

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie



# Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací

Dizertační práce

Kandidát: PharmDr. Zuzana Očovská

Školitel: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2023

CHARLES UNIVERSITY

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy



# Drug-related problems as a potential cause of hospitalizations

PhD thesis

Candidate: PharmDr. Zuzana Očovská

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2023

## **Prohlášení**

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

V Hradci Králové

PharmDr. Zuzana Očovská

## **Poděkování**

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky po celou dobu mého postgraduálního studia a vedoucímu Katedry sociální a klinické farmacie doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za podporu ve studiu a vědeckých aktivitách.

Mé poděkování patří rovněž PharmDr. Martině Maříkové a všem dalším spolupracovníkům, kteří jakkoli přispěli k této práci. Taktéž děkuji členům Katedry sociální a klinické farmacie za příjemné pracovní prostředí.

Děkuji také dr. Daniela L. Weir z Utrecht University a dr. Fatma Karapinar-Çarkit z OLVG Amsterdam (nyní Maastricht University Medical Centre) za vedení a spolupráci v rámci mé ERASMUS+ stáže v Nizozemsku.

Na závěr bych chtěla vyjádřit vděčnost svému snoubenci PharmDr. Martinu Juhásovi, Ph.D. a rodině za podporu a trpělivost.

## **Financování:**

Tato práce vznikla za podpory Univerzity Karlovy – projekt Specifického vysokoškolského výzkumu (SVV 260 665) a Grantové agentury Univerzity Karlovy (projekt GA UK 14120).

## **Využití umělé inteligence:**

K překladům, gramatické a stylistické korektuře některých textů byla využita umělá inteligence ChatGPT (GPT 3.5) od OpenAI. K identifikaci některých relevantních publikovaných článků byla využita webová stránka Connected Papers.

# Obsah

Abstrakt .....	1
Abstract .....	3
Seznam zkratk .....	5
<b>1 Úvod.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Cíle .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Teoretická část.....</b>	<b>9</b>
3.1 Farmakoepidemiologický výzkum.....	9
3.2 Farmakovigilance .....	11
3.3 Přehled současného stavu problematiky hospitalizací souvisejících s léčivý .....	14
3.3.1 Terminologie poškození souvisejícího s léčivý .....	20
3.3.2 Hodnocení kauzality nežádoucích lékových událostí .....	22
3.3.3 Hodnocení podílu nežádoucích lékových událostí na hospitalizaci .....	28
3.3.4 Hodnocení preventability.....	29
3.3.5 Skríníng DRA .....	34
3.3.6 Detekce DRA pomocí kódů Mezinárodní klasifikace nemocí .....	37
3.4 Lékové interakce podílející se na hospitalizacích .....	40
3.5 Lékové problémy při chronickém onemocnění ledvin .....	43
3.6 Mezery v současném poznání.....	48
<b>4 Praktická část.....</b>	<b>49</b>
4.1 Lékové problémy podílející se na neplánovaných hospitalizacích .....	50
4.2 Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů .....	52
4.3 Hospitalizace na geriatrickém oddělení z důvodu nežádoucích lékových událostí.....	54
4.4 Dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin .....	55
<b>5 Diskuze .....</b>	<b>59</b>
5.1 Lékové problémy podílející se na hospitalizacích pacientů .....	59
5.2 Lékové interakce u starších pacientů.....	60
5.3 Dávkování léčiv při chronickém onemocnění ledvin .....	61
5.4 Návrhy doporučení pro minimalizaci rizik a maximalizaci účinku .....	61
5.5 Výhled do budoucna .....	64
5.5.1 Využití kódů Mezinárodní klasifikace nemocí k detekci DRA .....	64
5.5.2 Meta-analýza individuální údajů pacientů .....	65
5.5.3 Potenciálně nevhodná preskripce léčiv ve stáří .....	65
<b>6 Závěr .....</b>	<b>67</b>
Seznam použité literatury .....	69
Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací.....	95
Přehled další odborné činnosti.....	98
Seznam tabulek, obrázků a příloh .....	99

# Abstrakt

## Úvod a cíle:

Lékový problém je událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků. Manifestované lékové problémy se mohou podílet na hospitalizacích pacientů. Takové hospitalizace, nazývané hospitalizace související s léčivem (drug-related hospital admissions, DRA) představují potenciálně preventabilní zátěž pro zdravotnické systémy. DRA často vznikají kombinací více léčiv, a proto je důležité věnovat zvýšenou pozornost lékovým interakcím, zejména u starších pacientů s větším počtem užívaných léčiv. DRA mohou vzniknout v důsledku nevhodného dávkování léčiv v přítomnosti chronického onemocnění ledvin. Hlavními cíli této dizertační práce bylo:

- 1) určit prevalenci a preventabilitu DRA a identifikovat léčiva a klinické projevy spojené s DRA u pacientů přijatých k hospitalizaci prostřednictvím oddělení urgentní medicíny;
- 2) určit prevalenci a charakteristiku potenciálně klinicky významných lékových interakcí v podskupině starších pacientů;
- 3) určit prevalenci a charakteristiku dávkování léčiv v rozporu s doporučeními pro dávkování při poruše funkce ledvin v souhrnu údajů o přípravku v podskupině pacientů s chronickým onemocněním ledvin;
- 4) určit prevalenci a preventabilitu hospitalizací spojených s nežádoucími lékovými událostmi u starších pacientů hospitalizovaných na geriatrickém oddělení.

## Metodika:

- 1) Byla provedena průřezová studie zkoumající neplánované hospitalizace ve Fakultní nemocnici Hradec Králové prostřednictvím oddělení urgentní medicíny mezi srpnem a listopadem 2018. Údaje byly získány z elektronické zdravotní dokumentace. Metodika identifikace DRA byla založena na doporučeném postupu evropského projektu OPERAM.
- 2) Byla provedena podstudie zaměřená na lékové interakce u podskupiny pacientů ve věku  $\geq 65$  let. Lékové interakce byly identifikovány pomocí mezinárodního konsenzuálního seznamu potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů.
- 3) Byla provedena podstudie zaměřená na dávkování léčiv při poruše funkce ledvin u podskupiny pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min. Předepsané dávkování léčiv bylo porovnáno s doporučením souhrnu údajů o přípravku pro dávkování při poruše funkce ledvin.
- 4) Byla provedena průřezová studie zkoumající souvislost hospitalizací s nežádoucími lékovými událostmi u starších pacientů hospitalizovaných na geriatrickém oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové v dubnu až prosinci 2017.

## Výsledky:

- 1) Z 1252 analyzovaných hospitalizací bylo identifikováno 195 DRA, z toho 145 DRA souvisejících se bezpečností léčby a 50 DRA souvisejících s účinností léčby. Prevalence DRA byla 15,6 % (95% CI 13,6–17,6). V 55 % případů představovaly léčiva pouze přispívající příčinu hospitalizace.

Antitrombotika, cytostatika, diuretika, kortikosteroidy pro systémovou aplikaci a beta-blokátory byly nejčastější skupinou léčiv, které vedly k hospitalizacím souvisejícím s bezpečností léčby. Diuretika, antitrombotika, léčiva k terapii diabetu, léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém a látky upravující hladinu lipidů byly nejčastějšími skupinami léčiv zapojenými do DRA souvisejících s účinností léčby. Gastrointestinální poruchy byly hlavními příčinami DRA souvisejících s bezpečností léčby, zatímco srdeční poruchy byly hlavními příčinami DRA souvisejících s účinností léčby. Potenciální preventabilita DRA byla 51 % (95% CI 44–58). Nejvyšší podíl potenciální preventability ve skupinách léčiv, které se opakovaně podílely na DRA souvisejících s bezpečností léčby, byl pozorován u protizánětlivých a protirevmatických léčiv, psycholeptik a léčiv k terapii diabetu.

**2)** Mezi 812 staršími hospitalizovanými pacienty bylo 46 % (95% CI 43–50) vystaveno potenciálně klinicky významným lékovým interakcím. Kombinace léčiv, které ovlivňují hladiny draslíku, představovala 47% všech potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Ve 27 (3,3%) případech byly potenciálně klinicky významné lékové interakce spojeny s DRA. Nejčastěji se jednalo o kombinace antitrombotik (antikoagulancií a protidestičkových léčiv).

**3)** Mezi 375 pacienty s chronickým onemocněním ledvin bylo 30 % (95% CI 25–34) předepsáno alespoň jedno léčivo s dávkováním v rozporu s doporučením souhrnu údajů o přípravku pro dávkování při poruše funkce ledvin. Nejčastějšími léčivy byly perindopril, fenofibrát, metformin a ramipril. Prevalence hospitalizací souvisejících s nežádoucími lékovými událostmi u pacientů s chronickým onemocněním ledvin byla 20 % (95% CI 16–24).

**4)** Prevalence hospitalizací souvisejících s nežádoucími lékovými událostmi u starších pacientů byla 12 % (95% CI 8–15). Antitrombotika a diuretika představovaly nejčastější skupiny léčiv spojených s nežádoucími lékovými událostmi.

### **Závěr:**

DRA zůstávají jsou stále běžné, přičemž léčiva často působí spíše jako přispívající faktory než jako jediná příčina hospitalizací. Výsledky zdůrazňují potřebu pečlivého vyvažování přínosů a rizik, jak je demonstrováno účastí antitrombotik a diuretik, jak v DRA souvisejících s bezpečností léčby, tak DRA souvisejících s účinností léčby. Výsledky týkající se lékových interakcí poukazují na to, že potenciálně klinicky významné lékové interakce jsou velmi běžné u starších pacientů. Manifestní lékové interakce související s DRA se nejčastěji týkají krvácení a nejčastěji zahrnují kombinace antitrombotik. Výsledky týkající se dávkování léčiv při poruše funkce ledvin ukázaly, že téměř třetina zahrnutých pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min, kteří byli přijati k hospitalizaci, měla předepsáno alespoň jedno léčivo s dávkováním v rozporu s doporučeným dávkováním při poruše funkce ledvin v souhrnu údajů o přípravku. U starších pacientů je pozorována vyšší prevalence i preventabilita nežádoucích lékových událostí v porovnání s mladší populací. Kromě lékových problémů spojených s lékovými interakcemi nebo nevhodným renálním dávkováním si další pozornost zaslouží lékové problémy spojené s režimovými opatřeními (jako je příjem tekutin a potravy), monitorováním a nonadherenci k léčbě.

# Abstract

## Introduction and objectives:

A drug-related problem is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes. Manifested drug-related problems may contribute to hospital admissions of patients. Such hospital admissions, known as drug-related hospital admissions (DRA), represent a significant and potentially preventable burden on health systems. DRA often arise from the combination of multiple medications, making it important to pay increased attention to drug interactions, particularly in older patients who are taking a larger number of medications. DRA can result from inappropriate medication dosing or the selection of medications in the presence of chronic kidney disease. The main objectives of this thesis are:

- 1) to determine the prevalence and preventability of DRA and to identify medications and clinical manifestations associated with DRA in patients admitted to hospital via the department of emergency medicine;
- 2) to determine the prevalence and characteristics of potentially clinically significant drug-drug interactions in the subgroup of older patients;
- 3) to determine the prevalence and characteristics of medications dosed in disagreement with the dosing recommendations in renal impairment of the Summary of Product Characteristics in the subgroup of patients with chronic kidney disease;
- 4) to determine the prevalence and preventability of hospitalizations associated with adverse drug events in older patients admitted to the geriatric ward.

## Methods:

- 1) A cross-sectional study was conducted to examine unplanned hospitalizations at the University Hospital Hradec Králové through the Department of Emergency Medicine between August and November 2018. Data were collected from the electronic health records and entered into a Microsoft Access database. The methodology of DRA identification was based on the European OPERAM adjudication guide.
- 2) A substudy focused on drug-drug interactions was conducted in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years. Drug-drug interactions were identified using the international consensus list of potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients.
- 3) A substudy focused on medication dosing in renal impairment was conducted in a subgroup of patients with an estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min. Prescribed medication dosing was compared with the recommendations for dosing in renal impairment of the Summary of Product Characteristics.
- 4) A cross-sectional study was conducted to examine the associations of hospitalizations with adverse drug events in older patients admitted to the geriatric ward of the University Hospital Hradec Králové from April to December 2017.

## Results:

- 1) Out of 1252 hospitalizations analyzed, 195 DRA were identified, with 145 DRA related to treatment safety and 50 DRA related to treatment effectiveness. The prevalence of DRA was 15.6% (95% CI 13.6–17.6). In 55% of cases, medications represented only a contributory reason for hospitalization.



Antithrombotic agents, cytostatics, diuretics, corticosteroids for systemic use, and beta blockers were the most common medication classes implicated in DRA related to treatment safety. Diuretics, antithrombotic agents, drugs used in diabetes, drugs acting on the renin-angiotensin system, and lipid-modifying agents were the most common classes of drugs involved in DRA related to treatment effectiveness. Gastrointestinal disorders were the main causes of DRA related to treatment safety, while cardiac disorders were the main causes of DRA related to treatment effectiveness. The potential preventability of DRA was 51% (95% CI 44–58). The highest proportion of potential preventability among medication classes that are repeatedly involved in safety-related DRA was observed for anti-inflammatory and anti-rheumatic agents, psycholeptics, and drugs used in diabetes.

**2)** Among the 812 older patients admitted to the hospital, 46% (95% CI 43–50) were exposed to potentially clinically significant drug-drug interactions. Drug combinations affecting potassium concentrations accounted for 47% of all potentially caused clinically significant drug-drug interactions. In 27 (3.3%) cases, potentially clinically significant drug-drug interactions were implicated in DRA. The drug-drug interactions most often included combinations of antithrombotic agents (anticoagulants and antiplatelet agents).

**3)** Among the 375 included patients with chronic kidney disease, 30% (95% CI 25–34) were prescribed at least one medication dosed in disagreement with the recommendations for the dosing in renal impairment of the Summary of Product Characteristics. The most common medications were perindopril, fenofibrate, metformin and ramipril. The prevalence of hospital admissions related to adverse drug events in patients with chronic kidney disease was 20% (95% CI 16–24).

**4)** The prevalence of hospitalizations related to adverse drug events in older patients admitted to the geriatric ward was 12% (95% CI 8–15). Antithrombotic agents and diuretics represented the most common medication groups associated with adverse drug events.

### **Conclusion:**

DRA remain prevalent, with medications often acting as contributing factors rather than the sole cause of hospitalization. The results emphasize the need to carefully balance benefits and risks, as demonstrated by the involvement of antithrombotic agents and diuretics in both treatment DRA related to treatment safety and DRA related to treatment effectiveness. The findings regarding drug-drug interactions highlight that even potentially clinically significant drug-drug interactions are very common in older patients. Manifest drug-drug interactions, which were involved in DRA, most frequently concern bleeding events and most frequently involve the combinations of antithrombotic agents. The findings regarding drug dosing in renal impairment showed that almost one-third of included patients with an estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min admitted to the hospital were prescribed at least one medication dosed in disagreement with the recommendations for dosing in renal impairment of the Summary of Product Characteristics. In older patients, a higher prevalence and preventability of adverse drug events is observed compared to the younger population. Apart from the drug-related problems associated with drug-drug interactions or inappropriate renal dosing, drug-related problems associated with lifestyle measures (such as fluid and food intake), monitoring and medication nonadherence deserve further attention.

## Seznam zkratk

<b>ACE</b>	angiotensin-converting enzyme	<i>angiotenzin konvertující enzym</i>
<b>ADE</b>	adverse drug event	<i>nežádoucí léková událost</i>
<b>ADR</b>	adverse drug reaction	<i>nežádoucí účinek léčiva</i>
<b>AKI</b>	acute kidney injury	<i>akutní poškození ledvin</i>
<b>ARB</b>	angiotensin II receptor blocker	<i>blokátor receptoru pro angiotenzin II</i>
<b>ATC</b>	anatomical therapeutic chemical	<i>anatomicko-terapeuticko-chemická</i>
<b>CI</b>	confidence interval	<i>interval spolehlivosti</i>
<b>CDSS</b>	clinical decision support system	<i>systém pro podporu klinického rozhodování</i>
<b>CKD</b>	chronic kidney disease	<i>chronické onemocnění ledvin</i>
<b>CNS</b>	central nervous system	<i>centrální nervový systém</i>
<b>DRP</b>	drug-related problem	<i>lékový problém</i>
<b>DRA</b>	drug-related hospital admission	<i>hospitalizace související s léčivý</i>
<b>DOAC</b>	direct-acting oral anticoagulant	<i>přímé perorální antikoagulancium</i>
<b>DPP-4</b>	dipeptidyl peptidase-4	<i>dipeptidyl peptidáza-4</i>
<b>eGFR</b>	estimated glomerular filtration rate	<i>odhadovaná glomerulární filtrace</i>
<b>EBM</b>	evidence-based medicine	<i>medicína založená na důkazech</i>
<b>IPD</b>	individual patient data	<i>individuální údaje pacientů</i>
<b>MKN</b>	Mezinárodní klasifikace nemocí	<i>International Classification of Diseases</i>
<b>NSAID</b>	non-steroidal anti-inflammatory drug	<i>nesteroidní protizánětlivé léčivo</i>
<b>NLP</b>	natural language processing	<i>zpracování přirozeného jazyka</i>
<b>PIM</b>	potentially inappropriate medication	<i>potenciálně nevhodné léčivo</i>
<b>PCNE</b>	Pharmaceutical Care Network Europe	<i>Evropská síť farmaceutické péče</i>
<b>RCT</b>	randomized controlled trial	<i>randomizovaná kontrolovaná studie</i>
<b>RWD</b>	real-world data	<i>údaje z reálné klinické praxe</i>
<b>SmPC</b>	summary of product characteristic	<i>souhrn údajů o přípravku</i>
<b>SGLT</b>	sodium-glucose co-transporter	<i>sodno-glukózový kotransportér</i>
<b>UK</b>	United Kingdom	<i>Spojené království</i>
<b>UMC</b>	Uppsala Monitoring Centre	<i>Monitorovací centrum v Uppsale</i>
<b>USA</b>	United States of America	<i>Spojené státy americké</i>
<b>WHO</b>	World Health Organization	<i>Světová zdravotnická organizace</i>

# 1 Úvod

Hospitalizace související s léčivý (drug-related hospital admissions, DRA) představují významnou zátěž pro zdravotnictví, které lze potenciálně předejít. Zdravotničtí pracovníci mají povinnost hlásit jakékoli podezřelé případy závažných nežádoucích účinků, mezi které patří nežádoucí účinky vyžadující hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace. Bylo zjištěno, že systém spontánního hlášení vede k významnému podhodnocování hospitalizací souvisejících s nežádoucími účinky.<sup>1</sup> Medián míry podhlášení závažných nežádoucích účinků v nemocnicích je 95 %.<sup>1</sup> Z důvodu nedostatečné detekce DRA pomocí systému spontánního hlášení, je nutné provádět aktivní sledování.

K popisu poškození pacientů souvisejícího s léčivý se ve výzkumu a klinické praxi používá více termínů a definic.<sup>2</sup> Nežádoucí účinek léčiva (adverse drug reaction, ADR) je obvykle definován jako nepříznivá a nezamýšlená odezva na léčivý přípravek, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení nebo určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě nebo jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Širší úsilí o zvýšení bezpečí pacientů vedlo k termínu nežádoucí léková událost (adverse drug event, ADE).<sup>3</sup> Termín ADE se používá k označení poškození pacientů, ke kterém může dojít v důsledku ADR, ale také v důsledku lékových pochybení.<sup>3</sup>

Ačkoli se mnoho studií zaměřuje na ADR nebo ADE vedoucí k hospitalizacím, méně studií se zabývá širším pojmem, kterým je lékový problém (drug-related problem, DRP). DRP je událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.<sup>4</sup> DRP můžeme rozdělit do dvou hlavních oblastí – DRP související s účinností farmakoterapie (problém s dosahováním cílů léčby) a DRP související s bezpečností léčby (problém v minimalizaci rizik farmakoterapie). Jak naznačuje definice DRP, DRP může být buď potenciální (v budoucnosti může vést ke skutečným problémům pro pacienta) nebo manifestovaný/zjevný (problém již ovlivňuje pacienta a jeho terapii). Z hlediska DRA nás zajímají manifestované DRP, které jsou hlavní příčinou hospitalizace nebo se hospitalizaci podílejí.

Zájmem by tedy měla být nejen minimalizace rizik farmakoterapie, ale také maximalizace účinku farmakoterapie. Dosud jen několik studií zkoumalo, do jaké míry manifestované DRP přispívají k hospitalizacím. Navíc studie často používali různé metody hodnocení DRA, co vede k velké variabilitě odhadované prevalence DRA.

Řešení přinesl evropský projekt OPERAM (*Optimising therapy to prevent avoidable hospital admissions in the multimorbid elderly*), v průběhu kterého byl vytvořen standardizovaný doporučený postup pro identifikaci DRA.<sup>5</sup> Cílem prvního projektu proto byla identifikace DRA právě pomocí tohoto standardizovaného doporučeného postupu.

DRA jsou často způsobeny kombinací více léčiv. Z tohoto důvodu je nezbytné věnovat zvýšenou pozornost lékovým interakcím, zejména u starších pacientů, kteří jsou náchylnější k výskytu lékových interakcí z důvodu vyššího počtu užívaných léčiv. Samotné dodržování doporučených postupů v oblasti předepisování léčiv vede často k lékovým interakcím.<sup>6</sup> Naštěstí u mnoha lékových interakcí existuje pouze teoretický potenciál pro vznik ADE a nemusí docházet ke klinicky významným dopadům.<sup>7, 8</sup>

Detekce lékových interakcí pomocí interakčních databází často vede k vysokému počtu identifikovaných interakcí, avšak otázkou zůstává jejich klinická významnost a nutnost intervence.<sup>9</sup> Evropský projekt OPERAM také vytvořil mezinárodní konsenzuální seznam potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů.<sup>10</sup> Cílem druhého projektu byla identifikace potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů pomocí tohoto mezinárodního konsenzuálního seznamu.

Udává se, že lékové problémy související se sníženou funkcí ledvin se podílí na 10 % až 32 % polékových hospitalizací.<sup>11, 12</sup> Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou náchylnější k ADE,<sup>13</sup> protože mnoho léčiv nebo jejich metabolitů je vylučováno ledvinami. V důsledku toho vyžaduje několik léčiv úpravu dávkování, vyhýbání se jejich užívání nebo opatrné užívání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Kromě toho mohou některá léčiva způsobit zhoršení funkce ledvin nebo zvýšení rizika jiných nežádoucích lékových událostí (např. hyperkalémie, krvácení, hypoglykémie) a měla by být u pacientů s chronickým onemocněním ledvin předepisována opatrně.

Dřívější studie zaměřené na nevhodné dávkování léčiv vzhledem k funkci ledvin nejčastěji identifikovali starší léčiva, jako jsou H<sub>2</sub>-antihistaminika (cimetidin, ranitidin), deriváty sulfonylurey, digoxin, metformin, atenolol a starší inhibitory angiotenzin konvertující enzymu (ACE), jako jsou enalapril nebo kaptopril. Nicméně od té doby bylo uvedeno do klinické praxe několik novějších léčiv – přímá perorální antikoagulancia (DOAC), inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2), inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), gabapentin a pregabalín. V současné době chybí studie, které by uváděly, u kterých léčiv používaných v klinické praxi nejčastěji dochází k nevhodnému dávkování vzhledem k funkci ledvin. Navíc několik zahraničních studií bylo omezeno pouze na jednu konkrétní skupinu léčiv, jako jsou antibiotika, nebo na jedno konkrétní oddělení nemocnice. Cílem třetího projektu bylo zjistit prevalenci dávkování léčiv v rozporu s doporučením Souhrnu údajů o přípravku pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin přijatých do nemocnice a identifikovat léčiva, která byla nejčastěji předepisována v rozporu s doporučeným dávkováním při poruše funkce ledvin.

U starších pacientů je prevalence a možnost předcházení hospitalizací z důvodu nežádoucích lékových událostí vyšší v porovnání s mladšími pacienty.<sup>14</sup> Cílem čtvrtého projektu bylo určení prevalence a potenciální preventability hospitalizací souvisejících s ADE u starších pacientů hospitalizovaných na geriatrickém oddělení a identifikace léčiv a klinických projevů ADE.

## 2 Cíle

Práce se zaměřuje na lékové problémy, které se podílejí na hospitalizacích, tzv. hospitalizace související s léčivý (drug-related hospital admissions, DRA).

Teoretickou část disertační práce tvoří význam farmakoepidemiologie a farmakovigilance, kam spadá výzkum DRA a přehled současného stavu problematiky, které se věnuje praktická část disertační práce.

Praktickou část disertační práce tvoří komentář čtyř originálních prací:

1. Studie zkoumající lékové problémy, které se podílejí na hospitalizacích
2. Podstudie zaměřená na lékové interakce u starších pacientů
3. Podstudie zaměřená na dávkování léčiv při poruše funkce ledvin
4. Studie zkoumající ADE, které se podílejí na hospitalizacích na geriatrickém oddělení

**Cíle studie č. 1 – Lékové problémy, které se podílejí na hospitalizacích:**

- určit prevalenci a potenciální preventabilitu DRA ve Fakultní Nemocnici Hradec Králové u pacientů přijatých k hospitalizaci cestou oddělení urgentní medicíny,
- identifikovat nejčastější léčiva a klinické projevy podílející se na DRA,
- identifikovat aspekty preventability spojené s potenciálně preventabilními DRA,
- identifikovat nejčastější léčiva a klinické projevy spojené s potenciálně preventabilními DRA,

**Cíle studie č. 2 – Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů**

- popsat prevalenci a charakteristiku potenciálně klinicky významných lékových interakcí zaznamenaných v lékové anamnéze
- popsat prevalenci a charakteristiku manifestovaných lékových interakcí spojenými s DRA

**Cíle studie č. 3 – Dávkování léčiv vzhledem k funkci ledvin**

- stanovit prevalenci dávkování léčiv v rozporu s doporučením souhrnu údajů o přípravku pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin přijatých k hospitalizaci
- identifikovat léčiva, která byla nejčastěji předepisována v dávkování v rozporu s doporučením souhrnu údajů o přípravku pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin
- identifikovat léčiva, která se podílejí na DRA spojenými s dávkováním léčiv v rozporu s doporučeními pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin

**Cíle studie č. 4 – Hospitalizace na geriatrickém oddělení z důvodů ADE**

- určit prevalenci a potenciální preventabilitu ADE-souvisejících hospitalizací na geriatrickém oddělení Fakultní Nemocnice Hradec Králové
- identifikovat nejčastější léčiva podílející se na ADE a klinické projevy ADE,
- identifikovat aspekty preventability spojené s potenciálně preventabilními DRA,

## 3 Teoretická část

Práce představuje farmakoepidemiologický výzkum, s přesahem do farmakovigilance. V teoretické části je proto popsána farmakoepidemiologie, farmakovigilance a současný stav problematiky hospitalizací souvisejících s léčivými (drug-related hospital admissions, DRA) včetně podstudií zaměřených na lékové interakce, nevhodné dávkování léčiv při poruše funkce ledvin a detekci DRA pomocí administrativních údajů.

### 3.1 Farmakoepidemiologický výzkum

Farmakoepidemiologie studuje užívání léčiv a jejich účinky na velkém počtu lidí. Farmakoepidemiologie tvoří most mezi klinickou farmakologií a epidemiologií – z klinické farmakologie přejímá zaměření a z epidemiologie přejímá metody výzkumu.<sup>15</sup>

Mezi přínosy farmakoepidemiologie patří:

- 1) poskytnutí informací, které doplňují dostupné poznatky z předregistračních studií - lepší kvantifikace výskytu známých nežádoucích a žádoucích účinků léčiv
  - u pacientů, kteří nebyli studováni před uvedením na trh,
  - ovlivněných jinými léčivými a dalšími nemocemi,
  - ve srovnání s jinými léčivými používanými pro stejné indikace,
- 2) poskytnutí nového typu informací, které nejsou dostupné z předregistračních studií
  - dosud neznámé nežádoucí a přínosné účinky léčiv,
  - vzorce spotřeby léčiv,
  - účinky spojené s předávkováním léčiv,
  - účinky spojené s lékovými pochybeními,
- 3) ujištění o bezpečnosti léčiv a splnění etických a právních povinností.<sup>15</sup>

Lékové regulační orgány zajišťují, aby přínosy léčiv převažovaly nad jejich riziky. Registrovaná léčiva někdy v běžné klinické praxi nevykazují stejné přínosy a rizika, jak by se očekávalo na základě informací z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). Selhání může souviset s nižší než očekávanou účinností nebo vyšší než očekávanou incidencí nebo závažností nežádoucích účinků léčiv. Biologické a behaviorální zdroje variability přispívají k rozdílu mezi účinností v klinickém hodnocení a účinností ve běžné klinické praxi (tzv. *efficacy-effectiveness gap*). V tomto kontextu *efficacy* popisuje účinnost léčiva v podmínkách klinického hodnocení, zatímco *effectiveness* popisuje účinnost v podmínkách běžné klinické praxe. V kontextu klinického hodnocení léčiv je variabilita odpovědi na léčivo záměrně minimalizována prostřednictvím úzkých výběrových kritérií, která mají za cíl omezit populaci pacientů na osoby s vysokou odpovědí na léčbu a dobrou tolerancí. Když je léčivo uvedeno na trh a je částečně předepisováno a užíváno v rozporu s podmínkami registrace (různé populace, různé dávkování, pacienti s kontraindikacemi, nízká adherence léčbě). Zhoršení poměru přínosu a rizik (*benefit-risk*) je výsledkem snižující se odezvy na žádoucí účinky léčiv a zvyšující se náchylnosti k nežádoucím účinkům léčiv. Mezi příčiny variability patří odlišné chování pacienta (např. nonadherence k léčbě), odlišné chování zdravotníků (např. nevhodná preskripce léčiv), vnitřní faktory pacienta (např. věk, pohlaví, genomický profil, komorbidita a jejich závažnost) a vnější faktory (např. konkomitantní farmakoterapie, strava, environmentální faktory).<sup>16</sup>

Farmakoepidemiologie využívá údaje z reální klinické praxe (real-world data, RWD). RWD můžeme definovat jako data, která nejsou sbírána v tradičních randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>17</sup> RWD jsou obecně chápána jako observační data, která jsou nejčastěji sekundárními daty z různých zdrojů (např. elektronické zdravotnické dokumentace, administrativní databáze, registry), ale mohou také pocházet z primárního sběru dat (např. data získaná v observační studii, data získaná pomocí digitálních nositelných zařízení, dotazníky od pacientů nebo lékařů) nebo kombinace obou přístupů.<sup>18</sup> Existují i jiné definice RWD, do kterých spadají i klinické studie typu *pragmatic trial* a *large simple trial*.<sup>17</sup>

Farmakoepidemiologické studie jsou součástí medicíny-založené na důkazech (evidence-based medicine, EBM). Prvním epistemologickým principem EBM je, že ne všechny důkazy jsou stejně hodnotné a medicína by měla být založena na nejlepších dostupných důkazech. Druhý princip podporuje filozofický pohled, že hledání pravdy je nejlépe dosaženo vyhodnocením celkovosti důkazů, nikoliv výběrem důkazů, které podporují konkrétní tvrzení. Podle třetího epistemologického principu EBM, klinické rozhodování vyžaduje zohlednění hodnot a preferencí pacientů. EBM připouští roli všech empirických pozorování, ale tvrdí, že RCT poskytují spolehlivější důkazy než nekontrolovaná pozorování, biologické experimenty nebo individuální zkušenosti.<sup>19</sup>

Zatímco RCT jsou nadřazené ostatním designům při hodnocení přínosů léčiv, observační studie mohou přesněji odhadovat incidenci nežádoucích účinků v klinické praxi. RCT se vyznačují vysokou interní validitou, ale mohou být omezeny nízkou externí validitou. Kritéria pro zařazení do RCT často vylučují pacienty s konkrétními komorbiditami, které mohou být běžné v reálné klinické praxi.<sup>20</sup>

Existují dvě perspektivy hierarchie designů studií – jedna zdůrazňuje objevování a vysvětlování, druhá hodnocení intervencí. RCT jsou na vrcholu hierarchie pro hodnocení, ale na dně hierarchie pro objevování a vysvětlování (Obrázek 1).<sup>21</sup> Spontánní hlášení nebo kazuistiky nelze využít k hodnocení intervencí, ale jsou užitečné pro objevování nových nežádoucích účinků léčiv.

### Hierarchie pro hodnocení zamýšlených účinků terapie



### Hierarchie pro objevování nových nežádoucích účinků



Obrázek 1: Dvě rozdílné hierarchie designů studií

Upraveno podle Vandembroucke et al. 2008<sup>21</sup>

Poznámka: Hierarchie se může lišit v závislosti na kvalitě studie

Farmakoepidemiologický výzkum v oblasti DRA je zaměřen na nežádoucí účinky léčiv, nežádoucí lékové události, lékové problémy nebo léková pochybení, které jsou příčinou hospitalizací. V případě průřezové studie se hodnotí prevalence a povaha DRA (těmto studiím se věnuje přehled literatury). V případě kohortových studií se porovnává incidence DRA za určité časové období. V případě studie případů a kontrol se identifikují rizikové faktory DRA. V případě RCT se hodnotí dopady intervencí na redukcii DRA. Příkladem je evropský projekt OPERAM (klastrová RCT), který hodnotil vliv optimalizace farmakoterapie s využitím softwaru, který identifikoval potenciálně nevhodnou preskripci léčiv u starších pacientů na redukcii DRA.<sup>22</sup>

Pro srovnání výsledků studií je důležité zvážit metodologii studie. Zejména v rozsáhlých studiích s využitím pouze administrativních údajů často chybí informace relevantní pro spolehlivou identifikaci DRA.

