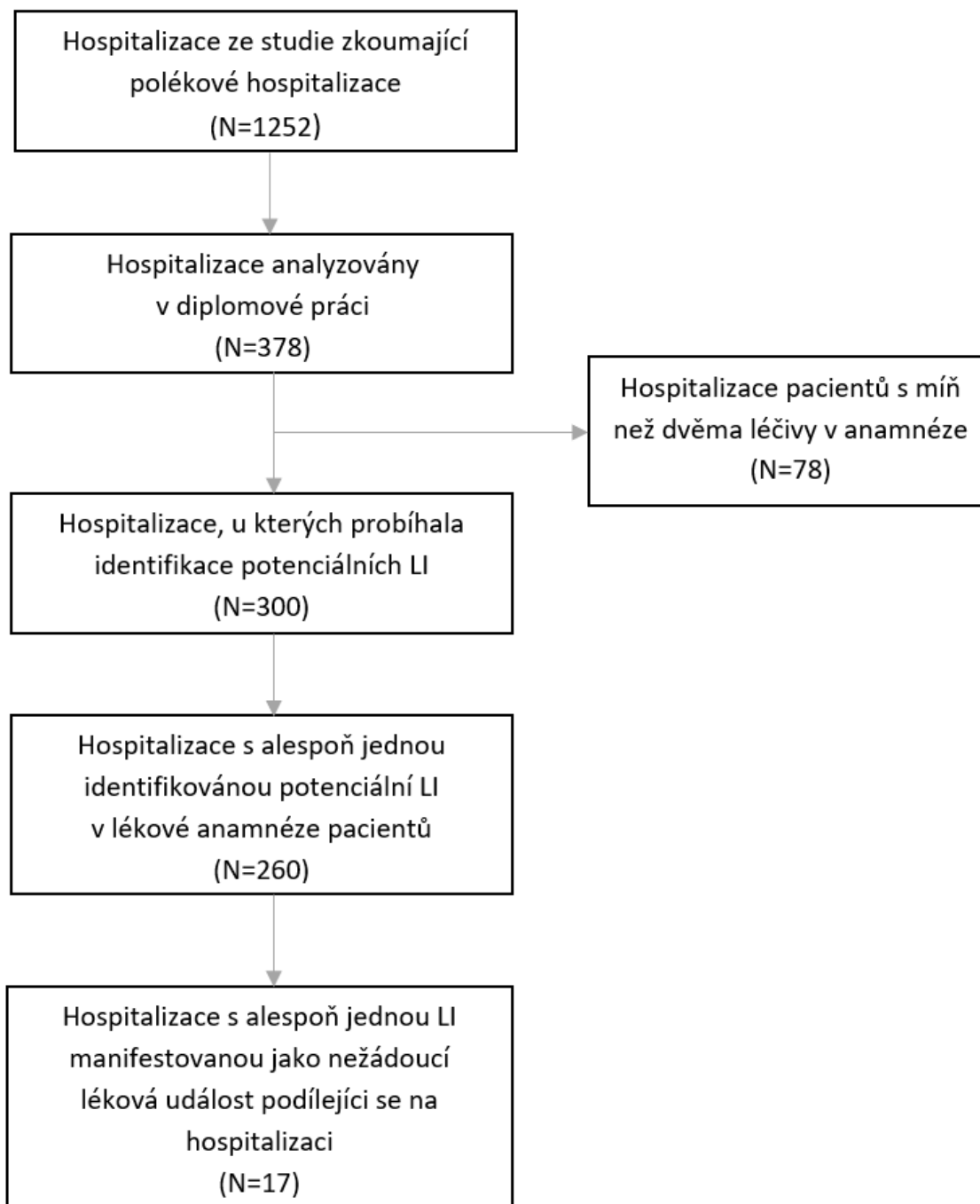
4.1.8 Analýza dat

Kategorické proměnné byly vyjádřeny jako absolutní četnost (počtem), případně relativní četnost (procenty). Numerické proměnné byly vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí. Prevalence byla vyjádřena v procentech a zároveň byl uveden 95% interval spolehlivosti (CI).

Analýza dat byla provedena v programu Microsoft Excel. Vizualizace potenciálních LI pomocí chord diagramu byla provedena v programu Python.

4.2 Výsledky

Z celkového počtu 378 hospitalizací bylo vyhledávání potenciálních lékových interakcí provedeno u 300 hospitalizací s alespoň dvěma léčivy v lékové anamnéze. Detailní schéma nám ukazuje Obrázek 4.



Obrázek 4: Počet hospitalizací v jednotlivých krocích studie

4.2.1 Potenciální lékové interakce

Celkově bylo identifikováno 2010 potenciálních LI. Na 2010 potenciálních LI se podílelo 982 rozdílných LI.

Alespoň 1 potenciální LI byla identifikována u 260 hospitalizací. Prevalence výskytu potenciálních LI v celkovém souboru 378 pacientů byla 69 % (95% CI: 64–73). Prevalence výskytu potenciálních LI v souboru 300 pacientů (pacienti s alespoň dvěma léčiv v lékové anamnéze) byla 87 % (95% CI: 83–91).

V celkovém souboru (n=378) měl pacient průměrně 5,3 potenciálních LI. V souboru pacientů s alespoň dvěma léčiv v lékové anamnéze (n=300) byl průměrný počet LI 6,7. V souboru pacientů s potenciální LI v anamnéze (n=260) byl průměrný počet potenciálních LI 7,7.

Tabulka 9 zobrazuje demografické a klinické charakteristiky v celkovém souboru pacientů, v souboru pacientů s alespoň dvěma léčiv v lékové anamnéze, v souboru pacientů bez potenciální LI v lékové anamnéze a v souboru pacientů s alespoň 1 potenciální LI v lékové anamnéze.

Tabulka 9: Porovnání demografických a klinických charakteristik pacientů s vs. bez potenciální lékové interakce v lékové anamnéze

	Celkový soubor	Pacienti s alespoň 2 léčiv v lékové anamnéze	Pacienti bez potenciální LI v lékové anamnéze	Pacienti s potenciální LI v lékové anamnéze
	N=378	N=300	N=40	N=260
Věk				
medián	72	75	67	76
IQR	60–82	66–84	59–80	67–84
Počet léčiv v lékové anamnéze				
medián	5	6	3	7
IQR	2–8	4–9	2–4	5–10
Charlsonové komorbiditní index				
medián	4	5	3	5
IQR	2–6	3–6	2–4	4–6
Pohlaví				
muž (%)	60%	57%	65%	56%
žena (%)	40%	43%	35%	44%

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

Mezi pacienty s potenciální LI v anamnéze a pacienty bez potenciální LI v anamnéze byl statisticky významný rozdíl pozorován ve věku (p-hodnota 0,0143), počtu léčiv (p-hodnota <0,0001) a Charlsonové komorbiditním indexu (p-hodnota <0,0001). V logistické regresi bylo zjištěno, že z těchto charakteristik zvyšuje riziko výskytu potenciální LI pouze počet léčiv. Korigované *Odds ratio* bylo 2,8 (95% CI 2,0-4,1)

Tabulka 10 zobrazuje komorbidity v anamnéze v souboru pacientů bez potenciální LI v lékové anamnéze a v souboru pacientů s alespoň 1 potenciální LI v lékové anamnéze.

Tabulka 10: Porovnání výskytu komorbidit u pacientů s vs. bez potenciální lékové interakce v lékové anamnéze

Komorbidita v anamnéze	Pacienti bez potenciální LI v lékové anamnéze	Pacienti s potenciální LI v lékové anamnéze
	N=40	N=260
Arteriální hypertenze	63%	73%
Dyslipidémie	28%	46%
Diabetes mellitus	3%	36%
Ischemická choroba srdeční	10%	28%
Vertebrogenní algický syndrom	15%	23%
Fibrilace síní	10%	21%
Dna/hyperurikémie	15%	17%
Chronické srdeční selhání	3%	18%
CKD	5%	17%
Benigní hyperplazie prostaty	13%	15%
Osteoartróza	8%	14%
Demence	3%	14%
Onemocnění jater	15%	12%
Chronická žilní insuficience	13%	11%
Po cévní mozkové příhodě	3%	13%
Tromboembolická nemoc	3%	12%
Osteoporóza	15%	8%
Vředová gastroduodenální choroba	5%	10%
Astma bronchiale	0%	10%
Refluxní choroba jícnu	3%	9%
Deprese/úzkost	8%	8%
Hypotyreóza	10%	7%
Ischemická choroba dolních končetin	0%	8%
Chronická obstrukční plicní nemoc	3%	7%
Epilepsie	0%	2%
Parkinsonova nemoc	0%	2%
Schizofrenie	0%	1%

LI: léková interakce; N: denominátor (100 %); CKD: chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin)

Tabulka 11 zobrazuje nejčastější potenciální LI a jejich počet.

Tabulka 11: Nejčastější potenciální LI

Interagující léčiva	Potenciální LI (N=2010)	
	počet	%
furosemid + pantoprazol	21	1,0
alopurinol + furosemid	21	1,0
fenoterol + ipratropium bromid	16	0,8
indapamid + perindopril	16	0,8
uhličitan vápenatý + cholekalciferol	16	0,8
amlodipin + atorvastatin	16	0,8
furosemid + omeprazol	15	0,7
kyselina acetylsalicylová + metamizol	15	0,7
atorvastatin + omeprazol	14	0,7
furosemid + metamizol	14	0,7
furosemid + ramipril	14	0,7
atorvastatin + warfarin	13	0,6
alopurinol + warfarin	13	0,6
alopurinol + hydrochlorothiazid	13	0,6
furosemid + perindopril	12	0,6
glimepirid + metformin	11	0,5
amiodaron + furosemid	11	0,5
alopurinol + perindopril	10	0,5
furosemid + metformin	10	0,5
atorvastatin + klopidogrel	10	0,5
metformin + perindopril	10	0,5
hydrochlorothiazid + metformin	10	0,5
furosemid + insulin	9	0,4
betaxolol + metformin	9	0,4
furosemid + tamsulosin	9	0,4
bisoprolol + metformin	9	0,4
hydrochlorothiazid + ramipril	9	0,4
kyselina acetylsalicylová + warfarin	9	0,4
amlodipin + insulin	9	0,4
amiodaron + bisoprolol	8	0,4
amilorid + ramipril	8	0,4
atorvastatin + pantoprazol	8	0,4
omeprazol + warfarin	8	0,4
amiodaron + perindopril	8	0,4
metformin + ramipril	8	0,4
amlodipin + metformin	8	0,4
furosemid + levothyroxin	8	0,4

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

Tabulka 12 Tabulka 12: Potenciální LI identifikované ve všech interakčních databázích s alespoň významnou kategorií závažnosti uvádí závažné potenciální LI. Jako závažné jsou definovány LI identifikovány v každé databázi s následujícími kategoriemi závažnosti *major* nebo *contraindicated* (Micromedex), *major* (Uptodate) nebo *severe* (Stockley).

Tabulka 12: Potenciální LI identifikované ve všech interakčních databázích s alespoň významnou kategorií závažnosti

Interagující léčiva	Potenciální LI (N=85)	
	počet	%
amilorid + ramipril	8	9,4
ramipril + spironolakton	7	8,2
metamizol + spironolakton	7	8,2
perindopril + spironolakton	4	4,7
amilorid + perindopril	4	4,7
chlorid draselný + spironolakton	3	3,5
amilorid + nimesulid	3	3,5
amiodaron + warfarin	3	3,5
kyselina acetylsalicylová + dabigatran-etexilát	3	3,5
kyselina acetylsalicylová + nimesulid	2	2,4
apixaban + metamizol	2	2,4
amilorid + diklofenak	2	2,4
tramadol + zolpidem	2	2,4
dabigatran-etexilát + metamizol	2	2,4
escitalopram + metamizol	2	2,4
escitalopram + trazodon	2	2,4
fenofibrat + warfarin	2	2,4
fentanyl + tramadol	2	2,4
metamizol + takrolimus	2	2,4
citalopram + sertralin	1	1,2
amiodaron + citalopram	1	1,2
amiodaron + klarithromycin	1	1,2
amiodaron + kvetiapin	1	1,2
amitriptylin + venlafaxin	1	1,2
amilorid + lisinopril	1	1,2
kyselina acetylsalicylová + celekoxib	1	1,2
amilorid + ibuprofen	1	1,2
amilorid + trandolapril	1	1,2
kyselina acetylsalicylová + venlafaxin	1	1,2
bromazepam + kodein	1	1,2
bromazepam + dihydrokodein	1	1,2
citalopram + metamizol	1	1,2
citalopram + tramadol	1	1,2
dabigatran-etexilát + meloxikam	1	1,2
escitalopram + fentanyl	1	1,2
escitalopram + naproxen	1	1,2
escitalopram + tramadol	1	1,2
metoklopramid + olanzapin	1	1,2
nadroparin + rivaroxaban	1	1,2
sertralin + tramadol	1	1,2
sertralin + trazodon	1	1,2
bromazepam + tramadol	1	1,2

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

Tabulka 13 uvádí příklady nejčastějších interakčních párů, které se podílely na závažných potenciálních LI.

Tabulka 13: Nejčastější potenciální LI identifikované v alespoň jedné interakční databázi s alespoň významnou kategorií závažnosti

Interagující léčiva	Potenciální LI (N= 311)	
	počet	%
atorvastatin + omeprazol	14	4,5
atorvastatin + warfarin	13	4,2
alopurinol + hydrochlorothiazid	13	4,2
alopurinol + perindopril	10	3,2
amilorid + ramipril	8	2,6
atorvastatin + pantoprazol	8	2,6
ramipril + spironolakton	7	2,3
alopurinol + ramipril	7	2,3
metamizol + spironolakton	7	2,3
fenoterol + tiotropium bromid	6	1,9
alopurinol + indapamid	5	1,6
amilorid + perindopril	4	1,3
escitalopram + furosemid	4	1,3
perindopril + spironolakton	4	1,3
chlorid draselný + spironolakton	3	1,0
amilorid + nimesulid	3	1,0
amiodaron + fenoterol	3	1,0
ezetimib + rosuvastatin	3	1,0
alopurinol + glimepirid	3	1,0
doxazosin + perindopril	3	1,0
kyselina acetylsalicylová + dabigatran-etexilát	3	1,0
amiodaron + warfarin	3	1,0

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

Poznámka: LI identifikovány v alespoň jedné databázi s kategorií závažnosti *major* nebo *contraindicated* (Micromedex), *major* (Uptodate) nebo *severe* (Stockley)

Tabulka 14 ukazuje potenciální LI se střední kategorií závažnosti. Jedná se o LI identifikovány v alespoň jedné databázi s kategorií závažnosti *moderate*, *major* nebo *contraindicated* (Micromedex), *moderate* nebo *major* (Uptodate) a *moderate* nebo *severe* (Stockley).

Tabulka 14: Potenciální LI identifikované ve všech interakčních databázích s alespoň střední kategorií závažnosti

Interagující léčiva	Potenciální LI (N= 577)	
	počet	%
indapamid + perindopril	16	2,8
kyselina acetylsalicylová + metamizol	15	2,6
furosemid + ramipril	14	2,4
furosemid + metamizol	14	2,4
alopurinol + warfarin	13	2,3
furosemid + perindopril	12	2,1
kyselina acetylsalicylová + warfarin	9	1,6
hydrochlorothiazid + ramipril	9	1,6
amilorid + ramipril	8	1,4
omeprazol + warfarin	8	1,4
pantoprazol + warfarin	7	1,2
bisoprolol + metamizol	7	1,2
kyselina acetylsalicylová + klopidogrel	7	1,2
amiodaron + atorvastatin	7	1,2
metamizol + spironolakton	7	1,2
ramipril + spironolakton	7	1,2
insulin + metoprolol	7	1,2
hydrochlorothiazid + insulin	7	1,2
bisoprolol + insulin	7	1,2
metoprolol + tamsulosin	6	1,0
digoxin + furosemid	6	1,0
perindopril + chlorid draselný	6	1,0
indapamid + insulin	5	0,9
kyselina acetylsalicylová + escitalopram	5	0,9
kyselina acetylsalicylová + prednison	5	0,9
metamizol + metoprolol	5	0,9
metamizol + warfarin	5	0,9
chlorid draselný + ramipril	5	0,9
metamizol + ramipril	4	0,7
bisoprolol + glimepirid	4	0,7
glimepirid + hydrochlorothiazid	4	0,7
síran železnatý + pantoprazol	4	0,7
metamizol + nadroparin	4	0,7
amiodaron + rosuvastatin	4	0,7
metamizol + nebivolol	4	0,7
kvetiapin + trazodon	4	0,7
rosuvastatin + warfarin	4	0,7
amilorid + perindopril	4	0,7
perindopril + spironolakton	4	0,7
amiodaron + dabigatran-etexilát	4	0,7

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

Tabulka 15 zobrazuje léčiva, které se nejčastěji podílela na potenciálních LI.

Tabulka 15: Nejčastější léčiva podílející se na potenciálních LI

Název léčiva	ATC kód léčiva	Léčiva podílející se na potenciálních LI (N=4020)	
		počet	%
furosemid	C03CA01	262	6,5
hydrochlorothiazid	C03AA03	152	3,8
metamizol	N02BB02	141	3,5
metformin	A10BA02	131	3,3
warfarin	B01AA03	119	3,0
perindopril	C09AA04	111	2,8
amiodaron	C01BD01	107	2,7
ramipril	C09AA05	95	2,4
atorvastatin	C10AA05	94	2,3
insulin	A10A	91	2,3
alopurinol	M04AA01	85	2,1
amlodipin	C08CA01	82	2,0
bisoprolol	C07AB07	80	2,0
kyselina acetylsalicylová	B01AC06	77	1,9
pantoprazol	A02BC02	73	1,8
omeprazol	A02BC01	72	1,8
fenoterol	R03AC04	69	1,7
tamsulosin	G04CA02	62	1,5
glimepirid	A10BB12	61	1,5
indapamid	C03BA11	61	1,5
metoprolol	C07AB02	58	1,4
spironolakton	C03DA01	57	1,4
kvetiapin	N05AH04	52	1,3
tramadol	N02AX02	48	1,2
klopidogrel	B01AC04	47	1,2
prednison	H02AB07	46	1,1
ipratropium	R03BB01	45	1,1
uhličitan vápenatý	A12AA04	42	1,0
amilorid	C03DB01	39	1,0
levothyroxin	H03AA01	39	1,0
digoxin	C01AA05	38	0,9
trazodon	N06AX05	36	0,9
escitalopram	N06AB10	35	0,9
formoterol	R03AC13	34	0,8
diklofenak	M01AB05	33	0,8
isosorbid-dinitrát	C01DA08	29	0,7
sertralin	N06AB06	29	0,7
sitagliptin	A10BH01	29	0,7
doxazosin	C02CA04	28	0,7

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

Tabulka 16 uvádí příklady skupin léčiv, podle ATC klasifikace léčiv, které se podílejí na potenciálních LI.

Tabulka 16: ATC klasifikace skupin léčiv podílejících se na potenciálních LI

Kód a název ATC skupiny		Potenciální LI (N=4020)	
		počet	%
C03	Diuretika	589	14,7
A10	Léčiva k terapii diabetu	372	9,3
B01	Antikoagulancia, antitrombotika	298	7,4
C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	288	7,2
R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	272	6,8
N02	Analgetika	230	5,7
C01	Kardiaka	206	5,1
N06	Psychoanaleptika	194	4,8
C07	Beta-blokátory	187	4,7
N05	Psycholeptika	170	4,2
A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	160	4,0
C10	Látky upravující hladinu lipidů	134	3,3
C08	Blokátory kalciových kanálů	111	2,8
M01	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	87	2,2
M04	Léčiva k terapii dny	85	2,1
G04	Urologika	76	1,9
A12	Minerální doplňky	71	1,8
H02	Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci	70	1,7
N03	Antiepileptika	66	1,6
C02	Antihypertenziva	46	1,1
L04	Imunosupresiva	45	1,1
H03	Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy	41	1,0
A11	Vitaminy	28	0,7
L01	Cytostatika	23	0,6
J01	Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	21	0,5
S01	Oftalmologika	19	0,5
N04	Antiparkinsonika	17	0,4
A03	Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu	17	0,4
R06	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	15	0,4
B03	Antianemika	14	0,3
M05	Léčiva k terapii nemocí kostí	9	0,2
V03	Všechny jiné terapeutické přípravky	8	0,2
A07	Antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva	8	0,2
R05	Léčiva proti nachlazení a kašli	8	0,2
C04	Periferní vazodilatancia	8	0,2
L02	Hormonální léčiva používaná v onkologii	4	0,1
H01	Hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga	4	0,1
J02	Antimykotika pro systémovou aplikaci	4	0,1
N07	Jiná léčiva nervového systému	3	0,1
P01	Antiprotozoika	3	0,1
M03	Myorelaxancia	3	0,1
A05	Léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest	2	0,0
R01	Nosní léčiva	2	0,0
A04	Antiemetika	1	0,0
G03	Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému	1	0,0

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická; LI: léková interakce; N: denominátor (100 %)

Tabulka 17 ukazuje klasifikaci potenciálních LI podle jejich mechanismu.

Tabulka 17: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě mechanismu LI

Mechanismus LI	Potenciální LI (N=2010)		Nejčastější potenciální LI
	počet	%	
Farmakodynamický	1504	75	
synergismus	1155	77	furosemid + pantoprazol
antagonismus	275	18	ASA + metamizol
kombinovaný	33	2	amilorid + nimesulid
jiný	36	2	digoxin + pantoprazol
neznámý	5	0	levodopa + sertralin
Farmakokinetický	367	18	
absorpce	101	28	atorvastatin + omeprazol
distribuce	0	0	-
metabolismus	202	55	amlodipin + atorvastatin
eliminace	49	13	alopurinol + furosemid
kombinovaný	11	3	amiodaron + rivaroxaban
neznámý	4	1	klopido-grel + rosuvastatin
Kombinovaný	33	2	ASA + prednison
Neznámý	106	5	metformin + warfarin

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

Tabulka 18 zobrazuje rozdělení potenciálních LI podle typu lékového problému.