Výzkum v epidemiologii lze rozdělit podle způsobu analýzy dat na deskriptivní, prediktivní a kauzální inferenci.<sup>23, 24</sup> Tato dizertační práce představuje deskriptivní výzkum (popis DRA). Naproti tomu, několik zahraničních studií zkoumá prediktory DRA<sup>25, 26</sup> nebo vytváří prediktivní modely DRA.<sup>27-30</sup> Externí validace těchto prediktivních modelů obvykle neprobíhá, což může vyvolat pochybnosti ohledně jejich využití.

V oblasti klinické epidemiologie lze výzkum rozdělit podle jeho účelu na výzkum diagnostický, etiologický, prognostický a intervenční.<sup>31</sup> V některých případech jsou ve výzkumu DRA reportovány rizikové faktory DRA. Nicméně není vždy jednoduché rozlišit, zda se jedná o prediktivní nebo etiologický výzkum. Definice rizikového faktoru se obecně liší v závislosti na tom, zda je cílem diagnostika, prognóza, hodnocení účinků léčby nebo zkoumání etiologie.<sup>32, 33</sup> Přehled současného stavu problematiky DRA v této dizertační práci se proto soustředí pouze na studie, které se zabývaly prevalencí a charakteristikou DRA, a nezahrnuje studie, které se zaměřovaly výhradně na rizikové faktory DRA.

Nežádoucí účinkům léčiv se kromě farmakoepidemiologie věnuje také obor farmakovigilance. Podobně jako se používají odlišné termíny k popisu přínosů léčiv v RCT (*efficacy*) a rutinní klinické praxi (*effectiveness*), navrhují někteří autoři zavést odlišné termíny pro nežádoucí účinky v RCT a rutinní klinické praxi (*safety vs. safetyness*).<sup>34</sup>

## 3.2 Farmakovigilance

Klinické hodnocení léčiv se provádí za velmi kontrolovaných podmínek, po omezenou dobu a je omezeno na relativně malý počet pečlivě vybraných pacientů (má nízkou externí validitu). Některé nežádoucí účinky léčiv se nemusí projevit, dokud léčivo není vystaveno větší nebo heterogennější populaci nebo až po delší době. Pro dosažení 95% šance na odhalení alespoň jednoho případu nežádoucího účinku léčiva, které se vyskytuje u 1 z 10 000 lidí, musí klinická studie zahrnovat minimálně 30 000 lidí. Provedení studie takového rozsahu však není realistické v kontextu většiny RCT. Požadavek na takové klinické hodnocení léčiv jako základ pro registraci léčivého přípravku by bránil inovacím a vážně opozdil přístup pacientů k novým léčivům.<sup>35</sup> Limitace RCT z hlediska poskytnutí informací o kompletním bezpečnostním profilu léčiva jsou uvedeny v Tabulce 1. Bezpečnostní profil léčiva zahrnuje také nežádoucí účinky, které jsou vzácné, zpožděné (typ D), z dlouhodobé expozice (typ C), z důvodu lékových pochybení, spojené s *off-label* použitím, se zneužíváním, nesprávným použitím nebo předávkováním léčivem a spojené s populacemi, u kterých je podezření na odlišný bezpečnostní profil.



Tabulka 1: Limitace RCT z hlediska poskytnutí informací o kompletním bezpečnostním profilu léčiva

Limitace RCT	Chybějící informace
malá velikost souboru	vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky
krátká doba trvání	nežádoucí účinky typu C ( <i>chronic</i> ) – při dlouhodobém expozice nežádoucí účinky typu D ( <i>delayed</i> ) – opožděné
nereprezentativní vzorek populace	nežádoucí účinky u heterogenní populace (děti, těhotné, kojící, křehcí pacienti, pacienti s různými komorbiditami, se sníženou funkcí ledvin)
úzké spektrum indikací, dávkování, konkomitantní terapie	nežádoucí účinky z důvodu <i>off-label</i> použití léčiva, lékových pochybení, různé adherence k léčbě,...

Proto jsou důležité farmakovigilanční aktivity, které zahrnují dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejuvhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Součástí farmakovigilance je detekce, hodnocení, pochopení a prevence nežádoucích účinků léčiv nebo jakýchkoliv jiných lékových problémů.

Rozsah farmakovigilance se postupem času rozšířil ve spektru využívaných zdrojů údajů – od analýzy spontánních hlášení k využívání RWD databází.<sup>36</sup> Spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky slouží jako první krok při detekci nových signálů. Systém spontánního hlášení představuje relativně levnou metodu, která pokrývá celou populaci, a je vhodná pro detekci signálů vzácných nežádoucích účinků. Pro detekci nežádoucích účinků typu D (kancerogenita, teratogenita) je nezbytná analýza RWD databází pomocí analytických studií.<sup>37</sup> RWD se využívají jak k hodnocení signálů (*hypothesis-driven approach*) tak i k detekci signálů (*hypothesis-free approach*).<sup>38</sup> Kromě databází spontánních hlášení (např. FAERS, Eudravigilance, Vigibase), mají regulační autority k dispozici také RWD databáze (např. Sentinel v USA, CPRD databáze anonymizovaných záznamů pacientů od praktických lékařů v UK). Od roku 2025 bude mít Evropská léková agentura vlastní síť databází DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network).

Mnoho metod používaných ve farmakovigilanci se zaměřuje na odhalování neočekávaných a vzácných událostí, avšak méně se věnuje rozšiřování našich znalostí o známých a častějších nežádoucích účincích, které často negativně ovlivňují pacienty.<sup>39</sup>

Rozsah farmakovigilance se rozšířil změnou definice nežádoucího účinku. Podle definice nežádoucích účinků Evropské unie (reakce na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená) nežádoucí účinky mohou vzniknout při užívání léčivého přípravku v souladu nebo v rozporu s registrací (například z důvodu lékových pochybení nebo předávkování).<sup>39</sup> Nežádoucím účinkům z důvodu lékových pochybení se věnuje menší pozornost. Existující algoritmy pro hodnocení kauzality neodpovídají nové definici nežádoucího účinku.<sup>40</sup> Informace o povaze nežádoucích účincích, jak jsou prezentovány v učebnicích a souhrnech údajů o přípravku (SmPC), obvykle poskytují pouze informace o existenci vztahu mezi léčivem a nežádoucím účinkem. V menší míře jsou zde zmíněny i další klinické aspekty, například týkající se minimalizace rizik. S rozšířením rozsahu farmakovigilance je zřejmé, že by měly být zohledněny výše zmíněné aspekty.<sup>39</sup>

Systematický přehled z roku 2006<sup>1</sup> zjistil, že nedostatečné hlášení nežádoucích účinků v nemocnici je časté (medián podreportování závažných nežádoucích účinků: 95 %). Novější studie potvrzují časté podreportování DRA.<sup>41-43</sup>

Vzhledem k tomu, že systém spontánního hlášení nelze využít k detekci DRA (nahlášeno je maximálně 5 % nežádoucích účinků v nemocnicích), je nutné využívat i další zdroje údajů – administrativní databáze nebo zdravotnickou dokumentaci.

Administrativní zdravotnická data na úrovni populace, která by byla propojená s údaji o dispenciaci léčiv, mohou představovat bohatý zdroj standardizovaných zdravotních informací umožňující analýzu časových trendů a srovnání mezi zdravotnickými zařízeními. V administrativních databázích jsou k dispozici diagnózy příčin hospitalizací, které jsou kódovány pomocí Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN). Kódy MKN dokumentováním diagnóz, které mohou být potenciálně způsobené léčiv, mohou být signálem DRA. Zlepšení metodiky identifikace potenciálních DRA pomocí MKN kódů hospitalizací může být přínosné pro sledování bezpečnosti léčiv.

Elektronická zdravotnická dokumentace obsahuje volno-textové (*free-text*) záznamy, proto je její analýza zdlouhavější a na prostředky náročnější metodou. Zlatým standardem detekce DRA je prospektivní analýza zdravotnické dokumentace spolu s pohovorem s pacienty a lékaři.<sup>44</sup> Nejnovější metodou pro detekci signálů DRA je použití umělé inteligence – zpracování přirozeného jazyka (*natural language processing*, NLP). Rozšířené používání elektronických zdravotních záznamů vytváří potenciál pro využití informačních technologií k vytvoření počítačových monitorovacích systémů nežádoucích účinku léčiv v nemocnicích pro rutinní, rychlou a trvalou analýzu obrovského množství dat.<sup>45</sup> Použití NLP může pomoci s rozsáhlým zpracováváním údajů ve formátu volného textu.<sup>46</sup>

V zahraničí probíhají také farmakovigilanční projekty s cílem detekovat DRA. Italská agentura pro léčivé přípravky financovala projekt FORWARD<sup>47</sup> (*Facilitation of reporting in hospital ward*), kterého cílem bylo popsat nežádoucí účinky, ke kterým dochází v průběhu hospitalizace na interních odděleních a nežádoucí účinky léčiv, které vedly k hospitalizaci. V Itálii<sup>48</sup> a Portugalsku<sup>49</sup> byly provedeny studie, které analyzovali spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, které vedly k hospitalizaci. V Německu probíhala po dobu 8,5 let multicentrická farmakovigilanční studie<sup>50</sup>, která analyzovala nežádoucí účinky léčiv vedoucí k hospitalizacím. V USA probíhá projekt sledování nežádoucích lékových událostí na odděleních urgentního příjmu, tzv. NEISS-CADES (*National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project*).<sup>51</sup>

### 3.3 Přehled současného stavu problematiky hospitalizací souvisejících s léčivý

Lékové problémy představují významnou příčinu hospitalizací tzv. hospitalizací souvisejících s léčivý (drug-related hospital admissions, DRA). DRA představují velmi důležitou problematiku, což dokazuje skutečnost, že na toto téma již bylo (a neustále je) publikováno mnoho systematických přehledů (Tabulka 2) a studií (Tabulka 3). Většina systematických přehledů si klade za cíl určit prevalenci DRA,<sup>14, 52-61</sup> preventabilitu DRA,<sup>14, 52, 57, 61, 62</sup> identifikovat nejčastější léčiva podílející se na DRA<sup>52, 54, 56, 58-60, 63</sup> a rizikové faktory DRA.<sup>53, 54, 58, 59, 61, 64</sup>

V literatuře existují velké rozdíly v prevalenci DRA. Studie se liší v typu a definici poškození souvisejícího s léčivý (nežádoucí účinek léčiva, nežádoucí léková událost, lékový problém, lékové pochybení), ve výkladě těchto pojmů, v metodě hodnocení kauzality, v metodě hodnocení preventability a ve studované populaci.<sup>62-67</sup> Všechny tyto aspekty spolu se subjektivitou klinického hodnocení kauzální souvislosti způsobují velké rozdíly v odhadu prevalence DRA. Pouze několik přehledových studií zkoumalo vliv různých charakteristik studie na prevalenci DRA,<sup>67</sup> prevalenci preventabilních DRA<sup>62, 63</sup> nebo prevalenci opakovaných hospitalizací (*readmissions*) souvisejících s léčivý.<sup>57</sup>

Kromě toho existují různé způsoby detekce DRA – analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků léčiv, revize zdravotnické dokumentace, použití administrativních databází nebo kombinace různých postupů (viz Obrázek 2).



Obrázek 2: Způsoby detekce DRA

Většina přehledových studií došla k závěru, že mezi studiemi existuje významná heterogenita v metodice,<sup>57 55, 67</sup> a proto je nutné vytvořit standardizovaný metodologický postup.<sup>64</sup> Z důvodu heterogenity existujících studií zabývajících se DRA, si tento přehled neklade za cíl určit prevalenci nebo preventabilitu DRA v literatuře. Cílem tohoto přehledu je:

- představit metodologické rozdíly studií zabývajících se DRA
- představit výzkum lékových interakcí podílejících se na DRA
- představit výzkum vybraných lékových problémů při chronickém onemocnění ledvin podílejících se na DRA
- identifikovat mezery v současném poznání ve výzkumu DRA

Tabulka 2: Přehledové studie zabývající se hospitalizacemi souvisejícími s léčivý

Zjištění přehledové studie	Nejčastější léčiva	Nejčastější ADE
<b>Haerdtlein et al. 2023<sup>52</sup></b>		
Hospitalizace způsobené ADR představují stále závažný a často preventabilní problém ve zdravotnictví	léčiva působící na CNS, kardiovaskulární léčiva, antitrombotika	gastrointestinální poruchy, elektrolytové poruchy, krvácení, poškození ledvin
<b>Prasad et al. 2023<sup>68</sup></b>		
U 9 % starších pacientů propuštěných z nemocnice dochází k opakované polékové hospitalizaci		
<b>Wallerstedt et al. 2021<sup>65</sup></b>		
Metodologické odlišnosti přispívají ke různorodosti literatury o DRA. Autoři poskytují návrh na harmonizaci výzkumu (separátní hodnocení kauzality mezi léčivem a ADR a hodnocení podílu ADR na hospitalizaci, hodnocení shody mezi hodnotiteli, hodnocení poměru přínosu a rizik léčiv, vyřazení ADR pouze s možným kauzálním vztahem s léčivem)		
<b>Linkens et al. 2020<sup>64</sup></b>		
Existuje významná heterogenita v definicích DRA a opakovaných hospitalizací (tzv. readmissions) souvisejících s léčivý ve studiích se staršími pacienty.		
<b>Ayalew et al. 2019<sup>61</sup></b>		
	antitrombotika, antihypertenziva, analgetika, antidiabetika, antipsychotika, antineoplastika	
<b>El Morabet et al. 2018<sup>57</sup></b>		
Studie vykazují vysokou variabilitu prevalence a preventability opakovaných hospitalizací souvisejících s léčivý, způsobenou heterogenitou mezi studii.		
<b>Oscanoa et al. 2017<sup>56</sup></b>		
	u starší populace: NSAID, betablokátory, antibiotika, warfarin, digoxin, ACE inhibitory, antineoplastika, blokátory kalciového kanálu, opioidy, perorální antidiabetika	
<b>Patel et al. 2017<sup>63</sup></b>		
Variabilita v preventabilitě může být vysvětlena v rozdílech mezi studovanou populací a metodologií. U starší populace je zaznamenána vyšší prevalence preventabilních DRA.	preventabilní DRA: NSAID, antitrombotika, kardioglykosidy, diuretika - starší populace: NSAID, antitrombotika - pediatrické populace: antiinfektiva	
<b>Angamo et al. 2016<sup>58</sup></b>		
V porovnání s rozvinutými krajinami jsou v rozvojových krajinách častěji zastoupené antiinfektiva.	antitrombotika, NSAID, kardiovaskulární léčiva	gastrointestinální krvácení, elektrolytové a metabolické poruchy, kardiovaskulární poruchy
<b>Nivya et al. 2015<sup>59</sup></b>		
Většina studií byla provedena v rozvinutých krajinách Evropy	antineoplastika, léčiva působící na kardiovaskulární systém a léčiva působící na CNS	

Zjištění přehledové studie	Nejčastější léčiva	Nejčastější ADE
<b>Al Hamid et al. 2014<sup>54</sup></b>		
	léčiva používané k léčbě kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu	
<b>Wilbur et al. 2013<sup>69</sup></b>		
Přehled zaměřen na DRA, které by mohli být odhaleny monitorováním (laboratorní a fyziologické abnormality)	laboratorní abnormality: imunosupresiva, antineoplastika, antikoagulancia, antidiabetika fyziologické abnormality: kardiovaskulární léčiva, NSAID	
<b>Zed et al. 2013<sup>70</sup></b>		
	u pediatrických pacientů: respirační léčiva, antiinfektiva, léčiva působící na CNS, analgetika, hormony, kardiovaskulární léčiva, vakcíny	
<b>Smyth et al. 2012<sup>71</sup></b>		
	u pediatrických pacientů: antiinfektiva, antiepileptika, NSAID, antineoplastika, kortikosteroidy, vakcíny	
<b>Leendertse et al. 2010<sup>67</sup></b>		
Prevalence DRA se liší v závislosti na studované populaci (celá nemocnice, specifická oddělení, vybraná populace a věková skupina), definovaném poškození souvisejícím s léčivem (ADR/ADE), metodě sběru dat a kontinentě, na kterém byla studie provedena		
<b>Kongkaew et al. 2008<sup>55</sup></b>		
Rozsah ADR se liší v závislosti na studované populaci a na použitých metodách detekce ADR ve studiích.	u pediatrických pacientů: antiinfektiva u dospělých a starších pacientů: kardiovaskulární léčiva	
<b>Howard et al. 2007<sup>60</sup></b>		
Čtyři skupiny léčiv jsou zodpovědné za více než 50 % preventabilních hospitalizací způsobených léčivem	preventabilní DRA: protidestičková léčiva, diuretika, NSAID, antikoagulancia, betablokátory	
<b>Beijer &amp; de Blaey 2002<sup>14</sup></b>		
U starších pacientů je 4krát vyšší pravděpodobnost hospitalizace kvůli ADR než u mladších pacientů (16,6 % vs 4,1 %). Preventabilita těchto hospitalizací je u starších osob také vyšší (88 % vs 24 %).		
<b>Winterstein et al. 2002<sup>62</sup></b>		
Vyšší prevalence preventabilních DRA je spojena s několika charakteristikami studií: zaměřením na opakované hospitalizace, průměrný věk hospitalizovaných nad 70 let, zahrnutí nepřímých příčin poškození souvisejícího s léčivem, jako jsou pochybení z důvodu vynechání léčiv (omission errors) nebo terapeutické selhání		

ACE: angiotenzin konvertující enzym, ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léčiva, CNS: centrální nervový systém, DRA: hospitalizace související s léčivem, NSAID: nesteroidní protizánětlivá léčiva

Tabulka 3: Seznam studií zaměřených na hospitalizace související s léčivý

Autor	Rok	Krajina	Velikost souboru	N DRA	Prevalence DRA
<i>Všeobecná populace</i>					
<i>Všeobecná populace: ADR</i>					
Verbič <sup>72</sup>	2023	Slovinsko	3 453	224	6,5 %
Osanlou <sup>73</sup>	2022	UK	1 187	196	16,5 %
Adedapo <sup>74</sup>	2021	Nigérie	1 280	51	4,0 %
Li <sup>75</sup>	2021	Austrálie	5 521	496	9,0 %
Komagamine <sup>76</sup>	2019	Japonsko	1 545	153	9,9 %
Alayed <sup>77</sup>	2019	Saúdská Arábie	4 739	38	0,8 %
Al Damen & Basheti <sup>78</sup>	2019	Jordánsko	350	9	2,6 %
Giardina <sup>47</sup>	2018	Itálie	4802	296	6,2 %
Angamo <sup>25</sup>	2017	Etiopie	1 001	103	10,3 %
Rojas-Velandia <sup>79</sup>	2017	Kolumbie	697	96	13,8 %
Rydberg <sup>41</sup>	2016	Švédsko	706	129	18,3 %
Chan <sup>80</sup>	2016	Singapur	1 000	81	8,1 %
Zhu <sup>81</sup>	2016	Čína	1 001	36	3,6 %
Mouton <sup>82</sup>	2016	Jihoafrická republika	1 951	164	8,4 %
Geer <sup>83</sup>	2016	Indie	5 482	68	1,2 %
Bénard-Larivière <sup>84</sup>	2015	Francie	2 692	97	3,6 %
Walsh <sup>85</sup>	2015	Irsko	137	7	5,1 %
Ahern <sup>86</sup>	2014	Irsko	856	75	8,8 %
Alvarez <sup>87</sup>	2013	Argentina	1 045	112	10,7 %
Davies <sup>88</sup> (readmissions)	2010	UK	290	60	20,7 %
Alexopoulou <sup>89</sup>	2008	Řecko	548	70	12,8 %
Hopf <sup>90</sup>	2008	Skotsko	1 101	30	2,7 %
Rivkin <sup>91</sup>	2007	USA	281	21	7,5 %
Pirmohamed <sup>92</sup>	2004	UK	18 820	1225	6,5 %
Wu <sup>93</sup>	2003	USA	-	191	-
Mjorndal <sup>94</sup>	2002	Švédsko	681	94	13,8 %
Lagnaoui <sup>95</sup>	2000	Francie	444	32	7,2 %
Pouyanne <sup>96</sup>	2000	Francie	3 137	100	3,2 %
Green <sup>97</sup>	2000	UK	200	15	7,5 %
<i>Všeobecná populace: ADE</i>					
Dalleur <sup>98</sup> (readmissions)	2021	USA	534	70	13,1 %
Uitvlugt <sup>99</sup> (readmissions)	2021	Nizozemsko	1 111	181	16,3 %
de Lemos <sup>100</sup> (preventabilní ADE)	2021	Kanada	-	120	-
Mejía <sup>101</sup>	2020	Španělsko	847	73	8,6 %
Jolivot <sup>102</sup>	2016	Francie	743	173	23,3 %
Magdelijns <sup>103</sup>	2015	Nizozemsko	3 095	339	11,0 %
McLachlan <sup>104</sup>	2014	Nový Zéland	336	96	28,6 %
Phillips <sup>105</sup>	2014	Austrálie	370	59	15,9 %
Kongkaew <sup>26</sup>	2013	UK	3 904	439	11,2 %
Dormann <sup>106</sup>	2004	Německo	1000	48	4,8 %
Peyriere <sup>107</sup>	2003	Francie	156	15	9,6 %

Autor	Rok	Krajina	Velikost souboru	N DRA	Prevalence DRA
<i>Všeobecná populace: DRP</i>					
Očovská <sup>108</sup>	2022	Česká republika	1 252	195	15,6 %
Demessie <sup>109</sup>	2022	Etiopie	423	245	57,9 %
Koubaity <sup>110</sup> (readmissions)	2021	Belgie	299	123	41,1 %
Cooper <sup>111</sup> (readmissions)	2020	USA	203	102	50,2 %
Lea <sup>112</sup>	2019	Norsko	404	155	38,4 %
Calvo-Salazar <sup>113</sup>	2018	Kolumbie	21 424	822	3,8 %
Aldardeer <sup>114</sup>	2017	Saúdská Arábie	698	92	13,2 %
Pellegrin <sup>115</sup> (readmissions)	2017	USA	-	401	-
Abdelaziz <sup>116</sup>	2015	Saúdská Arábie	2 389	86	3,6 %
Karuppannan <sup>117</sup>	2013	Malajsie	1 124	443	39,4 %
Koneri <sup>118</sup>	2008	Indie	2 340	155	6,6 %
Al-Olah <sup>119</sup>	2008	Saúdská Arábie	557	82	14,7 %
Leendertse <sup>120</sup>	2008	Nizozemsko	12 793	714	5,6 %
Zargarzadeh <sup>121</sup>	2007	Irán	1 000	115	11,5 %
Samoy <sup>122</sup>	2006	Kanada	565	136	24,1 %
Howard <sup>123</sup>	2003	UK	4 093	265	6,5 %
Martin <sup>124</sup>	2002	Španělsko	1 800	215	11,9 %
<i>Všeobecná populace: DTF</i>					
Ruiz-Garzón <sup>125</sup>	2019	Kolumbie	697	18	2,6 %
<i>Starší populace</i>					
Bień <sup>126</sup>	2021	Polsko	301	106	35,2 %
<i>Starší populace: ADR</i>					
Cahir <sup>127</sup>	2023	Irsko	3 760	377	10,0 %
Mertens <sup>128</sup>	2022	Belgie	218	65	29,8 %
Ognibene <sup>129</sup>	2018	Itálie	1 750	106	6,1 %
Schmiedl <sup>50</sup>	2018	Německo	194 758	6427	3,3 %
Cabré <sup>130</sup>	2017	Španělsko	3 292	197	6,0 %
Nair <sup>131</sup>	2017	Austrálie	1 008	191	18,9 %
Nair <sup>132</sup> (readmissions)	2017	Austrálie	112	15	13,4 %
Hauviller <sup>133</sup> (readmissions)	2016	Francie	1000	87	8,7 %
Matanović	2014	Chorvatsko	454	50	11,0 %
Conforti <sup>134</sup>	2012	Itálie	1 023	114	11,1 %
Marcum <sup>135</sup>	2012	USA	678	68	10,0 %
Varallo <sup>136</sup>	2011	Brazílie	308	60	19,5 %
Pérez Menéndez- Conde <sup>137</sup>	2011	Španělsko	252	49	19,4 %
Helldén <sup>12</sup>	2009	Švédsko	154	22	14,3 %
Wawruch <sup>138</sup>	2009	Slovensko	600	47	7,8 %
Olivier <sup>139</sup>	2009	Francie	789	66	8,4 %
Franceschi <sup>140</sup>	2008	Itálie	1 756	102	5,8 %
Passarelli <sup>141</sup>	2005	Brazílie	186	115	61,8 %
Onder <sup>142</sup>	2002	Itálie	28 411	964	3,4 %

Autor	Rok	Krajina	Velikost souboru	N DRA	Prevalence DRA
<i>Starší populace: ADE</i>					
Luttikhuis <sup>143</sup>	2021	Nizozemsko	240	73	30,4 %
Maříková <sup>144</sup>	2021	Česká republika	366	43	11,7 %
Fahrni <sup>145</sup>	2019	Malajsie	301	31	10,3 %
Arcizet <sup>146</sup>	2018	Francie	1 545	154	10,0 %
Sevilla-Sanchez <sup>147</sup>	2017	Španělsko	235	20	8,5 %
Laatikainen <sup>148</sup>	2016	Finsko	290	67	23,1 %
De Paepe <sup>149</sup>	2013	Belgie	80	24	30,0 %
Hamilton <sup>150</sup>	2011	Irsko	600	158	26,3 %
Schuler <sup>151</sup>	2008	Rakousko	543	97	17,9 %
Fauchais <sup>152</sup>	2006	Francie	186	32	17,2 %
Doucet <sup>153</sup>	2002	Francie	2 691	429	15,9 %
Chan <sup>154</sup>	2001	Austrálie	240	73	30,4 %
<i>Starší populace: DRP</i>					
Kaur <sup>155</sup>	2023	Indie	10 400	666	6,4 %
Kempen <sup>156</sup> (readmissions)	2023	Švédsko	2 637	582	22,1 %
Glans <sup>157</sup> (readmissions)	2021	Švédsko	360	143	39,7 %
Dechanont <sup>158</sup>	2021	Thajsko	1 776	56	3,2 %
Somers <sup>159</sup>	2010	Belgie	110	14	12,7 %
Rogers <sup>160</sup>	2009	UK	409	26	6,4 %
Malhotra <sup>161</sup> (ADR + nonadherence)	2001	Indie	578	83	14,4 %
<i>Starší populace: DTF a ADWE</i>					
Marcum <sup>162</sup>	2012	USA	678	68	10,0 %
Pediatrická populace					
Pediatrická populace: ADR					
Nasso <sup>163</sup>	2020	Itálie	9 111	91	1,0 %
Gholami <sup>164</sup>	2015	Írán	658	27	4,1 %
Langerová <sup>165</sup>	2014	Česká republika	2 903	64	2,2 %
Posthumus <sup>166</sup>	2012	Nizozemsko	683	47	6,9 %
Gallagher <sup>167</sup>	2012	UK	8 345	240	2,9 %
Gallagher <sup>168</sup>	2011	UK	822	27	3,3 %
Oshikoya <sup>169</sup>	2011	Nigérie	2 004	12	0,6 %
Ghazi <sup>170</sup>	2007	Írán	-	25	-
Lamabadusuriya <sup>171</sup>	2003	Srí Lanka	39 375	63	0,2 %
Pediatrická populace: ADE					
Schulze <sup>172</sup>	2022	Německo	292	44	15,1 %
Carvalho <sup>173</sup>	2021	Brazílie	1 708	211	12,4 %
Kunac	2009	Nový Zéland	520	67	12,9 %
Pediatrická populace: DRP					
Easton <sup>174</sup>	2004	Austrálie	2 933	127	4,3 %

Vysvětlení: readmissions = studie byla zaměřená na opakované hospitalizace

ADE: Adverse drug event (nežádoucí léková událost), ADR: Adverse drug reaction (nežádoucí účinek léčiva), ADWE: Adverse drug withdrawal event (nežádoucími událostmi z důvodu vysazení léčiv), DRA: drug-related hospital admission (hospitalizace související s léčivem), DRP: Drug-related problem (lékový problém), DTF: Drug therapeutic failure (terapeutické selhání léčiv)



Celková prevalence DRA v dospělé populaci (5,4 %, 95% CI 5,3–5,5) je vyšší než v pediatrické populaci (1,5 %, 95% CI 1,4–1,6). Dle typu poškození souvisejícího s léčivem je nejnižší prevalence pozorována u ADR (4,3 %, 95% CI 4,2–4,3), vyšší prevalence je pozorována u ADE (10,5 %, 95% CI 10,2–10,9) a DRP 8,8 % (95% CI 8,5–9,0). Rozdíly v prevalenci však nelze vysvětlit pouze typem sledovaného poškození souvisejícího s léčivem a sledovanou populací.

Mezi časté příčiny DRA patří krvácení – především gastrointestinální krvácení,<sup>50, 90, 92, 96, 120, 135, 140, 142, 143, 158, 175, 176</sup> hypotenze<sup>47, 92, 135, 150, 175</sup> a synkopa,<sup>134, 142</sup> elektrolytové poruchy – především hyponatrémie<sup>92, 134, 135, 150, 155</sup> a hyperkalémie,<sup>134</sup> hypoglykémie,<sup>50, 82, 89, 120, 135, 142, 155, 158</sup> nežádoucí účinky týkající se ledvin,<sup>47, 89, 92, 134, 135, 142, 150</sup> bradykardie,<sup>92, 135, 140, 175</sup> nežádoucí účinky na centrální nervový systém (CNS),<sup>47, 84, 134, 142</sup> pády<sup>88, 135, 143, 148, 150</sup> a hematologická toxicita.<sup>47, 89</sup>

Mezi časté léčiva podílející se na DRA patří antitrombotika,<sup>50, 92, 138, 147, 73, 76, 84, 96, 114, 120, 134, 142, 143, 153, 127, 177</sup> diuretika,<sup>47, 50, 73, 76, 84, 86, 89, 92, 120, 130, 134, 142, 153, 127, 155, 177</sup> léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém,<sup>47, 50, 73, 76, 86, 92, 120, 134, 138, 140, 142, 153, 177, 127</sup> betablokátory,<sup>47, 76, 92, 120, 138, 153, 50, 140, 177, 127</sup> opioidy,<sup>92, 12, 73, 76, 87, 120, 130, 148</sup> antineoplastika,<sup>84, 89, 90, 96, 114, 142, 143, 178</sup>, antidiabetika (inzulin a deriváty sulfonylurey),<sup>50, 47, 120, 76, 140, 158, 175</sup> nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID),<sup>47, 50, 92, 130, 140, 142, 76, 87, 89, 120, 175</sup> kortikosteroidy,<sup>87, 92, 120, 142, 143, 177</sup> blokátory kalciového kanálu,<sup>11, 76, 86, 127, 142, 153, 177, 178</sup> antidepressiva,<sup>47, 73, 86, 92, 127, 148, 153</sup> antipsychotika,<sup>76, 130, 134, 142, 148, 177, 179</sup> benzodiazepiny,<sup>76, 130, 142, 143, 153</sup> antiinfektiva,<sup>47, 76, 130, 134, 142, 153, 180</sup> antiarytmika,<sup>130, 140, 153</sup> a kardioglykosidy.<sup>50, 92, 130, 142, 153</sup> Podle posledního systematického přehledu studií z roku 2023<sup>52</sup> kardiovaskulární léčiva a antitrombotika zůstávají být častými příčinami DRA, no v poslední době se zvýšil podíl léčiv ovlivňujících CNS.

### 3.3.1 Terminologie poškození souvisejícího s léčivem

Nejčastěji se výzkum DRA zabývá hospitalizacemi z důvodu nežádoucích účinků léčiv (Adverse drug reaction, ADR) a nežádoucími lékovými událostmi (Adverse drug event, ADE). Méně studií se zabývá lékovými problémy (Drug-related problem, DRP).

Většina studií, které se zabývají ADR jako příčinami hospitalizací, definuje ADR podle definice WHO, méně podle Edwards & Aronson. Definice z evropské legislativy pro farmakovigilanci byla použita jenom ve dvou studiích.<sup>181, 182</sup> Podle evropské farmakovigilanční legislativy<sup>183</sup> může k nežádoucím účinkům docházet také z důvodu lékových pochybení, což odpovídá spíše definici ADE.