Tabulka 18: Klasifikace identifikovaných potenciálních LI na základě typu lékového problému

Typ lékového problému	Potenciální LI s odpovídajícím typem lékového problému (N=2010)	
	počet	%
Problémy zvyšující riziko nežádoucích lékových příhod	1559	77,6
Problémy v dosahování cílů léčby	400	19,9
Kombinace obou	51	2,5

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

Tabulka 19 ukazuje nejčastější potenciální dopady potenciálních LI a příklady potenciálních LI.

Tabulka 19: Nejčastější potenciální dopad potenciálních LI

Potenciální dopad potenciálních LI	Potenciální LI s odpovídajícím dopadem (N=2051)		Příklady potenciální LI
	počet	%	
Zvýšené riziko hypotenze	300	14,6	indapamid + perindopril
Zvýšené riziko krvácení	194	9,5	ASA + escitalopram
Zvýšené riziko hypoglykemie	137	6,7	glimepirid + perindopril
Snížený účinek antidiabetik	124	6,0	hydrochlorothiazid + metformin
Zvýšené riziko prolongace QT intervalu	89	4,4	escitalopram + tramadol
Zvýšené riziko CNS deprese	87	4,3	baklofen + pregabalin
Snížený antihypertenzní účinek	79	3,9	hydrochlorothiazid + nimesulid
Maskování symptomu hypoglykemie	77	3,8	bisoprolol + insulin
Zvýšené riziko hypokalemie	72	3,5	fenoterol + furosemid
Zvýšené riziko hyperkalemie	65	3,2	ramipril + spironolakton

LI: léková interakce; CNS: Centrální nervový systém, N: denominátor (100 %); ASA: kyselina acetylsalicylová

Poznámka: Některé LI měly více různých potenciálních dopadů

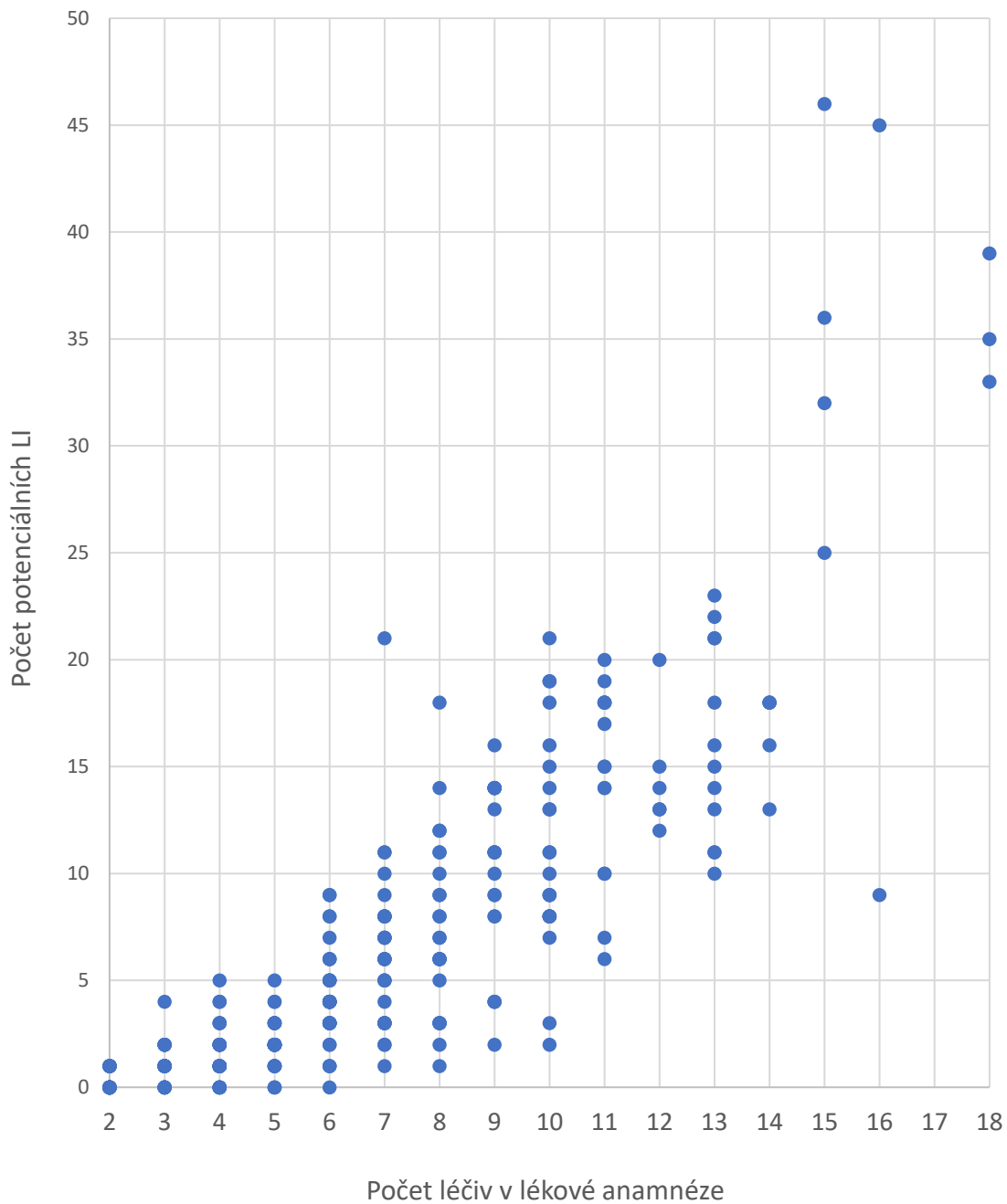
Tabulka 20 uvádí nejčastější kombinace ATC skupin léčiv účastnících se potenciálních LI.

Tabulka 20: Nejčastější kombinace skupin léčiv účastnících se potenciálních LI (N=2010)

ATC kód	ATC název	ATC kód	ATC název	n	%
C03	Diuretika	C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	126	6,3
R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	83	4,1
A10	Léčiva k terapii diabetu	C03	Léčiva k terapii diabetu	79	3,9
A10	Léčiva k terapii diabetu	C07	Beta-blokátory	68	3,4
A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	C03	Diuretika	59	2,9
C03	Diuretika	R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	53	2,6
A10	Léčiva k terapii diabetu	C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	51	2,5
C01	Kardiaka	C03	Diuretika	51	2,5
N05	Psycholeptika	N06	Psychoanaleptika	48	2,4
C03	Diuretika	N02	Analgetika	42	2,1
M04	Léčiva k terapii dny	C03	Diuretika	40	2,0
B01	Antitrombotika*	N02	Analgetika	38	1,9
A10	Léčiva k terapii diabetu	C08	Blokátory kalciových kanálů	37	1,8
B01	Antitrombotika*	C10	Látky upravující hladinu lipidů	36	1,8
A10	Léčiva k terapii diabetu	A10	Léčiva k terapii diabetu	34	1,7
B01	Antitrombotika*	B01	Antitrombotika*	33	1,6
C01	Kardiaka	C07	Beta-blokátory	31	1,5
B01	Antitrombotika*	N06	Psychoanaleptika	28	1,4
A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	B01	Antitrombotika*	26	1,3
C03	Diuretika	G04	Urologika	25	1,2
C10	Látky upravující hladinu lipidů	A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	24	1,2
B01	Antitrombotika*	C01	Kardiaka	23	1,1
C08	Blokátory kalciových kanálů	C10	Látky upravující hladinu lipidů	22	1,1
C07	Beta-blokátory	N02	Analgetika	20	1,0
C03	Diuretika	M01	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	19	0,9
M04	Léčiva k terapii dny	C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	19	0,9
N03	Antiepileptika	N05	Psycholeptika	19	0,9
C01	Kardiaka	C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	18	0,9
A11	Vitaminy	A12	Minerální doplňky	17	0,8
A12	Minerální doplňky	C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	15	0,7
C07	Beta-blokátory	G04	Urologika	15	0,7
C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	M01	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	15	0,7
N05	Psycholeptika	N05	Psycholeptika	15	0,7

*Antikoagulancia, antitrombotika; ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická; n: počet

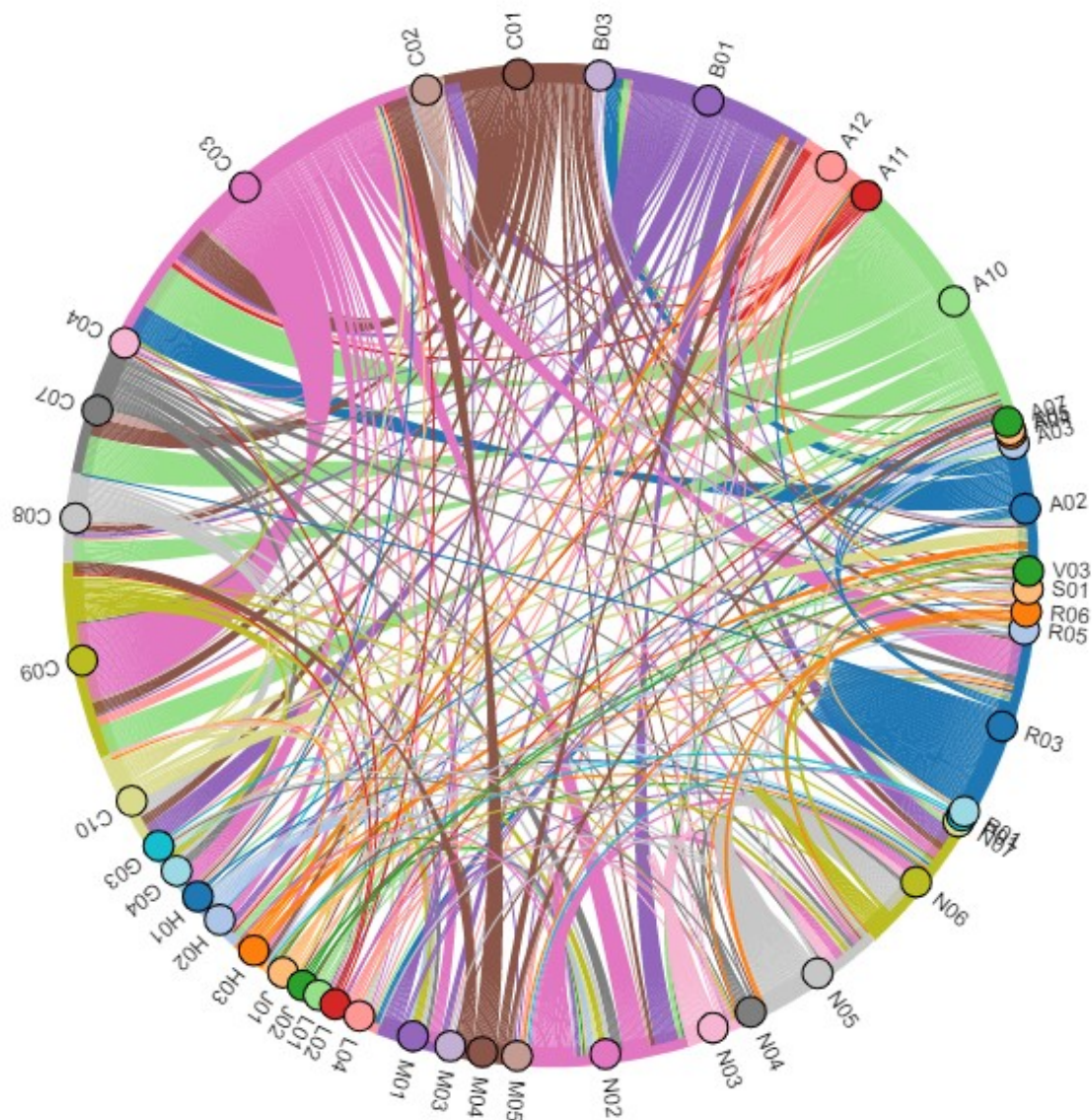
Graf 1 znázorňuje počet identifikovaných potenciálních LI odpovídajících počtu léčiv v lékové anamnéze pacienta. Nejvyšší identifikovaný počet potenciálních LI na jednoho pacienta byl 46.



Graf 1: Počet identifikovaných potenciálních LI odpovídajících počtu léčiv v lékové anamnéze pacienta

Na grafech 2-4 se nachází vizualizace vztahů ATC skupin účastnících se potenciálních LI pomocí chord diagramu.

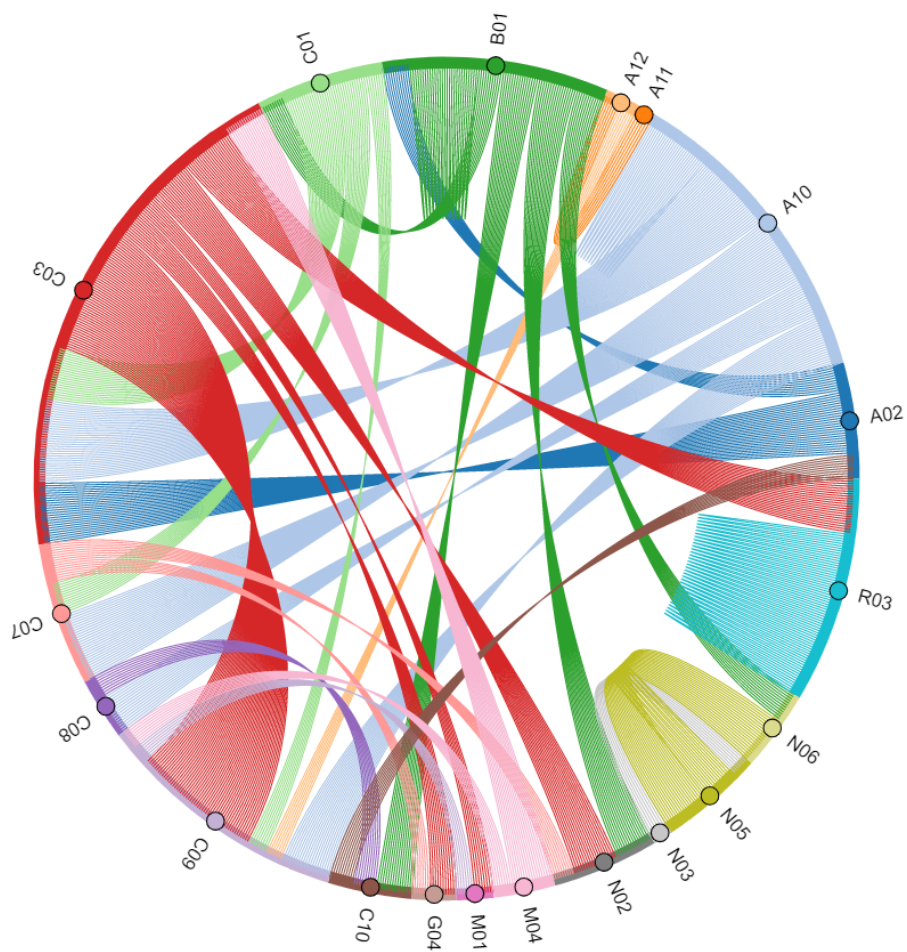
Graf 2 ukazuje vizualizace všech vztahů ATC skupin léčiv účastnících se na potenciálních LI.



Graf 2: Vizualizace všech vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

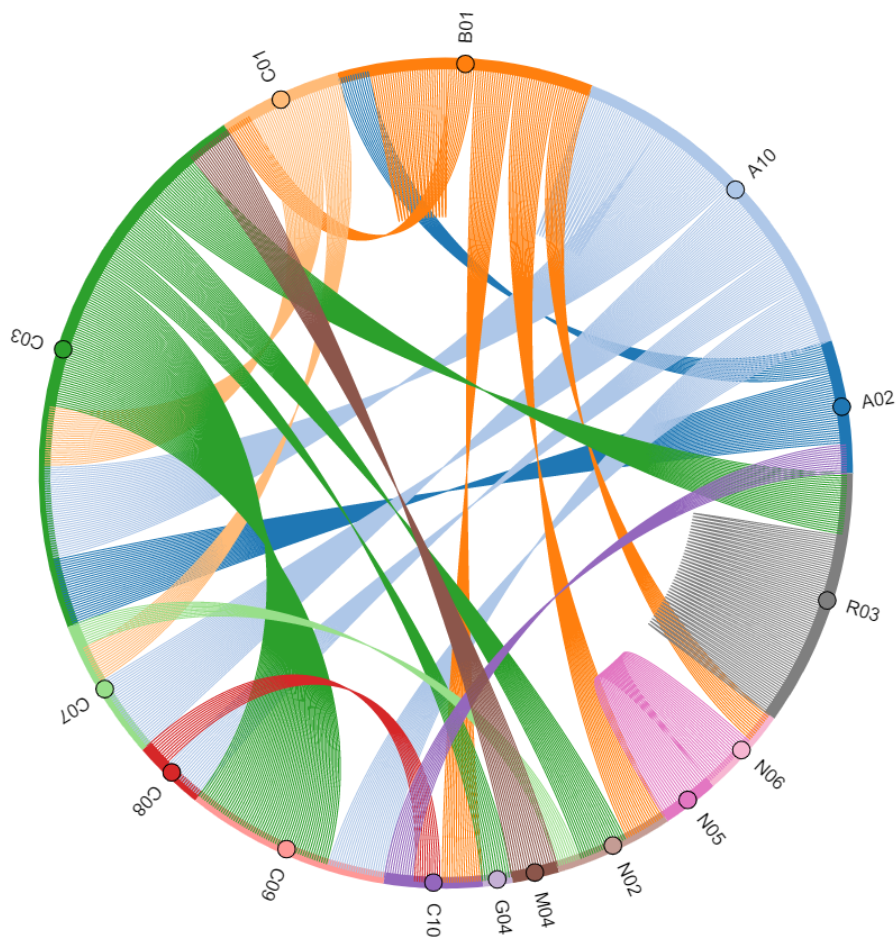
Graf 3 zobrazuje vizualizace vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se na potenciálních LI s četností nad 15.



Graf 3: Vizualizace vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí s četností nad 15

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 4 zobrazuje vizualizace vztahů ATC skupin léčiv účastnících se na potenciálních LI s četností nad 20.

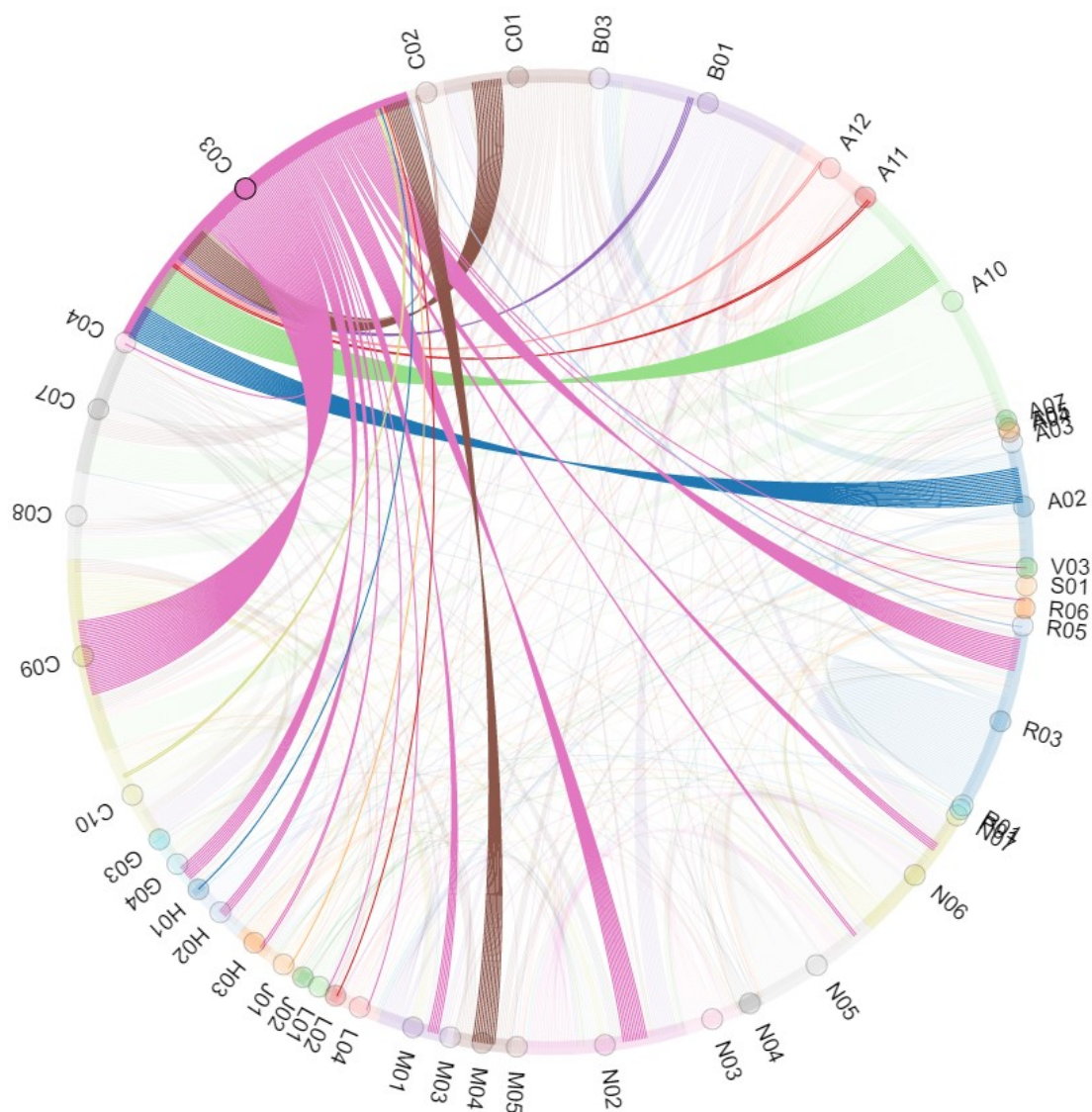


Graf 4: Vizualizace vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí s četností nad 20

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 5 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Diuretika (C03).

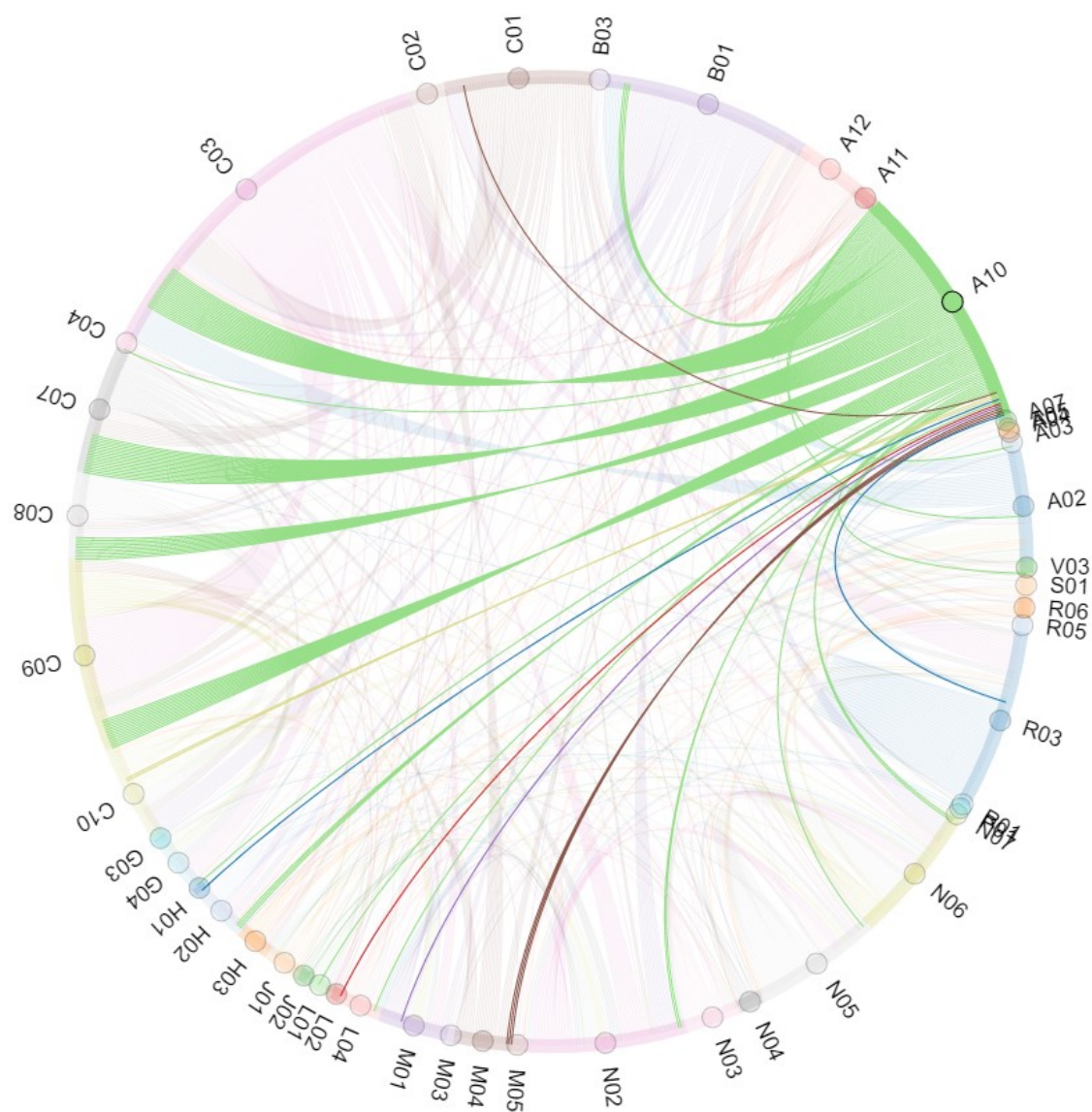
Diuretika (C03) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Léčiva k terapii diabetu (A10), Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02), Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03), Kardiaka (C01), Analgetika (N02), Léčiva k terapii dny (M04), Urologika (G04).



Graf 5: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Diuretika (C03)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

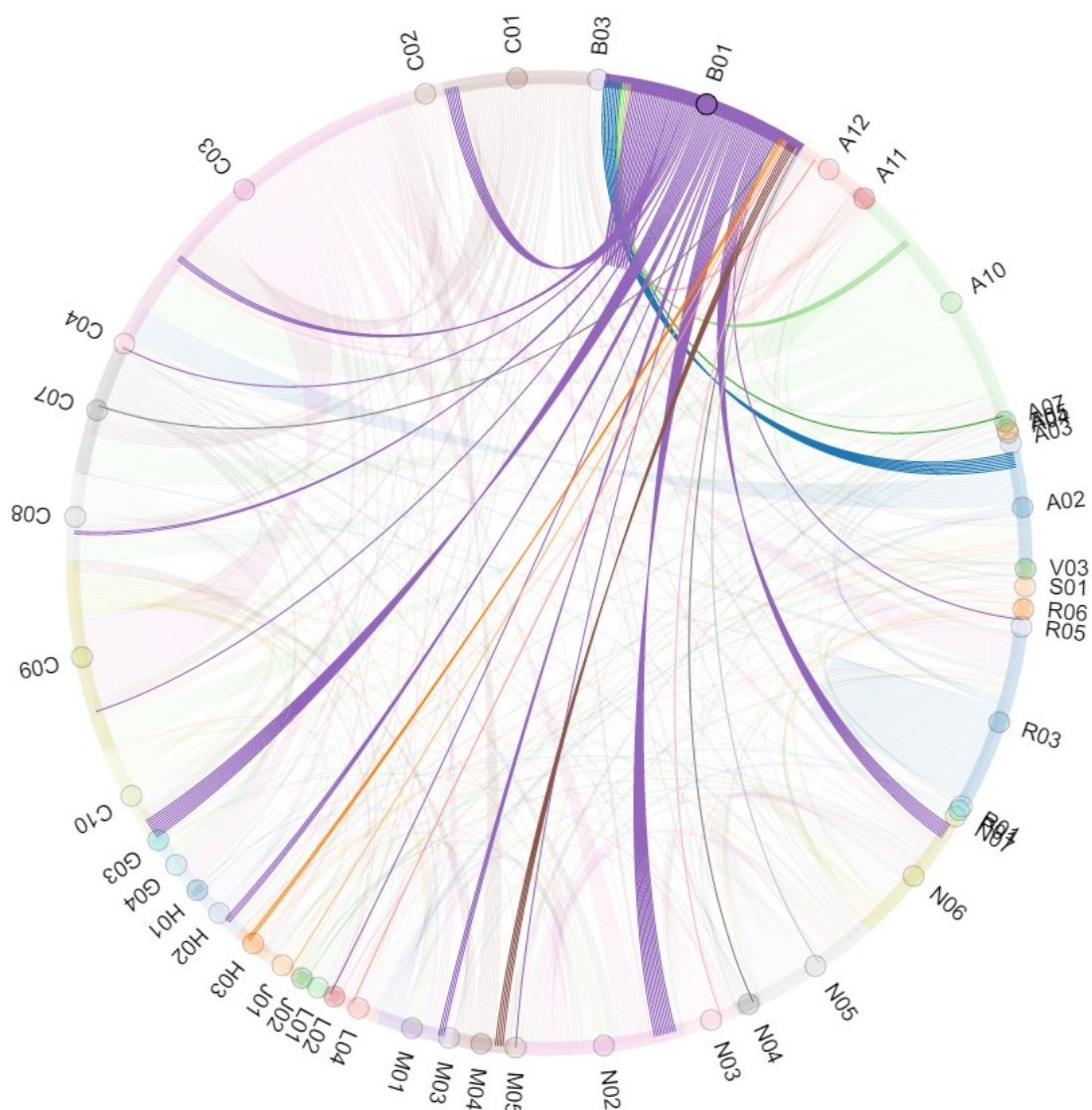
Graf 6 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Léčiva k terapii diabetu (A10).

Léčiva k terapii diabetu (A10) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Beta-blokátory (C07), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Blokátory kalciových kanálů (C08).



Graf 6: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii diabetu (A10)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 7 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Antikoagulancia, antitrombotika (B01) Antikoagulancia, antitrombotika (B01) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Analgetika (N02), Látky upravující hladinu lipidů (C10), Antikoagulancia, antitrombotika (B01), Psychoanaleptika (N06).

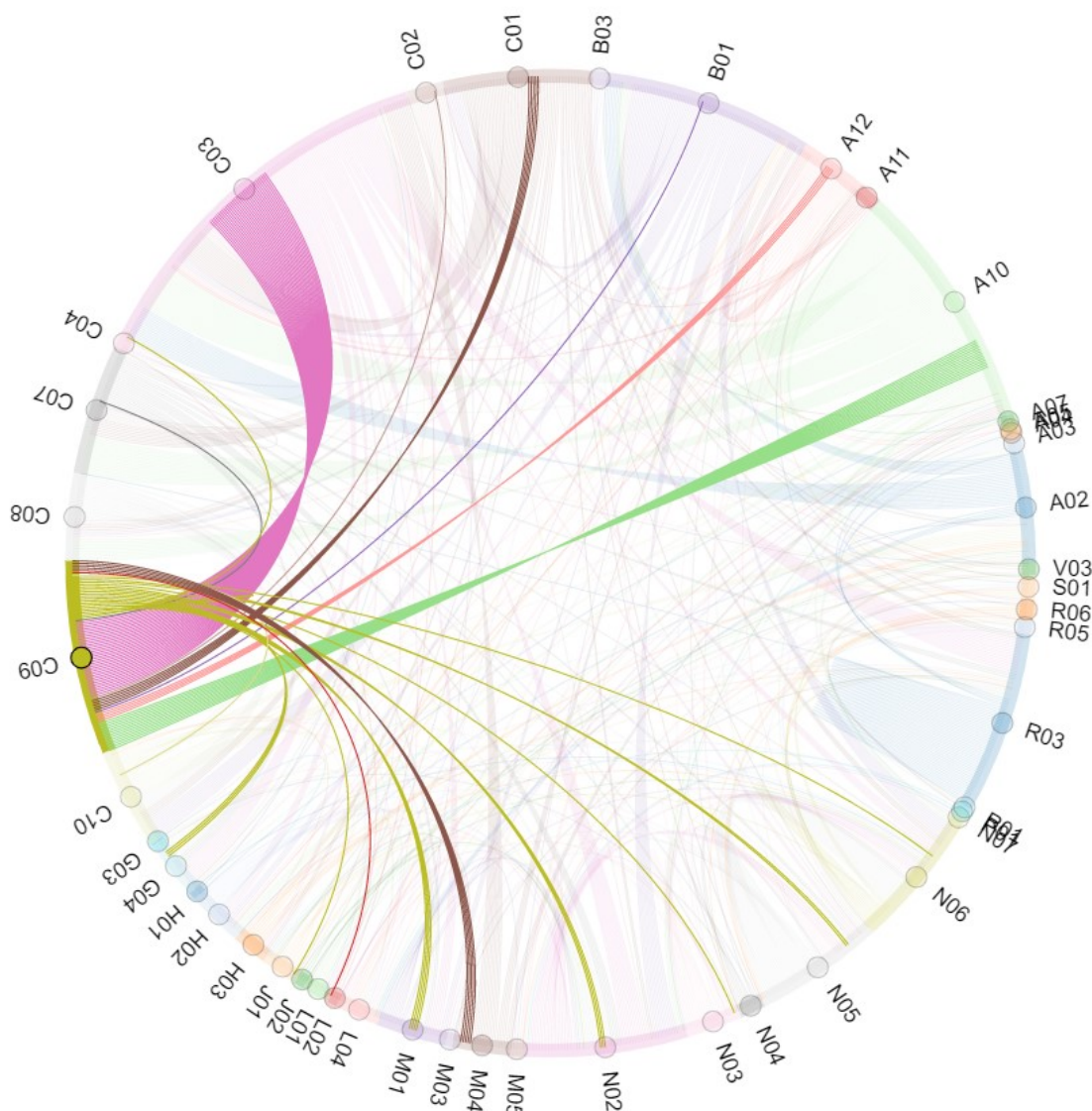


Graf 7: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antikoagulancia, antitrombotika (B01)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 8 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09).

Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Diuretika (C03), Léčiva k terapii diabetu (A10), Léčiva k terapii dny (M04), Kardiaka (C01).

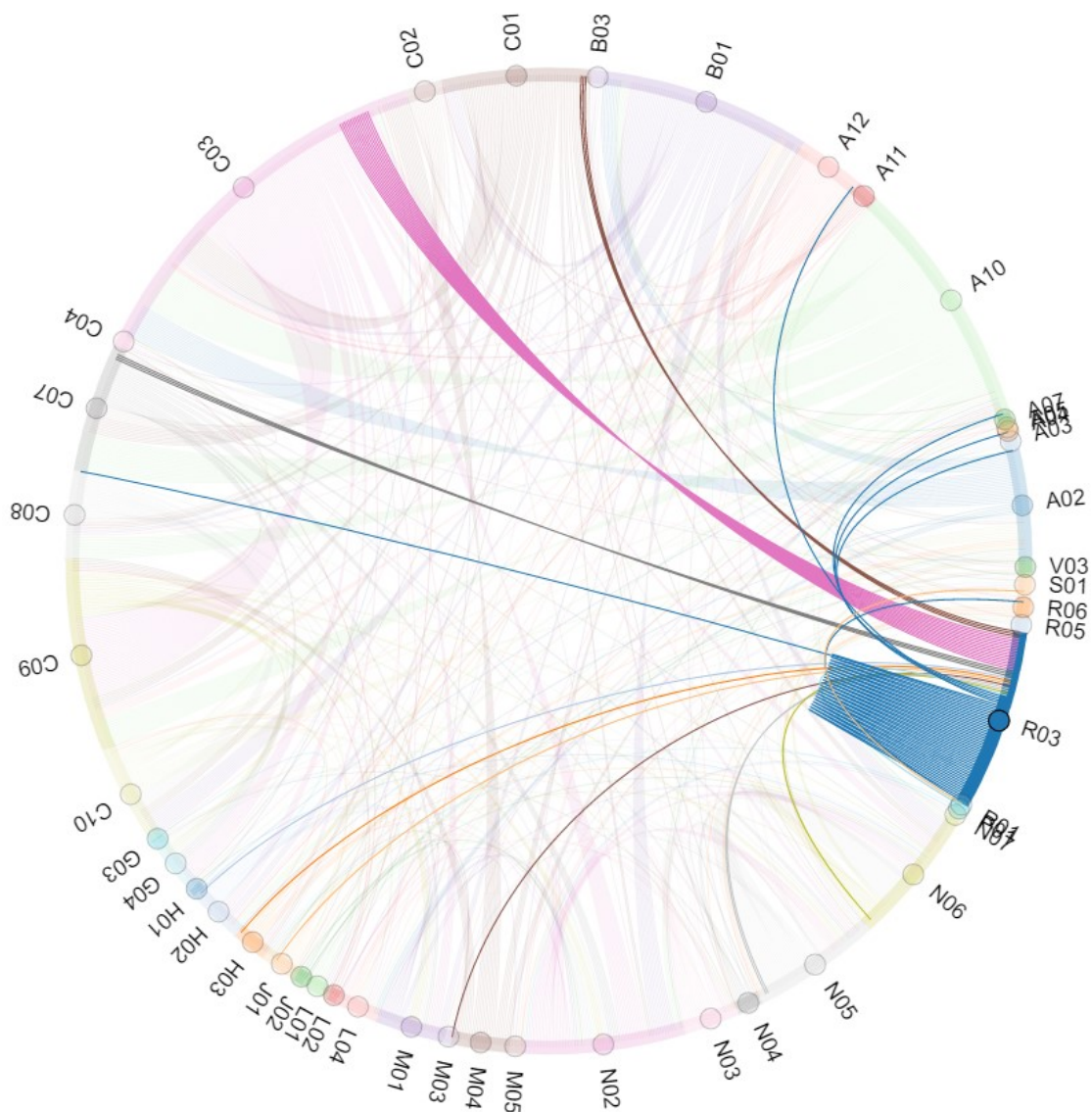


Graf 8: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 9 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03).

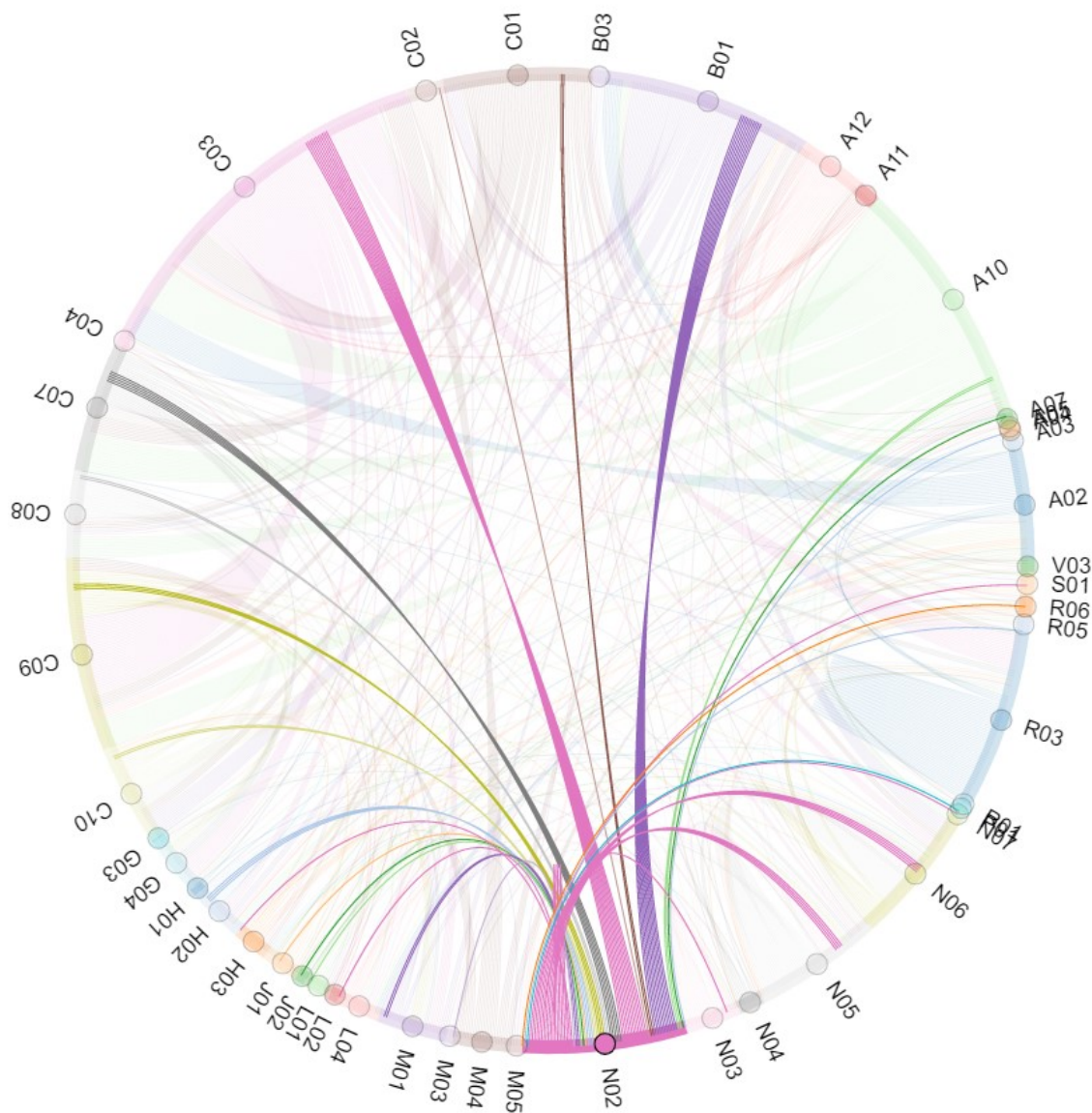
Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03) nejčastěji interagovala mezi sebou a s ATC skupinou Diuretika (C03).



Graf 9: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 10 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Analgetika (N02).