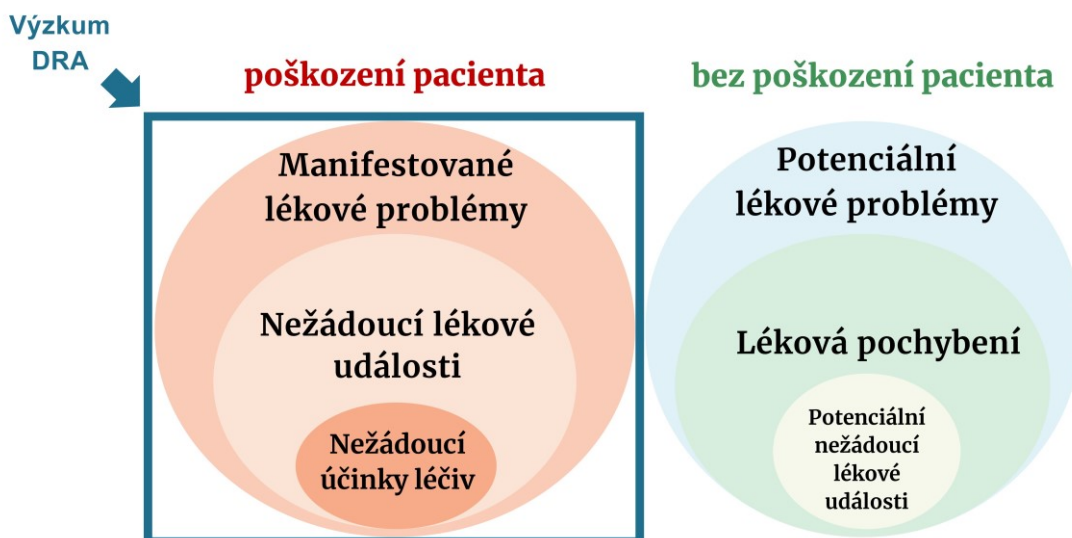
Studie, které se zabývají ADE jako příčinami hospitalizací, nejčastěji používají definici od Nebeker et al.<sup>3</sup> Všeobecně se ADE definuje jako souhrnný termín pro ADR nebo poškození z důvodu lékových pochybení.<sup>2</sup> Narozdíl od definic ADR a ADE, se definice DRP významně neliší. DRP je definován jako událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.<sup>4, 184</sup>

Nejčastější definice ADR a ADE používané ve výzkumu DRA se nachází v Tabulce 4. Je nutné zmínit, že i ve případech, kdy jsou ve studiích použité stejné definice poškození souvisejícího s léčivem, může se jejich obsah lišit z důvodu rozdílných interpretací. V jiných případech dochází k modifikaci definic nebo jsou zmíněné aspekty, které nejsou brány do úvahy (např. úmyslné intoxikace, DRP z důvodu nonadherence k léčbě nebo léková pochybení související s opomenutím léčby – tzv. *errors of omission*).

Tabulka 4: Příklady definic nežádoucího účinku léčiva, nežádoucí lékové události a lékového problému

Autor	Definice
<b>Nežádoucí účinek léčiva (adverse drug reaction, ADR)</b>	
<b>WHO 1972</b> <sup>185</sup>	<i>nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, která se dostaví po dávce běžně užívané u člověka</i>
<b>Edwards &amp; Aronson 2000</b> <sup>186</sup>	<i>znatelně škodlivá nebo nepříjemná reakce vyplývající ze zásahu souvisejícího s použitím léčivého přípravku, která předvídá nebezpečí budoucího podání a vyžaduje prevenci nebo zvláštní léčbu, změnu režimu dávkování nebo vysazení</i>
<b>Evropská legislativa</b> <sup>183</sup>	<i>odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená</i> Definice nežádoucího účinku byla v evropské legislativě upravena a rozšířena, aby pokrývala také nepříznivé a nezamýšlené účinky po použití léčivého přípravku v rozporu s podmínkami registrace.
<b>Nežádoucí léková událost (adverse drug event, ADE)</b>	
<b>Bates et al. 1995</b> <sup>187</sup>	<i>poškození způsobené medicínskou intervencí souvisejícím s léčivem</i> Ve srovnání s definicí WHO pro nežádoucí účinky léčiv, termín nežádoucí léková událost zahrnuje také nevhodné používání léčiv.
<b>Nebeker et al. 2004</b> <sup>3</sup>	<i>poškození způsobené užitím léčiva</i> Termín nežádoucí léková událost zahrnuje poškození způsobená léčivý (nežádoucí účinky léčiva a předávkování) a poškození způsobená užíváním léčiv (včetně snížení dávky a ukončení léčby). Termín nežádoucí léková událost nezahrnuje selhání v užití léčiva.

DRP jsou podle všeobecně chápany jako chyby v procesech zdravotní péče, a ne jako výstupy.<sup>188</sup> Z definice DRP vyplývá, že DRP mohou být jako manifestované tak potenciální.<sup>4</sup> Ve výzkumu DRA nás primárně zajímají pouze manifestované DRP (viz Obrázek 3). DRP lze chápat jako jakýsi deštník, pod který lze zahrnout ostatní kategorie (ADR, ADE a léková pochybení).<sup>189</sup>



Obrázek 3: Manifestované a potenciální lékové problémy

Inspirováno Ackroyd-Stolarz et al.<sup>188</sup> a Bürkle et al.<sup>190</sup>

DRA: Drug-related hospital admission (hospitalizace související s léčivý)

### 3.3.2 Hodnocení kauzality nežádoucích lékových událostí

Hodnocení kauzality ve výzkumu DRA se provádí pomocí různých algoritmů. Algoritmy pro hodnocení kauzality poskytují odhady kauzálního vztahu mezi léčivem a nežádoucí událostí. V Tabulce 5 se nachází algoritmy pro hodnocení kauzality, které se často používají ve výzkumu DRA. Mezi nejčastější algoritmy hodnocení kauzality používanými ve výzkumu DRA patří Naranjo<sup>191</sup> (Tabulka 6) a WHO-UMC kritéria<sup>192</sup> (Tabulka 7), Liverpoolský nástroj<sup>193</sup> (Obrázek 4), španělský algoritmus<sup>194</sup> (Obrázek 5) a modifikovaný Kramerův algoritmus<sup>120, 128</sup> (Tabulka 8). Kritéria hodnocení kauzality se obvykle opírají o aspekty jako časová následnost vzniku nežádoucí události, vyloučení alternativních příčin (komorbidita pacienta), objektivní potvrzení (např. laboratorní nález toxických hladin léčiva), odpověď na *dechallenge* (vysazení léčiva) a *rechallenge* (znovunasazení léčiva). Nástroje pro hodnocení kauzality jsou snadno použitelné, umožňují snížení variability mezi hodnotiteli a zvyšují reprodukovatelnost výzkumu.

Na základě výsledného skóre hodnocení (Naranjo<sup>191</sup>, španělský algoritmus<sup>194</sup>), splnění kritérií (WHO-UMC<sup>192</sup>, Hallas<sup>195</sup>) nebo rozhodovacího stromu (nástroj Liverpool<sup>193</sup>) dochází k kategorizaci pravděpodobnosti kauzálního vztahu mezi léčivem a nežádoucí událostí. Jen málo nežádoucích událostí je klasifikováno jako jistá nebo nepravděpodobná; většina se nachází někde mezi těmito extrémy – pravděpodobná nebo možná kauzální souvislost.<sup>192</sup>

Kategorie pravděpodobnosti kauzálního vztahu považované za potvrzený ADR, ADE nebo manifestovaný DRP jsou jednoznačná/jistá, pravděpodobná, možná. Existuje ale i kritika metodologie studií<sup>65</sup>, které zahrnují také ADR/ADE/DRP s možným kauzálním vztahem k léčivu. Dosažení finálního závěru může být ovlivněno vahou kritéria, kterou stanovují autoři konkrétního nástroje.

Tabulka 5: Porovnání algoritmů hodnocení kauzality používaných ve výzkumu DRA

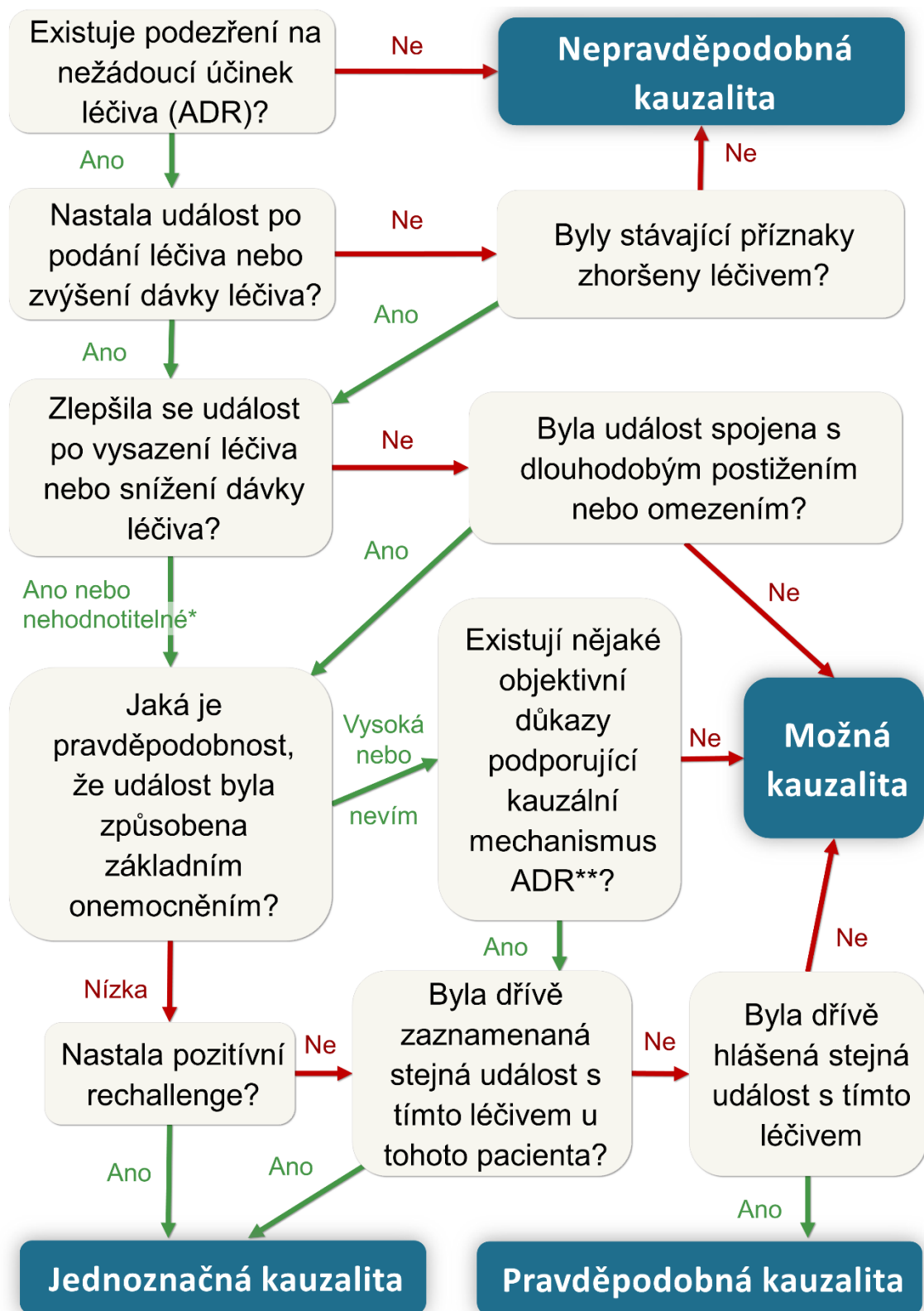
	Naranjo <sup>191</sup>	WHO-UMC <sup>192</sup>	Liverpool <sup>193</sup>	Španělský algoritmus <sup>194</sup>	Kramer <sup>196</sup>	Modifikovaný Kramer <sup>120, 128</sup>	Karch-Lasagna <sup>197</sup>	Hallas <sup>195</sup>	Howard <sup>123</sup>	Francouzský algoritmus <sup>198</sup>	Edwards & Aronson <sup>186</sup>
Časová následnost	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Alternativní příčiny	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dechallenge provedena	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Dechallenge pozitivní	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Rechallenge provedena	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Rechallenge pozitivní	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Závislost na dávce léčiva	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Objektivní důkazy	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Předchozí zprávy o ADR	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Předchozí reakce u pacienta	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓
Přispívající faktory	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Selhání léčby	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗

Tabulka 6: Naranjo škála hodnocení pravděpodobnosti nežádoucího účinku léčiva

	Odpověď		
	Ano	Ne	Nevím
1. Existují dřívější závěry o této reakci?	+ 1	0	0
2. Projevila se nežádoucí událost po podání podezřelého léčiva?	+ 2	- 1	0
3. Zlepšila se nežádoucí reakce po vysazení léčiva nebo po podání specifického antidota?	+ 1	0	0
4. Opakovala se nežádoucí reakce po opětovném podání léčiva?	+ 2	- 1	0
5. Existují alternativní příčiny, které by mohly samy o sobě způsobit reakci?	- 1	+ 2	0
6. Opakovala se reakce při podání placeba?	- 1	+ 1	0
7. Byla léčivo detekováno v krvi (nebo jiných tekutinách) v koncentracích, které jsou považovány za toxické?	+ 1	0	0
8. Byla reakce závažnější po zvýšení dávky léčiva nebo méně závažná po snížení dávky léčiva?	+ 1	0	0
9. Měl pacient podobnou reakci při předchozím podání stejných nebo podobných léčiv?	+ 1	0	0
10. Byla nežádoucí událost potvrzena nějakými objektivními důkazy?	+ 1	0	0
Výsledné skóre	Kategorie pravděpodobnosti nežádoucího účinku léčiva		
> 9	jednoznačná ( <i>definite</i> )		
5-8	pravděpodobná ( <i>probable</i> )		
1-4	možná ( <i>possible</i> )		
0	nepravděpodobná ( <i>doubtful</i> )		

Tabulka 7: Kategorie kauzality podle WHO-UMC

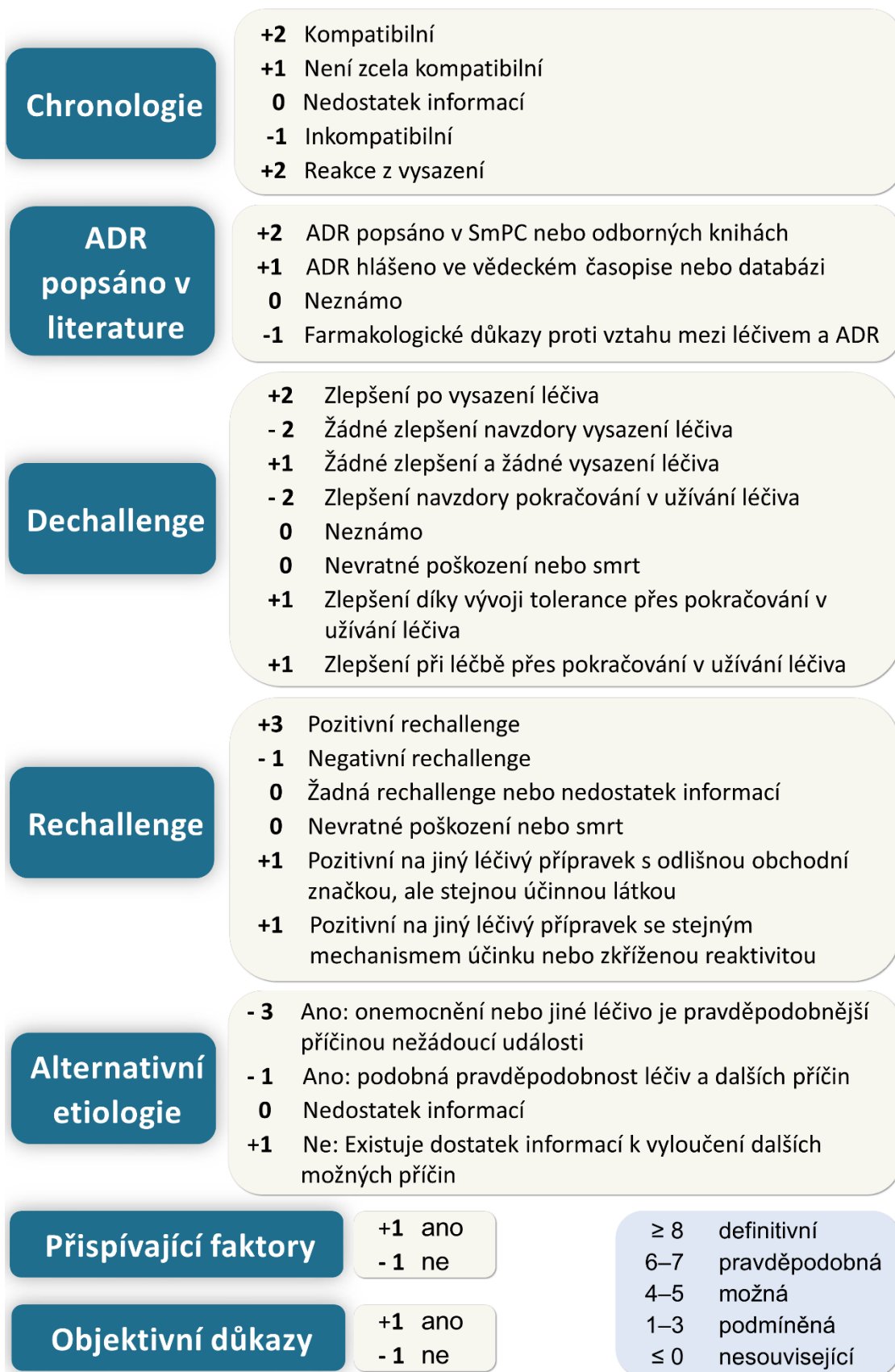
Kategorie kauzality	Kritéria posouzení
<b>Jistá</b> ( <i>certain</i> )	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s pravděpodobným časovým vztahem k podání léčiva
	Nelze vysvětlit nemocí nebo jinými léčivy
	Odpověď na vysazení léčiva je pravděpodobná (farmakologicky, patologicky)
	Událost má definitivní farmakologický nebo fenomenologický charakter
<b>Pravděpodobná</b> ( <i>probable</i> )	Rechallenge (reakce na opětovné podání léčiva) je uspokojivá
	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s rozumným časovým vztahem k podání léčiva
	Není pravděpodobné, že by bylo připisováno nemoci nebo jiným léčivům
	Klinicky je rozumné předpokládat reakci na vysazení léčiva
<b>Možná</b> ( <i>possible</i> )	Rechallenge (opětovné podání léčiva) není vyžadována
	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s rozumným časovým vztahem k podání léčiva
	Lze také vysvětlit nemocí nebo jinými léčivy
<b>Nepravděpodobná</b> ( <i>unlikely</i> )	Informace o vysazení léčiva mohou být neúplné nebo nejasné
	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s časem podání léčiva, který činí vztah pravděpodobný (ale ne nemožný)
	Nemoc nebo jiné léčivy poskytují pravděpodobné vysvětlení
<b>Podmíněná/</b> <b>Nezařazená</b>	Událost nebo abnormalita laboratorního testu pro správné posouzení jsou potřeba další údaje/ další údaje jsou zkoumány
<b>Nehodnotitelná/</b> <b>Nezařaditelná</b>	Zpráva naznačující nežádoucí reakci
	Nelze posoudit kvůli nedostatečným nebo protichůdným informacím
	Data nelze doplnit nebo ověřit



\* **Nehodnotitelné:** vztahuje se k situacím, kdy je léčivo podáno jednorázově (např. vakcína), pacient je na intermitentní terapii (např. chemoterapie), nebo léčivo nelze vysadit (např. imunosupresiva)

\*\* **Příklady objektivních důkazů:** pozitivní laboratorní nálezy kauzálního mechanismu ADR (supraterapeutické hladiny léčiva, dávková závislost)

Obrázek 4: Liverpoolský nástroj pro posouzení kauzality nežádoucích účinků léčiv  
ADR: nežádoucí účinek léčiva



Obrázek 5: Algoritmus hodnocení kauzality španělského farmakovigilančního systému

ADR: nežádoucí účinek léčiva

Faktory přispívající k příčinnému vztahu: např. selhání ledvin a předávkování léčivem s převážnou renální eliminací, farmakogenetická specifita jako je HLA-B\*5701 a hypersenzitivita na abakavir

Tabulka 8: Kramerův algoritmus modifikovaný Leendertse et al. 99, 120 128

Dotaz	Odpověď	Skóre
Je klinický projev známý jako nežádoucí účinek podezřelého léčiva?	Klinický projev je široce známý a univerzálně akceptován jako ADR.	+ 1
	Klinický projev byl již dříve hlášen, ale není široce znám jako nežádoucí účinek podezřelého léčiva nebo se týká léčiva s novou účinnou látkou.	0
	Klinický projev není znám jako nežádoucí účinek léčiva, který byl schválen v Evropské unii déle než 5 let.	- 1
Existují alternativní příčiny, které by mohly vysvětlit klinickou manifestaci?	Neexistují žádné alternativní etiologie, které by mohly vysvětlit vztah mezi podezřelým léčivem a klinickým projevem.	+ 2
	Klinický projev je zhoršením nebo opakováním již existujícího klinického stavu.	+ 1
	Mohou existovat alternativní etiologie, které by mohly vysvětlit vztah mezi klinickým projevem a podezřelým léčivem, ale nejsou pravděpodobné.	0
Existuje pravděpodobný časový vztah mezi reakcí a zahájením podávání léčiva?	Existují alternativní etiologie, které by mohly vysvětlit vztah mezi klinickým projevem a podezřelým léčivem, s vysokým stupněm jistoty.	- 1
	Časování klinického projevu je takové, jaké se očekává u ADR.	+ 1
	Časový vztah je nejasný.	0
	Časování klinického projevu není takové, jaké se očekává u ADR	- 2

ADR: nežádoucí účinek léčiva, -1 až -4: nepravděpodobný kauzální vztah

Mascolo et al. 40 poukázali na potřebu aktualizace nástrojů pro hodnocení kauzality tak, aby umožnily dokonalou aplikovatelnost ve všech možných klinických scénářích, bez ohledu na to, zda odpovídají nebo neodpovídají podmínkám registrace léčiva.<sup>40</sup> Klopotoska et al. 199 modifikovali WHO-UMC kritéria k hodnocení ADE z důvodů **opomenutí léčiva** (Tabulka 9).

Tabulka 9: Modifikace WHO-UMC kritérií k hodnocení ADE podle Klopotoska et al.<sup>5, 199</sup>

Kategorie kauzality	Kritéria hodnocení
<b>Jistá</b> ( <i>certain</i> )	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s pravděpodobným časovým vztahem k podání léčiva <b>nebo opomenutí léčiva</b>
	Nelze vysvětlit nemocí nebo jinými léčivy
	Odpověď na vysazení léčiva <b>nebo nasazení léčiva</b> je pravděpodobná (farmakologicky, patologicky)
	Událost má definitivní farmakologický nebo fenomenologický charakter Rechallenge (odezva na opětovné podání léčiva <b>nebo opětovné vysazení léčiva</b> ) je uspokojivá, pokud je potřebná
<b>Pravděpodobná</b> ( <i>probable</i> )	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s rozumným časovým vztahem k podání léčiva <b>nebo opomenutí léčiva</b>
	Není pravděpodobně přisuzována nemoci nebo jiným léčivům Klinicky rozumná reakce na vysazení léčiva <b>nebo nasazení léčiva</b>
	Rechallenge (opětovné podání léčiva <b>nebo opětovné vysazení léčiva</b> ) není vyžadována
<b>Možná</b> ( <i>possible</i> )	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s rozumným časovým vztahem k podání léčiva <b>nebo opomenutí léčiva</b>
	Lze také vysvětlit nemocí nebo jinými léčivy
	Informace o vysazení léčiva <b>nebo nasazení léčiva</b> mohou být neúplné nebo nejasné
<b>Nepravděpodobná</b> ( <i>unlikely</i> )	Událost nebo abnormalita laboratorního testu s časovým vztahem k podáním léčiva <b>nebo opomenutím léčiva</b> , který je nepravděpodobný (ale ne nemožný)
	Nemoc nebo jiná léčiva poskytují pravděpodobné vysvětlení

Podobně Hallas et al.<sup>195</sup> vytvořili kritéria hodnocení kauzality nejen pro ADR ale také pro selhání terapie související s nedostatečnou dávkou léčiva (Tabulka 10)

Tabulka 10: Hallasova kritéria posouzení kauzality

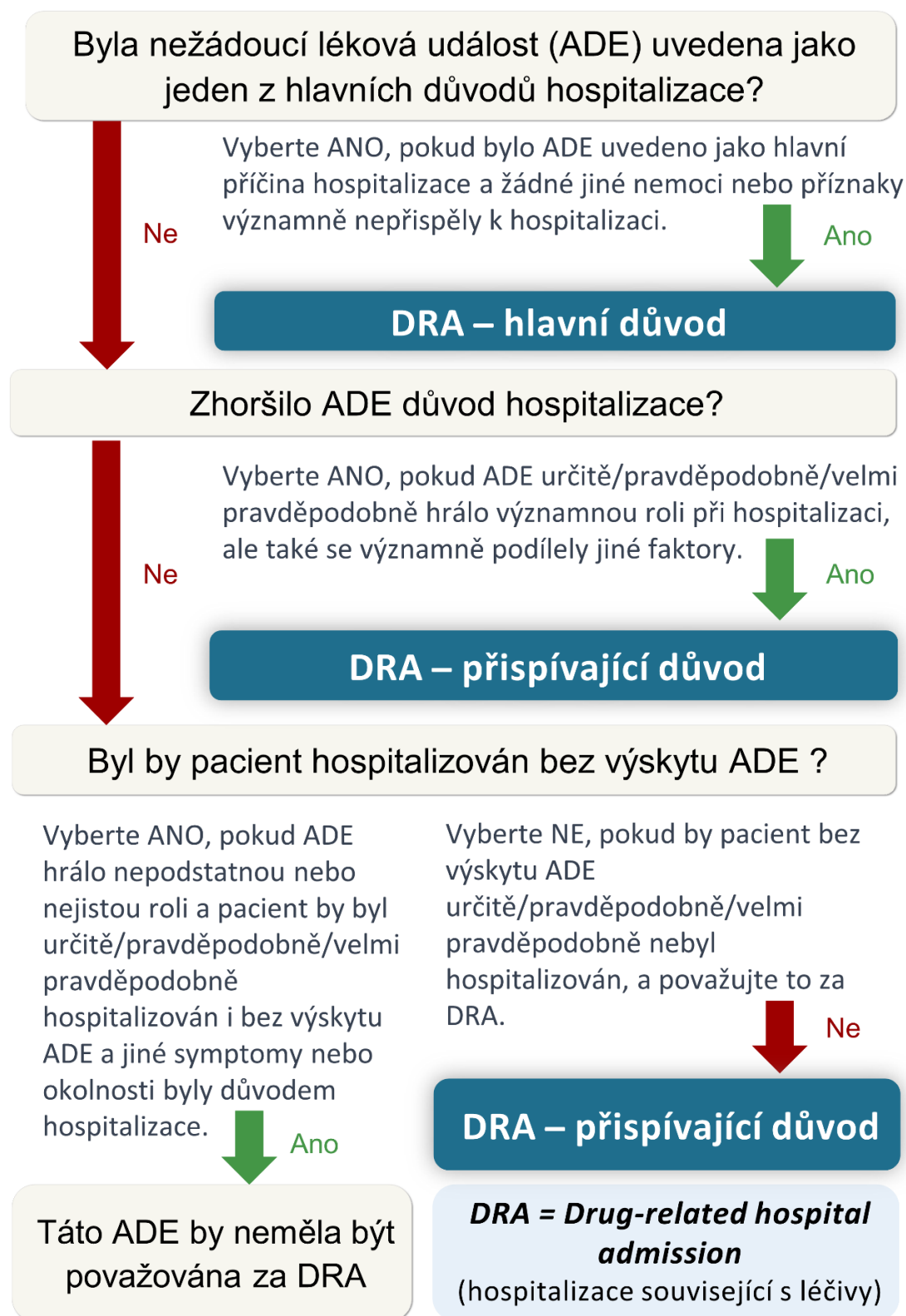
Hallasova kritéria hodnocení kauzality	
Nežádoucí účinek léčiva	
Kritéria	Kategorie kauzálního vztahu
1. Známý nežádoucí účinek nebo toxická reakce	jednoznační ( <i>definite</i> ): splnění všech 5 kritérií
2. Rozumný časový vztah mezi zahájením léčby a nástupem nežádoucí reakce	pravděpodobný ( <i>probable</i> ): splnění kritérií 1, 2, 3, 4
3. Nežádoucí reakce zmizela po vysazení léčiva nebo snížení dávky	možný ( <i>possible</i> ): splnění kritérií 1, 2, 3
4. Symptom nebo událost není možné vysvětlit žádným jiným známým stavem nebo predispozicí pacienta	Nepravděpodobný/nehodnotitelný ( <i>unlikely/unevaluable</i> ): Relevantní informace potřebné pro hodnocení nebylo možné získat, nebo časová posloupnost byla atypická, nebo jiné stavy byly považovány za mnohem pravděpodobnější příčinu symptomů.
5. Symptomy se objevily znovu po opětovné expozici, nebo laboratorní testy ukázaly toxické hladiny léčiva nebo léčivem indukované metabolické poruchy, které vysvětlily symptom	
Selhání terapie související s dávkou léčiva	
Kritéria	Kategorie kauzálního vztahu
1. Symptomy onemocnění jsou známy tím, že se mohou objevit znovu při nedostatečných dávkách léčiva	jednoznační ( <i>definite</i> ): splnění všech 6 kritérií
2. Symptomy pravděpodobně nebyly způsobeny progresí nemoci	pravděpodobný ( <i>probable</i> ): splnění kritérií 1, 2, 3, 4, 5
3. Rozumný časový vztah mezi začátkem nedostatečné dávky a vznikem symptomů	možný ( <i>possible</i> ): splnění kritérií 1, 2, 3, 4
4. Symptomy ustoupily po upravení na adekvátní dávku léčiva	Nepravděpodobný/nehodnotitelný ( <i>unlikely/unevaluable</i> ): Relevantní informace potřebné pro hodnocení nebylo možné získat, nebo časová posloupnost byla atypická, nebo jiné stavy byly považovány za mnohem pravděpodobnější příčinu symptomů.
5. Žádný jiný přítomný stav nedokázal vysvětlit symptomy	
6. Hladiny léčiva byly zřetelně pod terapeutickým rozsahem nebo existovaly jasné důkazy o užití nedostatečné dávky.	

Kritéria pro hodnocení kauzality se liší ve spektru poškození souvisejícího s léčivem (většina hodnotí ADR, méně ADE a DRP), v jednotlivých kritériích a jejich váze, hranicích kategorií kauzality a v účelu jejich použití. Pro ilustraci, zatímco Naranjo škála je vhodná pro hodnocení pravděpodobnosti nežádoucího účinku léčiva v klinických studiích, algoritmus WHO–UMC má za cíl poskytnout odhad kauzality ADR v období po uvedení léčiva na trh. Naranjo škála zahrnuje otázku, zda došlo k reakci po podání placebo, což je irrelevantní pro hodnocení ADR v klinické praxi. Existují rovněž kritéria zaměřené pouze na lékové interakce, jako je DIPS (*Drug Interaction Probability Scale*)<sup>200</sup> Většina algoritmů hodnotí kauzalitu mezi léčivem a nežádoucí událostí, která se vyskytla v klinické praxi (v daném čase, u konkrétního pacienta), s tím, že nežádoucí událost odpovídá klinické manifestaci ADR, které již bylo potvrzeno u daného léčiva. Na druhou stranu např. francouzská metoda<sup>198</sup> rozděluje hodnocení kauzality na vnitřní (chronologie a semiologie) a vnější (bibliografie). Dosud neexistuje univerzálně přijímaná metoda pro hodnocení kauzality poškození souvisejícího s léčivem.<sup>201, 202</sup>



### 3.3.3 Hodnocení podílu nežádoucích lékových událostí na hospitalizaci

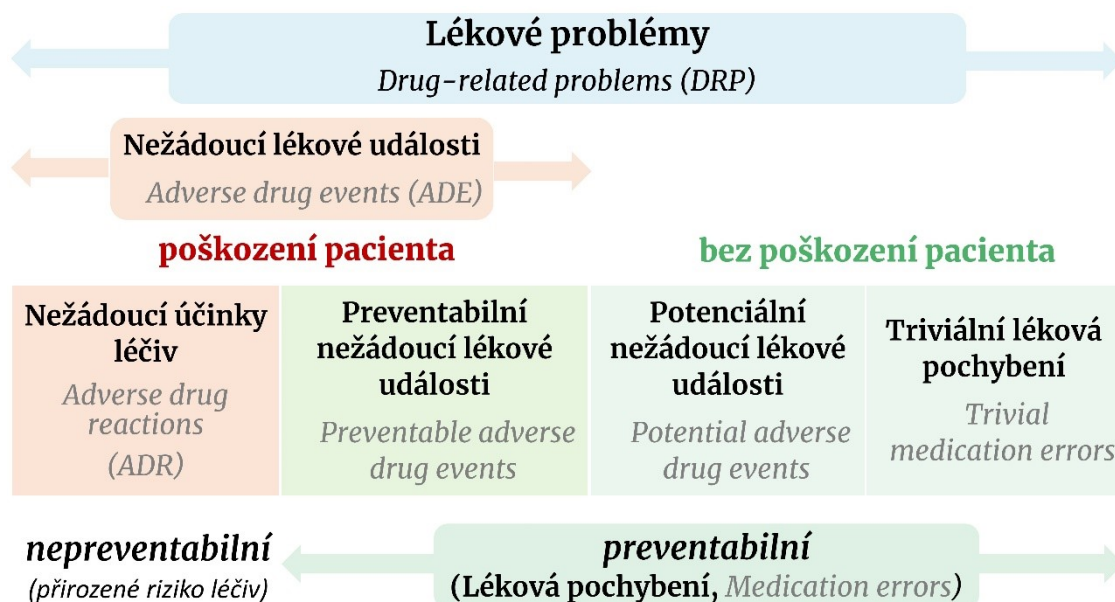
Podíl ADE na hospitalizaci nejčastěji je hodnocen pomocí Hallasových kritérií (Obrázek 6).<sup>5, 195</sup>



Obrázek 6: Hallasova kritéria hodnocení podílu na hospitalizaci  
ADE: adverse drug event (nežádoucí léková událost)

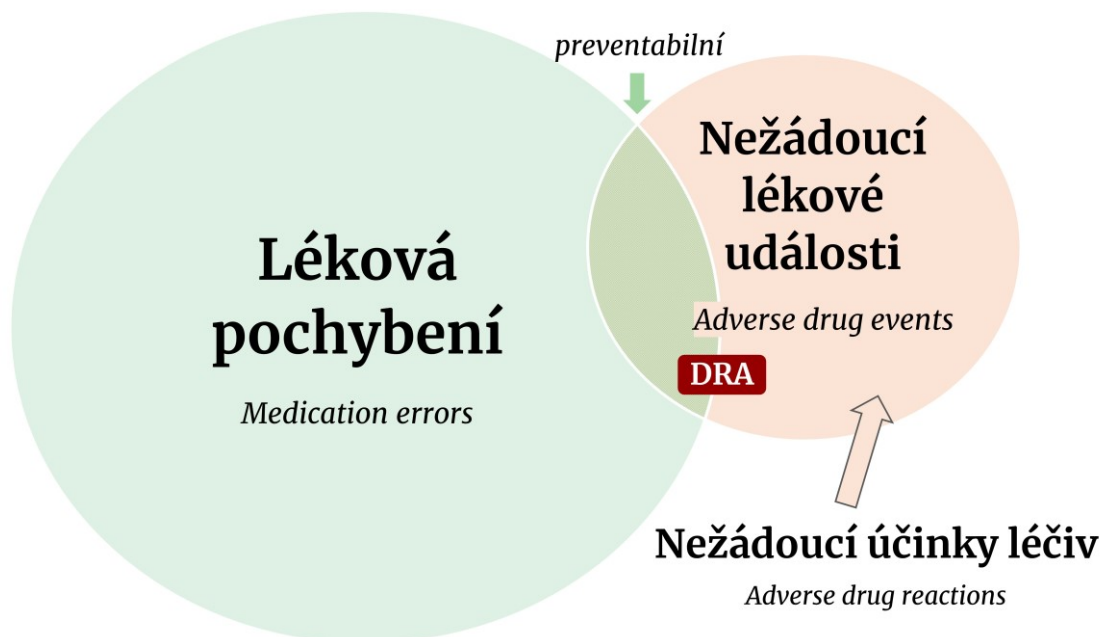
### 3.3.4 Hodnocení preventability

Hodnocení preventability ADE je nejčastěji založeno na identifikaci lékového pochybení. ADE z důvodů lékových pochybení jsou považována za preventabilní, kdežto ADE, u kterých nebylo identifikováno žádné lékové pochybení nejsou jsou považovány za preventabilní (Obrázek 7). Vztah mezi ADE, ADR, lékovým pochybením a DRA podle standardizovaného doporučeného postupu pro identifikaci DRA z projektu OPERAM<sup>5</sup> je znázorněn na Obrázku 8.



Obrázek 7: Vztah mezi lékovým problémem, nežádoucí lékovou událostí, nežádoucím účinkem léčiva a lékovým pochybením

*Upraveno podle Otero & Schmitt<sup>203</sup> a El Morabet<sup>57</sup>*



Obrázek 8: Vztah mezi nežádoucí lékovou událostí, nežádoucím účinkem léčiva, lékovým pochybením a hospitalizací související s léčivem

DRA: Drug-related hospital admission (hospitalizace související s léčivem)

Poznámka: Pouze některé nežádoucí lékové události výstí k hospitalizaci pacienta a reprezentují DRA.

Některé studie používají k hodnocení nebo klasifikaci preventability různá kritéria (nejčastěji kritéria od Schumock & Thorton<sup>204</sup>). Původní kritéria od Schumock & Thorton<sup>204</sup> obsahují 7 otázek: 1) Bylo léčivo nevhodné pro klinický stav pacienta?; 2) Byla dávka, způsob podání nebo frekvence podávání nevhodná pro věk, váhu nebo stav nemoci pacienta?; 3) Nebylo provedeno potřebné terapeutické monitorování léčiva nebo jiné nezbytné laboratorní testy? 4) Byly v anamnéze zaznamenány předchozí alergie nebo předchozí reakce na léčivo? 5) Podílela se na nežádoucí události léková interakce?; 6) Byla dokumentována toxická sérová koncentrace léčiva (nebo laboratorní test)?; 7) Podílela se na nežádoucí události nonadherence k léčbě? Pokud je odpověď na alespoň jednu otázku „ano“, může se jednat o preventabilní událost.

Kritéria od Schumock & Thorton jsou často modifikována - např. ve studii Schmiel et al.<sup>50</sup> byly využité aspekty preventability znázorněné v Tabulce 11.

Tabulka 11: Aspekty preventability podle modifikovaných kritérií Schumock & Thorton

Aspekty preventability podle modifikovaných kritérií Schumock & Thorton <sup>50</sup>	
Nevhodné použití léčiva	
	Léčivo není indikováno
	Překročení délky trvání léčby
	Předchozí nežádoucí účinek léčiva nebo alergie na léčivo
	Léčivo nevhodné z důvodu věku, tělesné hmotnosti, komorbidit pacienta
	Kontraindikace
Nevhodná dávka léčiva	
	Nevhodná dávka z důvodu věku, tělesné hmotnosti, komorbidit
	Nedostatečná úprava dávkování u léčiv s renálním vylučováním
Léková interakce	
	Relevantní léková interakce
Chybějící prevence nežádoucích účinků léčiv	
	Chybějící strategie prevence (související s léčivem)
	Chybějící strategie prevence (nesouvisející s léčivem)
Ostatní	
	Nonadherence k léčbě
	Samoléčba

Vzhledem k tomu, že většina studií se soustředí na ADR a ADE místo DRP, jsou klasifikace určené pro DRP používané ve výzkumu DRA pouze výjimečně. Nicméně klasifikace DRP od Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)<sup>4</sup> (Tabulka 12) se výrazně neliší od klasifikace lékových pochybení, která byla navržena doporučeným postupem pro identifikaci DRA v projektu OPERAM<sup>5</sup> (Tabulka 13).

V oblasti terminologie poškození souvisejícího s léčivem neexistuje konsenzus.<sup>2</sup> Ve výzkumu DRA se DRP se vždy týkají jak bezpečnosti léčby, tak i účinnosti léčby, kdežto ADE a léková pochybení se většinou týkají pouze bezpečnosti léčby. DRP jsou ve výzkumu DRA většinou považovány za souhrnný termín zahrnující jak ADR, tak i léková pochybení.<sup>109, 155, 159, 160 110, 112-114, 121 116, 119, 157</sup> Právě aspekt preventability často odlišuje léková pochybení, které vedou k poškození pacienta od ADR.<sup>203</sup> Nicméně existuje kritika tohoto postupu,<sup>205</sup> protože mnoho ADR, které jsou nyní považovány za nevyhnutelné nebo přijatelné, by později mohlo být považováno za preventabilní. Navíc je toto rozdělení v rozporu se současnou definicí ADR v evropské farmakovigilanční legislativě, dle které může k ADR docházet z důvodu lékových pochybení.

Tabulka 12: Klasifikace lékových problémů podle PCNE V 9.1 (zkrácená verze)

Kategorie	Podkategorie	
<b>Problémy</b>		
<b>Účinnost léčby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Žádný účinek léčiva přes správné užívání</li> <li>Účinek farmakoterapie není optimální</li> <li>Neléčené symptomy nebo indikace</li> </ul>	<i>Existuje (potenciální) problém s (nedostatečným) účinkem farmakoterapie</i>
<b>Bezpečnost léčby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Možný výskyt ADE</li> </ul>	<i>Pacient trpí nebo by mohl trpět ADE</i>
<b>Ostatní</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zbytečné léčivo</li> <li>Nejasný problém/stížnost</li> </ul>	
<b>Příčiny</b>		
<b>Preskripce</b>	<b>Volba léčiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevhodné léčivo dle doporučených postupů</li> <li>Chybějící indikace pro podávání léčiva</li> <li>Nevhodná kombinace léčiva s jiným léčivem/bylinným přípravkem/doplňkem stravy</li> <li>Nevhodná duplicita terapeutické skupiny nebo účinné látky</li> <li>Chybějící nebo nedostatečná farmakoterapie přes existující indikaci</li> <li>Předepsáno příliš mnoho různých léčiv/účinných látek pro indikaci</li> </ul>
	<b>Léková forma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevhodná léková forma (pro tohoto pacienta)</li> </ul>
	<b>Volba dávky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Příliš nízká dávka léčiva</li> <li>Příliš vysoká dávka léčiva</li> <li>Dávkovací režim není dostatečně častý</li> <li>Dávkovací režim příliš častý</li> <li>Chybné, nejasné nebo chybějící pokyny ohledně časování dávkování</li> </ul>
	<b>Délka trvání léčby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trvání léčby příliš krátké</li> <li>Trvání léčby příliš dlouhé</li> </ul>
<b>Dispensace</b>	<b>Výdej léčiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Předepsané léčivo není k dispozici</li> <li>Nutná informace není poskytnuta nebo byla poskytnuty nesprávné rady</li> <li>Doporučeno nesprávné léčivo, síla nebo dávkování (OTC)</li> <li>Vydáno nesprávné léčivo nebo nesprávná síla léčiva</li> </ul>
<b>Používání léčiva</b>	<b>Podávání léčiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevhodné načasování podání léčiva ze strany zdravotnického pracovníka</li> <li>Nedostatečné podání léčiva zdravotnickým pracovníkem</li> <li>Nadměrné podání léčiva zdravotnickým pracovníkem</li> <li>Léčivo vůbec nepodáno zdravotnickým pracovníkem</li> <li>Podáno nesprávné léčivo zdravotnickým pracovníkem</li> <li>Léčivo podáno nesprávnou cestou zdravotnickým pracovníkem</li> </ul>
	<b>Související s pacientem a jeho chováním (úmyslným nebo neúmyslným)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacient úmyslně léčivo neužívá nebo užívá méně léčiva, než je předepsáno</li> <li>Pacient užívá více léčiva, než je předepsáno</li> <li>Pacient zneužívá léčivo (neregulované nadužívání)</li> <li>Pacient se rozhodne užívat nepotřebné léčivo</li> <li>Pacient konzumuje potraviny, které interagují s léčivem</li> <li>Pacient léčivo skladuje nevhodným způsobem</li> <li>Nesprávné načasování nebo dávkovací intervaly</li> <li>Pacient neúmyslně užívá léčivo nesprávným způsobem</li> <li>Pacient fyzicky neschopen užívat léčivo/lékovou formu podle pokynů</li> <li>Pacient není schopen správně porozumět pokynům</li> </ul>
	<b>Související s transferem pacienta</b>	<p>Příčina lékového problému může souviset s transferem pacientů mezi primární, sekundární a terciární péčí, nebo v rámci jedné zdravotnické instituce</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Problém s rekoniací farmakoterapie (<i>medication reconciliation</i>)</li> </ul>
<b>Ostatní</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chybějící nebo nevhodné monitorování výsledků (včetně TDM)</li> <li>Jiná příčina/ žádná zřejmá příčina</li> </ul>	

ADE: adverse drug event (nežádoucí léková událost), PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe Association (Evropská síť farmaceutické péče), OTC: over-the-counter (volně prodejné léčivé přípravky), TDM: Therapeutic Drug Monitoring (terapeutického monitorování léčiv)

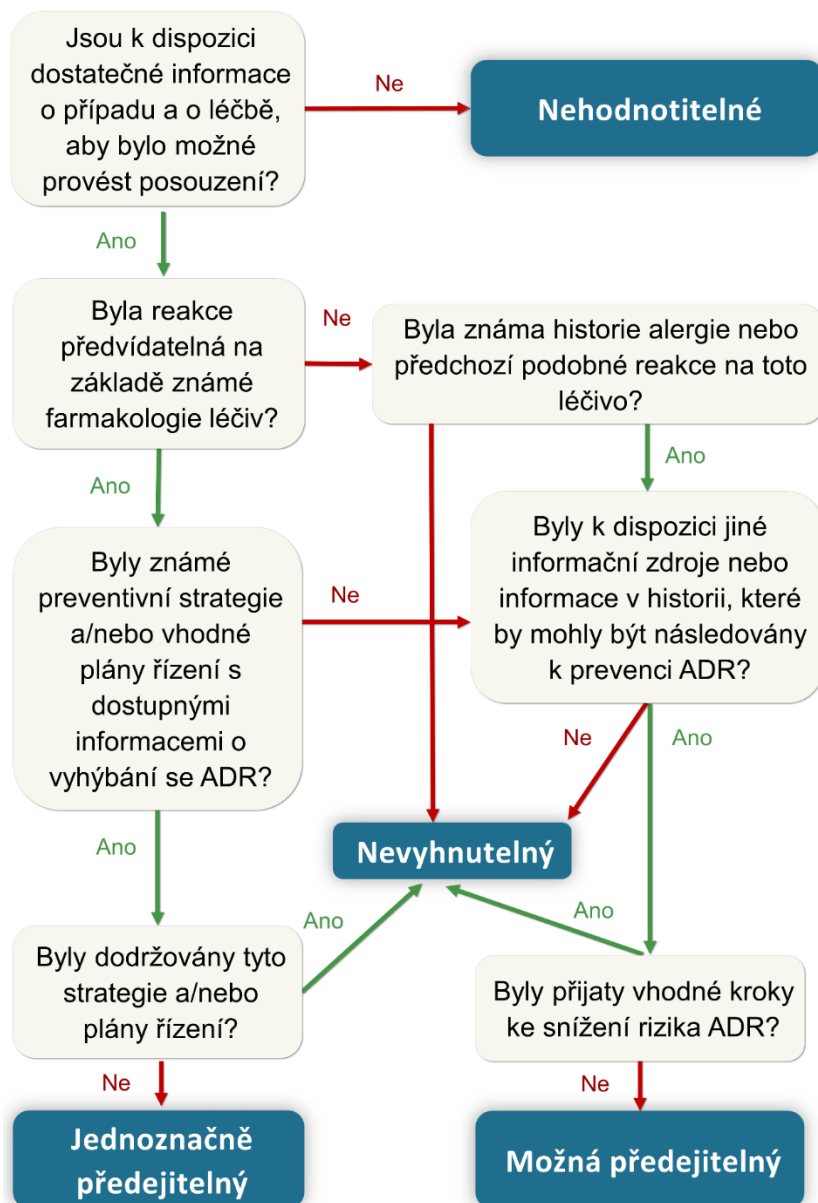
Tabulka 13: Kategorie lékových pochybení z doporučeného postupu OPERAM

Kategorie lékových pochybení	
<b>Nadměrná preskripce nebo užívání léčiv více než klinicky nutné</b>	
Léčivo předepsané nebo užívané bez důkazem podložené klinické indikace	
Léčivo předepsané nebo užívané déle, než je doporučená doba	
Terapeutická duplicita	
<b>Nedostatečná preskripce nebo užívání léčiv, které jsou indikovány</b>	
Vynechání léčiv s indikací založené na důkazech ( <i>neplatí, pokud je léčivo vynecháno z důvodů komorbidit nebo preferencí pacienta zdokumentovaných v záznamech pacienta</i> )	
Příliš krátká doba trvání terapie na dosažení požadovaného účinku	
Nonadherence: odchylka od předepsaného režimu léčby nebo pokynů pro monitorování	
<b>Nesprávná (de)preskripce nebo užívání potřebných léčiv</b> (včetně lékovému pochybení v průběhu dispensace, podávání, monitorování léčiv nebo užívání léčiv)	
<b>Nesprávné léčivo</b>	Např. kontraindikace, interakce lék-nemoc, léčivo bez indikace založené na důkazech, nevhodná léková forma
<b>Nesprávná dávka</b>	Dávky léčiva, které jsou příliš vysoké nebo příliš nízké Nevhodná frekvence podávání (příliš často nebo naopak nedostatečně často) Dávka léčiva není přizpůsobena charakteristikám pacienta (např. věk, komorbidity) Hladina léčiva je mimo terapeutický rozmezí Dávka léčiva byla zvýšena příliš rychle, náhodné požití toxického množství léčiva, Dávkování je podle potřeby ( <i>pro re nata</i> ), ačkoli mělo být pravidelné, nebo naopak.
<b>Nevhodné monitorování</b>	Hladiny léčiva nebo laboratorní hodnoty související s užíváním léčiva nejsou řádně sledovány.
<b>Nevhodné vysazení léčiva</b>	Nevhodné vysazení nebo snížení dávky léčiva ze strany lékaře nebo pacienta, vedoucí k nepříznivé události spojené s vysazením léčiva ( <i>adverse drug withdrawal event, ADWE</i> ) = klinicky významný soubor příznaků nebo znaků souvisejících s nevhodným vysazením léčiva nebo návratem základní nemoci
<b>Léková interakce</b>	Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce, včetně interakcí léčiv s alkoholem, nikotinem, fytoterapií nebo doplňky stravy a potravou
<b>Ostatní</b>	Lékové pochybení v dispensaci, přípravě (např. rozdrčení), podávání (např. nevhodná cesta podání, nevhodný čas) nebo užívání léčiva (např. pacient užívá léčivo s jídlem, zatímco by mělo být užíváno nalačno)

Kromě dichotomního hodnocení preventability (ano/ne) se v některých studiích hodnotí také pravděpodobnost preventability. Hodnocení pravděpodobnosti preventability podle Hallasových kritérií je znázorněné v Tabulce 14 a hodnocení pravděpodobnosti preventability podle Liverpoolských kritérií je znázorněné na Obrázku 9.

Tabulka 14: Kategorie míry preventability podle Hallas et al.

Kategorie preventability	Vysvětlení
<b>Jednoznačně předejitelné</b> ( <i>definitely avoidable</i> )	Událost byla způsobena postupem, který nebyl v souladu s dnešními poznatky správné praxe
<b>Možná předejitelné</b> ( <i>definitely avoidable</i> )	Události byla možné předejít opatřením, které by přesáhlo povinné nároky současného znalostního základu dobré lékařské praxe
<b>Nevyhnutelné</b> ( <i>not avoidable</i> )	Událost nemohla být zamezena žádným rozumným způsobem nebo se jednalo o nepředvídatelnou událost
<b>Nehodnotitelné</b>	Data pro hodnocení nebyla získána nebo důkazy byly protichůdné

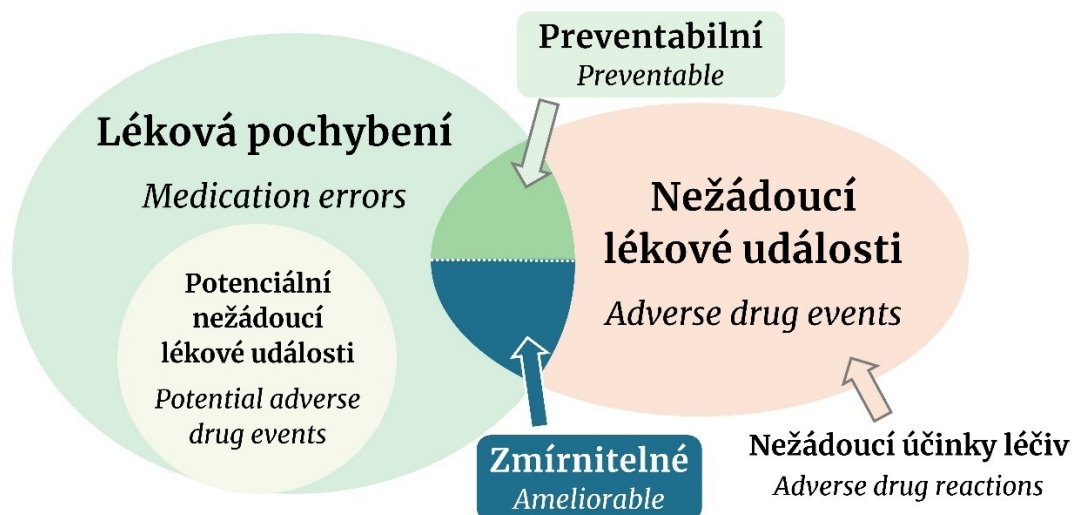


Obrázek 9: Liverpoolský nástroj pro hodnocení preventability ADR: nežádoucí účinek léčiva

V rámci výzkumu DRA, je nezbytné oddělovat hodnocení preventability ADE a hodnocení preventability DRA. Je to důležité z důvodu, že pokud se ADE pouze podílela na hospitalizaci, aniž by byla hlavní příčinou této hospitalizace, nelze tuto hospitalizaci považovat za preventabilní. V situaci, kdy je hlavním důvodem hospitalizace ADE v důsledku lékového pochybení, lze tuto hospitalizaci označit za preventabilní. Je proto vhodné rovněž hodnotit možnost zmírnění ADE a DRA. Některé ADE mohou být pouze zmírnitelné (*ameliorable*), viz Obrázek 10.

Mezi nástroje pro minimalizaci rizik a maximalizaci účinnosti léčiv lze zahrnout opatření související s úpravou farmakoterapie nebo způsobem užívání léčiva, monitorováním, adherencí k léčbě a režimovými opatřeními.<sup>206</sup>

Do budoucna by bylo vhodné, kdyby se ve výzkumu DRA prováděla také analýza kořenových příčin (*root cause analysis*), která byla dosud provedena pouze v jedné studii.<sup>100</sup>



Obrázek 10: Preventabilita (preventability) a zmírnitelnost (ameliorability) nežádoucích lékových událostí podle Morimoto et al.<sup>207</sup>

### 3.3.5 Skríníng DRA

Kromě doporučeného postupu pro identifikaci DRA z projektu OPERAM, existuje také nástroj pro identifikaci možných DRA od švédských autorů (AT-HARM10).<sup>208, 209</sup> Nástroj AT-HARM10 (Tabulka 15) byl vytvořen jako praktický nástroj pro identifikaci možných DRA, který může být používán jako první krok k vyloučení hospitalizací nebo návštěv pohotovosti, které pravděpodobně nesouvisí s léčivý. Skríníng možných DRA (např. studenty farmacie v posledním ročníku studia) by měl být následovaná podrobnějším posouzením DRA odbornou komisí (včetně hodnocení kauzality a preventability).<sup>209</sup>

Tabulka 15: Nástroj AT-HARM k identifikaci DRA

AT-HARM	DRA
1. Byla hospitalizace způsobena infekcí, nediagnostikovaným onemocněním (např. diabetem mellitem nebo srdečním selháním), nebo příznaky, znaky a abnormálními klinickými a laboratorními nálezy, které nebyly způsobeny léčivý?	Nejedná se o DRA
2. Byla hospitalizace způsobena progresí předem diagnostikovaného onemocnění, které není způsobeno léčivý?	Nejedná se o DRA
3. Byla hospitalizace způsobena fyzickým traumatem, intoxikacemi, sociálními okolnostmi nebo alergiemi, které nejsou způsobeny léčivý?	Nejedná se o DRA
4. Je naznačeno nebo uvedeno v zdravotnické dokumentaci, že hospitalizace byla způsobena léčivý (včetně nonadherence k léčbě)?	možná DRA
5. Mohly by nežádoucí účinky léčiv, které pacient užíval před hospitalizací (předepsané nebo nepředepsané), způsobit hospitalizaci (včetně nadměrného užívání)?	možná DRA
6. Jsou nějaké abnormální výsledky laboratorních testů nebo vitálních znaků, které by mohly být spojeny s léčivý a mohly by způsobit hospitalizaci?	možná DRA
7. Došlo k nějaké lékové interakci nebo interakci mezi léčivem a nemocí (tj. kontraindikaci), která by mohla způsobit hospitalizaci?	možná DRA
8. Měl pacient předtím diagnostikovanou neléčenou nebo nedostatečně léčenou indikaci (např. příliš nízkou dávkou léčiva), která mohla způsobit hospitalizaci?	možná DRA
9. Byl pacient hospitalizován kvůli problému s lékovou formou? (např. nevhodné podání inhalačních léčivých přípravků)	možná DRA
10. Je příčinou hospitalizace reakce na pozastavení nebo vysazení farmakoterapie?	možná DRA

DRA: Drug-related hospital admission (hospitalizace související s léčivý)

Projekt OPERAM vytvořil indikátorový nástroj (*trigger tool*),<sup>210</sup> který může usnadnit identifikaci DRA (Tabulka 16).

Tabulka 16: Revidovaná verze OPERAM „trigger“ nástroje ke skríníngu DRA

Triggers	DRP v účinnosti léčby	DRP v bezpečnosti léčby
Diagnózy	Nejčastější léčiva ( <i>underused</i> )	Nejčastější léčiva ( <i>used</i> )
Pády / zlomeniny / ortostatická hypotenze	vitamin D, antiresorpční léčba	betablokátory, diuretika, anticholinergní léčiva, antidepressiva, benzodiazepiny, ACEi, alfa-1 blokátory, nebenzodiazepinová hypnotika, blokátory kalciového kanálu, opioidy, ARB, antipsychotika, antiparkinsonika
Krvácení		protidestičková léčiva, antikoagulancia
Exacerbace srdečního selhání	betablokátory, ACEi, diuretika	nesteroidní protizánětlivá léčiva, kortikosteroidy
Infekce	vakcíny (pneumokoková, hemofilová, chřipka)	imunosupresiva, chemoterapie, kortikosteroidy
AKI		ACEi, ARB, diuretika, sulfonamidy
Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci	inhalační bronchodilatační léčba	benzodiazepiny, opioidy
Dehydratace		diuretika, léčiva způsobující průjem, léčiva způsobující zvracení, laxativa
Gastrointestinální (zvracení, průjem)	opioidy, antibiotika, chemoterapie, laxativa	
Zmatenost/delirium		opioidy, antipsychotika, benzodiazepiny, antiepileptika, dopaminergní léčiva, nebenzodiazepinová hypnotika, antidepressiva,
Bolest	opioidy	
Ischemická choroba srdeční	protidestičková léčiva, betablokátory, ACEi/ARB, antianginální léčiva, statiny	
Zácpa	laxativa	opioidy, perorální železo, anticholinergní léčiva
Cévní mozková příhoda	antikoagulancia u pacientů s diagnostikovanou chronickou fibrilací síní, protideštičková léčiva a statiny u pacientů s anamnézou koronárních, mozkových nebo periferních cévních onemocnění	
Tromboembolie	Antikoagulancia	
Abnormální laboratorní hodnoty		Léčiva ( <i>used</i> )
Hypokalémie ( $K^+ < 3$ mmol/l)		kličková a thiazidová diuretika, laxativa
Hyponatrémie ( $Na^+ < 130$ mmol/l)		diuretika, SSRI, ACEi, ARB
Pancytopenie		imunosupresiva, chemoterapie

Antidota nebo léčba nežádoucího účinku léčiva

vitamin K, polystyren-sulfonát sodný, metronidazol/vankomycin, naloxon, protamin-sulfát, adrenalin, antihistaminika, kortikosteroidy

ACEi: inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB: blokátor receptoru pro angiotenzin II,

SSRI: Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Seznam léčiv není vyčerpávající, zobrazuje pouze léčiva účastnící se na  $\geq 5$  % DRP pro konkrétní indikátor<sup>210</sup>

Do revidované verze indikátorového nástroje byly navíc přidány indikátory pro onemocnění jater a abnormality pohybů, které se nenachází v tabulce (přidány byly převážně na základě literární rešerše)



Nejběžnějšími důvody DRA s pozitivním indikátorem byly pády, krvácení a exacerbace srdečního selhání. Celková pozitivní prediktivní hodnota PPV původního indikátorového nástroje pro detekci DRA ve skupině multimorbidních starších pacientů byla 66 %. Nejvyšší pozitivní prediktivní hodnota byla zaznamenaná pro krvácení, cévní mozkovou příhodu, pády/fraktury, exacerbaci srdečního selhání a exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci, zatímco nejnižší pozitivní prediktivní hodnota byla zaznamenaná u hyperglykémie, hypokalémie, AKI, hyperkalémie, hyponatrémie, tromboembolie, zácpy a hypoglykémie. V Tabulce 16 se nachází revidovaná verze OPERAM indikátorového nástroje, ze které byly odstraněny indikátory s nejnižší pozitivní prediktivní hodnotou (např. hyperglykémie) nebo duplicitní indikátory.

Dalším příkladem indikátorového nástroje je nizozemský geriatrický ADR *trigger* nástroj<sup>211</sup> (Tabulka 17).

Tabulka 17: Nejčastější ADR identifikovány pomocí nizozemského geriatrického ADR *trigger* nástroje

Diagnózy	Nejčastější skupiny léčiv podílející se na ADR
AKI/dehydratace	diuretika, ACEi, ARB, NSAID
Hyponatrémie	diuretika, psychoanalapetika, ACEi, ARB
Delirium/zmatenost	opioidy
Pád/kolaps/hypotenze/závratě/synkopa	diuretika, betablokátory, psychoanalapetika,
Zácpa/ileus	opioidy
Krvácení	antitrombotika, NSAID
Hypoglykémie	hypoglykemizující antidiabetika
Supraterapeutické INR	antagonisté vitamínu K
Zvracení/průjem	antibiotika
Hypokalémie	thiazidová a kličková diuretika
Hyperkalémie	kalium-šetřící diuretika, ACEi, ARB
Hyperglykémie	systémové kortikosteroidy

ADR: nežádoucí účinek léčiva, ACEi: inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB: blokátor receptoru pro angiotenzin II, INR: international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr), NSAID: nesteroidní protizánětlivé léčivo, PPV: pozitivní prediktivní hodnota

Seřazeno podle četnosti ADR ve studii Noorda et al.<sup>211</sup>

Uvedeny pouze indikátory, které vedly k ADR ve studii Noorda et al.<sup>211</sup> s minimálně pravděpodobnou kauzální souvislostí

Ve studii Noorda et al.<sup>211</sup> byly nejčastějšími důvody DRA s pozitivním indikátorem AKI, pády, a hyponatrémie. Nejvyšší pozitivní prediktivní hodnota byla zaznamenaná pro supraterapeutické INR, hypokalémii, zvracení/průjem, krvácení, hypoglykemii, zatímco nejnižší pozitivní prediktivní hodnota byla zaznamenaná u deliria/zmatenosti.

Kromě snahy dosáhnout vysoké pozitivní prediktivní hodnoty musí mít indikátorový nástroj také klinickou hodnotu pro běžnou péči a zvýšit detekci nerozpoznaných DRA. Ve studii Noorda et al.<sup>211</sup> nepřispěl nizozemský geriatrický ADR indikátorový nástroj k výraznému zlepšení detekce nerozpoznaných ADR u starších pacientů akutně přijatých na geriatrické oddělení. Proto zůstává otázkou využitelnost indikátorových nástrojů pro identifikaci DRA. Dalším problémem je nutnost jejich neustále aktualizace na základě nejnovějších poznatků EBM. Využitím indikátorových nástrojů by mohla být automatizovaná detekce signálů DRA<sup>212</sup> (propojením diagnóz a laboratorních hodnot s předepsanými léčivými).

### 3.3.6 Detekce DRA pomocí kódů Mezinárodní klasifikace nemocí

K překonání nedostatečného hlášení závažných nežádoucích účinků identifikovaných v nemocnici<sup>1</sup>, využívají některé studie k identifikaci DRA diagnózy hospitalizací kódované Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN).<sup>213</sup> Metoda detekce DRA v administrativních databázích využívá kódy MKN, které mohou souviset s ADR nebo ADE. Tabulka 18 uvádí seznam studií, které identifikovali DRA na základě kódů MKN.