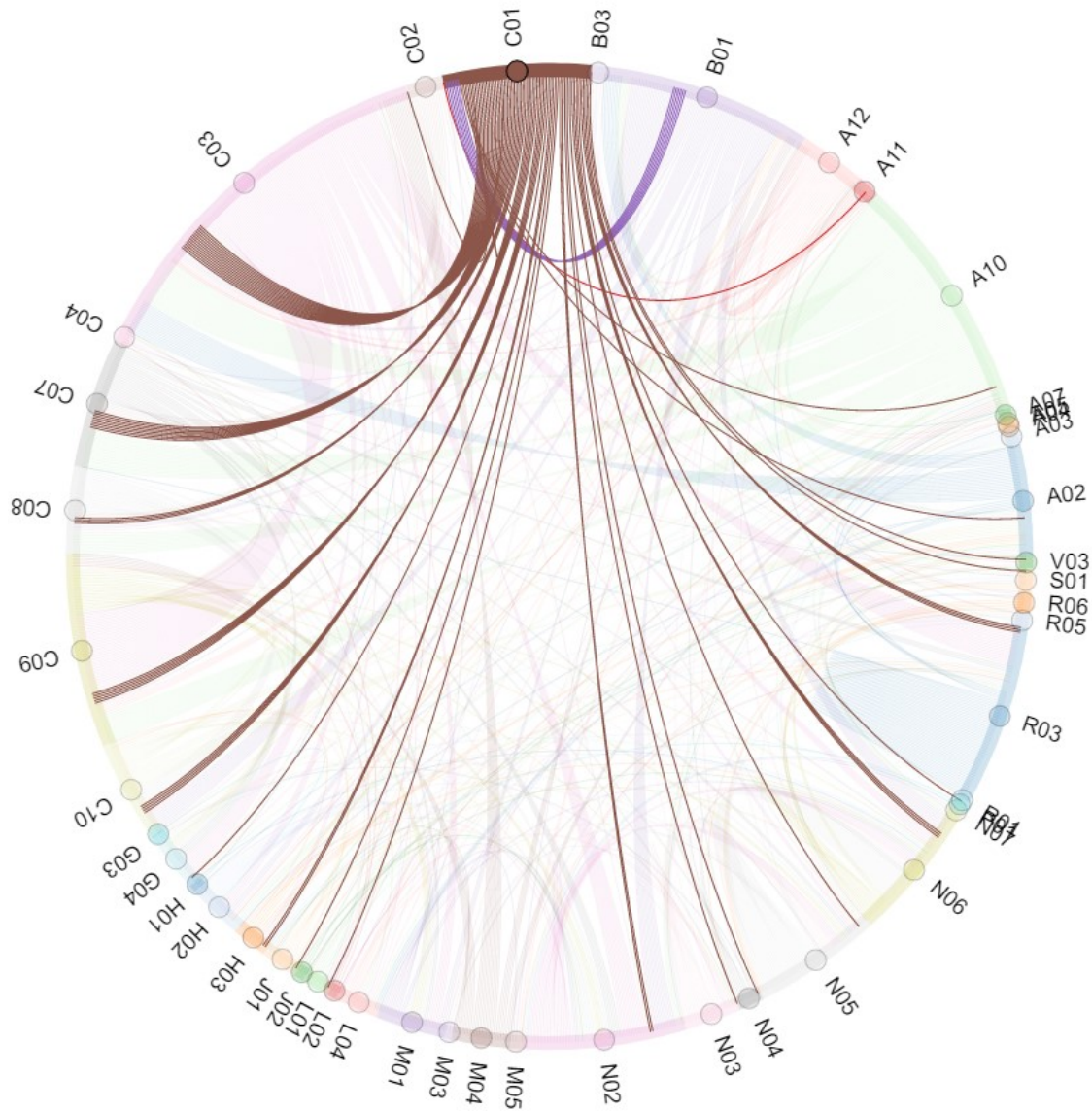
Analgetika (N02) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Antikoagulancia, an-
titrombotika (B01), Beta-blokátory (C07).



Graf 10: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Analgetika (N02)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 11 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Kardiaka (C01).

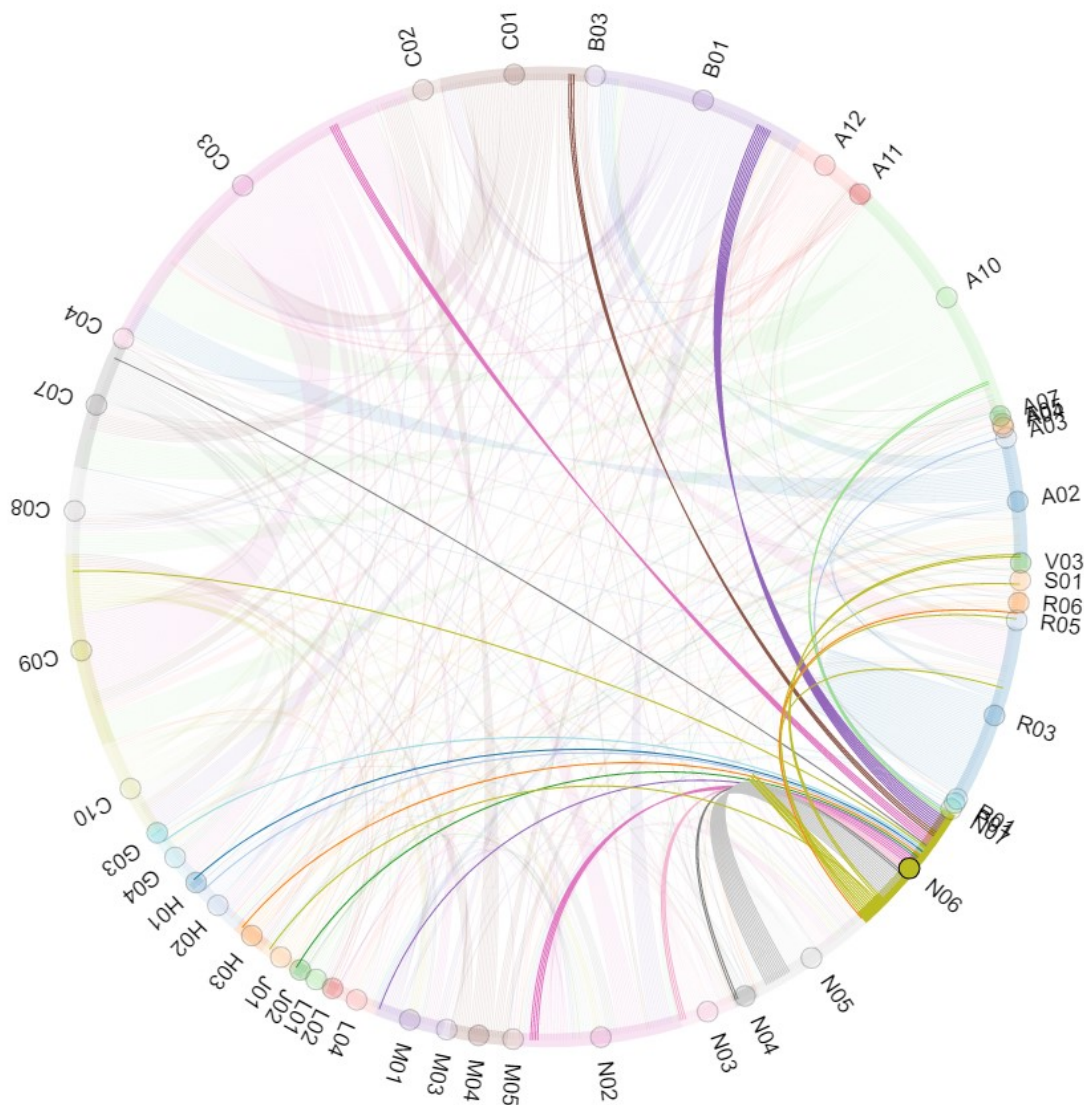
Kardiaka (C01) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Beta-blokátory (C07), Antikoagulancia, antitrombotika (B01), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09).



Graf 11: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Kardiaka (C01)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 12 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Psychoanaleptika (N06).

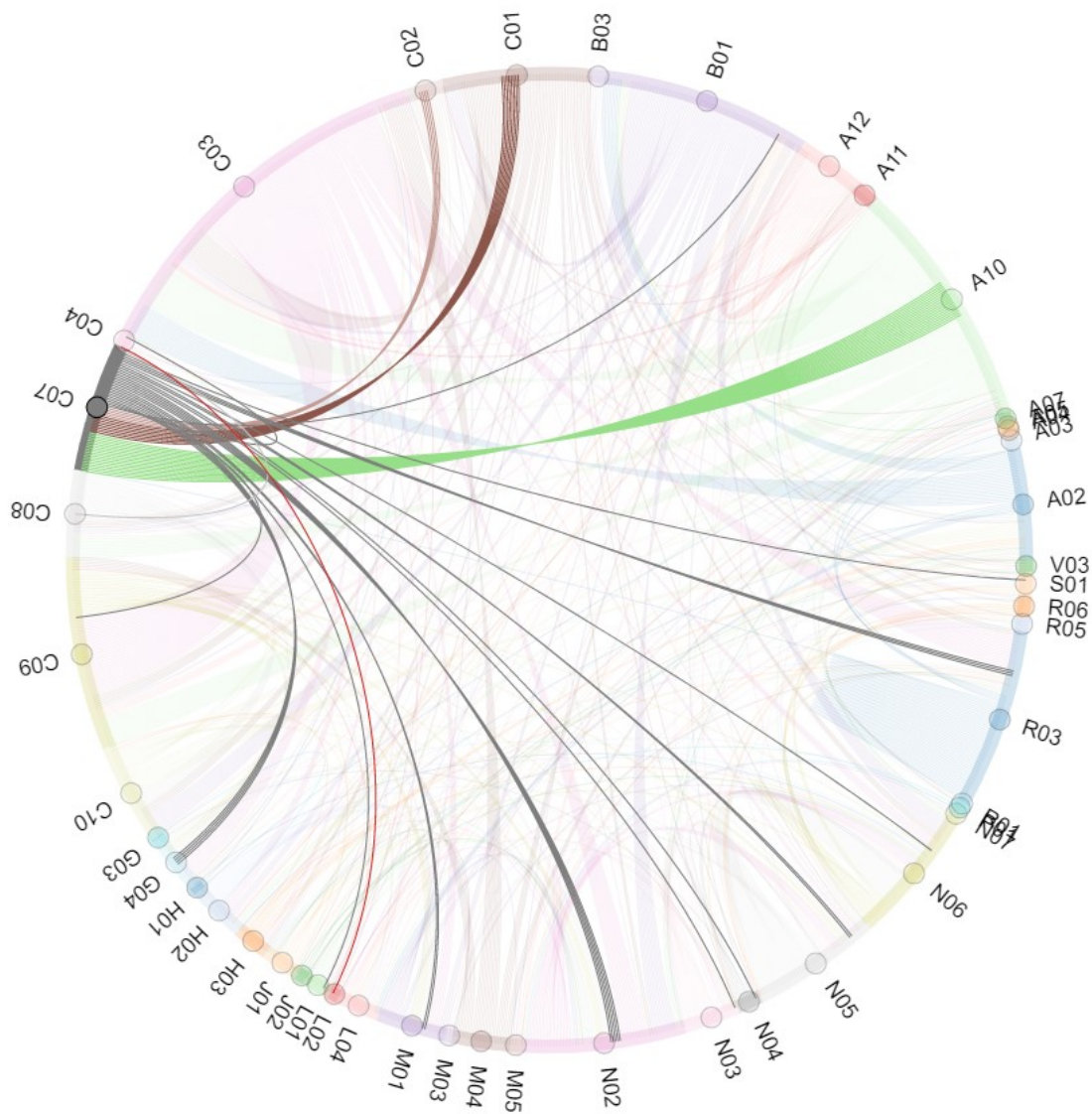
Psychoanaleptika (N06) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Psycholeptika (N05), Antikoagulační, antitrombotická (B01), Analgetika (N02), Diuretika (C03).



Graf 12: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Psychoanaleptika (N06)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 13 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Beta-blokátory (C07)

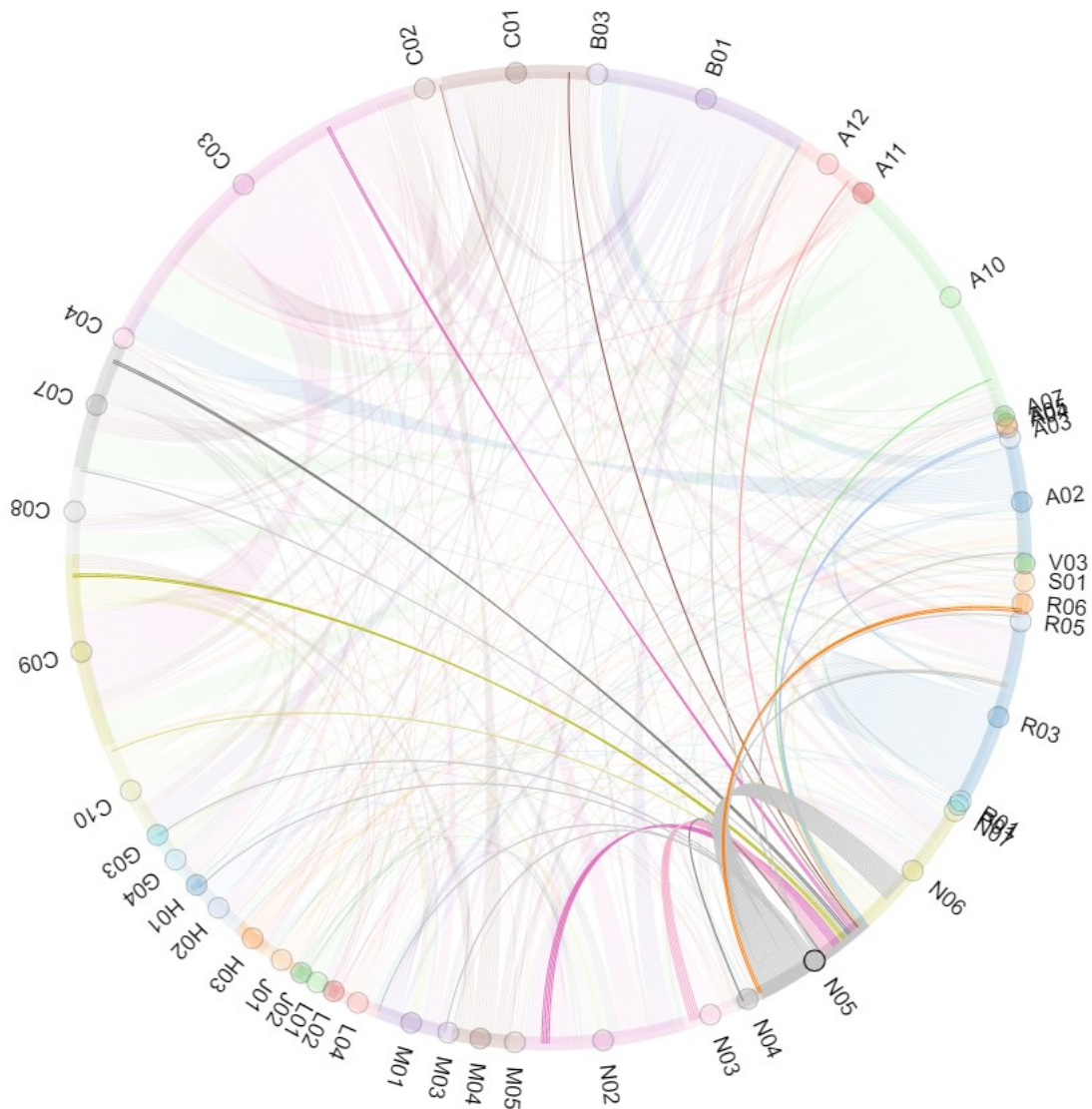
Beta-blokátory (C07) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Léčiva k terapii diabetu (A10), Kardiaka (C01), Analgetika (N02).



Graf 13: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Beta-blokátory (C07)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 14 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Psycholeptika (N05).

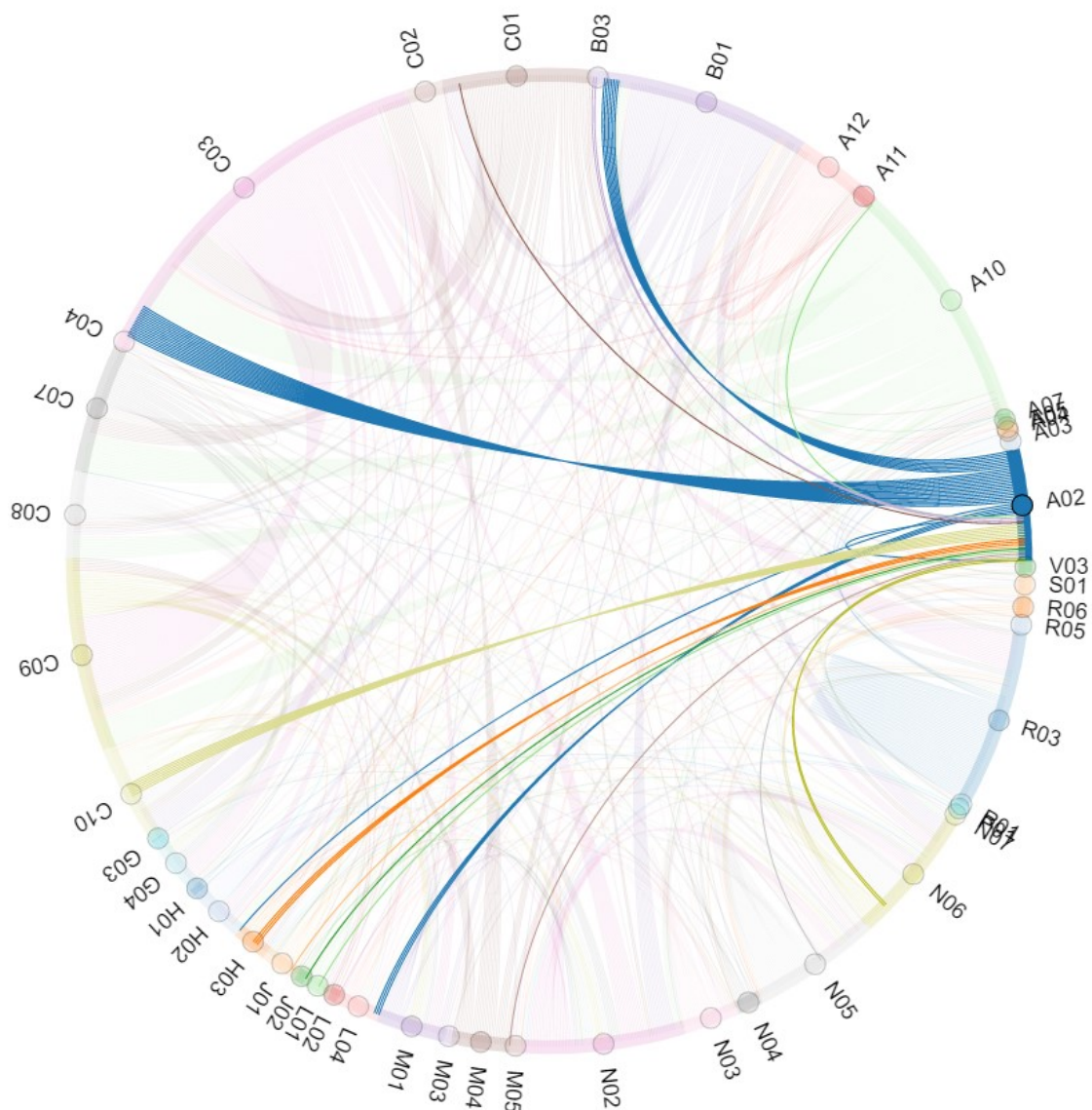
Psycholeptika (N05) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Psychoanaleptika (N06), Antiepileptika (N03), samy se sebou a Analgetika (N02).



Graf 14: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Psycholeptika (N05)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 15 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02).

Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Antikoagulancia, antitrombotika (B01), Látky upravující hladinu lipidů (C10), Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy (H03).

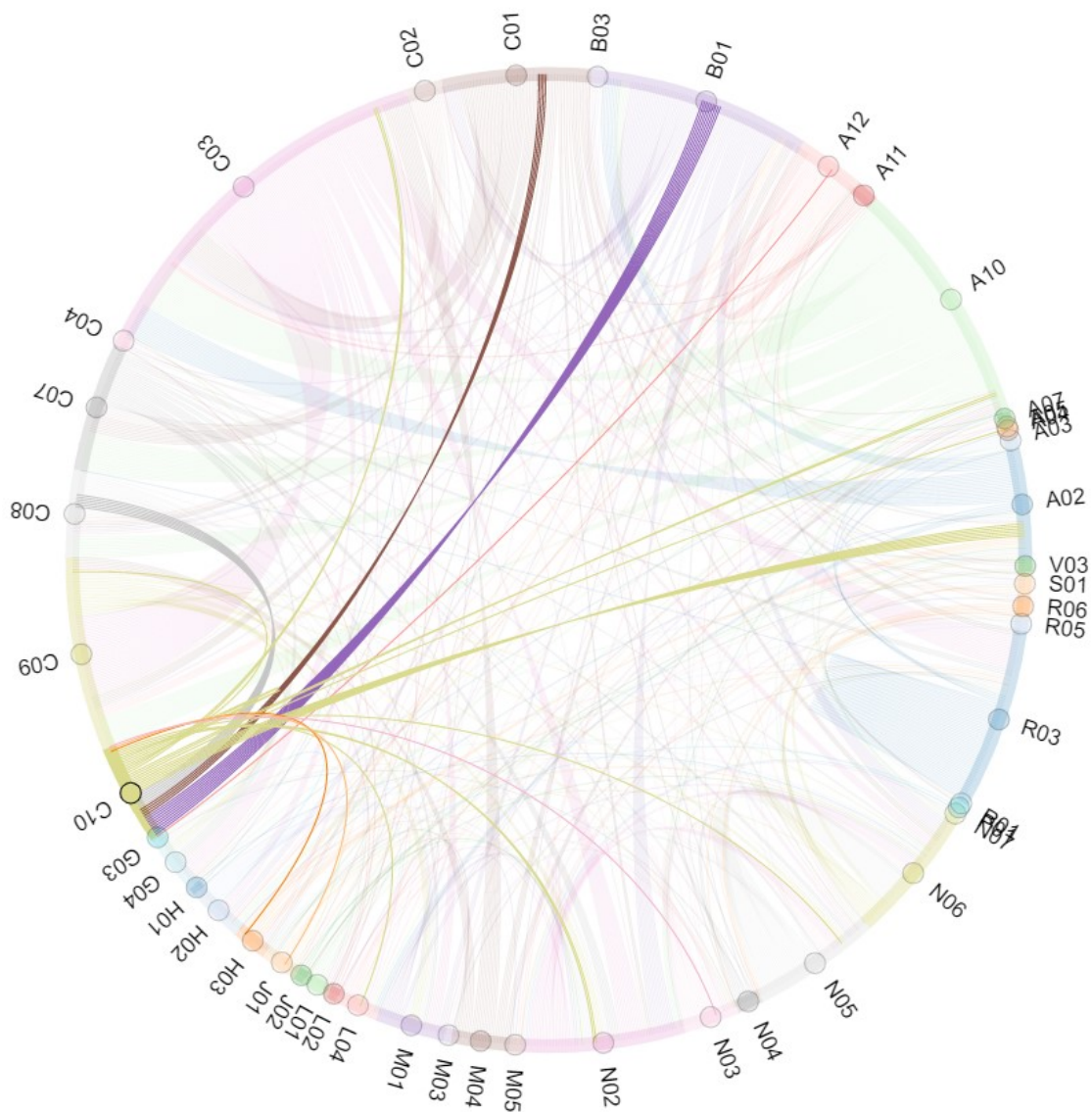


Graf 15: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 16 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Látky upravující hladinu lipidů (C10).

Látky upravující hladinu lipidů (C10) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Antikoagulantia, antitrombotika (B01), Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02), Blokátory kalciových kanálů (C08).

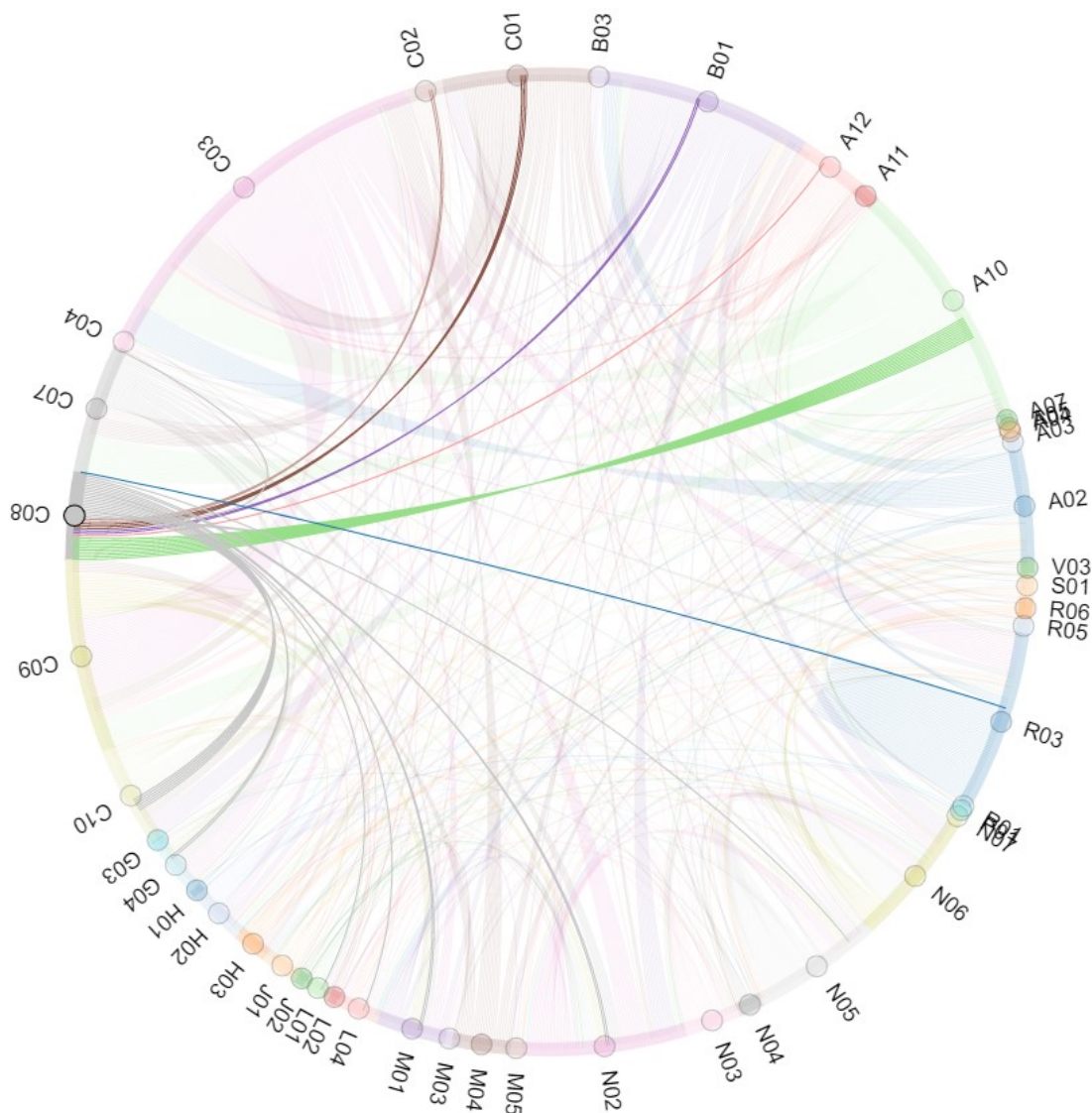


Graf 16: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Látky upravující hladinu lipidů (C10)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 17 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Blokátory kalciových kanálů (C08)

Blokátory kalciových kanálů (C08) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Léčiva k terapii diabetu (A10), Látky upravující hladinu lipidů (C10).

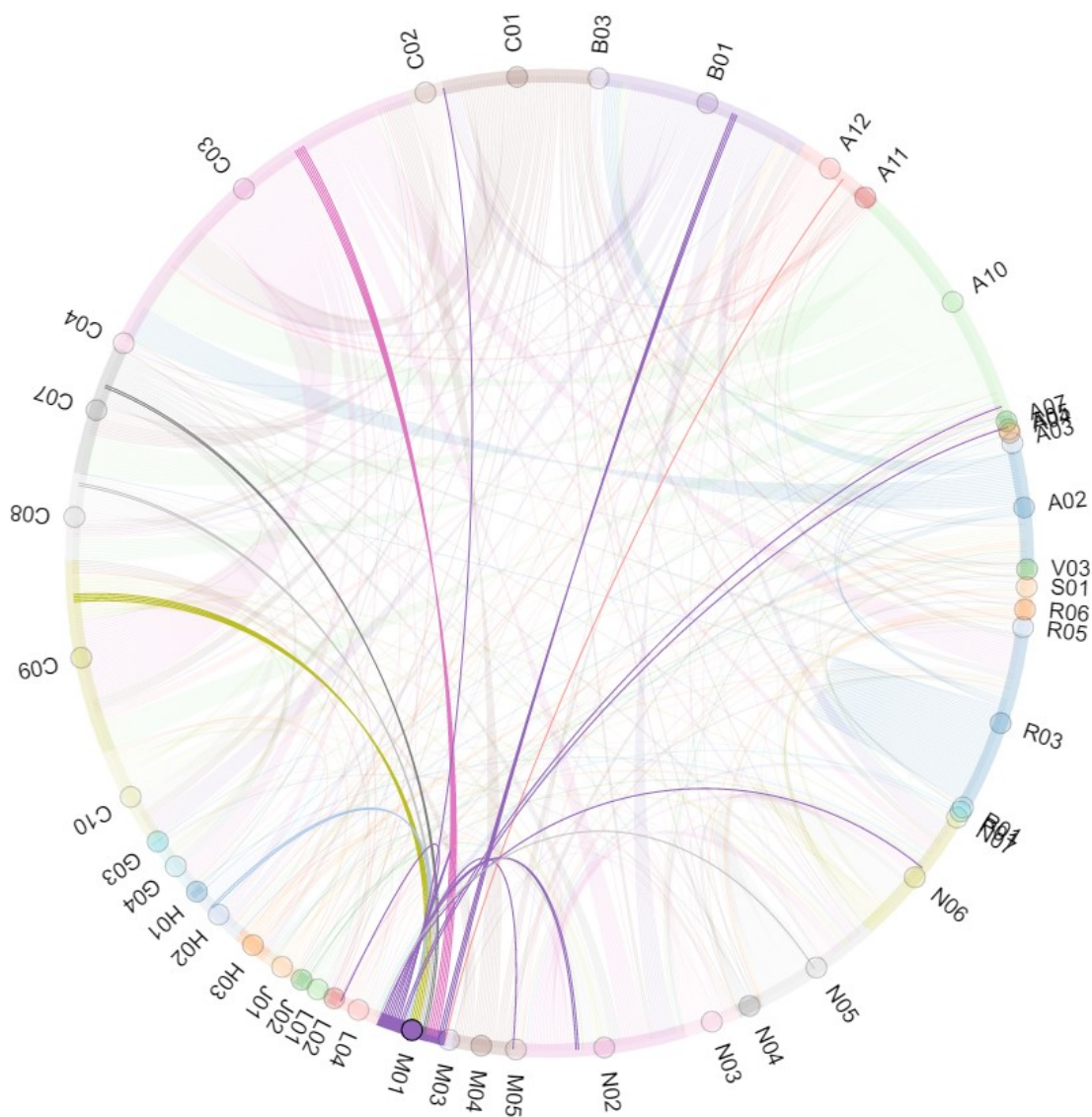


Graf 17: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Blokátory kalciových kanálů (C08)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 18 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01)

Protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Antikoagulancia, antitrombotika (B01).

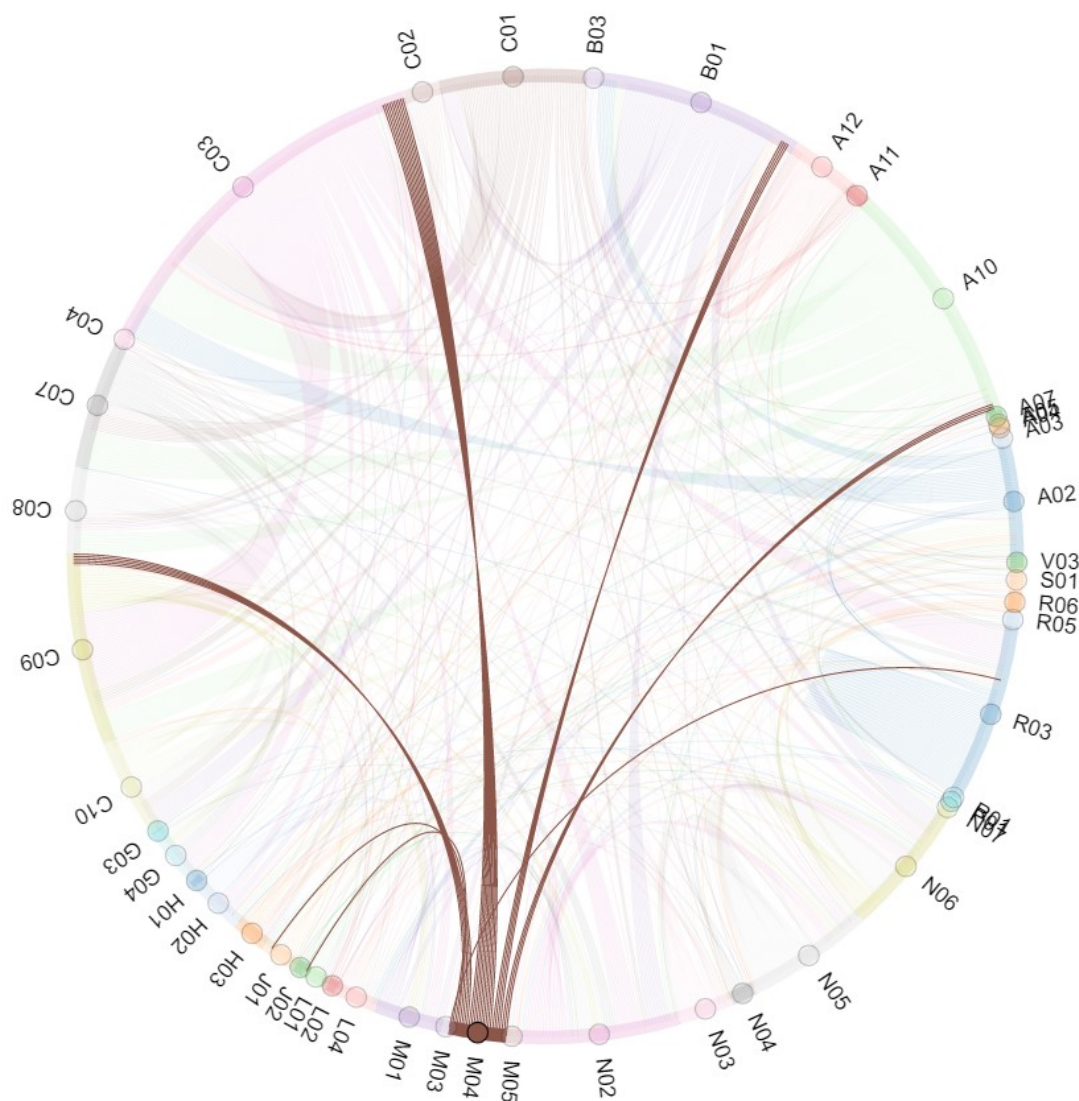


Graf 18: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 19 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Léčiva k terapii dny (M04).

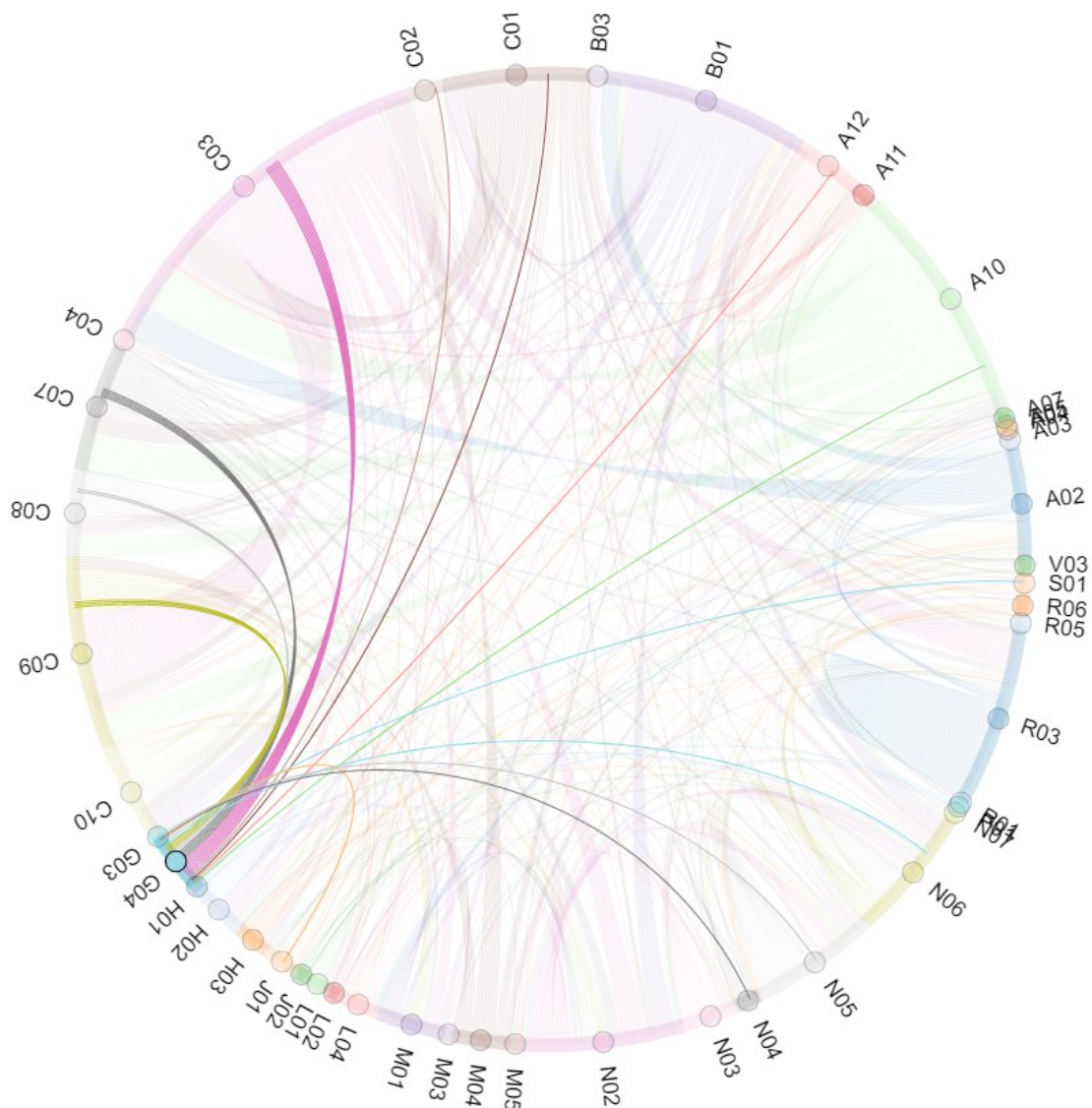
Léčiva k terapii dny (M04) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Antikoagulancia, antitrombotika (B01).



Graf 19: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii dny (M04)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 20 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Urologika (G04).

Urologika (G04) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Diuretika (C03), Beta-blokátory (C07).

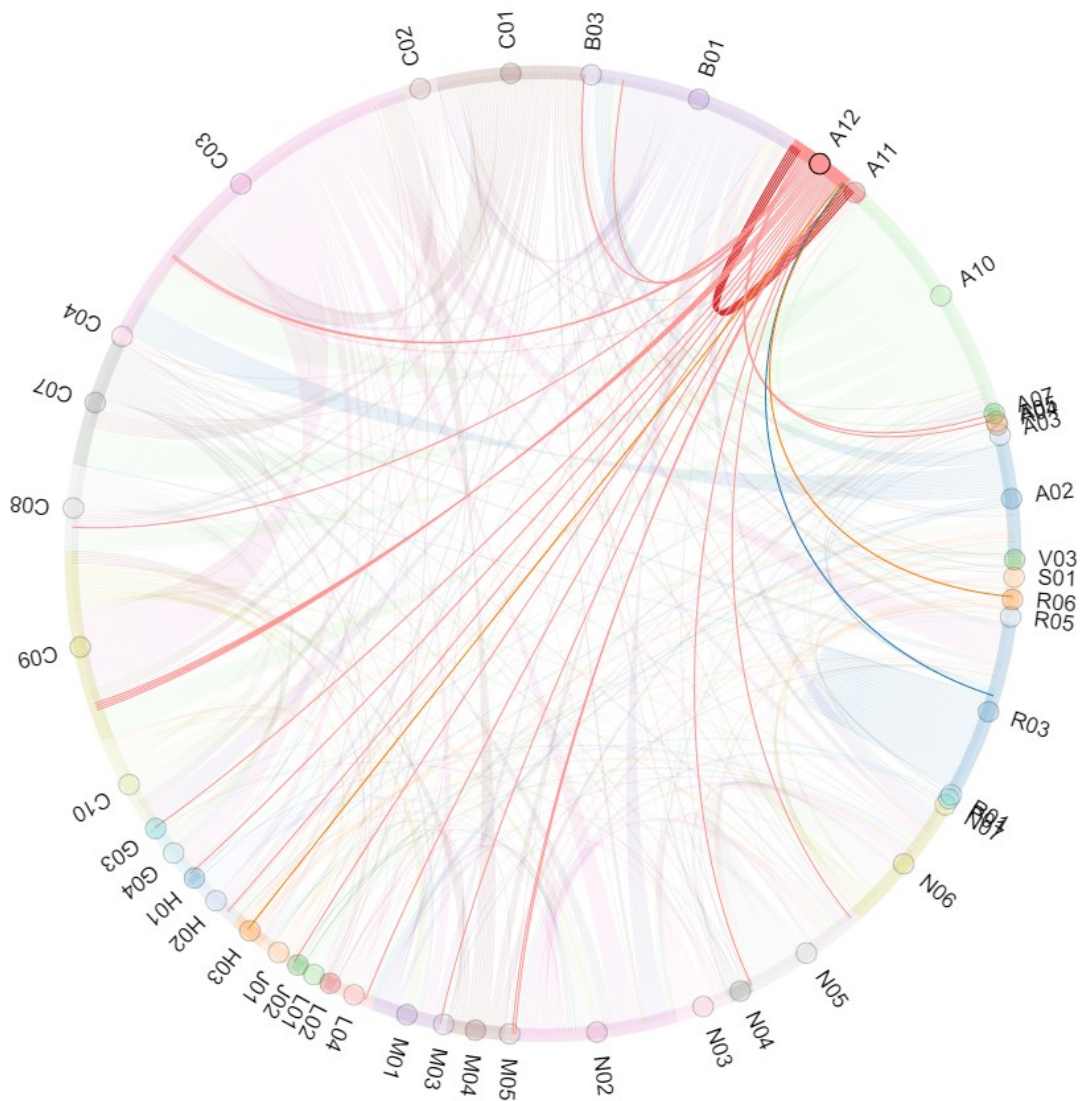


Graf 20: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Urologika (G04)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 21 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Minerální doplňky (A12).