Tabulka 18: Seznam studií, které identifikovali DRA pomocí kódů Mezinárodní klasifikace nemocí

Autor	Rok	Krajina	Typ poškození
<i>všeobecná populace</i>			
van Staa <sup>214</sup>	2023	UK	ADR
Wojt <sup>215</sup>	2022	Austrálie	ADE
Collao <sup>216</sup>	2019	Chile	ADE (opakované hospitalizace)
Zhang <sup>217</sup>	2019	Austrálie	ADE
Crispo <sup>218</sup>	2018	USA	ADE (opakované hospitalizace)
Martins <sup>219</sup>	2018	Brazílie	ADE
Sousa-Pinto <sup>220</sup>	2018	Portugalsko	ADE
Santos & Boing <sup>221</sup>	2018	Brazílie	ADR a intoxikace léčiv
Du <sup>222</sup>	2017	Austrálie	ADR
Poudel <sup>223</sup>	2017	USA	ADE
Scripcaru <sup>224</sup>	2017	Portugalsko	ADE
Walter <sup>225</sup>	2017	Austrálie	idiosynkratické ADR
Veeran & Weiss <sup>226</sup>	2016	UK	ADR
Shamliyan & Kane <sup>227</sup>	2016	USA	ADE
Gall <sup>228</sup>	2016	Rakousko	ADR
Hodgkinson <sup>229</sup>	2015	Austrálie	ADR
McKay <sup>230</sup>	2015	UK	ADR
Durrieu <sup>231</sup>	2014	Francie	ADR
Stausberg <sup>232</sup>	2014	UK, Německo, USA	ADE
De Paula <sup>233</sup>	2012	Brazílie	ADR a intoxikace léčiv
Amann <sup>234</sup>	2012	Německo	ADE
Oprescu <sup>235</sup>	2012	Rumunko	intoxikace léčiv
Rodenburg <sup>236</sup>	2011	Nizozemsko	ADR
Hartholt <sup>237</sup>	2010	Nizozemsko	ADR
Kane-Gill <sup>238</sup>	2010	USA	ADR
Rottenkolber <sup>239</sup>	2010	Německo	ADR
Wu <sup>240</sup>	2010	UK	ADR
Carrasco-Garrido <sup>241</sup>	2010	Španělsko	ADR
van der Hooft <sup>242</sup>	2008	Nizozemsko	ADR
Al-Malaq <sup>243</sup>	2008	Saúdská Arábie	ADR
Patel <sup>244</sup>	2007	UK	ADR
van der Hooft <sup>245</sup>	2006	Nizozemsko	ADR
Bond & Raehl <sup>246</sup>	2006	USA	ADR
Waller <sup>247</sup>	2005	UK	ADR
<i>starší populace</i>			
Kalisch Ellett <sup>248</sup>	2021	Austrálie	klinické indikátory preventabilních DRP
Bayoumi <sup>249</sup>	2014	Kanada	ADE
Price <sup>250</sup>	2013	Austrálie	ADE
Kalisch <sup>251</sup>	2012	Austrálie	klinické indikátory preventabilních DRP
Ruiter <sup>252</sup>	2012	Nizozemsko	ADR
Wu <sup>253</sup>	2012	Kanada	ADR
Zhang <sup>254</sup>	2009	Austrálie	ADR (opakované hospitalizace)
Zhang <sup>255</sup>	2007	Austrálie	ADR (opakované hospitalizace)

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léčiva, DRP: lékový problém

Používání kódů MKN k detekci DRA avšak také podceňuje prevalenci DRA.<sup>44, 256-259</sup> Systematické přehledy studií navíc zdůraznily existenci značné variability používaných kódů MKN<sup>260, 261</sup> a nedostatek validačních studií, které by zkoumaly senzitivitu a specifitu kódů MKN indikujících ADR nebo ADE.<sup>260</sup>

Většina studií použila soubory kódů vyvinuté předchozími autory, aniž by provedly jakékoli validační studie k pochopení jejich senzitivity a specifity pro detekci ADR nebo ADE. Soubory kódů MKN k detekci DRA byly vytvořeny na základě *ad hoc* rešerše literatury a mapování diagnóz souvisejících s ADR do slovníku kódů MKN. V souborů kódů MKN používaných k detekci DRA často chybí běžné ADE (např. hypoglykémie), zatímco kódy pro vzácné události jsou běžně používány (např. maligní hypertermie způsobená anestézií). Vynechání běžných projevů ADE ze souborů kódů MKN na základě předpokladu, že mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu, ovlivňuje počty a typy identifikovaných ADE.<sup>260</sup>

Protože existuje velké množství kódů projevu nemocí, které by mohly být spojeny s ADE (např. žaludeční vřed, hyperkalémie, bradykardie, hypoglykémie, hyponatrémie), existují rozdíly v souborech kódů MKN a kódovacích algoritmech používaných pro identifikaci ADE.<sup>260, 261</sup>

Hohl et al.<sup>260</sup> sestavili komplexní soubor kódů MKN-10, které se používají k identifikaci ADE v administrativních databázích. Tento komplexní soubor kódů MKN-10 zahrnuje nejen tradiční kódy MKN související s ADR, ale také ukazatele velmi pravděpodobných, pravděpodobných nebo možných ADE. Na rozdíl od předchozích metod, které se spoléhaly na klinické rozpoznání ADE, tyto kódy poskytují komplexní přístup k zachycení potenciálních ADE. Jednotlivé kódy byly kategorizovány podle pravděpodobnosti souvislosti s ADE. Příkladů diagnóz pro jednotlivé kategorie pravděpodobnosti ADE se nacházejí v Tabulce 19. Tyto kategorie byly převzaty od autorů Stausberg & Hasford.<sup>262, 263</sup>

Tabulka 19: Kategorie pravděpodobnosti ADE diagnóz Mezinárodní klasifikace nemocí

Kategorie pravděpodobnosti ADE	Příklady diagnóz Mezinárodní klasifikace nemocí	Soubor kódů
<b>A.1</b> Indukováno léčivem	Krvácivé stavy způsobené cirkulujícími antikoagulancii Hypoglykémie bez kómatu, způsobená léky Hypotenze způsobená léčivy	Úzká a širší sada kódů  Tradiční diagnózy ADR a intoxikací léčivy
<b>A.2</b> Indukováno léčivem nebo jinými příčinami	Alergická kontaktní dermatitida způsobená léčivy ve styku s kůží	
<b>B.1</b> Otrava léčivem	Otrava léčivy - jiné opioidy	
<b>B.2</b> Otrava léčivy nebo jinými příčinami	Náhodná otrava antiepileptiky, sedativy-hypnotiky, antiparkinsoniky a psychotropními léky a expozice jejich působení, nezařazená jinde	
<b>C</b> ADE velmi pravděpodobná	Enterokolitida, původce: <i>C. difficile</i> Toxická nemoc jater NS Toxická gastroenteritida a kolitida	Pouze v širší sadě kódů
<b>D</b> ADE pravděpodobná	Agranulocytóza Žaludeční vřed akutní s perforací Akutní selhání ledvin s tubulární nekrózou	
<b>E</b> ADE možná	Krvácení ze žaludku a střev NS Hypoosmolalita a hyponatremie Hyperkalémie	

ADE: adverse drug event (nežádoucí léková událost), NS: nespecifikováno

Ve srovnání s dříve používanými sadami kódů MKN vykazuje široká sada kódů MKN od Hohl et al. vyšší senzitivitu detekce ADE.<sup>256</sup> Validita těchto souborů kódů k detekci ADE však nebyla hodnocena mimo Kanadu.<sup>256, 264</sup> Navíc konkrétní typy ADE zjištěné nebo vynechané touto sadou kódů zůstávají neznámé. Výzkum je nezbytný k prozkoumání těchto aspektů a posouzení senzitivity a specifity souborů MKN kódů pro detekci DRA v různých prostředích.

Rozdílné typy a definice poškození souvisejícího s léčivými vedou ke variabilitě použitých souborů MKN kódů. Existující nekonzistence v operační definici ADE musí být řešena, než bude možné dosáhnout konsensu ohledně souborů kódů MKN k detekci ADE.<sup>2, 260</sup>

Senzitivita detekce DRA při použití kódů MKN diagnóz hospitalizací je znázorněná v Tabulce 20.

Tabulka 20: Senzitivita detekce ADR nebo ADE při použití MKN kódů diagnóz hospitalizací

Autor	Rok	Krajina	Senzitivita	Specifita
<i>Tradiční kódy MKN kódující ADR</i>				
Brvar <sup>265</sup>	2009	Slovinsko	0,2 % (1/520)	-
Hohl <sup>256</sup>	2014	Kanada	6,8 % (15/221)	99 % (1335/1353)
Bellis <sup>257</sup> (pediatrie)	2014	UK	4,8 % (6/126) neonkologické ADR 31,5 % (76/241) včetně onkologických	-
Reynolds <sup>258</sup>	2014	UK	9 % (6/64)	-
Rydberg <sup>41</sup>	2016	Švédsko	12,4 % (16/129)	-
Parameswaran Nair <sup>44</sup>	2018	Austrálie	17,8 % (21/118)	95 % (620/650)
<i>Rozšířený soubor kódů MKN souvisejících s ADE</i>				
Hohl <sup>256</sup>	2014	Kanada	28 % (62/221)	88 % (1187/1353)

ADE: nežádoucí léková událost, ADR: nežádoucí účinek léčiva, MKN: Mezinárodní klasifikace nemocí

V případě vysoké senzitivity kódů MKN, ale nízké specifity, lze kódy MKN využít k selekci případů hospitalizací, pro které bude následně provedena revize zdravotnické dokumentace. Vzhledem k tomu, že studie, které identifikují DRA na základě revize zdravotnické dokumentace, jsou časově náročné a nákladné, nabízí se možnost poloautomatizovaného postupu. Jako příklad lze uvést nizozemské studie autorů Said et al.<sup>266</sup> a Warlé-van Herwaarden et al.<sup>267</sup>, kde byly předem vybrány hospitalizace na základě diagnóz a předepsaných léčiv a až následně bylo provedeno manuální posouzení kauzality a preventability DRA.

Diagnózy hospitalizací kódující ADR/ADE mohou být využívány také v nemocnicích. Příkladem může být praxe ze Španělska<sup>181, 182</sup>, kde kliničtí farmakologové analyzují zdravotnickou dokumentaci s cílem identifikovat ADR u těch pacientů, kteří byli hospitalizováni s diagnózami zahrnutými do předem stanoveného seznamu onemocnění, jež mohou být způsobeny léčivými.

### 3.4 Lékové interakce podílející se na hospitalizacích

Poslední systematický přehled<sup>268</sup> z roku 2014 ukázal, že medián prevalence hospitalizací souvisejících s lékovými interakcemi z celkového počtu hospitalizací je 1,1 %. Prevalence hospitalizací spojených s lékovými interakcemi se pohybuje od 0,2 %<sup>47</sup> do 18,8 %.<sup>149</sup> Seznam studií popisujících hospitalizace související s lékovými interakcemi je k dispozici v Tabulce 21. Prevalence hospitalizací souvisejících se lékovými interakcemi je podobně jako prevalence DRA ovlivněna různými faktory, jako jsou charakteristiky studované populace (např. věk, počet komorbidit, počet léčiv), definice lékové interakce, metoda použitá k identifikaci lékové interakce, metoda hodnocení příčinné souvislosti, hodnocení podílu na hospitalizaci a objevením nových důkazů o nežádoucích lékových událostí spojených s lékovými interakcemi.

Tabulka 21: Seznam studií popisujících hospitalizace související s lékovými interakcemi

Autor	Rok	Krajina	Velikost souboru	LI	Podíl LI na hospitalizaci
<i>Všeobecná populace</i>					
Verbič <sup>72</sup>	2023	Slovinsko	3 453	12	0,3 %
Osanlou <sup>73</sup>	2022	UK	1 187	64	5,4 %
Giardina <sup>47</sup>	2018	Itálie	4 820	9	0,2 %
Alghamdy <sup>269</sup>	2015	Saudská Arábie	5 574	29	0,5 %
Benard-Laribiere <sup>84</sup>	2015	Francie	2 692	29	1,1 %
Pedrós <sup>181</sup>	2014	Španělsko	4 403	95	2,2 %
Alvarez <sup>87</sup>	2013	Argentina	1 045	43	4,1 %
Hopf <sup>90</sup>	2008	UK	1 101	7	0,6 %
Leendertse <sup>120</sup>	2008	Nizozemí	12 793	70	0,5 %
Ruiz <sup>270</sup>	2008	Španělsko	1 802 ( <i>readmissions</i> )	1	0,1 %
Alexopoulou <sup>89</sup>	2008	Řecko	548	9	1,6 %
Rivkin <sup>91</sup>	2007	USA	281	12	4,3 %
Samoy <sup>122</sup>	2006	Kanada	565	4	0,7 %
Pirmohamed <sup>92</sup>	2004	UK	18 820	203	1,1 %
Green <sup>97</sup>	2000	UK	200	1	0,5 %
<i>Starší populace</i>					
Očovská <sup>271</sup>	2023	Česká republika	812	27	3,3 %
Glans <sup>157</sup>	2021	Švédsko	360	8	2,2 %
Schmiedl <sup>50</sup>	2018	Německo	-	554	-
Ognibene <sup>129</sup>	2018	Itálie	1 750	39	2,2 %
Nair <sup>131</sup>	2017	Austrálie	1 008	82	8,1 %
Nair <sup>132</sup>	2017	Austrálie	112 ( <i>readmissions</i> )	5	4,5 %
Hauviller <sup>133</sup>	2016	Francie	553	1	0,2 %
Pedros <sup>182</sup>	2016	Španělsko	60 263	435	0,7 %
De Paepe <sup>149</sup>	2013	Belgie	80	15	18,8 %
Somers <sup>159</sup>	2010	Belgie	110	1	0,9 %
Rogers <sup>160</sup>	2009	UK	409	3	0,7 %
Wawruch <sup>138</sup>	2009	Slovensko	600	2	0,3 %
Helldén <sup>12</sup>	2009	Švédsko	154	4	2,6 %
Olivier <sup>139</sup>	2009	Francie	789	13	1,6 %
Franceschi <sup>140</sup>	2008	Itálie	1 756	33	1,9 %

Vysvětlení: *readmissions* = studie byla zaměřená na opakované hospitalizace

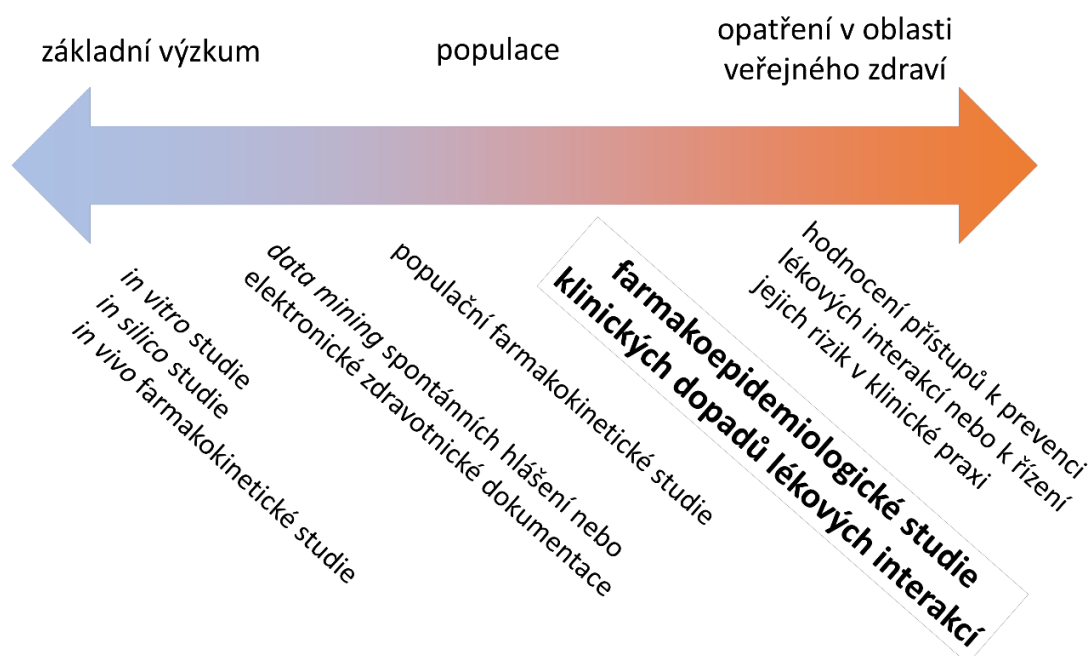
LI: léková interakce (počet hospitalizací souvisejících s lékovou interakcí)

Co se týče typů ADE z důvodu lékových interakcí nejčastěji se jednalo o krvácení<sup>12, 50, 89-92, 120, 129, 131, 140, 149, 181, 182, 269, 271-274</sup>, akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI)<sup>89, 90, 92, 129, 131, 132, 149, 181, 182, 270, 275</sup>, hyperkalémii<sup>91, 122, 138, 160, 272-274</sup>, hypotenzi<sup>47, 89, 90, 131, 132, 149, 273, 274, 276</sup> a bradykardií nebo tachykardií<sup>50, 140, 149, 272, 274</sup>.

Identifikované manifestované lékové interakce jsou většinou charakteru farmakodynamických lékových interakcí, např. zvýšení rizika krvácení, hyperkalémie, bradykardie, hypotenze, útlumu CNS, ovlivnění hemodynamiky ledvin. Pro identifikaci akutně vzniklých farmakokinetických lékových interakcí se většinou využívá jiný než průřezový design. Tyto farmakoepidemiologické metody popsali v přehledovém článku Hennessy et al.<sup>277</sup>

Na Obrázku 11 je znázorněná pozice farmakoepidemiologického výzkumu v translačním výzkumu lékových interakcí.

## Translační výzkum lékových interakcí



Obrázek 11: Pozice farmakoepidemiologického výzkumu v translačním výzkumu lékových interakcí  
Upraveno podle Hennessy & Flockhart, 2012<sup>278</sup>

Vhodným designem pro výzkum klinických dopadů farmakokinetických interakcí jsou *self-controlled* studie (*self-controlled case series*, *case-crossover*). Někdy se tyto studie nazývají *case-only* studie, protože zkoumají pouze pacienty s výstupem (v našem případě s nežádoucí lékovou událostí, která vedla k hospitalizaci). *Self-controlled* znamená, že se jedná o porovnání v rámci jednoho pacienta mezi různými časovými obdobími. *Self-controlled* design se řadí mezi analytické studie (Tabulka 22). Využívá se pro studium krátkodobých účinků přechodných expozic a náhlých událostí. Výhodou *self-controlled* designů je eliminace zavádějících faktorů, které nejsou v čase proměnlivé. Nicméně v čase proměnlivé zavádějící faktory (*time-varying confounding*) se pořád musí kontrolovat. Příkladem je proměnlivého zavádějícího faktoru je indikace interagujících léčiv.

Tabulka 22: Farmakoepidemiologické designy ve výzkumu lékových interakcí

Analytické studie			Deskriptivní studie
<b>kohortová studie</b> (cohort study)	<b>studie případů a kontrol</b> (case-control study)	<i>self-controlled</i> designy: <b>self-controlled case series</b> & <b>case-crossover</b>	<b>průřezová studie</b> (cross-sectional study)
Výstup: <b>měření asociace</b> (např. <i>odds ratio</i> , <i>incidence rate ratio</i> )			Výstup: <b>prevalence lékových interakcí</b>

Limitací většiny farmakoepidemiologických studií zabývajících se klinickými dopady lékových interakcí je neznalost managementu lékových interakcí v klinické praxi. V klinické praxi se uplatňují různé nástroje pro minimalizaci rizik lékových interakcí (např. úprava dávkování léčiv, zvýšená frekvence monitorování). Různé faktory ovlivňují klinickou manifestaci lékové interakce (viz Obrázek 12).

## Léková interakce



Obrázek 12: Faktory ovlivňující klinickou manifestaci lékové interakce

Ve farmakoepidemiologickém výzkumu se často zkoumá prevalence potenciálních lékových interakcí a identifikují se nejčastěji předepisované lékové interakce v klinické praxi. Metodologie používané k odhadu prevalence lékových interakcí se však výrazně liší.<sup>279</sup> Způsob, jakým jednotlivé studie identifikují lékové interakce je různý – u starších pacientů se nejčastěji využívá Micromedex, Beersova kritéria, Lexicomp, webová stránka Drugs.com nebo kombinace různých metod.<sup>279</sup> Rozdíl může být také ve volbě závažnosti a úrovni dokumentace interakcí zahrnutých do seznamu interakcí pro zkoumání prevalence. Je proto zapotřebí vytvořit standardizovaný přístup, kteří umožňují srovnání prevalence lékových interakcí.<sup>279 280</sup>

Podle meta-analýzy z roku 2023<sup>281</sup> problematika lékových interakcí zůstává závažným problémem u hospitalizovaných pacientů, s výrazným nárůstem jejich prevalence v poslední době. Přes značnou prevalenci potenciálních lékových interakcí je prevalence klinicky manifestovaných lékových interakcí nižší.<sup>282</sup> Časté výstrahy (tzv. *alerty*) upozorňující na lékové interakce, které generují systémy pro podporu klinického rozhodování (clinical decision support system, CDSS) přispívají k "únavě z výstrah" (tzv. *alert fatigue*). Výstrahy týkající se lékových interakcí nelze vnímat jako indikátory problematického předepisování léčiv, protože identifikované potenciální interakce často nejsou relevantní pro daného pacienta nebo u nich již probíhá minimalizace rizik.<sup>9</sup> Další oblasti výzkumu lékových interakcí je například zkoumání CDSS, konkrétně kontextualizace výstrah týkajících se lékových interakcí, a využití indikátorových nástrojů k detekci nežádoucích lékových událostí z důvodu lékových interakcí.<sup>283</sup>

### 3.5 Lékové problémy při chronickém onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) postihuje přibližně 11 % až 13 % populace, s vyšší prevalencí u starších věkových skupin.<sup>284</sup> Prevalence DRP u pacientů s CKD se pohybuje mezi 12 % a 87 %.<sup>285</sup> Mezi nejčastější DRP patří neúčinnost léčby, nevhodná volba léčiv a nevhodné dávkování léčiv.<sup>285</sup> Pacienti s CKD jsou zranitelní vůči ADE, protože mnoho léčiv nebo jejich metabolitů se vylučuje ledvinami. V důsledku toho některé léčiva vyžadují úpravu dávkování. Kromě toho mohou různá léčiva způsobit zhoršení funkce ledvin nebo zvýšit riziko jiných ADE (např. hyperkalémie<sup>286</sup>, krvácení<sup>287</sup>) a u pacientů s CKD je třeba se jim vyhnout nebo je předepisovat s opatrností. Nevhodná preskripce léčiv u pacientů s CKD zvyšuje riziko ADE.<sup>288</sup> Několik studií zaznamenalo vysokou prevalenci nevhodné preskripce léčiv u pacientů s CKD.<sup>289</sup> Tabulka 23 uvádí seznam studií zabývajících se nevhodným dávkováním nebo volbou léčiv vzhledem k funkci ledvin u pacientů s CKD.

Tabulka 23: Studie zabývající se nevhodnou volbou nebo dávkováním léčiv u pacientů s CKD

Autor studie	Rok	Krajina	Velikost souboru	Poznámka
<i>Všeobecná populace</i>				
Hayat <sup>290</sup>	2023	Pákistán	303	
Kassa Birarra <sup>291</sup>	2022	Etiopie	84	
MacRae <sup>292</sup>	2021	UK	28 489	
Hassan <sup>293</sup>	2021	Pákistán	1 537	
Barbieri <sup>294</sup>	2020	Itálie	4 098	
Bezabhe <sup>295</sup>	2020	Austrálie	44 259	seznam vybraných léčiv
Castelino <sup>296</sup>	2020	Austrálie	48 731	seznam vybraných léčiv
Marquito <sup>297</sup>	2020	Brazílie	100	seznam lékových problémů
Dvořáčková <sup>298</sup>	2019	Česká republika	1 870	různé lékové problémy
Saad <sup>299</sup>	2019	Libanon	223	
Guirguis-Blake <sup>300</sup>	2018	USA	373	
Desmedt <sup>301</sup>	2018	Belgie	615	seznam vybraných léčiv
Laville <sup>302</sup>	2018	Francie	3 033	
O'Shaughnessy <sup>303</sup>	2017	Irsko	119	
Saleem <sup>304</sup>	2016	Pákistán	205	
Yang <sup>305</sup>	2016	Čína	202	
Doody <sup>306</sup>	2015	Austrálie	251	seznam vybraných léčiv
Drenth-van Maanen <sup>307</sup>	2015	Nizozemsko	1 327	seznam vybraných léčiv
Getachew <sup>308</sup>	2015	Etiopie	73	
Nielsen <sup>309</sup>	2014	Dánsko	232	
Holm <sup>310</sup>	2015	Norsko	79	různé lékové problémy
Gheewala <sup>311</sup>	2014	Austrálie	847	různé lékové problémy
Bilge <sup>312</sup>	2013	Turecko	185	
Prajapati <sup>313</sup>	2013	Indie	205	
Decloedt <sup>314</sup>	2013	Jihoafrická republika	97	
Erler <sup>315</sup>	2012	Německo	404	
Alahdal <sup>316</sup>	2012	Saúdská Arábie	98	
Bertsche <sup>317</sup>	2009	Německo	68	
Sellier <sup>318</sup>	2009	Francie	603	seznam vybraných léčiv
Sweileh <sup>319</sup>	2010	Německo	78	
Markota <sup>320</sup>	2009	Bosna a Hercegovina	161	



Autor studie	Rok	Krajina	Velikost souboru	Poznámka
Rothberg <sup>321</sup>	2008	USA	265	seznam vybraných léčiv
van Dijk <sup>322</sup>	2006	Nizozemsko	237	
Blix <sup>323</sup>	2006	Norsko	201	různé lékové problémy
Yap <sup>324</sup>	2005	USA	224	seznam vybraných léčiv
Pillans <sup>325</sup>	2003	Austrálie	192	
Papaioannou <sup>326</sup>	2000	Kanada	456	seznam vybraných léčiv
<i>Starší populace</i>				
Schmidt-Mende <sup>327</sup>	2019	Švédsko	30 372	
Deskur-Šmielecka <sup>328</sup>	2019	Polsko	855	seznam vybraných léčiv
Hoffmann <sup>329</sup>	2016	Německo	685	
Altunbas <sup>330</sup>	2016	Turecko	388	
Sönnerstam <sup>331</sup>	2016	Švédsko	428	
Chang <sup>332</sup>	2015	USA	83 850	seznam vybraných léčiv
Khanal <sup>333</sup>	2015	Austrálie	4 035	seznam vybraných léčiv
Steinman <sup>334</sup>	2014	USA	462 405	různé lékové problémy
Van Pottelbergh <sup>335</sup>	2014	Belgie	142	seznam vybraných léčiv
Jones <sup>336</sup>	2013	UK	100	
Hanlon <sup>337</sup>	2011	USA	1 304	seznam vybraných léčiv

V Tabulce 24 se nachází léčiva, které byly v zahraničních studiích identifikovány jako léčiva s nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin. Mezi léčiva s častým nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin patří ACE inhibitory (perindopril, ramipril, lisinopril, enalapril), antidiabetika (metformin), ranitidin, antibiotika (ATB), alopurinol, digoxin, betablokátory (bisoprolol, atenolol), hypolipidemika (fenofibrát, statiny). Systematický přehled<sup>288</sup> uvádí, že zatímco antibiotika byla předepisována nevhodně v nemocničním prostředí, kardiovaskulární léčiva a antidiabetika jsou předepisovány v rozporu s doporučeními pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin jak v nemocnici, tak v komunitním prostředí.

Tabulka 24: Nejčastější léčiva s nevhodným dávkováním při poruše funkce ledvin

Studie	Nejčastější léčiva s nevhodným dávkováním při poruše funkce ledvin
<i>Všeobecná populace</i>	
Hayat <sup>290</sup>	domperidon, tramadol, bisoprolol, metformin, sitagliptin
Kassa Birarra <sup>291</sup>	ATB, metformin
MacRae <sup>292</sup>	ramipril, simvastatin, ranitidin
Hassan <sup>293</sup>	ATB, ranitidin
Castelino <sup>296</sup>	metformin, atenolol, fenofibrát, sitagliptin, rosuvastatin, vildagliptin, rivaroxaban, pregabalin, nizatidin, saxagliptin, duloxetin, desvenlafaxin, tramadol, cetirizin, venlafaxin, moxonidin, dabigatran, gabapentin, digoxin
Marquito <sup>297</sup>	betablokátory, fenofibrát, ranitidin, alopurinol
Dvořáčková <sup>298</sup>	ATB, antitrombotika ( <i>nízká dávka</i> )
Saad <sup>299</sup>	bisoprolol, alopurinol, fenofibrát, ranitidin, metoklopramid, enoxaparin
Guirguis-Blake <sup>300</sup>	metformin
Desmedt <sup>301</sup>	paracetamol, perindopril, tramadol, alopurinol
Laville <sup>302</sup>	alopurinol, ramipril, perindopril
O'Shaughnessy <sup>303</sup>	antitrombotika, ATB, analgetika
Saleem <sup>304</sup>	metoklopramid, hydrogenuhličitan sodný, ATB, paracetamol, domperidon, ranitidin

Studie	Nejčastější léčiva s nevhodným dávkováním při poruše funkce ledvin
Yang <sup>305</sup>	ATB, antivirotika
Doody <sup>306</sup>	metformin, spironolakton, atenolol, glimepirid
Drenth-van Maanen <sup>307</sup>	kolchicin, metoklopramid, alopurinol, levocetirizin
Getachew <sup>308</sup>	spironolakton, alopurinol, ATB, cimetidin
Nielsen <sup>309</sup>	simvastatin, ramipril
Holm <sup>310</sup>	metformin, ATB
Gheewala <sup>311</sup>	metformin, perindopril, venlafaxin, spironolakton, irbesartan, gabapentin, memantin, atenolol, famotidin
Prajapati <sup>313</sup>	ATB
Decloedt <sup>314</sup>	ATB, atenolol, gliklazid, digoxin
Erler <sup>315</sup>	ACE inhibitory, blokátory receptoru pro angiotenzin II
Alahdal <sup>316</sup>	ATB, ranitidin, atenolol, furosemid
Bertsche <sup>317</sup>	ATB
Sellier <sup>318</sup>	ATB
Sweileh <sup>319</sup>	ranitidin, ATB, digoxin, metoklopramid
Markota <sup>320</sup>	digoxin, metformin
Rothberg <sup>321</sup>	atenolol
van Dijk <sup>322</sup>	pravastatin, metformin, digoxin, glimepirid, enalapril, alopurinol
Blix <sup>323</sup>	nesteroidní protizánětlivá léčiva, atenolol, ranitidin, alopurinol, pivmecilinam
Yap <sup>324</sup>	atenolol, enalapril, lisinopril, digoxin, famotidin, ranitidin
Pillans <sup>325</sup>	ACE inhibitory, atenolol, metformin, alopurinol
Papaioannou <sup>326</sup>	ranitidin, alopurinol, metformin
<i>Starší populace</i>	
Schmidt-Mende <sup>327</sup>	<p><i>CKD stadium G3:</i> enalapril, kandesartan, ramipril, metformin, digoxin, hydrochlorothiazid, atenolol, mirtazapin, kodein, rosuvastatin, spironolakton, alopurinol, sotalol, methotrexat, verapamil, venlafaxin, lisinopril, cetirizin, pregabalin, amilorid, oxykodon, tramadol, naproxen, gabapentin, ranitidin, ketoprofen, kaptopril, sitagliptin, ibuprofen, metoklopramid, fesoterodin, disopyramid, raloxifen, morfin, eplerenon, fenofibrát,</p> <p><i>CKD stadium G4:</i> enalapril, simvastatin, kandesartan, zopiklon, bisoprolol, ramipril, atenolol, mirtazapin, digoxin, alopurinol, tramadol, oxykodon, tolterodin, ranitidin, solifenacin, repaglinid, pregabalin, gabapentin, verapamil, memantin, loratadin, sotalol, desloratadin, cetirizin, kaptopril, lisinopril, venlafaxin, metoklopramid, sitagliptin, disopyramid, fesoterodin, lithium, paroxetin</p>
Deskur-Šmielecka <sup>328</sup>	piracetam, digoxin, gliklazid, ranitidin
Hoffmann <sup>329</sup>	ramipril, gabapentin, alopurinol, acetyldigoxin, levetiracetam
Altunbas <sup>330</sup>	ACE inhibitory (perindopril, ramipril), famotidin, metformin, gliklazid, spironolakton, digoxin, bisoprolol, nebivolol, fenofibrát
Sönnerstam <sup>331</sup>	alopurinol, memantin, ATB
Chang	ranitidin, alopurinol, metformin
Khanal <sup>333</sup>	perindopril, fenofibrát, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin
Steinman <sup>334</sup>	lisinopril, alopurinol, ranitidin, enalapril, dokusát
Van Pottelbergh <sup>335</sup>	metformin, alopurinol, spironolakton, gliklazid, ranitidin, atenolol
Jones <sup>336</sup>	ATB, ACE inhibitory, antidiabetika, analgetika
Hanlon <sup>337</sup>	ranitidin, gabapentin

ACE: angiotenzin konvertující enzym, ATB: antibiotika, CKD: chronické onemocnění ledvin

V Tabulce 25 se nachází léčiva, které byly v literatuře nejčastěji kontraindikovaná vzhledem k funkci ledvin u pacientů s CKD. Nejčastěji se jedná o NSAID, metformin, deriváty sulfonylurey a spironolakton. CKD je rizikovým faktorem nežádoucích účinků těchto léčiv (zvýšené riziko krvácení, hypoglykémie, hyperkalémie). Identifikovány byly také léčiva, které jsou kontraindikovány z důvodu nižší účinnosti (nitrofurantoin, thiazidová diuretika). Často jsou také identifikovány bisfosfonáty (alendronát, risedronát). Naopak DOAC (dabigatran rivaroxaban, apixaban) byly zatím identifikovány pouze v jedné studii z roku 2020.<sup>296</sup> Vzhledem k tomu, že na trh přicházejí nová léčiva a mění se doporučené postupy, je důležité, aby byly k dispozici studie z aktuální klinické praxe.