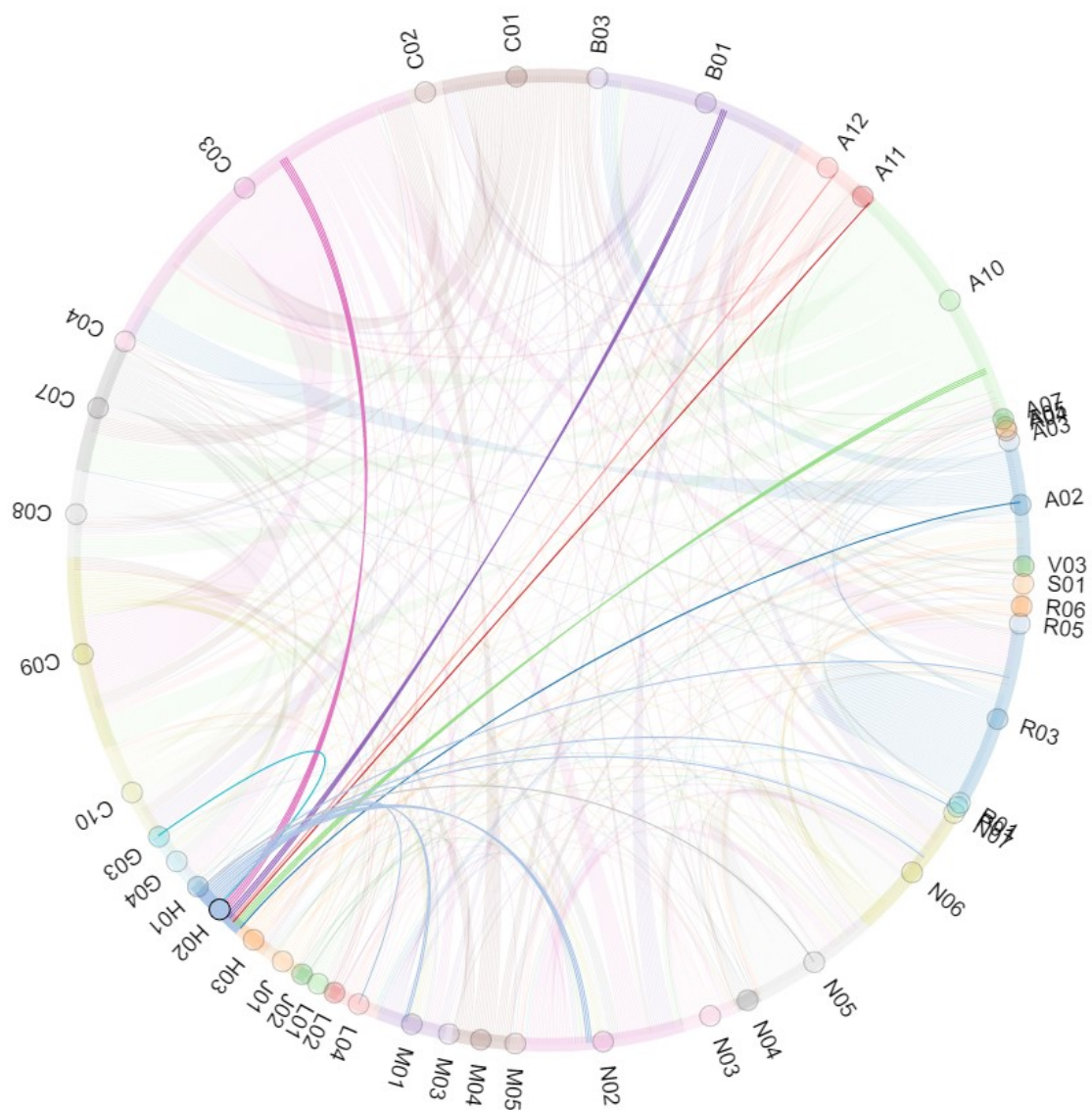
Minerální doplňky (A12) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Vitaminy (A11), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Diuretika (C03).



Graf 21: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Minerální doplňky (A12)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 22 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci (H02).

Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci (H02) nejčastěji interagovaly s ATC skupinami Diuretika (C03), Analgetika (N02), Léčiva k terapii diabetu (A10), Antikoagulancia, antitrombotika (B01).

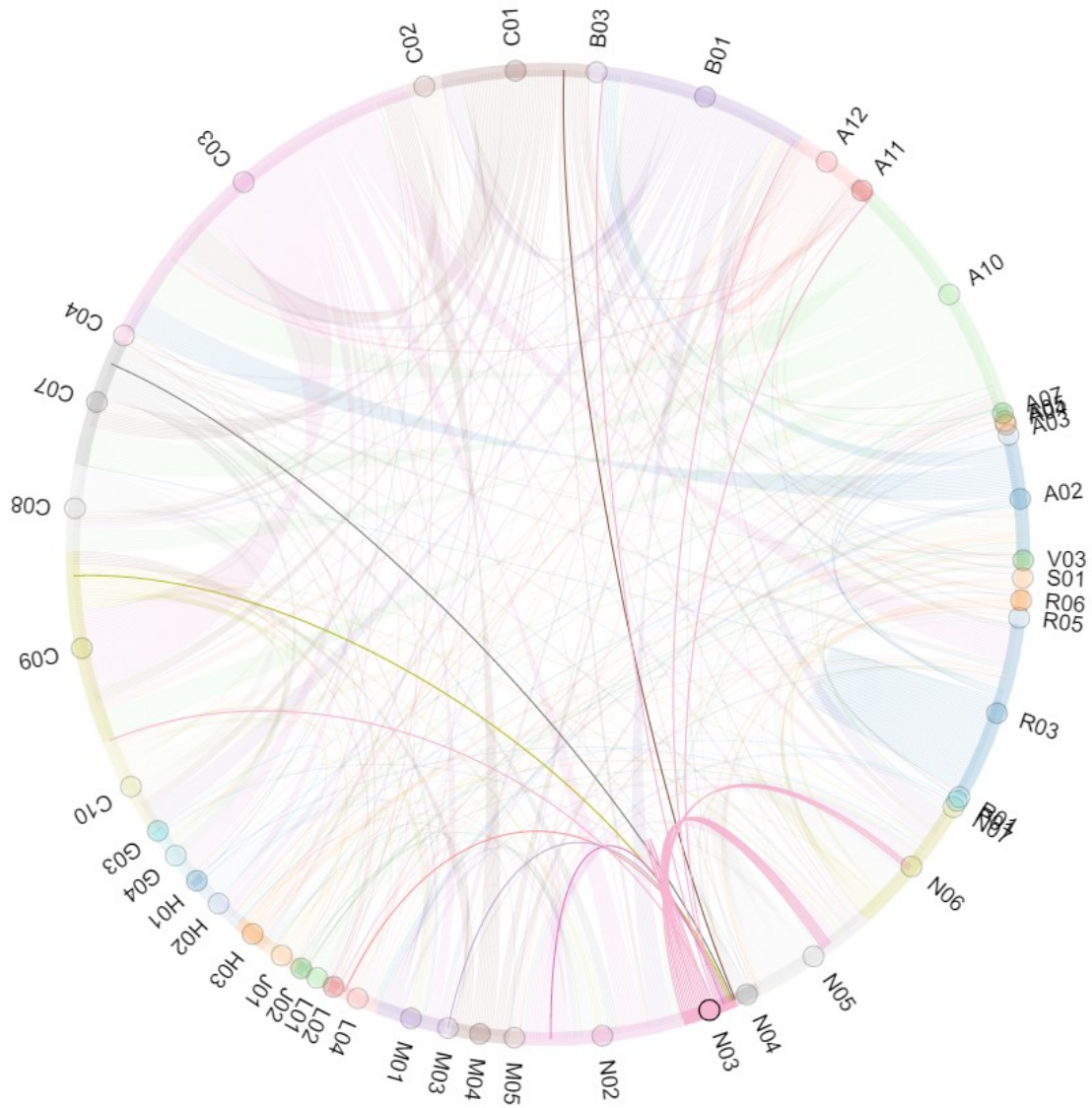


Graf 22: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci (H02)

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 23 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Antiepileptika (N03).

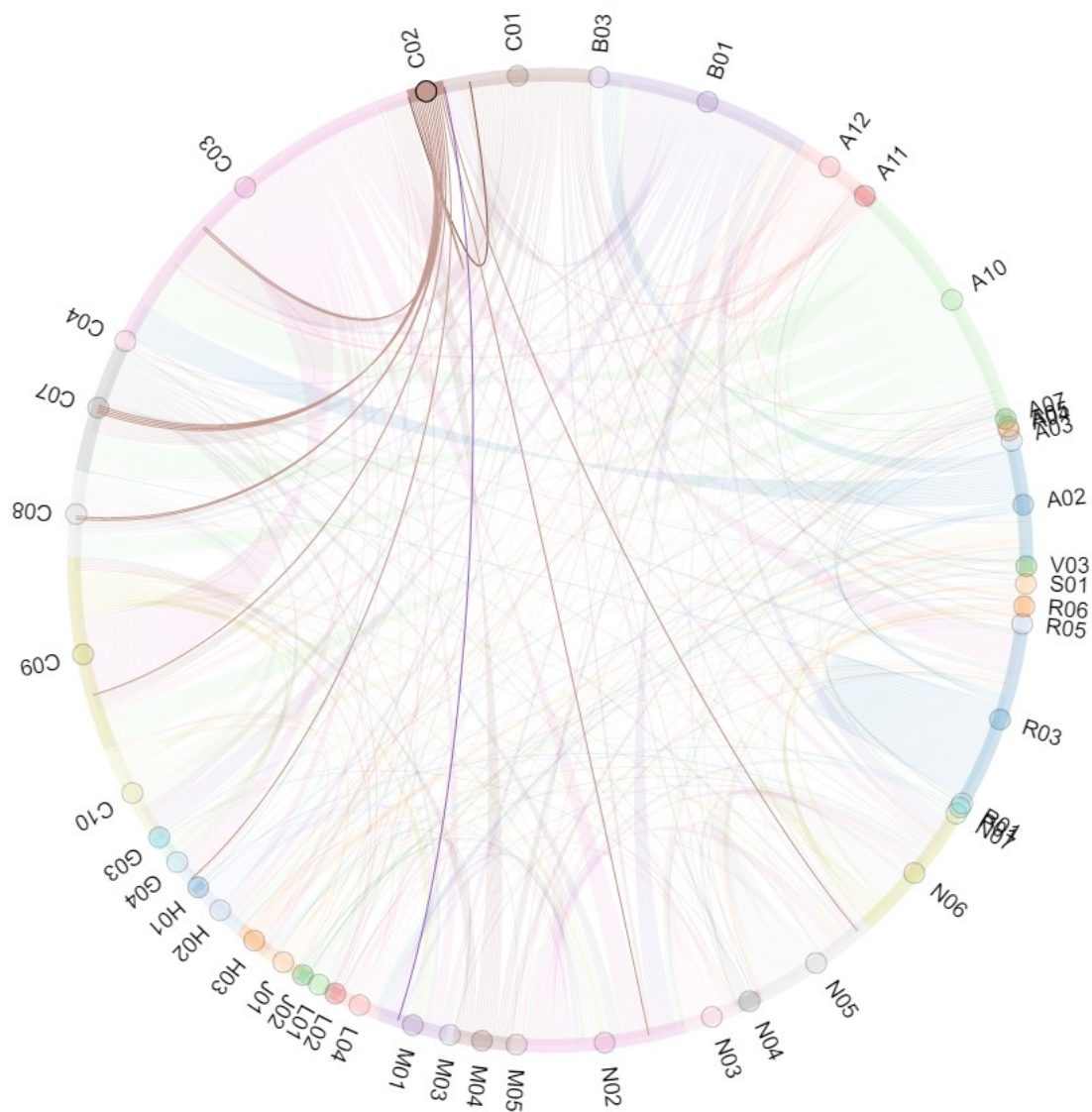
Antiepileptika (N03) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Psycholeptika (N05), Psychoanaleptika (N06).



Graf 23: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antiepileptika (N03)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Graf 24 zobrazuje vizualizaci potenciálních LI ATC skupiny Antihypertenziva (C02).

Antihypertenziva (C02) nejčastěji interagovala s ATC skupinami Beta-blokátory (C07), Diuretika (C03).



Graf 24: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antihypertenziva (C02)
ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

4.2.2 Manifestované lékové interakce

V souboru 378 hospitalizací byla manifestovaná LI podílející se na hospitalizaci identifikovaná u 17 hospitalizací. Ze 2010 potenciálních LI bylo 31 (1,5 %) manifestovaných. Prevalence výskytu hospitalizací s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci byla v celkovém souboru 378 hospitalizací 4,5 % (95% CI: 2–7), v souboru 300 hospitalizací s alespoň dvěma léčivými v lékové anamnéze 5,7 % (95% CI: 3–8) a v souboru 260 hospitalizací s identifikovanou alespoň jednou potenciální LI 6,5 % (95% CI: 4–10).

V tabulce (Tabulka 21) je uveden seznam hospitalizací (N=17), na kterých se podílely manifestované LI (N=31).

Tabulka 21: Přehled pacientů s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci

Věk	Pohlaví	Počet léčiv	Počet pLI	LI	Klinická manifestace
68	muž	10	19	betaxolol + glimepirid	Hypoglykemie – maskování symptomů
74	muž	18	39	chlortalidon + perindopril ASA + warfarin ASA + sertralin sertralin + warfarin	Hypotenze Plicní alveolární krvácení
72	muž	9	11	ASA + rivaroxaban	Hemoptýza
86	muž	6	7	furosemid + ramipril hydrochlorothiazid + ramipril	Prerenální AKI
87	žena	9	4	ibuprofen + warfarin	Mikrocytární anémie
79	muž	9	2	ASA + nadroparin	Intracerebrálního krvácení
70	muž	9	16	klopidogrel + warfarin	Hemoptýza
64	muž	15	25	karbamazepin + valproová kyselina karbamazepin + zonisamid	Diplopie
66	žena	6	5	baklofen + pregabalin baklofen + tramadol pregabalin + tramadol	Útlum CNS
86	žena	7	8	kandesartan + furosemid kandesartan + hydrochlorothiazid	Prerenální AKI
82	žena	3	1	hydrochlorothiazid + perindopril	Prerenální AKI
69	muž	15	32	dexamethason + metformin dexamethason + repaglinid	Snížení účinku antidiabetik
75	žena	10	13	diklofenak + prednison	Gastritida
77	žena	8	9	buprenorfin + gabapentin buprenorfin + trazodon gabapentin + trazodon	Útlum CNS
86	žena	7	8	dabigatran-etexilát + meloxicam	Gastrointestinální krvácení
73	muž	10	16	paroxetin + warfarin	Intracerebrální krvácení
80	muž	16	45	amiodaron + tamsulosin amiodaron + telmisartan furosemid + tamsulosin hydrochlorothiazid + tamsulosin	Hypotenze

LI: lékové interakce, CNS: Centrální nervový systém, AKI: Acute Kidney Injury, ASA: kyselina acetylsalicylová

Prevalence hospitalizace s alespoň jednou manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci v souboru polékových hospitalizací byla **27 %** (17/62).

V tabulce (Tabulka 22) je seznam hospitalizací (N=3), u kterých byly identifikovány manifestované interakce, které nesouvisely s důvodem přijetí k hospitalizaci.

Tabulka 22: Přehled pacientů s manifestovanou LI přítomnou při hospitalizaci

Věk	Pohlaví	Počet léčiv	Počet pLI	LI	Klinická Manifestace
87	žena	9	4	tramadol + zolpidem	zmatenost
85	muž	11	14	trazodone + zolpidem gabapentin + trazodone gabapentin + zolpidem	noční děsy, halucinace, dysomie
79	muž	10	9	kvetiapin + trazodon klonazepam + kvetiapin klonazepam + trazodon	útlum CNS

LI: léková interakce, pLI: potenciální léková interakce, CNS: Centrální nervový systém

Tabulka 23 zobrazuje klasifikaci manifestovaných LI podle typu klinické manifestace.

Tabulka 23: Klasifikace manifestovaných LI podle typu klinické manifestace

Klinická manifestace	ADE (N=18)		mLI (N=31)		LI podílející se na hospitalizaci
	Počet	%	Počet		
Krvácení (gastrointestinální, intracerebrální, plícní, hemoptýza, mikrocytární anemie)	7	39	9		ASA + sertraline + warfarin ASA + rivaroxaban ibuprofen + warfarin ASA + nadroparin klopidogrel + warfarin dabigatran-etexilát + meloxicam paroxetin + warfarin
Prerenální AKI	3	17	4		furosemid + ramipril + hydrochlorothiazid kandesartan + furosemid + hydrochlorothiazid hydrochlorothiazid + perindopril
Útlum CNS	2	11	6		baklofen + pregabalin + tramadol buprenorfin + gabapentin + trazodon
Hypotenze	2	11	5		chlortalidon + perindopril amiodaron + tamsulosin + telmisartan + furosemid + hydrochlorothiazid
Diplopie	1	6	2		karbamazepin + zonisamid + valproová kyselina
Hyperglykémie	1	6	2		dexamethason + metformin, repaglinid
Hypoglykémie	1	6	1		betaxolol + glimepirid
Gastritida	1	6	1		diklofenak + prednison

LI: léková interakce; pLI: potenciální léková interakce; mLI: manifestovaná léková interakce; ADE: Adverse drug event; CNS: centrální nervová soustava; ASA: kyselina acetylsalicylová, Počet ADE = 18 - denominátor (100 %)

Poznámka: V jedné hospitalizaci byly přítomny 2 druhy nežádoucích lékových událostí (hypoglykemie + hypotenze)

Tabulka 24 zobrazuje zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci.

Tabulka 24: Zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci

Název léčiva	ATC Kód léčiva	Zastoupení na mLI (N=62)	
		počet	%
warfarin	B01AA03	5	8
ASA	B01AC06	4	6
hydrochlorothiazid	C03AA03	4	6
furosemid	C03CA01	3	5
tamsulosin	G04CA02	3	5
amiodaron	C01BD01	2	3
baklofen	M03BX01	2	3
buprenorfin	N02AE01	2	3
kandesartan	C09CA06	2	3
karbamazepin	N03AF01	2	3
dexamethason	H02AB02	2	3
gabapentin	N03AX12	2	3
perindopril	C09AA04	2	3
pregabalin	N03AX16	2	3
ramipril	C09AA05	2	3
sertralin	N06AB06	2	3
tramadol	N02AX02	2	3
trazodon	N06AX05	2	3
betaxolol	C07AB05	1	2
klopidogrel	B01AC04	1	2
dabigatran-etexilát	B01AE07	1	2
diklofenak	M01AB05	1	2
glimepirid	A10BB12	1	2
chlortalidon	C03BA04	1	2
ibuprofen	M01AE01	1	2
meloxicam	M01AC06	1	2
metformin	A10BA02	1	2
nadroparin	B01AB06	1	2
paroxetin	N06AB05	1	2
prednison	H02AB07	1	2
repaglinid	A10BX02	1	2
rivaroxaban	B01AF01	1	2
telmisartan	C09CA07	1	2
valproová kyselina	N03AG01	1	2
zonisamid	N03AX15	1	2

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

Tabulka 25 ukazuje zastoupení jednotlivých ATC skupin léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci

Tabulka 25: Zastoupení jednotlivých ATC skupin léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci

Název skupiny	ATC Kód skupiny	Zastoupení na mLI (N=62)	
		počet	%
Antikoagulancia, antitrombotika	B01	13	21
Diuretika	C03	10	16
Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	C09	8	13
Antiepileptika	N03	8	13
Psychoanaleptika	N06	5	8
Analgetika	N02	4	6
Léčiva k terapii diabetu	A10	3	5
Urologika	G04	3	5
Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci	H02	3	5
Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	M01	3	5
Myorelaxancia	M03	2	3

LI: lékové interakce; mLI: manifestovaná léková interakce; ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická; N: denominátor (100 %)

Tabulka 25 uvádí porovnání demografických a klinických charakteristik pacientů s vs. bez manifestované LI ve vztahu k demografickým a klinickým údajům.

Tabulka 26: Porovnání demografických a klinických charakteristik pacientů s vs. bez manifestované lékové interakce ve vztahu k demografickým a klinickým údajům

	Pacienti s potenciální LI v lékové anamnéze N=260	Pacienti s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci N=17	Pacienti bez manifestované LI podílející se na hospitalizaci N=243
Věk			
medián	76	75	76
IQR	67–84	70–82	67–84
Počet léčiv v lékové anamnéze			
medián	7	9	7
IQR	5–10	7–10	5–10
Charlson komorbiditní index			
medián	5	6	5
IQR	4–6	4–7	4–6
Pohlaví			
muž (%)	56%	59%	56%
žena (%)	44%	41%	44%
Počet potenciálních LI v lékové anamnéze			
medián	5	11	5
IQR	2–11	7–19	2–11

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

4.2.3 Porovnání interakčních databází

Tabulka 27 zobrazuje porovnání interakčních databází z pohledu hodnocení celkového rizika.

Tabulka 27: Porovnání interakčních databází z hlediska celkového hodnocení identifikovaných potenciálních LI

Celkové hodnocení	Potenciální LI kumulativně (N=2010)		Potenciální LI – druh (N=980)	
	počet	%	počet	%
Stockley – celkové hodnocení rizika				
X („contraindicated“)	2	0,1	2	0,2
! („Dosage adjustment or close monitoring needed“)	537	26,7	276	28,2
? („Give guidance about possible adverse effects or consider some monitoring“)	882	43,9	365	37,2
✓ („No interaction of clinical significance“)	118	5,9	56	5,7
LI nebyla uvedena v dané databázi	471	23,4	281	28,7
Lexicomp – celkové hodnocení rizika				
X („avoid combination“)	39	1,9	29	3,0
D („consider therapy modification“)	189	9,4	98	10,0
C („monitor therapy“)	1189	59,2	582	59,4
B („no action needed“)	151	7,5	57	5,8
A („no known interaction“)	16	0,8	2	0,2
LI nebyla uvedena v dané databázi	426	21,2	212	21,6

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

Poznámka: Celkové riziko LI hodnotí pouze databáze Lexicomp a Stockley.