Tabulka 25: Nejčastější léčiva kontraindikována při poruše funkce ledvin

Autor	Nejčastější léčiva kontraindikována vzhledem k funkci ledvin
<b>Všeobecná populace</b>	
Hayat <sup>290</sup>	hydrochlorothiazid, spironolakton
MacRae <sup>292</sup>	ASA, thiazidová diuretika, nitrofurantoin, spironolakton, lerkanidipin, alendronát, metformin
Barbieri <sup>294</sup>	NSAID, ASA, metformin
Bezabhe <sup>295</sup>	NSAID, metformin
Castelino <sup>296</sup>	spironolakton, moxonidin, alendronát, dapagliflozin, risedronát, pramipexol, rivaroxaban, stroncium, apixaban, metformin, dabigatran, dextropropoxyfen
Marquito <sup>297</sup>	NSAID, nitrofurantoin, metformin, bisfosfonát
Yang <sup>305</sup>	akarbóza, metformin, lamivudin, kolchicin, rosuvastatin
Doody <sup>306</sup>	metformin, spironolakton, kodein
Drenth-van Maanen <sup>307</sup>	eplerenon, hydrochlorothiazid, metformin, nitrofurantoin, benzbromaron, alendronát
Nielsen <sup>309</sup>	laxativa obsahující hořčík, spironolakton
Gheewala <sup>311</sup>	metformin, perindopril, risedronát, alendronát, tramadol
Bilge <sup>312</sup>	NSAID
Rothberg <sup>321</sup>	NSAID, metformin
van Dijk <sup>322</sup>	acitretin, alendronát, amilorid/hydrochlorothiazid, benzbromaron, hydrochlorothiazid, nitrofurantoin, risedronát
Blix <sup>323</sup>	metformin, spironolakton, glibenklamid, alendronát
Papaioannou <sup>326</sup>	glibenklamid, hydrochlorothiazide, antacida,
<b>Starší populace</b>	
Schmidt-Mende <sup>327</sup>	CKD stadium G3: kodein, diklofenak, dextropropoxyfen, glibenklamid, bendroflumethiazid, metformin, alendronát, ibuprofen, methenamin, etorikoxib, naproxen, amilorid, nitrazepam, ketoprofen, probenecid, rosuvastatin, risedronát, glimepirid, duloxetin, lerkanidipin, glipizid, methotrexat, gemfibrozil, celekoxib, fenofibrát, CKD stadium G4: nitrofurantoin, dextropropoxyfen, methenamin, probenecid, bezafibrát
Deskur-Śmielecka <sup>328</sup>	NSAID, metformin, spironolakton
Hoffmann <sup>329</sup>	metformin, chlorid draselný, hydrochlorothiazid
Sönnerstam <sup>331</sup>	metformin, spironolakton, morfin, nitrofurantoin, glibenklamid, hydrochlorothiazid, alendronát
Khanal <sup>333</sup>	alendronát, risedronát, stroncium, glibenklamid,
Chang	glibenklamid, karvedilol, triamteren, gemfibrozil, spironolakton
Hanlon <sup>337</sup>	glibenklamid, nitrofurantoin

ASA: kyselina acetylsalicylová, CKD: Chronické onemocnění ledvin, NSAID: nesteroidní protizánětlivé léčivo

Jen málo studií se věnuje klinické významnosti nevhodného dávkování nebo uvádí klinické dopady, které souvisí s nevhodným dávkováním léčiv při poruše funkce ledvin nebo použitím kontraindikovaných léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Inhibitory renin-angiotenzinového systému, antitrombotika a diuretika jsou nejčastěji spojovány s ADR u pacientů s CKD, se závažnými ADR jsou nejčastěji spojovány antitrombotika.<sup>338</sup>

Ve švédské studii<sup>12</sup>, která identifikovala 22 pacientů s ADR vedoucími k akutním hospitalizacím, bylo 32 % případů spojeno se sníženou funkcí ledvin. Konkrétně tramadol způsobil několik ADR souvisejících s poruchou funkce ledvin, která ovlivnila jeho eliminaci.

V nizozemské studii<sup>11</sup> zahrnující až 714 hospitalizací souvisejících s nežádoucími lékovými událostmi, bylo 10 % případů spojeno s lékovým pochybením a poruchou funkce ledvin. Nevhodné dávkování léčiv souviselo s důvodem hospitalizace 46 pacientů (6,4 %). Nejčastějšími léčivy s nevhodným dávkováním byly ACE inhibitory, diuretika, metformin a digoxin. Tyto rozdíly zdůrazňují potřebu dalšího výzkumu týkajícího se nežádoucích lékových událostí vznikajících z důvodu nevhodného dávkování léčiv při chronickém onemocnění ledvin.

Kromě nevhodného dávkování nebo preskripce kontraindikovaných léčiv vzhledem k funkci ledvin je u pacientů s CKD někdy riziková kombinace léčiv ovlivňující hemodynamiku ledvin. Užívání kombinace ACE inhibitorů nebo blokátorů receptoru pro angiotenzin II (angiotensin II receptor blocker, ARB) s NSAID a diuretiky (tzv. *triple whammy*) může vést v určitých situacích (např. při dehydrataci) k prerenálnímu AKI z důvodu snížení glomerulární filtrace.<sup>339 340, 341</sup> Expozice lékové interakci *triple whammy* je spojována se zvýšeným rizikem hospitalizace z důvodu AKI.<sup>342</sup>

U pacientů s CKD může docházet také k DRP souvisejícím s opomenutím farmakoterapie. Příkladem častého lékového problému u pacientů s CKD je absence léčby statiny. Zatímco KDIGO<sup>343</sup> doporučuje statiny ke snížení rizika závažných kardiovaskulárních událostí u většiny osob ve věku nad 50 let s odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, velká část těchto pacientů nemá statiny předepsána.<sup>344, 345</sup> Dále se může jednat o opomenutí preskripce nebo vysazování léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém<sup>346 347</sup> nebo SGLT-2 inhibitorů.<sup>348</sup>

Důležité jsou také ostatní lékové problémy, včetně lékových problémů týkající se monitorování, režimových opatření, adherence k léčbě a způsobu užívání léčiv.

## 3.6 Mezery v současném poznání

### Hospitalizace související s léčivý

Z přehledu studií zabývajících se DRA vyplývá, že pouze málo z nich se zaměřuje na lékové problémy. Problémem ve výzkumu DRA je nejednotná terminologie a metodologie. Právě z tohoto důvodu jsme měli za cíl provést studii, která by se soustředila na lékové problémy a využila standardizovaný doporučený postup OPERAM.<sup>5</sup>

Mnoho studií využívá k identifikaci DRA administrativní údaje – konkrétně diagnózy příčin hospitalizací, které jsou kódovány pomocí MKN. Tradiční kódy MKN používané k identifikaci DRA však významně podhodnocují prevalenci DRA. Kromě toho se typy nežádoucích lékových událostí mohou lišit mezi těmito dvěma přístupy k detekci DRA.<sup>44, 349</sup> Systematický přehled<sup>260</sup> zdůraznil existenci značné variability metod používaných k identifikaci nežádoucích lékových událostí v administrativních databázích a také nedostatek validačních studií. Právě proto je důležité zkoumat senzitivitu a specifitu pro širší soubory MKN kódů pro detekci DRA a analyzovat rozdíly mezi identifikovanými typy nežádoucích lékových událostí.

### Lékové interakce u starších pacientů

Nespočet studií v literatuře se zaměřuje pouze na potenciální lékové interakce. Tyto interakce jsou detekovány pomocí interakčních databází, které zahrnují i interakci bez klinické evidence. Na druhé straně studie zaměřené na interakce spojené s hospitalizacemi pacientů obvykle zkoumají pouze manifestované interakce, a tím může dojít k opomenutí vlivu některých lékových interakcí z důvodu neznalosti.

Nedávno byl sestaven mezinárodní konsenzuální seznam potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů<sup>10</sup>. Použití konsenzuálních seznamů lékových interakcí umožňuje srovnávání prevalence interakcí napříč různými zeměmi nebo prostředími. Dosud nebyl tento seznam potenciálně klinicky významných interakcí zkoumán mimo země v projektu OPERAM<sup>350</sup> (Irsko, Nizozemsko, Švýcarsko, Belgie). Stejně tak nebyl zkoumán podíl interakcí uvedených v tomto seznamu na manifestovaných interakcích podílejících se na DRA.

Právě studie zaměřené současně na identifikaci potenciálních lékových interakcí a identifikaci manifestovaných lékových interakcí, mohou poskytnout důležité poznatky o potenciálně klinicky významných interakcích.

### Vybrané lékové problémy při chronickém onemocnění ledvin

Ačkoli často dochází k nevhodnému předepisování léčiv z důvodu nedostatečné úpravy dávkování nebo kontraindikovaného použití s ohledem na funkci ledvin, na tuto problematiku není publikován dostatek recentních studií.<sup>289</sup> Dřívější studie často identifikovaly nevhodné předepisování starších léčiv, jako je ranitidin<sup>316, 319, 323, 324, 326, 332, 334, 337</sup>, deriváty sulfonylurey<sup>323, 326, 327, 331-333, 337</sup>, enalapril<sup>322, 324, 327, 334</sup> nebo atenolol.<sup>314, 321, 324, 325, 327</sup> Nicméně od té doby byla do klinické praxe zavedena řada novějších léčiv, jako jsou DOAC, SGLT-2 inhibitory, inhibitory DPP-4 nebo gabapentiny.

Kromě toho se některé předchozí studie zaměřovaly pouze na vybraný seznam léčiv<sup>295-297, 307, 318, 321, 324, 326, 328, 332, 333, 335, 337</sup> nebo pouze na pacienty přijaté na jedno nemocniční oddělení.

## 4 Praktická část

Disertační práci tvoří soubor publikací s rozhodujícím podílem doktoranda opatřených stručným komentářem. Tři práce byly publikovány v časopisech indexovaných v Journal Citation Reports™ zařazených v Q1 až Q3 dle ukazatele Article Influence Score (AIS), z nichž u dvou prací je kandidátka prvním autorem. Jedna práce se nachází v recenzním řízení.

**Výzkum č. 1:** Lékové problémy podílející se na hospitalizacích pacientů přijatých přes oddělení urgentní medicíny

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.**

Frontiers in Pharmacology. 2022; 13: 899151.

doi: 10.3389/fphar.2022.899151

**Výzkum č. 2:** Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů

Očovská Z, Maříková M, Vlček J.

**Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older Patients Admitted to the Hospital: A Cross-sectional Study.**

Frontiers in Pharmacology. 2023;14:1088900.

doi: 10.3389/fphar.2023.1088900

**Výzkum č. 3:** Hospitalizace na geriatrickém oddělení z důvodů nežádoucích lékových událostí

Maříková M, Očovská Z, Nerad V, Kuběna AA, Blaha V, Vlček J.

**Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic.**

International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(5):1218-1226.

doi: 10.1007/s11096-021-01237-y

**Výzkum č. 4:** Dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Očovská Z, Procházková J, Maříková M, Vlček J.

**Renal drug dosage adjustments and adverse drug events in patients with chronic kidney disease admitted to the hospital: A cross-sectional study**

v recenzním řízení

## 4.1 Lékové problémy podílející se na neplánovaných hospitalizacích

Jedná se o první studii z České republiky, která zkoumala hospitalizace související s léčivými (drug-related hospital admissions, DRA) bez zaměření na pacienty z konkrétního oddělení. V předchozích studiích z České republiky byla studovaná populace buď z pediatrického oddělení<sup>165</sup> nebo geriatrického oddělení.<sup>144</sup>

Tato observační průřezová studie zkoumala hospitalizace ve Fakultní nemocnici Hradec Králové cestou oddělení urgentní medicíny s cílem identifikovat ty, které souvisejí s lékovými problémy. Do studie byly zařazeny neplánované hospitalizace v období mezi srpnem a listopadem 2018. Vyloučené byly plánované hospitalizace, hospitalizace s chybějícími záznamy v nemocničním informačním systému a hospitalizace trvající méně než 24 hodin. Pacienti hospitalizovaní více než jednou byli počítáni jako samostatné případy.

Proces sběru dat byl retrospektivní. Data byla získána z elektronické zdravotní dokumentace a vložena do databáze Microsoft Access. Shromážděné údaje zahrnovaly demografické charakteristiky, osobní anamnézu, lékovou anamnézu, stížnosti pacienta, příjmovou diagnózu, laboratorní hodnoty, výsledky klinických vyšetření, dokumentované nežádoucí účinky a informace o adherenci k léčbě.

Metodika posuzování DRA byla převzata z doporučeného postupu *Drug-related hospital admissions adjudication guide* vytvořeného v rámci projektu OPERAM.<sup>5</sup> Proces identifikace DRA měl následující kroky: skríníng potenciálních DRP, které způsobily nebo se podílely na hospitalizacích pacientů, hodnocení kauzality, hodnocení podílu manifestovaného DRP na hospitalizaci pacienta. Kauzalita byla hodnocena pomocí modifikovaných kritérií WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre).<sup>199</sup> V procese hodnocení kauzality se zohledňovala 1) časová následnost mezi podáním (nebo zvýšení dávky) léčiva a nežádoucí událostí; 2) odpověď na vysazení (nebo snížení dávky) léčiva (tzv. *dechallenge*); 3) možnost vysvětlit nežádoucí událost onemocněním nebo jiným léčivem; 4) odpověď na znovunasazení (nebo zvýšení dávky) léčiva (tzv. *rechallenge*). V případě potvrzeného DRP byl hodnocen podíl DRP na hospitalizaci pomocí Hallasových kritérií.<sup>195</sup> Podle definice DRA byly hospitalizace způsobené manifestovaným DRP, které byly hlavním důvodem pro přijetí, stejně jako DRP, které byly přispívajícím důvodem pro přijetí, považovány za DRA.

Identifikované DRA byly rozděleny do dvou skupin – DRA související s bezpečností léčby a DRA související s účinností léčby. Anatomicko-terapeutická a chemická klasifikace (ATC) byla použita ke kódování léčiv a skupin léčiv. Pro klasifikaci klinických projevů DRA byl použita MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology) klasifikace. Potenciálně preventabilní DRA byly klasifikovány podle doporučeného postupu projektu OPERAM *Drug-related hospital admissions adjudication guide* a podle klasifikace PCNE<sup>4</sup>, ke které byla přidána jedna další kategorie – nevhodná režimová opatření.

Studie zahrnovala 1252 neplánovaných hospitalizací do Fakultní nemocnice Hradec Králové prostřednictvím oddělení urgentní medicíny. Celkem bylo identifikováno 195 DRA. Ze 195 DRA se 145 DRA (74 %) týkalo bezpečnosti léčby a 50 DRA (26 %) účinnosti léčby. Celková prevalence DRA byla 15,6 % (95% CI 13,6–17,6).

Nejčastějšími skupinami léčiv zapojenými do DRA souvisejících s bezpečností léčby byly antitrombotika, cytostatika, diuretika, kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, beta-blokátory, NSAID a léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém. Mezi nejčastější léčiva podílející se na DRA souvisejících s bezpečností léčby patřily nízkodávková kyselina acetylsalicylová, warfarin, prednison, hydrochlorothiazid, klopidogrel, furosemid, perindopril, inzulin, amiodaron, bisoprolol, ibuprofen, nadroparin a spironolakton. Klinické projevy DRA související s bezpečností léčby se nejčastěji týkaly gastrointestinálních poruch (zejména gastrointestinálního krvácení), poruch metabolismu a výživy (zejména hyponatrémie, hypoglykémie), poruch krve a lymfatického systému (toxicita kostní dřene, mikrocytární anémie), poruch nervového systému (snížená úroveň vědomí), infekcí (zvýšená náchylnost k infekcím) a srdečních poruch (bradykardie).

Mezi nejčastější skupiny léčiv zapojené do DRA souvisejících s účinností léčby patřily diuretika, antitrombotika, léčiva k terapii diabetu, léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém a látky upravující hladinu lipidů. Klinické projevy DRA souvisejících s účinností léčby se nejčastěji týkaly srdečních poruch (zejména srdečního selhání), poruch nervového systému (ischemická cévní mozková příhoda) a poruch metabolismu a výživy (diabetické komplikace).

Celková potenciální preventabilita DRA byla 51,3 %. Pokud jde o bezpečnost léčby, mezi nejčastější aspekty preventability patřil nevhodný výběr léčiva. Nejčastějším aspektem preventability DRA z důvodu DRP souvisejících s účinností léčby byla nonadherence k léčbě.

Mezi nejčastější skupiny léčiv spojenými s preventabilními DRA z důvodu DRP souvisejících s bezpečností léčby patřily NSAIDs, antitrombotika, léčiva k terapii diabetu, diuretika. Nejvyšší podíl potenciální preventability ve skupinách léčiv, které se opakovaně podílely na DRA souvisejících s bezpečností léčby, byl pozorován u NSAID, psycholeptik a léčiv k terapii diabetu. Mezi skupiny léčiv s nejnižším podílem preventability patřily antitrombotika, cytostatika, diuretika, kortikosteroidy pro systémové použití, imunosupresiva, antibakteriální léčiva pro systémové použití, beta blokátory a léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém. Nejčastějšími klinickými projevy spojenými s potenciálně preventabilními DRA souvisejícími s bezpečností léčby byly hypoglykémie, gastroduodenální krvácení s útlum CNS.

Hlavní limitací této studie je retrospektivní způsob sběru dat. Metoda zlatého standardu identifikace DRA je prospektivní revize farmakoterapie včetně rozhovorů s pacienty a poskytovateli zdravotní péče.<sup>44</sup> Limitace související s retrospektivním způsobem sběru dat zahrnuje nemožnost provedení dodatečné rekondice farmakoterapie, rozhovoru s pacientem, potvrzení adherence k léčbě. Proto zjištění, že prevalence DRA související s účinností léčby nebyla tak vysoká jako prevalence DRA související s bezpečností léčby, může být zkreslené, protože nebyl proveden žádný rozhovor s pacientem a nonadherence k léčbě byla vzata v úvahu pouze tehdy, když byla uvedena v elektronické zdravotnické dokumentaci.



## 4.2 Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů

Lékové interakce jsou častým lékovým problémem, zejména u starších pacientů, u nichž je pravděpodobnější, že užívají více léčiv. Starší pacienti jsou vystaveni také vyššímu riziku nežádoucích lékových událostí (ADE) v důsledku změn farmakokinetiky a farmakodynamiky souvisejících s věkem a vyššího počtu komorbidit. Několik populačních studií zaznamenalo u starších pacientů významné poškození pacientů spojené s lékovými interakcemi.<sup>351</sup> Použití interakčních databází však vede k identifikaci lékových interakcí, které nemusí být vždy klinicky významné. U mnoha potenciálních lékových interakcí existuje teoretický potenciál pro výskyt ADE na základě známých farmakologických vlastností podávaných léčiv, ale bez klinicky relevantního nežádoucího účinku. V důsledku toho počet potenciálních lékových interakcí výrazně převyšuje počet manifestovaných lékových interakcí.

Nedávno byl vypracován mezinárodní konsensuální seznam potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších osob.<sup>10</sup> Tento seznam byl vytvořen na základě Delphi konsenzu v evropském projektu OPERAM. Dosud však nebyla zjišťována prevalence potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů jinde než v centrech, ve kterých probíhal evropský projekt OPERAM (Bern, Brusel, Cork, Utrecht).<sup>350</sup> Stejně tak nebyl zkoumán podíl interakcí uvedených v tomto seznamu na hospitalizacích z důvodu ADE.

Cílem studie bylo určit prevalenci potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů hospitalizovaných ve Fakultní Nemocnici Hradec Králové a identifikovat nejčastější skupiny léčiv a potenciální klinické dopady potenciálně klinicky významných lékových interakcí. Dalším cílem bylo určit prevalenci manifestovaných lékových interakcí spojených s DRA a identifikovat nejčastější skupiny léčiv a klinické dopady těchto manifestovaných lékových interakcí.

Z celkového počtu 812 starších pacientů (z předchozí studie<sup>108</sup>) bylo 46 % (95% CI 43–50) vystaveno potenciálně klinicky významným lékovým interakcím. Tato prevalence je nižší než prevalence 54 % zjištěná ve studii OPERAM.<sup>350</sup> a 53 % v belgické studii<sup>352</sup> u rezidentů domovů s pečovatelskou službou. Pokud bychom však náš vzorek omezili pouze na podobné pacienty jako ve studii OPERAM ( $\geq 70$  let, s  $\geq 3$  chronickými onemocněními) a polyfarmakoterapií ( $\geq 5$ ), zjistili bychom mírně vyšší prevalenci potenciálně klinicky významných lékových interakcí (58 %). Pokud bychom se podívali na prevalenci jakýchkoli potenciálních lékových interakcí (nejen potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších lidí), prevalence by byla 85 %. Pouze u 63 pacientů s alespoň dvěma léčivy v lékové anamnéze nebyla identifikována žádná léková interakce pomocí interakčních databází Lexicomp<sup>353</sup>, Micromedex<sup>354</sup> nebo Stockley<sup>355</sup>. Omezení identifikace lékových interakcí na ty, které jsou uvedeny v mezinárodním konsensuálním seznamu potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších osob, snížilo prevalenci potenciálních lékových interakcí téměř na polovinu.

Nejčastějšími potenciálními dopady potenciálně klinicky významných lékových interakcí byly hypokalémie, krvácení, hyperkalémie, útlum CNS, aditivní nežádoucí účinky na funkci ledvin, hyponatrémie, a myopatie. Mezi nejčastější potenciálně klinicky významné lékové interakce patřily kombinace léčiv snižujících hladinu draslíku, kombinace léčiv zvyšujících hladinu draslíku, kombinace perorálního antikoagulantia s protidestičkovým léčivem a současné užívání léčiv

působících na CNS. V 70 případech byly současně přítomny jak lékové interakce zahrnující léčiva, které snižují hladinu draslíku, tak lékové interakce zahrnující léčiva, které hladiny draslíku zvyšují, což zdůrazňuje potřebu kontextualizace identifikovaných lékových interakcí. Lékové interakce spojené s ovlivňováním hladin draslíku 47 % ze všech potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů.

Na manifestních lékových interakcích se nejčastěji podílela antitrombotika (protidestičková léčiva, antikoagulancia). K nejčastějším typům nežádoucích lékových událostí patřilo krvácení (zejména gastrointestinální), útlum CNS a hyperkalémie. Prevalence DRA související s manifestovanými lékovými interakcemi identifikovanými pomocí mezinárodního konsenzuálního seznamu, byla v naší studii 3,3 % (95% CI 2,1–4,6). Tato prevalence je vyšší než medián prevalence (1,1 %) z posledního systematického přehledu.<sup>268</sup> Existují však studie, které uvádějí ještě vyšší prevalenci hospitalizací souvisejících s lékovými interakcemi. Například v studii z USA<sup>91</sup> byly lékové interakce příčinou 4,3 % hospitalizací a ve studii z Austrálie<sup>356</sup> se lékové interakce potenciálně podílely na 8,1 % hospitalizací. Prevalence hospitalizací souvisejícími s lékovými interakcemi se pohybuje od 0 %<sup>357</sup> do 18 %<sup>149</sup>. Prevalence hospitalizací souvisejících se lékovými interakcemi je ovlivněna různými faktory, jako jsou charakteristika studované populace (např. věk, počet komorbidit, počet léčiv), definice manifestované lékové interakce, metoda použité k identifikaci lékových interakcí, metoda hodnocení kauzality, metoda posouzení podílu na hospitalizaci a objevení nových důkazů o ADE v důsledků lékovými interakcí.

Mezi manifestované lékové interakce, které nebyly uvedeny v mezinárodním konsenzuálním seznamu, ale byly spojeny s DRA v naší studii patřily kombinace selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu s antitrombotiky (antikoagulancia a protidestičková léčiva), kombinace dvou protidestičkových léčiv (kyselina acetylsalicylová a klopidogrel), kombinace beta-blokátorů s amiodaronem nebo digoxinem a kombinace několika léčiv s hypotenzním účinkem.

Naše studie zjistila téměř stejnou prevalenci a charakteristiky potenciálně klinicky významných lékových interakcí jako čtyři zdravotnická centra ze studie OPERAM (Bern, Brusel, Cork, Utrecht). Silnou stránkou naší studie je identifikace manifestovaných lékových interakcí souvisejících s DRA u starších pacientů. Limitace naší práce je průřezový design, který nám neumožnil sledovat pacienty v čase a získat přesné informace o čase zahájení léčby jednotlivými léčivy. Některé farmakokinetické lékové interakce jsou relevantní pouze v případě, kdy je jeden interagující léčivý přípravek zahájen, vysazen nebo jsou provedeny změny dávkování. Kvůli nedostatku informací o nasazení a délce léčby jsme nebyli schopni posoudit kauzální souvislost kombinace amiodaronu a warfarinu. Ostatní lékové interakce byly buď farmakodynamické, nebo nebyly spojeny s žádnými relevantními klinickými projevy. Další limitace jsou stejné jako limitace projektu č. 1 (táto studie je podstudie předchozího projektu). V důsledku absence rozhovorů s pacienty nemáme přesné informace o adherenci k léčbě a užívání volně prodejných léčiv nebo doplňků stravy. Podle studie z Německa<sup>358</sup> jsou DRA z důvodu samoléčby nejčastěji zapříčiněny NSAID. Nepřesné informace o užívání NSAID představují hlavní limitaci studie, protože gastrointestinální krvácení je nejčastější příčinou DRA. Podle systematického přehledu z roku 2014<sup>268</sup> představují NSAID nejčastější skupinu léčiv, která se podílí na hospitalizacích spojenými s lékovými interakcemi. Ačkoli jsme identifikovali některé případy manifestovaných lékových interakcí, které zahrnovaly kombinaci NSAID s antikoagulancí a protidestičkovým léčivem, prevalence gastrointestinálního krvácení spojeného s NSAID je pravděpodobně větší.

### 4.3 Hospitalizace na geriatrickém oddělení z důvodu nežádoucích lékových událostí

Cílem této studie bylo určit prevalenci a preventabilitu hospitalizací souvisejících s ADE na geriatrickém oddělení Fakultní Nemocnice Hradec Králové, identifikovat léčiva zapojené do těchto ADE a popsat aspekty potenciální preventability hospitalizací souvisejících s ADE.

Tato průřezová studie zkoumala akutní hospitalizace na geriatrickém oddělení Fakultní Nemocnice Hradec Králové v období duben 2017 až prosinec 2017. Pomocí revize farmakoterapie klinickým farmaceutem (PharmDr. Martina Maříková) byly identifikovány ADE, které byly zodpovědné za nebo se podílely na hospitalizacích pacientů. Kausalita ADE byla hodnocena pomocí kritérií WHO-UMC.<sup>192</sup> K hodnocení preventability ADE byl použitý modifikovaný algoritmus Schumock-Thornton.<sup>50</sup>

Do studie bylo zařazeno celkem 366 hospitalizací. Prevalence hospitalizací souvisejících s ADE byla 12 % (95% CI 8–15). Mezi skupiny léčiv, které se opakovaně podílely na hospitalizacích souvisejících s ADE patřily diuretika, antikoagulancia, protidestičková léčiva, kardioglykosidy, betablokátory, NSAID, kortikosteroidy a ACE inhibitory.

Elektrolytové poruchy a gastrointestinální krvácení a ulcerace byly nejčastěji pozorovanými ADE spojenými s hospitalizacemi pacientů na geriatrickém oddělení. ADE spojené s diuretiky zahrnovaly hyponatrémii, hypokalémii a dehydrataci. Symptomy spojené s hyponatrémií zahrnovaly zmatenost, slabost, únavu, nevolnost a pády. Nejčastější příčinou hyponatrémie byla kombinace hydrochlorothiazidu s amiloridem, následovaná indapamidem a samotným hydrochlorothiazidem. Nejčastějším ADE spojeným s antitrombotiky (antikoagulancia a protidestičková léčiva) bylo gastrointestinální krvácení.

Potenciální preventability hospitalizací souvisejících s ADE byla 54 % (95% CI 39–68). Za účelem snížení hospitalizací souvisejících s ADE by měla být věnována větší pozornost kombinacím léčiv s aditivními farmakodynamickými účinky, léčivům vyžadujícím úpravu dávkování v závislosti na funkci ledvin, a léčivům s úzkým terapeutickým oknem.

## 4.4 Dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Cílem studie bylo vyhodnotit shodu předepsaného dávkování léčiv s doporučením SmPC pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin. Jedná se o podstudii předchozí průřezové studie,<sup>108</sup> ve které byl hodnocen podíl lékových problémů na neplánovaných hospitalizacích ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Do podstudie byly zahrnuty pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nižší než 60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

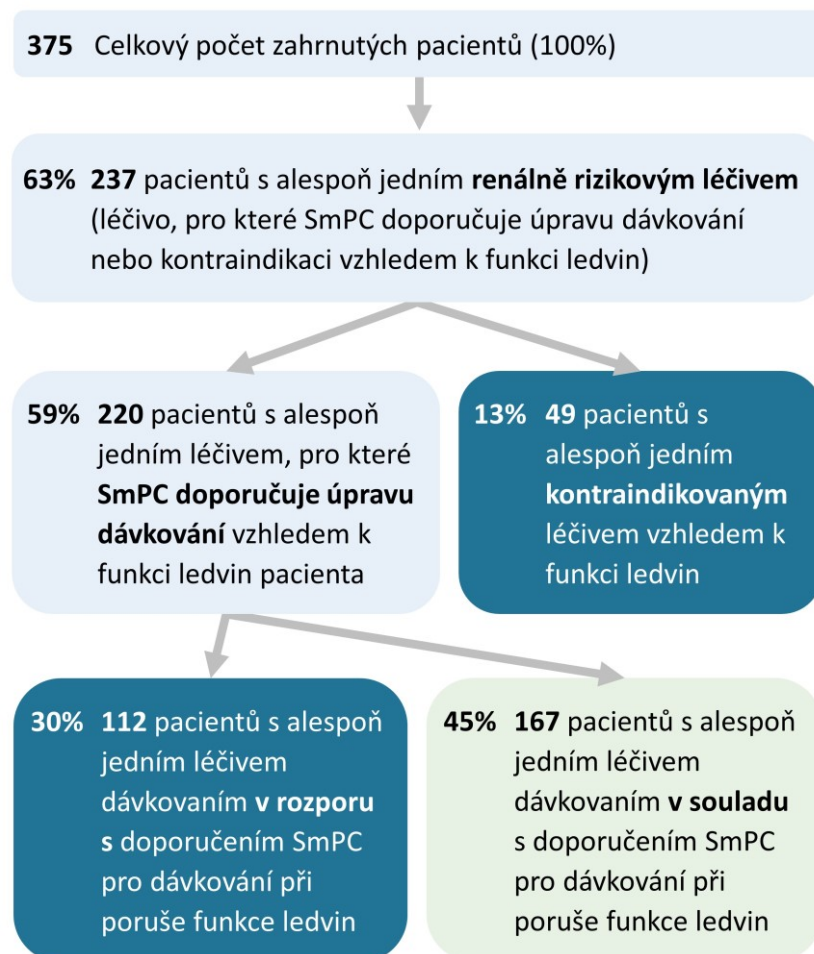
Výzkumný vzorek zahrnoval 375 pacientů, z nichž 59 % (95% CI 54–64) mělo předepsáno alespoň jedno léčivo, pro které SmPC doporučuje úpravu dávkování vzhledem k funkci ledvin. Mezi nejčastěji předepisovaná léčiva, u kterých je nutná úprava dávkování z důvodu snížené funkce ledvin patřili léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (perindopril, ramipril), diuretika, léčiva k terapii diabetu (metformin), antiepileptika (gabapentinoidy), látky upravující hladinu lipidů (fenofibrát, rosuvastatin) a antitrombotika (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). V Tabulce 26 se nachází seznam všech léčiv s dávkováním, které bylo v rozporu s dávkováním léčiv při poruše funkce ledvin doporučeným v SmPC.

Tabulka 26: Seznam léčiv s dávkováním v rozporu s dávkováním v Souhrnu údajů o přípravku

Léčivo	N předepsáno	N SmPC doporučuje úpravu dávkování při eGFR pacienta	N dávkování v souladu s dávkováním při poruše funkce ledvin v SmPC	N dávkování v rozporu s dávkováním při poruše funkce ledvin v SmPC	N KI	% dávkování v rozporu s dávkováním v SmPC (+KI)
perindopril	62	62	5	57	-	92 %
fenofibrát	14	11	1	10	3	91 % (92 %)
metformin	40	37	28	9	3	24 % (30 %)
ramipril	53	46	38	8	-	17 %
spironolakton	63	20	13	7	-	35 %
trimetazidin	6	6	1	5	-	83 %
levocetirizin	5	4	-	4	-	100 %
tropium	9	6	2	4	-	67 %
cetirizin	5	3	-	3	-	100 %
rivaroxaban	12	8	5	3	-	38 %
sitagliptin	7	4	1	3	-	75 %
digoxin	15	9	7	2	-	22 %
gabapentin	12	12	10	2	-	17 %
memantin	7	5	3	2	-	40 %
solifenacin	8	3	1	2	-	67 %
tiaprid	15	12	10	2	-	17 %
alogliptin	1	1	-	1	-	100 %
apixaban	17	6	5	1	-	17 %
baklofen	1	1	-	1	-	100 %
ciprofibrát	2	1	-	1	-	100 %
dabigatran	13	8	7	1	2	13 % (30 %)
lisinopril	2	2	1	1	-	50 %
metoklopramid	4	2	1	1	-	50 %
pregabalin	14	13	12	1	-	8 %
rosuvastatin	18	11	10	1	5	9 % (38 %)
vildagliptin	3	2	1	1	-	50 %
amoxicilin	7	1	-	1	-	100 %

Seřazeno dle počtu dávkování v rozporu s doporučením v SmPC, eGFR: odhadovaná glomerulární filtrace, SmPC: Souhrn údajů o přípravku, KI: léčivo kontraindikované vzhledem k funkci ledvin

Na Obrázku 13 se nachází počet pacientů s alespoň jedním léčivem s dávkováním v rozporu s dávkováním při poruše funkce ledvin v SmPC a alespoň jedním léčivem kontraindikovaným vzhledem k funkci ledvin podle SmPC.