Tabulka 28 uvádí hodnocení interakčních databází podle kategorie závažnosti.

Tabulka 28: Porovnání interakčních databází z hlediska kategorie závažnosti identifikovaných potenciálních LI

Kategorie závažnosti	Potenciální LI kumulativně (N=2010)		Potenciální LI – druh (N=980)	
	počet	%	počet	%
Micromedex – klinická závažnost				
„contraindicated“	3	0,1	3	0,3
„major“	433	21,5	232	23,7
„moderate“	453	22,5	175	17,9
„minor“	17	0,8	7	0,7
LI nebyla uvedena v dané databázi	1104	54,9	563	57,4
Lexicomp – klinická závažnost				
„contraindicated“	0	0,0	0	0,0
„major“	223	11,1	119	12,1
„moderate“	1240	61,7	598	61,0
„minor“	121	5,2	51	5,0
LI nebyla uvedena v dané databázi	426	22,0	212	21,8
Stockley – klinická závažnost				
„severe“	720	35,8	334	34,1
„moderate“	695	34,6	305	31,1
„mild“	71	3,5	32	3,2
„nothing expected“	53	2,6	28	2,9
LI nebyla uvedena v dané databázi	471	23,4	281	28,8

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

Tabulka 29 uvádí porovnání interakčních databází podle úrovně dokumentace.

Tabulka 29: Porovnání interakčních databází z hlediska úrovně dokumentace identifikovaných potenciálních LI

Úroveň dokumentace	Potenciální LI (N=2010)		Potenciální LI – druh (N=980)	
	počet	%	počet	%
Micromedex				
„excellent“	100	5,0	40	4,1
„good“	356	17,7	137	14,0
„fair“	450	22,4	240	24,5
LI nebyla uvedena v dané databázi	1104	54,9	563	57,4
Lexicomp				
„excellent“	76	3,8	31	3,2
„good“	457	22,7	200	20,4
„fair“	1018	50,6	526	53,7
„poor“	33	1,6	11	1,1
LI nebyla uvedena v dané databázi	426	21,2	212	21,6
Stockley				
„extensive“	15	0,7	3	0,3
„study“	506	25,2	216	22,0
„case“	197	9,8	81	8,3
„theoretical“	821	40,8	399	40,7
LI nebyla uvedena v dané databázi	471	23,4	281	28,7

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

Tabulka 30 zobrazuje porovnání manifestovaných LI na základě celkového hodnocení a kategorie závažnosti v jednotlivých interakčních databázích

Tabulka 30: Porovnání manifestovaných lékových interakcí na základě celkového hodnocení a kategorie závažnosti v jednotlivých interakčních databázích

Manifestované LI	mLI /pLI	Stockley celkové riziko	Lexicomp celkové riziko	Micromedex závažnost	Lexicomp závažnost	Stockley závažnost
furosemid + ramipril	7 %	?	C	moderate	moderate	moderate
ASA + warfarin	11 %	!	D	major	major	moderate
hydrochlorothiazid + ramipril	11 %	?	C	moderate	moderate	moderate
furosemid + tamsulosin	11 %	?	C	-	moderate	moderate
hydrochlorothiazid + tamsulosin	25 %	?	C	-	moderate	moderate
klopidogrel + warfarin	33 %	?	C	major	major	moderate
hydrochlorothiazid + perindopril	33 %	?	C	moderate	moderate	moderate
ASA + rivaroxaban	50 %	?	D	major	major	moderate
ASA + sertralin	50 %	?	C	major	moderate	severe
betaxolol + glimepirid	50 %	?	C	moderate	moderate	severe
kandesartan + hydrochlorothiazid	50 %	?	-	-	-	moderate
karbamazepine + valproová kyselina	50 %	!	C	moderate	moderate	severe
gabapentin + trazodon	50 %	-	C	-	moderate	-
diklofenak + prednison	50 %	?	C	major	minor	severe
chlortalidon + perindopril	50 %	?	C	moderate	moderate	moderate
amiodaron + telmisartan	100 %	-	C	-	moderate	-
ASA + nadroparin	100 %	!	C	-	moderate	moderate
pregabalin + tramadol	100 %	!	D	major	major	moderate
paroxetin + warfarin	100 %	?	C	major	moderate	severe
baklofen + pregabalin	100 %	-	C	major	moderate	-
karbamazepin + zonisamid	100 %	!	C	-	moderate	moderate
buprenorfin + gabapentin	100 %	!	D	major	major	moderate
dexamethason + metformin	100 %	!	C	-	moderate	moderate
buprenorfin + trazodon	100 %	-	D	major	major	-
kandesartan + furosemid	100 %	?	-	-	-	moderate
amiodaron + tamsulosin	100 %	-	C	-	moderate	-
dexamethason + repaglinid	100 %	!	C	-	moderate	moderate
sertralin + warfarin	100 %	?	C	major	moderate	severe
dabigatran etexilát + meloxicam	100 %	!	D	major	major	severe
baklofen + tramadol	100 %	!	D	major	major	moderate

LI: lékové interakce; ASA: kyselina acetylsalicylová; mLI: manifestovaná léková interakce; pLI: potenciální léková interakce

5. DISKUSE

Tato diplomová práce je součástí širšího projektu PharmDr. Zuzany Očovské, který se zabývá lékovými problémy, které jsou potenciální příčinou hospitalizací. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli neplánovaně přijati k hospitalizaci prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, za období od srpna do listopadu v roce 2018. Projekt analyzoval 1252 hospitalizací a údaje o hospitalizacích byly zaznamenány v databázi Access. Pro mou diplomovou práci byl vybrán soubor 378 za sebou následujících hospitalizací. V tomto souboru jsme pátrali po LI, které se nevyskytly v setu 300 pacientů, který přede mnou byl námětem diplomové práce Kateřiny Kukrálové¹¹. Identifikace LI probíhala v databázi Access, která obsahovala demografické údaje, lékovou anamnézu, laboratorní výsledky při ošetření na Klinice urgentní medicíny, osobní anamnézu, detail o hospitalizaci a identifikované LI z předešlé diplomové práce. Tato data byla získána ze sběru dat ze zdravotní dokumentace, a tudíž bylo možno analyzovat i dopady kombinace léčiv, které byly identifikovány jako LI. Identifikace potenciálních LI v této diplomové práci je součástí širšího projektu, kterého cílem je analyzovat klinické dopady u odhalených interakcí.

Cílem celého projektu je porovnat čtyři interakční softwary (Micromedex, Lexicomp, Stockley a databázi lékových interakcí DrugAgency). Zvolili jsme tři zahraniční interakční databáze a jednu místní, tedy českou. Tyto databáze byly vybrány z důvodu častého používání napříč studii, Farmaceutická fakulta k nim má přístup a Stockley má navíc dlouhou historii. Micromedex, Lexicomp a DrugAgency již použila Kukrálová a spol., 2021¹¹. Z důvodu limitované dostupnosti zahraničních databází, byly v diplomové práci analyzovány databáze Lexicomp, Micromedex a Stockley. Z našich výsledků je patrné, že srovnání jednotlivých zdrojů LI je užitečné pro zhodnocení, jaká databáze by nám mohla sloužit jako signální při minimalizaci vzniku lékového problému, typu LI. Většina studií zabývajících se LI totiž používá jen jednu interakční databázi. Stejně jako my, srovnává více interakčních databází studie Muhič et al., 2017²⁶, který použil Micromedex a Lexicomp, shodně s touto diplomovou prací a databázi Drugs.com. Dokonce Santos et al., 2020⁴, při provedení metaanalýzy těchto studií, vyjádřili názor, že je efektivnější pro odhalování LI využít více databází.

Porovnání studií, které zkoumají LI, komplikuje nestandardizovaná metodologie. Jednotlivé studie se liší výběrem interakční databáze, ve které interakce zpracovávali z hlediska jejich klinické závažnosti. Většina studií, které byly zahrnuty do metaanalýzy Santos et al., 2020⁴, používá k identifikaci LI pouze jednu interakční databázi. Stockley užíval Blix et al., 2008¹⁰⁰, Miromedex užívali Fokter et al., 2009²⁷, Bucşa et al., 2013²¹ a Marino et al., 2016¹⁰¹ a jako poslední Lexicomp Muñoz-Torrero et al., 2010¹⁰², Marusic et al., 2013¹⁰³ a De Paepe et al., 2013¹⁶. Do metaanalýzy Santos et al., 2020⁴ nebyla zařazena žádná studie, která by používala více interakčních databází současně, ale uvádí že nedávné studie zjistili, že pro identifikaci manifestovaných LI je lepší kombinace dvou až tří interakčních databází. Jediná nalezená studie, která používala k identifikaci LI

tří interakční databáze je studie Muhič et al., 2017²⁶. Stejně jako v tomto projektu se ve studii Muhič et al., 2017²⁶ ukázalo, že nejvíce potenciálních LI odhalila databáze Lexicomp.

V metaanalýze Santos et al., 2020⁴ se zaměřili na studie, které považují za manifestovanou LI, LI s klinickými důsledky (podobně jako my) a s laboratorními odchylkami. V tomto projektu dosud nebyly shrnuté LI s manifestací v podobě laboratorních odchylek, ale pouze ty, které se klinicky projeví.

Některé studie se oproti té naší liší prospektivním designem, například Rivkin et al., 2007²⁴, Franceschi et al., 2008³⁰, Hopf et al., 2008¹⁸, Leendertse et al., 2008⁸⁹, Pirmohamed et al., 2004²⁰, Samoy et al., 2006²⁵. Stejně jako v naší studii používá retrospektivní design například studie Mc Donnell et al., 2002⁸⁸. Domníváme se, že prospektivní design je výhodnější, především kvůli dostupným informacím o monitoringu léčby a pacienta, adherenci k léčbě, či o užívání volně prodejných léčivých přípravků (OTC) a doplňků stravy. Volba prospektivního či retrospektivního designu může ovlivnit výsledky studie. Všechny studie měli jako úvodní informace zdravotní dokumentaci, stejně jako tato studie.

V teoretické části jsme také prezentovali 28 studií, které se zabývají manifestovanými LI. Prevalence manifestovaných LI byla vždy do 10 %. Tyto studie se vzájemně liší například volbou oddělení, kde studie probíhala. Některé studie se zaměřily na jedno oddělení, například interna Samoy et al., 2016²⁵, Alexopoulou et al., 2008¹⁷, Wawruch et al., 2009²³, Alvarez et al., 2013⁹³, Ognibene et al., 2018¹², nebo Schmiedl et al., 2018²⁹. Studie Franceschi et al., 2008³⁰, Somers et al., 2010⁹² probíhaly na geriatrickém oddělení, také na jednotce intenzivní péče či na urgentním příjmu (stejně jako v této studii) Green et al., 2000⁸⁷, Rivkin et al., 2007²⁴, Hellden et al., 2009⁹⁰, Olivier et al., 2009⁹¹, De Paepe et al., 2013¹⁶, Pedrós et al., 2014¹⁴, Alghamdy et al., 2015⁹⁵, Pedrós et al., 2016¹⁵. Jiné studie zahrnují jednu a více nemocnic McDonnell et al., 2002⁸⁸, Pirmohamed et al., 2004²⁰, Hopf et al., 2008¹⁸, Leendertse et al., 2008⁸⁹, Benard-Laribiere et al., 2015⁹⁴, Nair et al., 2017¹³. Výběrem pouze jednoho oddělení mohou být výsledky ovlivněny. Například z důvodu vyšší pravděpodobnosti, že se o pacienty stará menší počet odborníků, a tak se budou opakovat stejné rizikové faktory z kategorie humánních rizikových faktorů. Dále také proto, že selektovaná skupina odborníků již má určitý návyk na preskripci určitých léčiv a jsou zatíženy určitými lékovými problémy. Na rozdíl od těchto studií naše studie nebyla zaměřena na jedno konkrétní oddělení, vstupním kritériem analýzy byly neplánované hospitalizace prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny. Díky registru hospitalizací z Kliniky urgentní medicíny bylo možné identifikovat pacienty a nalézt anamnestické údaje, získané z dokumentace různých oddělení nemocnice. Tyto informace byly získány před začátkem řešení této diplomové práce a uloženy do hodnotící databáze, tak že je bylo i v tomto projektu možno sledovat. I když většina pacientů s akutními potížemi prošla Klinikou urgentní medicíny, jsme si vědomi toho, že nám někteří pacienti unikají – například pacienti s krvácením mohou být přijati hned na chirurgickou kliniku (krvácení z gastrointestinálního traktu), iktovou jednotku Neurologické kliniky (symptom náhlé cévní příhody mozkové) či recidivující psychiatrického onemocnění.

Další odlišností bylo věkové kritérium. Některé studie se zaměřily pouze na geriatrické pacienty, tedy nad 65 let, například studie Ognibene et al., 2018¹², Nair et al., 2017¹³, či Pedrós et al., 2016¹⁵. Naše práce neměla stanovený věk pro zařazení do studie, přesto musíme zmínit, že děti mají svou pohotovost a cestou Kliniky urgentní medicíny nejsou do nemocnice přijímány anebo tam ošetřovány.

Tabulka shrnující příklady interakcí ze studií, nám ukazuje rozdíly proti naší studii v tom, že jsme nenalezli tak významný počet interakcí s NSAIDs. Domníváme se, že pacienti s NSAIDs mohli být z části hned přeloženi na chirurgii, pokud krvácení vyžadovalo emergentní pomoc. Navíc pacienti málo referují o expozici NSAIDs. Jestliže užili lék jako samoléčbu, neměli jsme možnost s těmito pacienty provést cílenější lékovou anamnézu, včetně OTC léčiv.

V další tabulce vidíme, že se v naší rešerši nejvíce projevovalo krvácení, jako nežádoucí léková událost, stejně jako ve studii Dechanont et al., 2014.³ Krvácení bylo popsáno v předchozí diplomové práci¹¹, stejně jako hypotenze a hypoglykémie, které rovněž patří mezi časté nežádoucí lékové události. V této rešerši se jako časté ukázalo i AKI, které patří mezi časté klinické důsledky manifestovaných LI i v analyzovaném vzorku pacientů.

Interakční databáze uvádějí jako LI často i terapeuticky zamýšlené kombinace léčiv, tím může docházet k většímu počtu potenciálních LI. K velkému počtu potenciálních interakcí přispívá i podprůměrná dokumentace v databázích, která převážně není dobrá ani výborná.

V případě Micromedex je důležité zmínit větší snahu o úroveň dokumentace. Domníváme se, že Micromedex méně považuje terapeutické kombinace léčiv za LI. Je třeba dát si pozor na jiné názvy léčiv, například metamizol – dypirone, glibenklamid – glyburid, salbutamol – albuterol, cholecalciferol – colecalciferol. Micromedex je databáze zaměřená spíše na americký trh léčiv, což znamená, že zde nejsou přítomna některá u nás registrovaná léčiva, pravděpodobně z důvodu nepřítomnosti na trhu, jedná se například o melperon a tiaprid.

Další databází je Lexicomp, jeví se jako databáze, která odhalila největší počet potenciálních i manifestovaných LI. To může být způsobeno faktem, že zaznamenává jako LI i terapeuticky zamýšlené kombinace léčiv. Lexicomp u některých skupin léčiv neodlišuje rozdíly mezi jednotlivými generacemi či zástupci ve skupině, například u antihistaminik jako jejich *class effect* uvádí sedativní a anticholinergní účinky. Dalším příkladem je metamizol, který je zařazen mezi NSAIDs a z toho vyplývající interakce s antikoagulancii, dalšími NSAIDs (krvácení) a antihypertenzivy (snížení účinku).

Interakční databáze můžeme porovnat podle hodnocení celkového rizika. Tuto kategorii hodnotí jen Lexicomp a Stockley. V obou těchto databázích se shodně nejčastěji jedná o doporučení monitoringu. V případě hodnocení závažnosti se nejednalo, nebo pouze minimálně, o kontraindikané LI. Dokumentace nebyla často vynikající ani dobrá, ale spíše ve všech databázích podprůměrná.

Jako závažné potenciální LI, se ukázaly LI vedoucí k hyperkalemii a ledvinnému selhávání. Hyperkalemie i proto, že vede k závažným arytmiím. Jako velký problém se ukázalo, že jak ACEi tak diuretika – inhibitory aldosterového receptoru, často mohou vést až k usmrcení pacienta. V tomto případě je nutné snížit dávku především u těchto diuretik, protože benefit této kombinace je u mnoha typů srdečního selhávání vysoký.

To že jsme pozorovali nejčastější potenciální LI, které měly potenciál zejména zvýšit riziko hypotenze, krvácení a hypoglykémie, je pravděpodobně proto, že antihypertenzní, antitrombotická a antidiabetická léčba je velmi častá. Arteriální hypertenze byla nejčastější komorbiditou v anamnéze pacientů a proto byla často užívány antihypertenziva. Dále se u velkého počtu pacientů vyskytovala ischemická choroba srdeční nebo fibrilace síní a proto byla často užívána antikoagulancia nebo antiagregancia. Stejně tak velký podíl pacientů má diabetes mellitus a je velká pravděpodobnost, že bude užívat hypoglykemizující léčiva. Přestože dyslipidémie byla v našem souboru velmi častou komorbiditou, nezaznamenali jsme významné zastoupení hypolipidemik na potenciálních LI.

K tomu, aby se zabránilo manifestaci potenciálních LI, máme nástroje na minimalizaci rizik.² Klinickou manifestaci ovlivňuje řada faktorů. Těmito faktory jsou pacientův věk, další komorbidity, stav eliminačních orgánů, či genetický polymorfismus. Dále jsou to také faktory léčiva, tedy způsob podání, dávka, terapeutický index nebo způsob eliminace léčiv.

V případě manifestovaných LI se nejčastěji jednalo o klinické projevy krvácení, prerenálního AKI, útlumu centrální nervové soustavy a hypotenzi. Ve srovnání s potenciálními LI zde nepozorujeme hypoglykémii, ale objevilo se selhávání ledvin. Akutní problémy vedou pacienta často k tomu, aby vyhledal pomoc na Klinice urgentní medicíny. Hypoglykémie jako výsledek LI pacienta také ovlivňuje, ale pacient je schopen ji zvládnout sám nebo s pomocí ambulantního lékaře. V mnoha případech proto pravděpodobně nejsme schopni naší metodou takový typ manifestované LI zachytit. Domníváme se obecně, že pokud efekt LI může být odhalen samotným pacientem a korigován ambulantním ošetřujícím lékařem, tak se tyto výsledky nemohou do naší studie dostat. Další problém může nastat u pacientů, kteří vyžadují hospitalizaci pro efekt LI, ale nejsou hospitalizováni prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny. Někteří pacienti mohou být ihned převezeni v případě krvácení do gastrointestinálního traktu na chirurgickou kliniku; při náhlé mozkové příhodě na Neurologickou kliniku či při nedosahování cílů na psychiatrickou kliniku.

V porovnání s metaanalýzou Dechanont et al., 2014³ vyšlo shodně krvácení jako nejčastější dopad LI. V případě metaanalýzy se na krvácení nejčastěji podílely kyselina acetylsalicylová a NSAIDs. V případě naší studie to byly rovněž kyselina acetylsalicylová, NSAIDs, či klopidogrel, ale i antikoagulancia například warfarin a rivaroxaban, jako další se na krvácení podílely SSRI, například sertralin a paroxetin. Na rozdíl od metaanalýzy již nebyly tak časté poruchy srdečního rytmu a frekvence. Na tomto klinickém projevu se nejčastěji podílela léčiva amiodaron, digoxin, verapamil a beta-blokátory. Jako jeden z důvodů, proč poruchy rytmu a frekvence v této studii

nebyly již tak časté, je fakt, že došlo k omezení užívání digoxinu, tím i k nižšímu riziku digitalisové intoxikace a také ke snížení cílové hladiny digitalisu, tedy došlo ke snížení terapeutické dávky.

5.1.1 Silné stránky

Silnou stránkou této studie je její reprezentativnost. Tedy to, že není zaměřena pouze na jedno oddělení. Dále také není stanovena hranice věku pacienta pro přijetí do studie. Vyloučené byly pouze plánované hospitalizace.

Další silnou stránkou je i použití více než jedné interakční databáze. V této diplomové práci byly použity tři interakční softwary, konkrétně Micromedex, Lexicomp a Stockley. V celkovém projektu pak čtyři interakční databáze, a to Micromedex, Lexicomp, Stockley a DrugAgency.

5.1.2 Limitace

K limitacím této studie patří její design, a to průřezová studie. V tomto druhu studie se sleduje jev i expozice ve stejný čas, tedy není pro nás možné získat například časový údaj o nasazení daného léčiva. Časový údaj je důležitý zejména u farmakokinetických interakcí, protože se jedná nejčastěji o LI na úrovni metabolismu. Proto v této studii není možné hodnotit některé farmakokinetické interakce.

Další limitací je retrospektivní způsob sběru dat, kdy nám chybí rozhovor s pacientem i s ošetřujícím lékařem, nemáme informace o adherenci k léčbě, dále také o užívání OTC léčiv či doplňků stravy. Právě kvůli retrospektivnímu designu pro nás nebylo možné zjistit, jestli pacient neužíval z OTC léčiv například NSAIDs, které mohou zvyšovat riziko gastrointestinálního krvácení či akutního selhávání ledvin. Nebylo možné zkontrolovat, zda byly prováděny všechny formy minimalizace rizik. V případě studií, které se zabývají LI je vhodnější tedy prospektivní design, protože máme přesné informace o pacientovi a například i o samoléčbě.