Obrázek 13: Počet pacientů s alespoň jedním léčivem s dávkováním v rozporu s SmPC  
CKD: chronické onemocnění ledvin, SmPC: Souhrn údajů o přípravku

Alespoň jedno dávkování v rozporu s doporučeními SmPC pro dávkování při poruše funkce ledvin bylo zjištěno u 30 % (95% CI 25–34) pacientů. Léčiva, u kterých byla nejčastěji zjištěna neshoda s doporučeným dávkováním ve SmPC v naše studii, byla také identifikována v předchozích studiích –perindopril, <sup>301, 302, 311, 329, 330, 333</sup> fenofibrát, <sup>296, 297, 299, 311, 327, 330, 333</sup> metformin, <sup>290, 291, 296, 300, 306, 307, 310, 320, 322, 325-327, 330, 335</sup> ramipril, <sup>292, 302, 309, 327, 329, 330</sup> a spironolakton. <sup>299, 304, 306, 308, 309, 311, 330, 335</sup> Na rozdíl od naší studie identifikovaly předchozí studie nevhodné dávkování ranitidinu, <sup>293, 316, 319, 323, 324, 326, 332, 334, 337</sup> atenololu <sup>306, 314, 321, 324, 325, 327</sup> a enalaprilu <sup>322, 324, 326, 327, 334</sup> Nicméně tyto starší léčiva nebyly tak často předepisovány v našem vzorku pacientů. Předchozí studie <sup>297, 299, 301, 302, 307, 308, 315, 322, 326, 327, 329, 331, 332, 334, 335</sup> navíc často uváděly nevhodné dávkování alopurinolu u pacientů s CKD, což nebylo v naší studii případem (předepisována byla nejčastěji dávka 100 mg).

Dávkování v rozporu s doporučením SmPC pro dávkování při poruše funkce ledvin bylo nejčastěji pozorováno u léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém (49 %), antidiabetik (10 %) a látek upravujících hladinu lipidů (9 %). Indikace těchto léčiv odpovídaly nejčastějším komorbiditám studovaného vzorku (arteriální hypertenze 78 %, dyslipidémie 44 %, diabetes mellitus 42 %).

Na Obrázku 14 se nachází počet léčiv s dávkováním v rozporu s doporučením SmPC pro dávkování léčiv při poruše funkce a počet kontraindikovaných léčiv vzhledem k funkci ledvin podle SmPC.



Obrázek 14: Počet léčiv s dávkováním v rozporu s dávkováním v SmPC  
SmPC: Souhrn údajů o přípravku

Rozpor mezi předepsaným dávkováním léčiv a doporučením SmPC pro dávkování léčiv při poruše funkce byl identifikován u 37% dávkování léčiv. Léčiva s nejvyšší mírou nesouladu byla levocetirizin a cetirizin, což odpovídá zjištěním ve studii z Nizozemska.<sup>307</sup> Úprava dávkování byla častěji pozorována u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, jako jsou digoxin a DOAC, a u léčiv s potenciálně závažnými nežádoucími účinky, jako je laktátová acidóza (metformin). Naopak u léčiv se širokým terapeutickým oknem, jako je levocetirizin a cetirizin, nebyly provedeny úpravy dávkování.

V studii byly také identifikována preskripce kontraindikovaných léčiv vzhledem k funkcí ledvin. Nejčastěji se jednalo o nízkodávkovou kyselinu acetylsalicylovou. Kontraindikovaná léčiva většinou odpovídají těm, které již byly nalezeny v dřívějších studiích – metformin,<sup>291, 295-297, 305-307, 311, 321, 323, 327-329, 331</sup> kyselina alendronová,<sup>296, 307, 311, 322, 323, 327, 331, 333</sup> hydrochlorothiazid,<sup>292, 307, 322, 326, 329, 331</sup> nitrofurantoin,<sup>297, 307, 322, 327, 331, 337</sup> rosuvastatin,<sup>305, 327</sup> fenofibrát,<sup>327</sup> nízkodávková kyselina acetylsalicylová,<sup>292, 294</sup> glimepirid,<sup>327</sup> eplerenone,<sup>307</sup> naproxen,<sup>327</sup> a dabigatran.<sup>296</sup> Na rozdíl od předchozích studií<sup>323, 326, 327, 331-333, 337</sup> v našem souboru nedocházelo k preskripci glibenklamidu u pacientů s CKD. U kontraindikovaných léčiv, je důležité znát důvod kontraindikace. Zatímco u metforminu a dabigatranu je důvodem zvýšené riziko ADE, u hydrochlorothiazidu a chlortalidonu je primárním důvodem snížení účinnosti.

Při konzultaci jiných zdrojů informací je zřejmé, že jejich doporučení nejsou jednotná. Zatímco SmPC nedoporučuje užívání hydrochlorothiazidu a chlortalidonu u pacientů s GFR <30 ml/min, Lexicomp<sup>353</sup> uvádí, že antihypertenzní účinek může být zachován. Podobně SmPC nedoporučuje užívání rosuvastatinu u pacientů s GFR <30 ml/min, což je v rozporu s jinými informačními zdroji<sup>353, 354, 359, 360</sup>, které doporučují pouze úpravu dávky. Stejně tak, zatímco dle SmPC ke užívání nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové kontraindikováno u pacientů s závažným snížením funkce ledvin, podle Lexicomp<sup>353</sup> výhody nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové převažují nad riziky.

Co se týče doporučení pro úpravu dávkování podle ostatních informačních zdrojů (Lexicomp<sup>353</sup>, Micromedex<sup>354</sup>, Renal Drug Handbook<sup>359</sup>, British National Formulary 84<sup>361</sup>), u většiny léčiv se alespoň jeden z těchto zdrojů shodoval s doporučením SmPC. Výjimkou byl perindopril. Ostatní informační zdroje doporučovaly pouze úvodní úpravu dávkování perindoprilu. Na základě konsensu SmPC s alespoň jedním z těchto informačních zdrojů by prevalence dávkování v rozporu s doporučeními pro dávkování při poruše funkce ledvin činila 18 % (při vyloučení pacientů, kteří měli dávkování v rozporu s doporučením SmPC pouze u léčiva perindopril).

Kromě toho je důležité poznamenat, že poznatky EBM se neustále vyvíjejí a nové klinické studie ovlivňují doporučení pro úpravu dávkování léčiv a kontraindikaci vzhledem k funkci ledvin. Například studie zkoumající kardiorenální přínosy inhibitorů SGLT-2 rozšířily svá kritéria pro zahrnutí pacientů na pokročilejší stadia CKD,<sup>362</sup> což vedlo k posunutí hranice eGFR, pod kterou jsou SGLT-2 inhibitory kontraindikovány.

Tato studie má několik limitací. První z nich je retrospektivní sběr dat, který vylučoval možnost rozhovorů s pacienty nebo lékaři. Dále nebyla provedena rekondice farmakoterapie, což znamená, že informace o užívání volně prodejných léčiv nebo adherenci k léčbě nebyly přesné. Zůstává nejasné, zda dávkování v rozporu s doporučením SmPC bylo úmyslné nebo přehlédnuté. Další limitace se týká odhadu rychlosti glomerulární filtrace. Odhad GFR na základě sérového kreatininu nemusí být přesný u specifických skupin pacientů, jako jsou pacienti s kachexií. U těchto pacientů může snížená svalová hmota způsobit normální hladiny kreatininu v séru, což může vést k podhodnocení GFR. Navíc u pacientů, jejichž plocha povrchu těla se významně liší od 1,73 m<sup>2</sup>, by měla být eGFR vypočtená automaticky pomocí CKD-EPI upravena tak, aby odpovídala skutečné hmotnosti a výšce pacienta.<sup>363</sup> Některá doporučení SmPC pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin odvozeno pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice, která se liší od metody použité k odhadu GFR ve naší studii (CKD-EPI). Neměli jsme také všechny potřebné informace k posouzení implicitní nevhodnosti dávkování (cíle a strategie léčby, frekvence monitorování, včetně monitorování hladin léčiv, elektrolytů a self-monitoringu) nebo tolerance alternativní terapie.

Systematický přehled<sup>289</sup> zdůraznil, že prevalence se liší z důvodu různorodých metodologických přístupů. Naše zjištění se opírají o doporučení SmPC. V důsledku toho mohly být opomenuty některá léčiva bez konkrétního doporučení pro úpravu renálního dávkování v SmPC. Například zatímco Lexicomp<sup>353</sup> a Micromedex<sup>354</sup> doporučují konkrétní redukci dávkování tramadolu při poklesu eGFR pod 30 ml/min, SmPC léčivých přípravků obsahujících tramadol (pro tablety s okamžitým uvolňováním) doporučují pouze zvážení prodloužení dávkovacích intervalů.

Prevalence hospitalizací souvisejících s ADE u zahrnutých pacientů byla 20 % (95% CI 16 – 24). Tyto ADE se nejčastěji týkaly gastrointestinálních poruch (gastroduodenální krvácení) a poruch metabolismu a výživy (hypoglykémie, hyperkalémie, hyponatrémie, dehydratace). Nejčastější skupinou léčiv zodpovědných za ADE byla antitrombotika (antikoagulancia a protidestičková léčiva). Jen malá část ADE souvisela s nevhodným dávkováním léčiv vzhledem k funkci ledvin. Léčiva s nevhodným dávkováním, která byla zapojená do ADE, zahrnovala dabigatran etexilát, naproxen, perindopril a tiaprid. Nicméně dávkování, které bylo v rozporu s doporučením SmPC pro dávkování léčiv při poruše funkce ledvin, nebylo ani v jednom případě hlavní příčinou ADE, protože ADE byly multifaktoriální a ostatní faktory hrály větší roli.

## 5 Diskuze

### 5.1 Lékové problémy podílející se na hospitalizacích pacientů

Výzkum hospitalizací souvisejících s léčivými (drug-related hospital admissions, DRA) potvrdil závěry ze zahraniční literatury. Mezi nejčastější léčiva podílející se na DRA patří antikoagulantia, protidestičková léčiva, diuretika, antidiabetika (inzulin a deriváty sulfonylurey), antineoplastika, betablokátory, opioidy, kortikosteroidy, NSAID, psycholeptika, ACE inhibitory a ARB. Mezi nejčastější typy ADE patří krvácení (především gastrointestinální), hypoglykémie, hypotenze, bradykardie, hyperkalémie a útlum CNS.

Mezi zajímavými nežádoucími lékovými událostmi, které si zaslouží pozornost a další výzkum patří hyponatrémie, mikrocytární anémie a prerenální AKI. Tyto nežádoucí účinky, na rozdíl od ostatních nežádoucích účinků (krvácení, hypoglykémie, bradykardie, hyperkalémie, útlum CNS, hypotenze) nejsou tak známe.

Hyponatrémie se nejčastěji projevuje nevolností, slabostí a pády.<sup>364</sup> Při mírné hyponatrémii se mohou objevit nespecifické symptomy, jako únava či nevolnost.<sup>365</sup> Závažnější hyponatrémie se projevuje slabostí, zvracením, zmateností a závratěmi, ve vážných případech i ospalostí až kómou.<sup>365</sup> Hyponatrémie je nejčastěji spojená s užíváním thiazidových diuretik.<sup>366, 367</sup> Některé případy zdánlivě thiazidem-indukované hyponatrémie mohou vycházet z farmakodynamických interakcí s jinými léčivými,<sup>368</sup> jako jsou ACE inhibitory, ARB, NSAID a antidepresiva.<sup>365, 369, 370</sup> V některých případech hraje roli antidiuretický hormon.<sup>365</sup> Při diagnostice hyponatrémie je nutné vyloučit ostatní možné příčiny hyponatrémie a zjistit jestli se jedná o objemovou depleci nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu.<sup>371</sup> Pro minimalizaci rizik je vhodné monitorovat symptomy hyponatrémie (nevolnost, nestabilita, časté pády) krátce po nasazení a pravidelně během terapie thiazidovými diuretiky<sup>368, 372</sup> a vyvarovat se nadměrnému příjmu tekutin (především piva). U pacientů s rizikovými faktory hyponatrémie by se měla thiazidová diuretika preferenčně předepisovat v nižších dávkách.<sup>371</sup>

Další zajímavou příčinou DRA byla mikrocytární anémie spojená s užíváním nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové. Anémie se projevovala slabostí, dušností, tachykardií a bolestí na hrudi. Anémie související s léčbou antitrombotiky byla často identifikována v naší studii<sup>108</sup> a také ve studii Conforti et al.<sup>134</sup> Mikrocytární anémie nastává v důsledku chronického okultního krvácení. Nedávna *post-hoc* analýza randomizované kontrolované studie ASPREE (*ASPirin in Reducing Events in the Elderly*)<sup>373</sup> ukázala, že užívání nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové vede ke zvýšenému výskytu anémie a poklesu feritinu u jinak zdravých starších dospělých, nezávisle na závažném krvácení. U starších pacientů užívajících nízkodávkovou kyselinu acetylsalicylovou je vhodné pravidelně monitorovat hladinu hemoglobinu.<sup>373</sup> Anémie může mít navíc negativní vliv na srdeční selhání.<sup>374</sup> U pacientů se srdečním selháním je proto vhodné monitorovat a řešit anémii a nedostatek feritinu.<sup>375, 376</sup>

Pozornost si také zaslouží prerenální AKI, ke kterému může docházet při současném užívání ACE inhibitorů nebo ARB s diuretiky a NSAID. Pro minimalizaci rizik je vhodné informovat pacienty o dostatečném příjmu tekutin a vyvarování se perorálním NSAID. Někteří autoři navrhují edukaci pacientů ohledně doporučení pro tzv. *sick days* spojené s volumovou deplecí (např. dehydratace



při průjmu).<sup>377</sup> Tato doporučení zahrnují dočasné přerušení užívání diuretik, NSAID, metforminu, léčiv způsobujících hypoglykémii, případně také ACE inhibitorů/ARB a SGLT-2 inhibitorů během akutních stavů spojených s volumovou deplecí.<sup>377</sup> Právě nedostatečný plán pro *sick days* byl častou kořenovou příčinou preventabilních ADE ve studii de Lemos et al.<sup>100</sup> V ledvinách vede inhibice angiotenzinu II k dilataci eferentní arterioly glomerulu, což má za následek pokles intraglomerulárního tlaku a tím i glomerulární filtrace. U pacientů se sníženou renální rezervou se to může projevit mírným zvýšením hladiny sérového kreatininu, ale přínosné účinky ACE inhibitorů/ARB u pacientů s CKD zřetelně převažují.<sup>378</sup> Proto není vhodné trvale vysazovat ACE inhibitory/ARB po AKI, neboť tyto léčiva snižují mortalitu<sup>379, 380</sup> a progresi CKD.<sup>381</sup> Důkazy pro prevenci AKI ukončením užívání ACE inhibitorů jsou nedostatečné a mohou být zkrácené.<sup>382, 383</sup>

Na rozdíl od většiny publikovaných studií byly v naší studii identifikovány také DRA z důvodu nedostatečné preskripce (z důvodu tzv. *errors of omission*) a nonadherence k léčbě. Jelikož se většina hospitalizací týkala kardiovaskulárních onemocnění, pozornost si zaslouží především úprava farmakoterapie podle nejnovějších doporučení EBM léčby kardiovaskulárních onemocnění a management adherence k léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

## 5.2 Lékové interakce u starších pacientů

Gastrointestinální krvácení představovalo v naší studii nejčastější nežádoucí lékovou událost spojenou s lékovými interakcemi. Léčiva, které zvyšují riziko krvácení nebo gastrointestinálních vředů, si proto zaslouží pozornost. Opatření k minimalizaci rizik by se měla zaměřit na nevhodné předepisování protidestičkových léčiv a NSAID.

Vzhledem k tomu, že riziko závažného krvácení v důsledku kyseliny acetylsalicylové se u starších pacientů zvyšuje je vhodné se vyvarovat podávání nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u této rizikové populace. V případě starších pacientů, kteří již užívají nízkodávkovou kyselinu acetylsalicylovou v primární prevenci, je vhodné zvážit její depreskripci.<sup>384</sup>

U pacientů s fibrilací síní na antikoagulaci, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, se v případě potřeby upřednostňuje použití přímých perorálních antikoagulancií před antagonisty vitamínu K. Klinické rozhodování o délce protidestičkové léčby by mělo být založeno na vyváženém zhodnocení tří rizik: kardioembolické cévní mozkové příhody, koronárních ischemických příhod a krvácení. U pacientů s nízkým rizikem trombotických příhod nebo vysokým rizikem krvácení je vhodné včasné vysazení nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové a ponechání pouze dvojkombinace přímého perorálního antikoagulancia s klopidogrelem místo trojkombinace.<sup>385-387</sup>

Druhou nejčastější nežádoucí lékovou událostí spojenou s lékovými interakcemi byla hyperkalémie. Minimalizace rizika hyperkalémie by se měla zaměřit na pomalou titraci ACE inhibitorů/ARB a spironolaktону během zahájení léčby srdečního selhání (pravidlo *start low, go slow*). Kromě toho by měla být pečlivě sledována funkce ledvin a hladiny draslíku a měla by být zavedena rekondice farmakoterapie, aby se zabránilo situacím, kdy jsou pacienti propuštěni s chloridem draselným i po vyřešení hypokalémie. Nedávná studie z USA zjistila vysoký výskyt preskripční kaskády furosemid → hypokalémie → suplementace chloridem draselným, přičemž téměř třetina pacientů nadále zůstala na suplementaci chloridem draselným i přes ukončení léčby kličkovým diuretikem.<sup>388</sup>

Při tvorbě systémů pro podporu klinického rozhodování (*clinical decision support system, CDSS*) je důležité aby byly identifikované lékové interakce relevantní pro klinický stav pacienta.<sup>389</sup> Ze zahraniční literatury vyplývá, že upozornění (tzv. alerty) na lékové interakce jsou často ignorovány, protože jsou irelevantní pro konkrétní pacienty. Upozornění by měla brát do úvahy také komorbiditu pacientů (např. chronické onemocnění ledvin, gastrointestinální krvácení v anamnéze), laboratorní výsledky (např. kalémie, krevní tlak, hodnoty QTc), dávkování, trvání a cestu podání léčiv, a další konkomitantní farmakoterapii. Konkomitantní farmakoterapie může buď snížit klinickou relevanci lékové interakce antagonistickým účinkem, nebo dále zvýšit klinickou relevanci synergickým účinkem (např. lékové interakce zahrnující antitrombotika, protidestičková léčiva, NSAID a antidepresiva inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu<sup>390</sup>). Wasylewicz et al. nedávno ukázali, že kontextualizovaná upozornění na lékové interakce mohou výrazně snížit počet irelevantních upozornění a tím prodloužit čas, který je k dispozici pro interpretaci relevantních lékových interakcí.<sup>391</sup>

### 5.3 Dávkování léčiv při chronickém onemocnění ledvin

Náš výzkum ukázal, že přibližně dvě třetiny zahrnutých pacientů s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min, kteří byli přijati k hospitalizaci, měli předepsáno alespoň jedno léčivo, pro které SmPC doporučuje úpravu dávkování nebo kontraindikaci vzhledem k funkci ledvin. Téměř třetina pacientů měla předepsáno alespoň jedno léčivo s dávkováním v rozporu doporučeným dávkováním při poruše funkce ledvin v SmPC. Nejčastějšími léčivy s dávkováním v rozporu se souhrnem údajů o přípravku byly perindopril, fenofibrát, metformin, a ramipril. Naše zjištění jsou v souladu se systematickým přehledem,<sup>288</sup> který uvádí, že léčiva působící na kardiovaskulární systém (zejména ACE inhibitory) a antidiabetika jsou nejčastějšími léčivy předepisovanými v rozporu s doporučeními pro dávkování při poruše funkce ledvin. Informační zdroje se rozcházejí v doporučeném dávkování některých léčiv (např. perindopril) nebo vyžadování kontraindikace (např. nízkodávková kyselina acetylsalicylová). Proto je důležité získat víc dokladů o bezpečnosti těchto léčiv v pokročilých stádiích CKD.

Pokud jde o hospitalizace způsobené nežádoucími lékovými událostmi v důsledku nevhodného dávkování léčiv u pacientů s CKD, v literatuře existuje jen málo studií. Ve švédské studii<sup>12</sup>, způsobil několik hospitalizací tramadol. V nizozemské studii<sup>11</sup>, která zahrnovala 714 hospitalizací spojených s nežádoucími účinky, 6,4 % souviselo s nevhodným dávkováním léčiv při snížené funkce ledvin. Nejčastější se jednalo o ACE inhibitory, diuretika, metformin a digoxin. V našem výzkumu se hospitalizace spojené s nežádoucími lékovými událostmi a nevhodným dávkováním při poruše funkce ledvin týkaly dabigatranu, naproxenu, perindoprilu a tiapridu. Tyto rozdíly zdůrazňují potřebu dalšího výzkumu zaměřeného na nežádoucí lékové události způsobené nevhodnými dávkování léčiv u pacientů s CKD.

### 5.4 Návrhy doporučení pro minimalizaci rizik a maximalizaci účinku

Mezi nástroje pro minimalizaci rizik a maximalizaci účinku řadíme nástroje související s úpravou farmakoterapie a doplňkové léčby, způsobem užití léčiva, adherenci k léčbě, monitorováním, režimovými opatřeními. Mezi nástroje pro minimalizaci rizik, které by mohli vést k redukci DRA patří především úprava farmakoterapie, monitorování rizik a režimová opatření (viz Obrázek 15). Tyto návrhy doporučení vyplývají z našich zjištění a zjištění zahraniční literatury.

Pro snížení rizika gastrointestinálního krvácení je vhodné omezit preskripci nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci ischemické choroby srdeční u starších pacientů. Dále je vhodné zvážit deeskalaci protideškové léčby u pacientů s fibrilací síní po perkutánní koronární intervenci, aby byla zkrácena délka trvání triple terapie.

Pro snížení rizika hypoglykémie je vhodné preferovat antidiabetika, které nevykazují riziko hypoglykémie. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je důležité přizpůsobit dávkování léčiv funkci ledvin (zejména u metforminu, ACE inhibitorů, digoxinu, tramadolu a DOAC) a vyvarovat se užívání NSAID. Pro minimalizaci rizika hyperkalémie je nutné se vyvarovat současnému užívání chloridu draselného spolu se spironolaktonem a ACE inhibitory/ARB. U pacientů s chronickým srdečním selháním je důležitá pomalá titrace ACE inhibitorů/ARB a spironolaktonu/eplerenonu a zároveň monitorovat kalémii, funkci ledvin a krevní tlak. U starších pacientů zvážit preskripci potenciálně nevhodných léčiv ve stáří jako jsou například NSAID, tramadol, doxazosin, deriváty sulfonylurey a pokud možno, volit bezpečnější alternativy. Pro minimalizaci rizik je důležité pravidelné monitorování, především krevního tlaku, tepové frekvence, glykémie, funkce ledvin, kalémie, natrémie a krevního obrazu.

Mezi DRP souvisejícími s režimovými opatřeními identifikovanými v naší studii patřil nedostatečný příjem tekutin (při užívání digoxinu, při užívání diuretika s ACE inhibitorem), nedostatečný příjem potravy (podávání inzulínu přes nepříjem potravy), kouření (při užívání hormonální kontracepce) a nadměrná konzumace alkoholu (při užívání warfarinu).

## Minimalizace rizik

### Návrh na úpravu farmakoterapie

Depreskripce ASA v primární prevenci ischemické choroby srdeční u starších pacientů  
Deeskalace protideškové léčby u pacientů s fibrilací síní po PCI  
Preferenční volba léčiv pro léčbu diabetu mellitu II. typu bez rizika hypoglykémie  
Úprava dávkování léčiv při CKD: DOAC, metformin, ACE inhibitory, digoxin, tramadol  
Vysazení suplementace KCl po odeznění hypokalemie  
CAVE u starších pacientů: NSAID, tramadol, doxazosin, deriváty sulfonyurey

### Monitorování

krevní tlak, tepová frekvence, glykémie, funkce ledvin, INR, kalémie, natrémie, krevní obraz

### Režimová opatření

příjem tekutin, příjem potravy, kouření, konzumace alkoholu

Obrázek 15: Příklad nástrojů pro minimalizaci rizik

ACE: angiotenzin konvertující enzym; ASA: kyselina acetylsalicylová, CKD: chronické onemocnění ledvin, DOAC: přímá perorální antikoagulancia, INR: international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr), NSAID: nesteroidní protizánětlivá léčiva, PCI: perkutánní koronární intervence

Mezi nástroje pro maximalizaci účinku, které by mohli vést k redukci DRA patří management adherence (především k léčbě kardiovaskulárních onemocnění), úprava farmakoterapie podle nejnovějších poznatků EBM a monitorování dosahování cílů léčby (viz Obrázek 16).

## Maximalizace účinku

### Adherence k léčbě

Adherence k léčbě:

- **chronického srdečního selhání**
- **fibrilace síní**
- **ischemické choroby srdeční**
- **diabetu mellitu**
- **tromboembolické nemoci**
- **chronické obstrukční plicní nemoci**

### Návrh na úpravu farmakoterapie

#### Chronické srdeční selhání

ACEi/ARNI, betablokátory, MRA, SGLT-2 inhibitory, (diuretika, vericigvát, ivabradin, karboxymaltóza železa, finerenon,...)

#### Fibrilace síní

DOAC, kontrola frekvence a rytmu

#### Ischemická choroba srdeční

hypolipidemika, ACE inhibitory/ARB, protidestičková léčba, betablokátory,

#### Diabetes mellitus 2. typu

metformin  
+ CHSS: SGLT-2 inhibitory  
+ CKD: SGLT-2 inhibitory, finerenon  
+ ateroskleróza: GLP1-RA, SGLT-2 inhibitory

#### Prevence fraktur

vápník + vitamin D, bisfosfonáty

### Monitorování

#### Monitorování dosahování cílů léčby

Nejčastější potenciálně preventabilní diagnózy:

1. **Městnavé selhání srdce**
  2. **Mozkový infarkt způsobený trombózou přírodných mozkových tepen**
  3. **Akutní subendokardiální infarkt myokardu**
  4. **Diabetes mellitus 2. typu**
  5. **Embolie a trombóza tepen dolních končetin**
  6. **Chronická obstrukční plicní nemoc s akutní exacerbací**
  7. **Plicní embolie bez akutního cor pulmonale**
- + různé zlomeniny

Obrázek 16: Příklad nástrojů pro maximalizaci účinku

ACE: angiotenzin konvertující enzym, ARB: blokátor receptoru pro angiotenzin II, ARNI: inhibitor neprilysinu a receptoru angiotenzinu, CKD: chronické onemocnění ledvin, DOAC: přímá perorální antikoagulancia, GLP-1 RA: agonisté receptoru pro glukagon-like peptid-1, CHSS: chronické srdeční selhání, MRA: antagonisté mineralokortikoidních receptorů, SGLT-2: sodíko-glukózový kotransportér 2

Poznámka: Častou příjmovou diagnózou byla také pneumonie, které lze potenciálně předejít očkováním.

## 5.5 Výhled do budoucna

### 5.5.1 Využití kódů Mezinárodní klasifikace nemocí k detekci DRA

V rámci mé ERASMUS stáže v Nizozemsku byla zkoumána shoda mezi kódy Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) souvisejícími s nežádoucími lékovými událostmi (adverse drug events, ADE) a klinicky vyhodnocenými ADE, přičemž byla vypočítána senzitivita a specifita různých sad kódů MKN-10 souvisejících s ADE. Data pocházeli ze naší studie z Hradce Králové<sup>108</sup> a z nizozemské studie z Amsterdamu.<sup>99</sup> V pláň je rozšíření analýzy na data z Kanady.

Sada kódů MKN souvisejících s ADE byla převzata ze systematického přehledu Hohl et al. 2014.<sup>260</sup> Tyto kódy byly kategorizovány podle pravděpodobnosti ADE podle Stausberg & Hasford.<sup>262</sup>

Úzká sada kódů obsahovala kódy s vyšším pravděpodobností ADE (obsahující slova jako "vyvolaná léčivý" nebo "způsobená léčivý"), zatímco širší sada obsahovala kódy s nižší pravděpodobností ADE (velmi pravděpodobně ADE, pravděpodobně ADE, možná související s ADE).

Detekce ADE, která se spoléhá kódy tradiční kódy MKN z úzké sady kódů (obsahující kódy jako Y40-Y59, D61.1, D68.3, E16.0, G72.0, I95.2, K85.3), vyžaduje, aby byly ADE rozpoznány a zaznamenány v administrativních zdravotních datech, což jsou činnosti, které jsou dosahovány suboptimálně.<sup>264, 392</sup>

Senzitivita úzké sady MKN kódů byla 4,1 % (český vzorek) a 4,5 % (nizozemský vzorek), zatímco specifita byla 99,6 % (v obou vzorcích). Senzitivita širšího souboru kódů MKN byla 35 % (český vzorek) a 28 % (nizozemský vzorek) přičemž specifita byla 92 % (v obou vzorcích). Nejčastější skutečně pozitivní diagnózou související s ADE byla D70 – Agranulocytóza (nizozemský vzorek) a K92.2 – Krvácení ze žaludku a střev NS (český vzorek). Naše předběžné výsledky ukazují, že rozšíření sady kódů MKN vedlo k šestinásobnému až osminásobnému zvýšení senzitivity detekce hospitalizací souvisejících s ADE bez výrazného poklesu specifity.

Informace o senzitivě a specifitě vybraných kódů MKN by mohly poskytnout cenný vhled do využití kódů MKN (hlášení národním farmakovigilančním autoritám nebo potřeba potvrzení kauzality pomocí revize zdravotnické dokumentace). ADE identifikované prostřednictvím kódů MKN souvisejících s ADE s vynikající specifitou by mohly být hlášeny národním farmakovigilančním centřům. (např. Hypoglykémie bez kómatu, způsobená léky; Hypotenze způsobená léčivý) bez nutnosti rozsáhle revize zdravotnické dokumentace.

Naopak, diagnózy MKN související s ADE s nižší specifitou (např. Krvácení ze žaludku a střev, Nausea a zvracení, Bradykardie, Hyperkalemie, Hypoosmolalita a hyponatremie) by mohla být podrobena dalšímu potvrzujícímu přezkoumání zdravotnické dokumentace, během něhož by mohla být provedena analýza kořenových příčin, která by mohla přispět ke zvýšení bezpečí pacientů.