Limitací celého výzkumu je fakt, že není standardizovaná metodologie pro výzkum LI. Dále také nikde nemáme přesnou definici potenciální LI. Žádný guideline nám neudává doporučení, jaké interakční databáze je vhodné použít nebo kolik jich použít.

Mezi limitace databází patří nadhodnocení počtu interakcí, a to z důvodu, že v interakčních databázích není možné analyzovat LI, na kterých se podílejí více než dvě léčiva. Dále také nemožnost vyhodnotit závažnost interakcí v kontextu celkové farmakoterapie pacienta.

Limitací databáze Lexicomp je kategorizace podle celé skupiny léčiv, jako příklad uvedeme sedativní či anticholinergní efekt u antihistaminik, který byl brán jako *class effect*, a Lexicomp nerozlišoval mezi jednotlivými generacemi antihistaminik. Dalším lékem byl metamizol, který byl zařazen do skupiny NSAIDs. Databáze Lexicomp také často analyzovala LI i u terapeuticky zamýšlených kombinací léčiv. Tato limitace patří i k databázi Stockley.

Limitacemi databáze Micromedex jsou především jiné názvy léčiv, například metamizol najdeme v této databázi pod názvem Dipyron. Také se jedná o databázi zaměřenou na americký trh léčiv, proto zde nenajdeme některé u nás běžně dostupné léky.

6. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo identifikovat potenciální LI u pacientů přijatých k hospitalizaci neplánovaně prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. V celkovém souboru 378 pacientů, z nichž pro nás relevantních bylo 300 hospitalizací (pacienti s minimálně dvěma léčivými v lékové anamnéze), bylo nalezeno kumulativně 2010 potenciálních LI. Unikátních potenciálních LI bylo nalezeno 980. Prevalence hospitalizací s alespoň jednou potenciální LI činí 69 % (z celkového souboru) nebo 87 % (u pacientů s alespoň dvěma léčivými v anamnéze).

Dále jsme potenciální LI kategorizovali podle jejich mechanismu, závažnosti, celkového rizika, úrovně dokumentace a potenciálních dopadů. Nejčastěji se jednalo o farmakodynamický mechanismus LI, konkrétně synergismus, méně častý byl mechanismus farmakokinetický, kde se nejčastěji jednalo o LI na úrovni metabolismu. Nejčastější kategorie závažnosti byla *moderate*. V minimálním počtu případů se jednalo o kontraindikované kombinace léčiv. Z pohledu kategorizace podle celkového rizika, tuto kategorii hodnotí pouze databáze Stockley a Lexicomp, se nejčastěji jednalo o doporučení monitorovat terapii. Úroveň dokumentace vyšla ve všech databázích spíše podprůměrná, konkrétně *fair*. Minimálně se jednalo o dokumentaci dobrou nebo vynikající. Nejčastějším potenciálním dopadem potenciálních LI bylo u 14,6 % zvýšené riziko hypotenze, dále u 9,5 % zvýšené riziko krvácení a u 6,7 % zvýšené riziko hypoglykémie.

Podle ATC klasifikace léčiv se na více než polovině potenciálních LI podílely léčiva ze skupiny Diuretik (C03), Léčiva k terapii diabetu (A10), Antikoagulancia, antitrombotika (B01), Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09), Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03) a Analgetika (N02).

Dále jsme také porovnávali jednotlivé interakční databáze, kdy nejvíce potenciálních i manifestovaných interakcí odhalila databáze Lexicomp.

PREZENTACE VÝSLEDKŮ

- 12.4.2022 XXIX. Studentská vědecká konference
Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové (2. místo)
- 5.5.2022 XX. Studentská vědecká konference – Nadnárodní kolo
Zentiva Praha (3. místo)

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat hyperkalemii.....	12
Tabulka 2: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat AKI	17
Tabulka 3: Mechanismy, kterými léky mohou vyvolat bradykardii	22
Tabulka 4: Studie, jejichž cílem byla identifikace polékových hospitalizací, které identifikovaly lékové interakce jako jednu z příčin polékových hospitalizací	25
Tabulka 5: Příklady manifestovaných lékových interakcí, které byly identifikovány jako jedna z příčin	26
Tabulka 6: Nežádoucí lékové události, které byly příčinou hospitalizací, na kterých se podílely LI	27
Tabulka 7: Kategorizace potenciálních LI na základě kategorizace v interakčních databázích...	30
Tabulka 8: Kategorizace LI na základě typu lékového problému	30
Tabulka 9: Porovnání demografických a klinických charakteristik pacientů s vs. bez potenciální lékové interakce v lékové anamnéze.....	33
Tabulka 10: Porovnání výskytu komorbidit u pacientů s vs. bez potenciální lékové interakce v lékové anamnéze.....	34
Tabulka 11: Nejčastější potenciální LI	35
Tabulka 12: Potenciální LI identifikované ve všech interakčních databázích s alespoň významnou kategorii závažnosti	36
Tabulka 13: Nejčastější potenciální LI identifikované v alespoň jedné interakční databázi s alespoň významnou kategorií závažnosti.....	37
Tabulka 14: Potenciální LI identifikované ve všech interakčních databázích s alespoň střední kategorii závažnosti	38
Tabulka 15: Nejčastější léčiva podílející se na potenciálních LI	39
Tabulka 16: ATC klasifikace skupin léčiv podílejících se na potenciálních LI.....	40
Tabulka 17: Klasifikace potenciálních lékových interakcí na základě mechanismu LI	41
Tabulka 18: Klasifikace identifikovaných potenciálních LI na základě typu lékového problému	41
Tabulka 19: Nejčastější potenciální dopad potenciálních LI	41
Tabulka 20: Nejčastější kombinace skupin léčiv účastnících se potenciálních LI (N=2010).....	42
Tabulka 21: Přehled pacientů s manifestovanou LI podílející se na hospitalizaci.....	67
Tabulka 22: Přehled pacientů s manifestovanou LI přítomnou při hospitalizaci	68
Tabulka 23: Klasifikace manifestovaných LI podle typu klinické manifestace	68
Tabulka 24: Zastoupení jednotlivých léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci.....	69
Tabulka 25: Zastoupení jednotlivých ATC skupin léčiv na LI manifestovaných jako nežádoucí léková událost, která se podílela na hospitalizaci	70
Tabulka 26: Porovnání demografických a klinických charakteristik pacientů s vs. bez manifestované lékové interakce ve vztahu k demografickým a klinickým údajům	70

Tabulka 27: Porovnání interakčních databází z hlediska celkového hodnocení identifikovaných potenciálních LI.....	71
Tabulka 28: Porovnání interakčních databází z hlediska kategorie závažnosti identifikovaných potenciálních LI.....	71
Tabulka 29: Porovnání interakčních databází z hlediska úrovně dokumentace identifikovaných potenciálních LI.....	72
Tabulka 30: Porovnání manifestovaných lékových interakcí na základě celkového hodnocení a kategorie závažnosti v jednotlivých interakčních databázích.....	73

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Možnosti ovlivnění glomerulární filtrace léčivy.....	18
Obrázek 2: Náhled databáze Access – formulář obsahující lékovou anamnézu a dosud identifikované lékové interakce.....	28
Obrázek 3: Náhled databáze Access – formulář pro zadávání nově identifikovaných lékových interakcí.....	29
Obrázek 4: Počet hospitalizací v jednotlivých krocích studie.....	32

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet identifikovaných potenciálních LI odpovídajících počtu léčiv v lékové anamnéze pacienta	43
Graf 2: Vizualizace všech vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí	44
Graf 3: Vizualizace vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí s četností nad 15	45
Graf 4: Vizualizace vztahů ATC skupiny léčiv účastnících se potenciálních lékových interakcí s četností nad 20	46
Graf 5: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Diuretika (C03)	47
Graf 6: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii diabetu (A10)	48
Graf 7: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antikoagulancia, antitrombotika (B01)	49
Graf 8: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (C09)	50
Graf 9: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03)	51
Graf 10: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Analgetika (N02)	52
Graf 11: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Kardiaka (C01)	53
Graf 12: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Psychoanaleptika (N06)	54
Graf 13: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Beta-blokátory (C07)	55
Graf 14: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Psycholeptika (N05)	56
Graf 15: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity (A02)	57
Graf 16: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Látky upravující hladinu lipidů (C10)	58
Graf 17: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Blokátory kalciových kanálů (C08)	59
Graf 18: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01)	60
Graf 19: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Léčiva k terapii dny (M04)	61
Graf 20: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Urologika (G04)	62
Graf 21: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Minerální doplňky (A12)	63
Graf 22: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci (H02)	64
Graf 23: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antiepileptika (N03)	65
Graf 24: Vizualizace potenciálních interakcí s ATC skupinou Antihypertenziva (C02)	66

LITERATURA

1. PCNE Classification for Drug-Related Problems. Working groups items - Pharmaceutical Care Network Europe. Accessed April 13, 2022. <https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>
2. Vlček J, Bártlová S, Brabcová I, et al. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(4):30-34. doi:10.36290/far.2019.029
3. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-497. doi:10.1002/pds.3592
4. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodr e Alves BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235353. doi:10.1371/journal.pone.0235353
5. Hammar T, Lidstr om B, Petersson G, Gustafson Y, Eiermann B. Potential drug-related problems detected by electronic expert support system: physicians' views on clinical relevance. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):941-948. doi:10.1007/s11096-015-0146-8
6. Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, et al. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care.* 2007;13(10):573-578.
7. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13043. doi:10.4414/smw.2010.13043
8. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Kr henb uhl S. Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1075-1083. doi:10.1007/s00228-007-0359-4
9. Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches ACC, Schneider DSLG, Teixeira JJV. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2009;127(4):206-210. doi:10.1590/s1516-31802009000400005
10. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN, et al. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2009;16(1):40-46. doi:10.1197/jamia.M2808
11. Kukr lov a K. *Anal za L kov ch Interakcí u Pacient  P ijat ch k Hospitalizaci (I.).* Diplomov  práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2021.
12. Ognibene S, Vazzana N, Giumelli C, Savoldi L, Braglia L, Chesi G. Hospitalisation and morbidity due to adverse drug reactions in elderly patients: a single-centre study. *Intern Med J.* 2018;48(10):1192-1197. doi:10.1111/imj.13961
13. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Bereznicki BJ, et al. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals. *Drug Saf.* 2017;40(7):597-606. doi:10.1007/s40264-017-0528-z

14. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):361-367. doi:10.1007/s00228-013-1630-5
15. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219-226. doi:10.1007/s00228-015-1974-0
16. De Paepe P, Petrovic M, Outtier L, Van Maele G, Buylaert W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clin Belg*. 2013;68(1):15-21. doi:10.2143/ACB.68.1.2062714
17. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):505-510. doi:10.1016/j.ejim.2007.06.030
18. Hopf Y, Watson M, Williams D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci PWS*. 2008;30(6):854-862. doi:10.1007/s11096-008-9240-5
19. Ruiz B, García M, Aguirre U, Aguirre C. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(7):715-722. doi:10.1007/s00228-008-0473-y
20. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19. doi:10.1136/bmj.329.7456.15
21. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, et al. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):27-33. doi:10.1016/j.ejim.2012.09.011
22. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković B. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1873-1883. doi:10.1080/03007995.2019.1647021
23. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(2):186-190. doi:10.1016/j.archger.2008.01.004
24. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2007;64(17):1840-1843. doi:10.2146/ajhp060641
25. Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy*. 2006;26(11):1578-1586. doi:10.1592/phco.26.11.1578
26. Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):875-882. doi:10.1007/s00228-017-2232-4

27. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(3-4):81-88. doi:10.1007/s00508-009-1251-2
28. Rogers S, Wilson D, Wan S, Griffin M, Rai G, Farrell J. Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging.* 2009;26(11):951-961. doi:10.2165/11316750-000000000-00000
29. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(2):125-137. doi:10.1080/14740338.2018.1415322
30. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31(6):545-556. doi:10.2165/00002018-200831060-00009
31. Alves da Costa F, Foppe van Mil JW, Alvarez-Risco A, eds. *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care.* Springer Accessed May 9, 2022. <https://link.springer.com/book/>
32. Rastegar A. Serum Potassium. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Butterworths; 1990. Accessed March 28, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK307/>
33. Lederer E. Hyperkalemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Published online December 14, 2021. Accessed March 28, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/240903-overview>
34. Kokot F, Hyla-Klekot L. Drug-induced abnormalities of potassium metabolism. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2008;118:431-434. doi:10.20452/pamw.442
35. Schück O. *Poruchy Metabolizmu Vody a Elektrolytů s Klinickými Případy.* 1. Grada Publishing; 2013.
36. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11. doi:10.1093/ndt/gfz206
37. Mount DB. Causes and evaluation of hyperkalemia in adults. UpToDate. Published May 26, 2020. Accessed March 14, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-evaluation-of-hyperkalemia-in-adults>
38. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.* 2000;109(4):307-314. doi:10.1016/s0002-9343(00)00496-4
39. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* 2014;37(9):677-692. doi:10.1007/s40264-014-0196-1
40. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med.* 2016;16(5):481-485. doi:10.7861/clinmedicine.16-5-481

41. Velázquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 1993;119(4):296-301. doi:10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00008
42. Monut DB. Clinical manifestations of hyperkalemia in adults. UpToDate. Published March 9, 2020. Accessed March 16, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hyperkalemia-in-adults>
43. Littmann L, Gibbs MA. Electrocardiographic manifestations of severe hyperkalemia. *J Electrocardiol.* 2018;51(5):814-817. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.06.018
44. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009;20(2):251-254. doi:10.1681/ASN.2008020166
45. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(5):274-285. doi:10.1038/nrneph.2010.33
46. Allon M, Takeshian A, Shanklin N. Effect of insulin-plus-glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int.* 1993;43(1):212-217. doi:10.1038/ki.1993.34
47. Mount DB. Treatment and prevention of hyperkalemia in adults. UpToDate. Published October 29, 2021. Accessed March 17, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-hyperkalemia-in-adults>
48. Adis Medical Writers. Minimize drug-induced hyperkalaemia by increasing awareness and using preventative strategies. *Drugs Ther Perspect.* 2015;31(1):28-33. doi:10.1007/s40267-014-0171-z
49. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):744-762. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.014
50. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 1:S62-67. doi:10.2337/dc09-S062
51. Fialová D, Vlček J. *Klinická Farmacie I.* 1. Grada Publishing a.s.; 2010.
52. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis--Mon DM.* 2020;66(8):101015. doi:10.1016/j.disamonth.2020.101015
53. Češka R, Dítě P, Štulc T, Tesař V. *Interna.* 1st ed. Triton; 2010.
54. Krejčí K, Zdražil J, Sadek AJ, Horčíčka V, Štrebl P, Hrubý M. Akutní selhání ledvin. *Interní Medicína.* 2007;9(2):84-87.
55. Vachek J, Tesař V. Acute renal failure. *Kardiolog Rev Int Med.* 2017;19(4):285-287.
56. Vachek J, Zakiyanov, Bandúr, Tesař V. Akutní poškození ledvin. *Kardiolog Rev Int Med.* 2014;16(1):57-61.
57. Pacovský J, Košina J, Holub L, Hušek P, Broďák M. Akutní selhání ledvin. *Urol Praxi.* 17(2):75-78.

58. Dobrucká K. Polékové poškození ledvin. *PraktLékáren*. 2014;10(4):137-141.
59. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020;66:s82-s90. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82
60. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6109. doi:10.3390/ijms22116109
61. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, et al. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. "La Triple Whammy"1. *Nefrología*. 2015;35(2):197-206. doi:10.1016/j.nefro.2015.05.021
62. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy.' *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):239-243. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02188.x
63. Rudnick MR. Contrast-associated and contrast-induced acute kidney injury: Clinical features, diagnosis, and management. UpToDate. Published July 1, 2020. Accessed April 16, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/contrast-associated-and-contrast-induced-acute-kidney-injury-clinical-features-diagnosis-and-management>
64. Fatehi P, Hsu C yuan. Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients. UpToDate. Published March 25, 2022. Accessed March 26, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-kidney-injury-among-hospitalized-adult-patients>
65. Acute kidney injury. nhs.uk. Published October 3, 2018. Accessed April 3, 2022. <https://www.nhs.uk/conditions/acute-kidney-injury/>
66. Lea-Henry TN, Baird-Gunning J, Petzel E, Roberts DM. Medication management on sick days. *Aust Prescr*. 2017;40(5):168-173. doi:10.18773/austprescr.2017.057
67. Chen JJ, Kuo G, Hung CC, et al. Risk factors and prognosis assessment for acute kidney injury: The 2020 consensus of the Taiwan AKI Task Force. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2021;120(7):1424-1433. doi:10.1016/j.jfma.2021.02.013
68. Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol*. 2016;68(1):49-57.
69. Okusa MD, Rosner MH. Overview of the management of acute kidney injury (AKI) in adults. UpToDate. Published February 1, 2022. Accessed February 20, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-aki-in-adults>
70. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2017;219(3):554-572. doi:10.1111/apha.12764
71. Lévy S, Olshansky B. Arrhythmia management for the primary care clinician. UpToDate. Published December 3, 2021. Accessed March 17, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/arrhythmia-management-for-the-primary-care-clinician>
72. Češka R, Štulc T, Tesař V, Lukáš M. *Interna*. 2. Triton; 2015.

73. Homoud MK. Sinus bradycardia. UpToDate. Published February 28, 2022. Accessed March 20, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/sinus-bradycardia>
74. Sauer WH. Etiology of atrioventricular block. UpToDate. Published June 3, 2021. Accessed March 20, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-atrioventricular-block>
75. Sauer WH. First degree atrioventricular block. UpToDate. Published October 28, 2020. Accessed March 23, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/first-degree-atrioventricular-block>
76. Bradyarrhythmia. Micromedex [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation. Published November 6, 2021. Accessed March 29, 2022. www.micromedexsolutions.com
77. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. doi:10.1161/CIR.0000000000000905
78. Ataallah B, Al-Zakhari R, Sharma A, Tofano M, Haggerty G. A Rare but Reversible Cause of Lithium-Induced Bradycardia. *Cureus*. 12(6):e8600. doi:10.7759/cureus.8600
79. Atli O, Kilic V, Baysal M, et al. Assessment of trazodone-induced cardiotoxicity after repeated doses in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(1):45-55. doi:10.1177/0960327118769717
80. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med Malden Mass*. 2015;16 Suppl 1:S27-31. doi:10.1111/pme.12915
81. Ďuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klin Farmakol Farm*. 2007;21(3-4):133-136.
82. Li S, Lin H, Sun W, et al. A meta-analysis of the effect of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(6):483-492. doi:10.5414/CP202545
83. Meloche M, Khazaka M, Kassem I, Barhdadi A, Dubé MP, de Denus S. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1015-1033. doi:10.1111/bcp.14247
84. Giardina EG, Passman R. Amiodarone: Adverse effects, potential toxicities, and approach to monitoring. UpToDate. Published March 24, 2021. Accessed April 1, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-adverse-effects-potential-toxicities-and-approach-to-monitoring>
85. Wung SF. Bradyarrhythmias: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016;28(3):297-308. doi:10.1016/j.cnc.2016.04.003
86. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(5):265-272. doi:10.1016/j.tcm.2019.07.001
87. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(5):355-361. doi:10.1046/j.1365-2710.2000.00298.x

88. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1331-1336. doi:10.1345/aph.1A333
89. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA, HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1890-1896. doi:10.1001/archinternmed.2008.3
90. Helldén A, Bergman U, von Euler M, Hentschke M, Odar-Cederlöf I, Ohlén G. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging*. 2009;26(7):595-606. doi:10.2165/11315790-000000000-00000
91. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26(6):475-482. doi:10.2165/00002512-200926060-00004
92. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(6):477-482. doi:10.1007/s12603-009-0237-0
93. Alvarez PA, Bril F, Castro V, et al. Adverse drug reactions as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina. *Int J Risk Saf Med*. 2013;25(3):185-192. doi:10.3233/JRS-130596
94. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):106-111. doi:10.1111/fcp.12088
95. Alghamdy MS, Randhawa MA, Al-Wahas MH, Al-Jumaan MA. Admissions for drug-related problems at the Emergency Department of a University Hospital in the Kingdom of Saudi Arabia. *J Fam Community Med*. 2015;22(1):44-48. doi:10.4103/2230-8229.149590
96. Hauviller L, Eyvrard F, Garnault V, et al. Hospital re-admission associated with adverse drug reactions in patients over the age of 65 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):631-639. doi:10.1007/s00228-016-2022-4
97. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Bereznicki BJ, Curtain CM, Bereznicki LR. Repeat Adverse Drug Reaction-Related Hospital Admissions in Elderly Australians: A Retrospective Study at the Royal Hobart Hospital. *Drugs Aging*. 2017;34(10):777-783. doi:10.1007/s40266-017-0490-6
98. Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Drug-related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-sectional Study from the Czech Republic. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.899151/
99. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart JB, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2600-2614. doi:10.1111/bcp.13716

100. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals – computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):131-139. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00893.x
101. Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Expected and actual adverse drug-drug interactions in elderly patients accessing the emergency department: data from the AN-CESTRAL-ED study. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup2):45-50. doi:10.1080/14740338.2016.1221400
102. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(12):1257-1264. doi:10.1007/s00228-010-0866-6
103. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1717-1724. doi:10.1007/s00228-013-1531-7