Propojení rozšířeného souboru diagnostických kódů MKN s údaji o elektronické preskripci a laboratorními hodnotami by mohla sloužit k vytvoření automatizovaných systémů detekce signálů ADE v nemocnicích.<sup>264</sup> V budoucnu by bylo zajímavé zkoumat také potenciál umělé inteligence k detekci signálů ADE.<sup>393</sup>

## 5.5.2 Meta-analýza individuální údajů pacientů

V publikacích zaměřených na DRA většinou nejsou reportovány všechny výsledky, často se zmiňují jen nejčastější léčiva spojené s DRA, kategorizována podle různých úrovní ATC klasifikace (např. B01 Antitrombotika vs B01AA Antagonisté vitamínu K). Kromě rozdílu v reportování výsledků je obtížné provést systematickou rešerši z důvodu heterogenity definic a metodologií studií. Řešením by mohl být systematický přehled a meta-analýza individuálních údajů pacientů (Individual patient/participant data, IPD). IPD přehled využívá původní výzkumná data, obsahující deidentifikované informace týkající se každého pacienta, místo tradičních agregovaných dat z publikací. Tento přístup má několik výhod, jako je možnost zahrnout nepublikovaná data (např. podrobnější informace o výsledcích studie), sjednocení různých definic a klasifikací do společného formátu, konzistentní analýza dat pro každou studii a schopnost diskutovat důsledky pro klinickou praxi s rozšířenou skupinou spolupracovníků. IPD meta-analýza může také sloužit pro tvorbu a validaci prediktivních modelů.<sup>394</sup>

## 5.5.3 Potenciálně nevhodná preskripce léčiv ve stáří

Vzhledem k tomu, že většina DRA se týká starší populace, preskripce léčiv u starších pacientů si zaslouží pozornost. Z důvodu změn farmakokinetiky a farmakodynamiky některých léčiv ve stáří a častější polyfarmakoterapií je starší populace je náchylnější na rozvoj ADE. U starší populace je nejenom vyšší prevalence DRA, ale i vyšší preventabilita DRA.<sup>14</sup> Navíc mohou hospitalizacím předcházet geriatrické syndromy, na kterých se mohou podílet léčiva (např. pád, delirium).<sup>395</sup>

### Potenciálně nevhodná léčiva u starších pacientů

Na základě expertních konsenzů byly vytvořeny explicitní seznamy potenciálně nevhodných léčiv (potentially inappropriate medication, PIM) ve stáří. PIM představují léčiva, které by se u většiny starších pacientů neměla používat nebo by se měla používat pouze za určitých okolností. Některé studie tvrdí, že DRA nejsou nejčastěji způsobeny PIM, ale běžně předepisovanými rizikovými léčivy (antikoagulační, protidestičková léčiva, inzulin).<sup>50, 177, 396</sup> Na druhou stranu významný podíl PIM na DRA byl pozorován ve studii ze Španělska.<sup>130</sup> Důvodem odlišných zjištění může být použití odlišných PIM kritérií (nebo novější verzi stejných kritérií), odlišných metod hodnocení DRA nebo odlišné populace. Z léčiv ze seznamů PIM se na DRA často podílí NSAID<sup>50, 56, 130, 140, 142, 144, 175, 397</sup>, amiodaron<sup>136, 138, 140, 159, 175, 397</sup>, deriváty sulfonylurey<sup>50, 140, 145, 175</sup> a digoxin<sup>130, 135, 136, 138, 140, 142, 144</sup>. Na základě našich předběžných výsledků<sup>397</sup> se na DRA nejčastěji podílejí NSAID, tramadol a amiodaron. Nejvíce DRA u starších pacientů je však způsobených antitrombotiky (antikoagulační a protidestičková léčiva), které jsou potenciálně nevhodná pouze v určitých situacích (konkrétní komorbidita pacienta, léková interakce, při poklesu eGFR pod určitou hranici). Beersova kritéria 2023 od Americké geriatrické společnosti<sup>384</sup> doporučují depreskripci kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Právě kyselina acetylsalicylová je častou příčinou DRA. Kromě krvácení<sup>398</sup> je nízkodávková kyselina acetylsalicylová také spojená se zvýšeným výskytem anémie a snížením hladiny feritinu, a to nezávisle na výskytu závažných krvácení.<sup>373</sup> Kyselina acetylsalicylová také přináší riziko intrakraniálního krvácení<sup>399</sup> zejména u starších pacientů při traumatu hlavy následkem pádu. Podobně i STOPP-START kritéria<sup>400</sup> považují kyselinu acetylsalicylovou v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u starších pacientů za potenciálně nevhodnou. Trojitá léčba (duální protidestičková terapie a jedno antikoagulačníum) delší, než jeden měsíc po perkutánní koronární intervenci u pacientů s fibrilací síní je také potenciálně nevhodná.<sup>387</sup>

## Nedostatečná preskripce u starších pacientů

Opomenutí doporučené farmakoterapie je také spojeno s negativními zdravotními výsledky, včetně snížené kvality života a zvýšeného rizika hospitalizací nebo úmrtí. Ve srovnání s mladšími populacemi jsou starší pacienti náchylnější k ADE jak z důvodu lékových pochybení souvisejících s přijatých léčebných opatření (tzv. *errors of commission*), tak z lékových pochybení souvisejících s opomenutím léčby (tzv. *errors of omission*).<sup>401</sup>

V australské studii<sup>248</sup> která zkoumala DRA, kterým předcházely potenciálně suboptimální procesy péče u starších pacientů zjistila, že 30 % hospitalizací se srdečním selháním se vyskytlo u pacientů, kteří neužívali ACE inhibitor nebo ARB. V studii z UK<sup>160</sup> byly srdeční selhání a cévní mozková příhoda nejčastějšími diagnózami zapříčiněnými suboptimální farmakoterapií z důvodu opomenutí léčby. START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) kritéria<sup>400</sup> upozorňují na zahájení potenciálně přínosné terapie u starších pacientů. Ačkoli se START kritéria zabývají různými komorbiditami, největší pozornost si zaslouží opomenutí léčiv v oblasti farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Značná část hospitalizací je totiž způsobena kardiovaskulárními onemocněními, a snížení opomenutí léčiv v oblasti farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění bude mít pravděpodobně největší potenciál snížit DRA. V našem souboru pacientů byly nejčastějšími příčinami hospitalizací chronické srdeční selhání, mozkový infarkt způsobený trombózou přívodných mozkových tepen a akutní subendokardiální infarkt myokardu.<sup>108</sup> Podíl preventabilních DRA z důvodů nedostatečné léčby chronického srdečního selhání je nyní pravděpodobně ještě vyšší s nástupem SGLT-2 inhibitorů v indikacích chronického srdečního selhání. Nejnovější verze STOPP-START kritérií<sup>400</sup> a screeningový nástroj pro kardiovaskulární farmakoterapii u geriatrických pacientů (RASP\_CARDIO<sup>387</sup>) považují nezahájení dapagliflozinu nebo empagliflozinu u pacientů se srdečním selháním za potenciálně nevhodné. Dalším příkladem potenciálně nevhodného opomenutí farmakoterapie u starších pacientů je nezahájení statinu v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, pokud pacient není na konci života nebo je prokázána středně závažná nebo závažná křehkost.<sup>387, 400</sup> Potenciálně nevhodné je také trvalé vysazení statinu z důvodu myopatie hlášené pacientem, protože většina symptomů myopatie je způsobená *nocebo* efektem.<sup>387, 402-404</sup> V kohortových studiích bylo po vysazení statinu u starších pacientů pozorováno zvýšené riziko nežádoucích kardiovaskulárních příhod.<sup>405, 406</sup>

## Redukce hospitalizací souvisejících s léčivý

V rámci klastrové RCT OPERAM byl zkoumán vliv optimalizace farmakoterapie pomocí kritérií STOPP/START na redukcii DRA. Ačkoli došlo k redukcii potenciálně nevhodné preskripce, statisticky významné snížení DRA nebylo dosaženo. Tato intervence byla prováděna v nemocničním prostředí, a ne vždy bylo dosaženo plné implementace doporučení v ambulantní péči. V budoucích studiích, které se budou zaměřovat na optimalizaci farmakoterapie u starších pacientů, je vhodné více zapojit ambulantní prostředí a efektivněji řešit vnímané překážky lékařů a pacientů při optimalizaci farmakoterapie. Je také důležité klást větší důraz na léčiva, která mají vyšší pravděpodobnost způsobení DRA.<sup>22</sup> Jedním z problémů prokázání dopadů depreskripce PIM na redukcii ADE nebo DRA je, že často dochází k depreskripci zbytných léčiv, které nemají až tak významný potenciál způsobit ADE<sup>407</sup> nebo léčiv, jejichž dopady nelze snadno identifikovat v průběhu hodnocení kauzality pomocí současných kritérií pro hodnocení kauzality (např. pády, kognitivní deficit). Intervence zaměřené na snížení ADE někdy nevedou k redukcii DRA, z důvodu multifaktoriální povahy těchto hospitalizací, kde léčiva představují pouze jednu z příčin.<sup>408</sup>

## 6 Závěr

Hospitalizace související s léčivými (drug-related hospital admissions, DRA) zůstávají stále běžné, přičemž léčiva často působí spíše jako přispívající faktory než jako jediná příčina hospitalizací. Nejčastěji se DRA týkaly bezpečnosti léčby a zahrnovaly léčiva ze skupin antitrombotik, cytostatik, diuretik, kortikosteroidů pro systémovou aplikaci a beta-blokátorů. Co se týče DRA souvisejících s účinností léčby, nejčastěji se týkaly diuretik, antitrombotik, léčiv k terapii diabetu, léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém a léčiv ovlivňujících hladinu lipidů. Nejčastějším aspektem preventability u DRA souvisejících s bezpečností léčby byl nevhodný výběr léčiva, zatímco u DRA souvisejících s účinností léčby to byla nonadherence k léčbě. Nejčastějšími klinickými projevy spojenými s preventabilními DRA souvisejícími s bezpečností léčby byly hypoglykémie, gastroduodenální krvácení a útlum CNS. Nejvyšší podíl potenciální preventability ve skupinách léčiv, které se opakovaně podílely na DRA souvisejících s bezpečností léčby, byl pozorován u NSAID, psycholeptik a léčiv k terapii diabetu. Je nutné zdůraznit potřebu pečlivého vyvažování přínosů a rizik, jak je demonstrováno účastí antitrombotik a diuretik, jak v DRA souvisejících s bezpečností léčby, tak DRA souvisejících s účinností léčby.

Podstudie zaměřená na lékové interakce poukazuje na to, že potenciálně klinicky významné lékové interakce jsou velmi běžné u starších pacientů. Nejčastějšími potenciálními dopady těchto lékových interakcí byly hypokalémie, krvácení, hyperkalémie a útlum CNS. Lékové interakce spojené s ovlivňováním hladin draslíku tvořily 47 % ze všech potenciálně klinicky významných lékových interakcí u starších pacientů. U velké části pacientů byly nalezeny současně jak lékové interakce snižující hladinu draslíku, tak interakce zvyšující hladinu draslíku, což zdůrazňuje nutnost kontextualizace identifikovaných lékových interakcí. Manifestované lékové interakce podílející se na DRA byly identifikovány u 3 % starších pacientů. Na manifestovaných lékových interakcích se nejčastěji podílela antitrombotika (antikoagulancia, protidestičková léčiva). K nejčastějším typům nežádoucích lékových událostí patřilo krvácení (zejména gastrointestinální), útlum CNS a hyperkalémie. Mezi manifestovanými lékovými interakcemi, které nebyly uvedeny v mezinárodním konsenzuálním seznamu potenciálně klinicky významných lékových interakcí, ale byly spojeny s DRA v našem souboru pacientů, patřily kombinace selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu s antitrombotiky, kombinace dvou protidestičkových léčiv (kyselina acetylsalicylová a klopidogrel), kombinace beta-blokátorů s amiodaronem nebo digoxinem a kombinace několika léčiv s hypotenzním účinkem.

Podstudie zaměřená na dávkování léčiv při poruše funkce ledvin ukázala, že téměř třetina zahrnutých pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> přijatých do nemocnice měla předepsáno alespoň jedno léčivo s dávkováním v rozporu s doporučením souhrnu údajů o přípravku pro dávkování při poruše funkce ledvin. Nejčastějšími léčivými s dávkováním v rozporu s doporučením souhrnu údajů o přípravku byly perindopril, fenofibrát, metformin, a ramipril. Dávkování bylo častěji v souladu s doporučením souhrnu údajů o přípravku u léčiv s nízkým terapeutickým indexem (např. DOAC) a u léčiv s potenciálně závažnými nežádoucími účinky, jako je laktátová acidóza (metformin).

Pro určení implicitní nevhodnosti dávkování by bylo nutné zohlednit individuální cíle léčby, možnost monitorování, alternativní terapie a další faktory nad rámec explicitních kritérií.



Závěrem lze konstatovat, že naše studie identifikovala relativně vysokou prevalenci DRA. Některé z těchto DRA byly potenciálně preventabilní, což ukazuje na možnost dodatečné minimalizace rizik léčiv a maximalizace účinku terapie.

Mezi nástroje pro minimalizaci rizik, které by mohli vést k redukci DRA patří především úprava farmakoterapie, monitorování rizik a režimová opatření. Mezi nástroje pro maximalizaci účinku, které by mohli vést k redukci DRA patří management adherence, úprava farmakoterapie podle nejnovějších poznatků EBM a monitorování dosahování cílů léčby.

Další výzkum a implementace opatření zaměřených na prevenci DRA mohou přispět k zvýšení bezpečnosti a účinnosti léčby. Kromě lékových problémů spojených s lékovými interakcemi nebo nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin si další pozornost zaslouží lékové problémy spojené s režimovými opatřeními, monitorováním a adherencí k léčbě.

Tato práce se soustředila pouze na lékové problémy, které se podílejí na hospitalizacích pacientů. Nicméně ne všechny lékové problémy výstí k hospitalizacím pacientů nebo jiným akutním událostem vyžadujícími intervence. Přesto však i tyto DRP mohou pacientům způsobovat značné nepohodlí. Proto by se měl budoucím výzkum soustředit také DRP identifikované v ambulantním prostředí.

## Seznam použité literatury

1. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003.
2. Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(2):137-45. doi: 10.1007/s00228-018-2567-5.
3. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795-801. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009.
4. Pharmaceutical Care Network Europe Association. The PCNE Classification V 9.1 2020 [Available from: [https://www.pcne.org/upload/files/417\\_PCNE\\_classification\\_V9-1\\_final.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf)].
5. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart JB, Boland B, Marien S, Vaillant F, 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):2600-14. doi: 10.1111/bcp.13716.
6. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949. doi: 10.1136/bmj.h949.
7. Bykov K, Gagne JJ. Generating Evidence of Clinical Outcomes of Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2017;40(2):101-3. doi: 10.1007/s40264-016-0496-8.
8. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(3-4):62-4. doi: 10.1007/s00508-010-1309-1.
9. Tukukino C, Parodi López N, Svensson SA, Wallerstedt SM. Drug interaction alerts in older primary care patients, and related medically justified actions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(7):1115-26. doi: 10.1007/s00228-022-03292-4.
10. Anrys P, Petit AE, Thevelin S, Sallevelt B, Drenth C, Soiza RL, et al. An International Consensus List of Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older People. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(10):2121-+. doi: 10.1016/j.jamda.2021.03.019.
11. Leendertse AJ, van Dijk EA, De Smet PA, Egberts TC, van den Bemt PM. Contribution of renal impairment to potentially preventable medication-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):625-33. doi: 10.1345/aph.1Q633.
12. 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.
13. Offurum A, Wagner LA, Gooden T. Adverse safety events in patients with Chronic Kidney Disease (CKD). *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(12):1597-607. doi: 10.1080/14740338.2016.1236909.
14. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121.
15. Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BLK, Stephen E.; Hennessy, S., editor. *Textbook of Pharmacoepidemiology.* 3 ed: Wiley Blackwell; 2021. p. 1-19.
16. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):495-506. doi: 10.1038/nrd3501.
17. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-65. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008.

18. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology [Available from: <https://www.encepp.eu/>].
19. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-23. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31592-6.
20. Gerstman BB. There is no single gold standard study design (RCTs are not the gold standard). *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(4):267-70. doi: 10.1080/14740338.2023.2203488.
21. Vandembroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med*. 2008;5(3):e67. doi: 10.1371/journal.pmed.0050067.
22. Blum MR, Sallevelt B, Spinewine A, O'Mahony D, Moutzouri E, Feller M, et al. Optimizing Therapy to Prevent Avoidable Hospital Admissions in Multimorbid Older Adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n1585. doi: 10.1136/bmj.n1585.
23. Shmueli G. To Explain or to Predict? *Statistical Science*. 2010;25(3):289 - 310. doi: 10.1214/10-STS330.
24. Hernán MA, Hsu J, Healy B. A Second Chance to Get Causal Inference Right: A Classification of Data Science Tasks. *CHANCE*. 2019;32(1):42-9. doi: 10.1080/09332480.2019.1579578.
25. Angamo MT, Curtain CM, Chalmers L, Yilma D, Bereznicki L. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisation in Southwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186631. doi: 10.1371/journal.pone.0186631.
26. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):827-37. doi: 10.1002/phar.1287.
27. Aubert CE, Rodondi N, Netzer S, Dalleur O, Spinewine A, Maanen CD, et al. Predictors of 1-year drug-related admissions in older multimorbid hospitalized adults. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(5):1510-6. doi: 10.1111/jgs.17667.
28. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Connolly M, Bereznicki BJ, Peterson GM, Curtain C, et al. Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score). *PLoS One*. 2016;11(10):e0165757. doi: 10.1371/journal.pone.0165757.
29. Criddle DT, Devine B, Murray K, Budgeon CA, Sanfilippo FM, Gupta S, et al. Developing PHarmacie-R: A bedside risk prediction tool with a medicines management focus to identify risk of hospital readmission. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(7):3137-48. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.08.014.
30. Snijders BMG, Kempen TGH, Aubert CE, Koek HL, Dalleur O, Donzé J, et al. Drug-related readmissions in older hospitalized adults: External validation and updating of OPERAM DRA prediction tool. *J Am Geriatr Soc*. 2023. doi: 10.1111/jgs.18575.
31. Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research*: Jones & Bartlett Learning; 2014.
32. Huitfeldt A. Is caviar a risk factor for being a millionaire? *BMJ*. 2016;355:i6536. doi: 10.1136/bmj.i6536.
33. Schooling CM, Jones HE. Clarifying questions about "risk factors": predictors versus explanation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2018;15:10. doi: 10.1186/s12982-018-0080-z.
34. Schmitt-Egenolf M. Patient Registries for Safety. In: Bate A, editor. *Evidence-Based Pharmacovigilance: Clinical and Quantitative Aspects*. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 149-64.
35. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):818-26. doi: 10.1038/nrd2664.

36. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, Altman R, Rensi S. A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1197-202. doi: 10.1002/cpt.2172.
37. Kristensen KB, Friis S, Lund LC, Hallas J, Cardwell CR, Andreassen BK, et al. Identification of Drug-Cancer Associations: A Nationwide Screening Study. *Cancer Res Commun.* 2022;2(6):552-60. doi: 10.1158/2767-9764.Crc-22-0026.
38. Bate A, Hornbuckle K, Juhaeri J, Motsko SP, Reynolds RF. Hypothesis-free signal detection in healthcare databases: finding its value for pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619864744. doi: 10.1177/2042098619864744.
39. van Puijenbroek EP, Harmark L. Broadening the Scope of Pharmacovigilance. In: Edwards IR, Lindquist M, editors. *Pharmacovigilance: Critique and Ways Forward.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 131-44.
40. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, di Mauro G, Cimmaruta D, Orlando V, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol Res.* 2017;123:122-9. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.005.
41. Rydberg DM, Holm L, Engqvist I, Fryckstedt J, Lindh JD, Stiller CO, Asker-Hagelberg C. Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Emergency Medicine Ward - Prevalence, Preventability and Reporting. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162948. doi: 10.1371/journal.pone.0162948.
42. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:8. doi: 10.1186/1472-6904-9-8.
43. Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, Freitas A, Pereira AC. Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(1):98-102. doi: 10.1002/pds.3348.
44. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Curtain CM, Bereznicki LR. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: A comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1281-5. doi: 10.1002/pds.4667.
45. Murphy RM, Klopotoska JE, de Keizer NF, Jager KJ, Leopold JH, Dongelmans DA, et al. Adverse drug event detection using natural language processing: A scoping review of supervised learning methods. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279842. doi: 10.1371/journal.pone.0279842.
46. Wong A, Plasek JM, Montecalvo SP, Zhou L. Natural Language Processing and Its Implications for the Future of Medication Safety: A Narrative Review of Recent Advances and Challenges. *Pharmacotherapy.* 2018;38(8):822-41. doi: 10.1002/phar.2151.
47. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, Russo GT, Mandraffino G, Basile G, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018;9:350. doi: 10.3389/fphar.2018.00350.
48. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Capuano A, Bonaiuti R, et al. Italian Emergency Department Visits and Hospitalizations for Outpatients' Adverse Drug Events: 12-Year Active Pharmacovigilance Surveillance (The MEREAFaPS Study). *Front Pharmacol.* 2020;11:11. doi: 10.3389/fphar.2020.00412.
49. Monteiro C, Duarte AP, Alves G. Adverse drug reactions in elderly: a five-year review of spontaneous reports to the Portuguese pharmacovigilance system. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(1):109-18. doi: 10.1080/14740338.2020.1849137.
50. Schmiedel S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, 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):125-37. doi: 10.1080/14740338.2018.1415322.

51. Jhung MA, Budnitz DS, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, Nelson TD, Pollock DA. Evaluation and overview of the National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project (NEISS-CADES). *Med Care.* 2007;45(10 Supl 2):S96-102. doi: 10.1097/MLR.0b013e318041f737.
52. Haertlein A, Debold E, Rottenkolber M, Boehmer AM, Pudritz YM, Shahid F, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(4). doi: 10.3390/jcm12041320.
53. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014;9:2079-86. doi: 10.2147/cia.S71178.
54. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):202-17. doi: 10.1111/bcp.12293.
55. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037.
56. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):759-70. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3.
57. El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJB, van den Bemt P, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):602-8. doi: 10.1111/jgs.15244.
58. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7.
59. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions - A pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015;23(1):1-8. doi: 10.1016/j.jsps.2013.05.006.
60. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):136-47. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x.
61. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(4):339-46. doi: 10.29252/beat-070401.
62. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(7-8):1238-48. doi: 10.1345/aph.1A225.
63. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):385-98. doi: 10.1007/s00228-016-2170-6.
64. Linkens A, Milosevic V, van der Kuy PHM, Damen-Hendriks VH, Mestres Gonzalvo C, Hurkens K. Medication-related hospital admissions and readmissions in older patients: an overview of literature. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(5):1243-51. doi: 10.1007/s11096-020-01040-1.
65. Wallerstedt SM, Hoffmann M, Lönnbro J. Methodological issues in research on drug-related admissions - a meta-epidemiological review with focus on causality assessments. *Br J Clin Pharmacol.* 2021. doi: 10.1111/bcp.15012.
66. Laatikainen O, Sneek S, Turpeinen M. Medication-related adverse events in health care-what have we learned? A narrative overview of the current knowledge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021. doi: 10.1007/s00228-021-03213-x.

67. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010;33(3):233-44. doi: 10.2165/11319030-000000000-00000.
68. Prasad N, Lau ECY, Wojt I, Penm J, Dai Z, Tan ECK. Prevalence of and Risk Factors for Drug-Related Readmissions in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2023. doi: 10.1007/s40266-023-01076-8.
69. Wilbur K, Hazi H, El-Bedawi A. Drug-Related Hospital Visits and Admissions Associated with Laboratory or Physiologic Abnormalities-A Systematic-Review. *PLoS One.* 2013;8(6):e66803. doi: 10.1371/journal.pone.0066803.
70. Zed PJ, Haughn C, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr.* 2013;163(2):477-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.042.
71. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(3):e24061. doi: 10.1371/journal.pone.0024061.
72. Verbič MD, Brvar M, Kos MK. Adverse drug reactions in the ambulatory internal patients at the emergency department: Focus on causality assessment and drug-drug interactions. *Acta Pharm.* 2023;73(2):195-210. doi: 10.2478/acph-2023-0013.
73. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open.* 2022;12(7):e055551. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055551.
74. Adedapo ADA, Adedeji WA, Adedapo IA, Adedapo KS. Cohort study on adverse drug reactions in adults admitted to the medical wards of a tertiary hospital in Nigeria: Prevalence, incidence, risk factors and fatality. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(4):1878-89. doi: 10.1111/bcp.14577.
75. Li R, Curtis K, Zaidi STR, Van C, Thomson A, Castellino R. Prevalence, characteristics, and reporting of adverse drug reactions in an Australian hospital: a retrospective review of hospital admissions due to adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(10):1267-74. doi: 10.1080/14740338.2021.1938539.
76. Komagamine J, Kobayashi M. Prevalence of hospitalisation caused by adverse drug reactions at an internal medicine ward of a single centre in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(8):e030515. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030515.
77. Alayed N, Alkhalifah B, Alharbi M, Alwohaibi N, Farooqui M. Adverse Drug Reaction (ADR) as a Cause of Hospitalization at a Government Hospital in Saudi Arabia: A Prospective Observational Study. *Current Drug Safety.* 2019;14(3):192-8. doi: 10.2174/1574886314666190520105330.
78. Al Damen L, Basheti I. Preventability analysis of adverse drug reactions in a Jordanian hospital: a prospective observational study. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1599-610. doi: 10.1007/s11096-019-00925-0.
79. Rojas-Velandia C, Ruiz-Garzon J, Moscoso-Alcina JC, Vallejos-Narvaez A, Castro-Canoa J, Bustos-Martinez Y, et al. Characterization of adverse drug reactions causing admission to an intensive care unit. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1134-40. doi: 10.1111/bcp.13199.
80. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6):1636-46. doi: 10.1111/bcp.13081.
81. Zhu M, Tang Z, Guo D, Wang W, Wang D, Pei F, et al. Incidence, risk factors, and main features of hospital admissions due to adverse drug reactions in four departments of a Chinese hospital. *Latin American Journal of Pharmacy.* 2016;35(3):450-6.

82. Mouton JP, Njuguna C, Kramer N, Stewart A, Mehta U, Blockman M, et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards: A Cross-Sectional Survey at 4 Hospitals in South Africa. *Medicine*. 2016;95(19):e3437. doi: 10.1097/MD.0000000000003437.
83. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:323-34. doi: 10.1016/j.vascn.2016.04.011.
84. Benard-Laribiere A, Miremont-Salame G, Perault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, Grp ES, French Network P. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):106-11. doi: 10.1111/fcp.12088.
85. Walsh D, Lavan A, Cushen AM, Williams D. Adverse drug reactions as a cause of admission to a Dublin-based university teaching hospital. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):441-7. doi: 10.1007/s11845-014-1140-1.
86. Ahern F, Sahm LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: A cross-sectional study. *Emerg Med J*. 2014;31(1):24-9. doi: 10.1136/emmermed-2012-201945.
87. Alvarez PA, Bril F, Castro V, Meiville I, Gonzalez CD, Centurion IG, et al. Adverse drug reactions as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2013;25(3):185-92. doi: 10.3233/JRS-130596.
88. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):749-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03751.x.
89. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, Archimandritis AJ. 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):505-10. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.030.
90. Hopf Y, Watson M, Williams D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):854-62. doi: 10.1007/s11096-008-9240-5.
91. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(17):1840-3. doi: 10.2146/ajhp060641.
92. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
93. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(3):253-9. doi: 10.1093/ajhp/60.3.253.
94. Mjorndal T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):65-72. doi: 10.1002/pds.667.
95. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(2):181-6. doi: 10.1007/s002280050738.
96. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: Cross sectional incidence study. *Br Med J*. 2000;320(7241):1036. doi: 10.1136/bmj.320.7241.1036.
97. 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):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00298.x.

98. Dalleur O, Beeler PE, Schnipper JL, Donzé J. 30-Day Potentially Avoidable Readmissions Due to Adverse Drug Events. *J Patient Saf.* 2021;17(5):e379-e86. doi: 10.1097/pts.0000000000000346.
99. Uitvlugt EB, Janssen MJA, Siegert CEH, Kneepkens EL, van den Bemt BJF, van den Bemt P, Karapinar-Çarkit F. Medication-Related Hospital Readmissions Within 30 Days of Discharge: Prevalence, Preventability, Type of Medication Errors and Risk Factors. *Front Pharmacol.* 2021;12:567424. doi: 10.3389/fphar.2021.567424.
100. de Lemos J, Loewen P, Nagle C, McKenzie R, You YD, Dabu A, et al. Preventable adverse drug events causing hospitalisation: identifying root causes and developing a surveillance and learning system at an urban community hospital, a cross-sectional observational study. *BMJ Open Qual.* 2021;10(1). doi: 10.1136/bmjopen-2020-001161.
101. Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Gómez de Olea B, Ochoa D, Abad-Santos F. Urgent Hospital Admissions Caused by Adverse Drug Reactions and Medication Errors-A Population-Based Study in Spain. *Front Pharmacol.* 2020;11:734. doi: 10.3389/fphar.2020.00734.
102. Jolivot PA, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bige N, Maury E, et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. *Annals of Intensive Care.* 2016;6(1):1-12. doi: 10.1186/s13613-016-0109-9.
103. Magdelijns FJH, Pijpers E, Rouhl RPW, Hannemann PFW, ten Broeke RHM, Dings JTA, et al. Acute Hospital Admissions Because of Health Care-Related Adverse Events: A Retrospective Study of 5 Specialist Departments. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(12):1055-61. doi: 10.1016/j.jamda.2015.06.019.
104. McLachlan CY, Yi M, Ling A, Jardine DL. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission. *Intern Med J.* 2014;44(7):633-8. doi: 10.1111/imj.12455.
105. Phillips AL, Nigro O, Macolino KA, Scarborough KC, Doecke CJ, Angley MT, Shakib S. Hospital admissions caused by adverse drug events: An Australian prospective study. *Aust Health Rev.* 2014;38(1):51-7. doi: 10.1071/AH12027.
106. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Troger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: The economic impact. *J Intern Med.* 2004;255(6):653-63. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01326.x.
107. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):5-11. doi: 10.1345/aph.1C126.
108. 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;13:899151. doi: 10.3389/fphar.2022.899151.
109. Demessie MB, Berha AB. Prevalence and predictors of drug-related hospitalisation among patients visiting emergency departments of Addis Ababa city hospitals in Ethiopia: a multicentre prospective observational study. *BMJ Open.* 2022;12(3):e054778. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054778.
110. Koubaity M, Lechon AS, Amighi K, Van Nuffelen M, Moreau M, Meert AP, De Vriese C. Drug-related problems and risk factors related to unplanned hospital readmission among cancer patients in Belgium. *Support Care Cancer.* 2021;29(7):3911-9. doi: 10.1007/s00520-020-05916-w.
111. Cooper JB, Jeter E, Sessoms CJ. Rates and Types of Medication-Related Problems in Patients Rehospitalized Within 30 Days of Discharge From a Community Hospital. *J Pharm Technol.* 2020;36(2):47-53. doi: 10.1177/8755122519883642.
112. Lea M, Mowe M, Mathiesen L, Kvernrod K, Skovlund E, Molden E. Prevalence and risk factors of drug-related hospitalizations in multimorbid patients admitted to an internal medicine ward. *PLoS One.* 2019;14(7):15. doi: 10.1371/journal.pone.0220071.



113. Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodriguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital. *Farmacia Hospitalaria*. 2018;42(6):228-33. doi: 10.7399/fh.10996.
114. Aldardeer N, Benslimane N, Khalifa M. Medications Related Emergency Admissions: Causes and Recommendations. *Stud Health Technol Inform*. 2017;238:169-72.
115. Pellegrin KL, Lee E, Uyeno R, Ayson C, Goo R. Potentially preventable medication-related hospitalizations: A clinical pharmacist approach to assessment, categorization, and quality improvement. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017;57(6):711-6. doi: 10.1016/j.japh.2017.06.019.
116. Abdelaziz K, Abdelrahim ME. Identification and categorisation of drug-related problems on admission to an adult intensive care unit. *European Journal of Hospital Pharmacy-Science and Practice*. 2015;22(3):138-41. doi: 10.1136/ejhpharm-2014-000566.
117. Karuppanan M, Nee TK, Ali SM, Thong WK, Boardman H. The prevalence of adverse drug event-related admissions at a local hospital in Malaysia. *Archives of Pharmacy Practice*. 2013;4(4):160-7. doi: 10.4103/2045-080X.123224.
118. Koneri R, Prakasam K, Mishra V, Rajan H. Drug-related hospitalizations at a tertiary level hospital in Bangalore: A prospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2008;2(2):736-40.
119. Al-Olah YH, Al Thiab KM. Admissions through the emergency department due to drug-related problems. *Ann Saudi Med*. 2008;28(6):426-9. doi: 10.5144/0256-4947.2008.426.
120. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1890-6. doi: 10.1001/archinternmed.2008.3.
121. Zargarzadeh AH, Emami MH, Hosseini F. Drug-related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(5-6):494-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04600.x.
122. 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):1578-86. doi: 10.1592/phco.26.11.1578.
123. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Quality & Safety in Health Care*. 2003;12(4):280-5. doi: 10.1136/qhc.12.4.280.
124. Martin MT, Codina C, Tuset M, Carne X, Nogue S, Ribas J. [Drug related problems as a cause of hospital admission]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(6):205-10.
125. Ruiz-Garzon JA, Rojas-Velandia CA, Calderon-Ospina CA. Drug Therapeutic Failures as a Cause of Admission to an Intensive Care Unit at a University Hospital. *J Res Pharm Pract*. 2019;8(3):168-72. doi: 10.4103/jrpp.JRPP\_18\_69.
126. Bień B. Prevalent medication-related harm identified in patients admitted to a geriatric ward: cross-sectional and survival based contributors. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(1):9-16. doi: 10.20452/pamw.15713.
127. Cahir C, Curran C, Walsh C, Hickey A, Brannigan R, Kirke C, et al. Adverse drug reactions in an ageing Population (ADAPT) study: Prevalence and risk factors associated with adverse drug reaction-related hospital admissions in older patients. *Front Pharmacol*. 2022;13:1029067. doi: 10.3389/fphar.2022.1029067.
128. Mertens B, Hias J, Hellemans L, Walgraeve K, Spriet I, Tournoy J, Van der Linden LR. Drug-related hospital admissions in older adults: comparison of the Naranjo algorithm and an adjusted version of the Kramer algorithm. *Eur Geriatr Med*. 2022. doi: 10.1007/s41999-022-00623-7.

129. 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):1192-7. doi: 10.1111/imj.13961.
130. Cabre M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc).* 2018;150(6):209-14. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.075.
131. Nair NP, Chalmers L, Bereznicki BJ, Curtain C, Peterson GM, Connolly M, Bereznicki LR. 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.
132. Nair NP, 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):777-83. doi: 10.1007/s40266-017-0490-6.
133. Hauviller L, Eyvrad F, Garnault V, Rousseau V, Molinier L, Montastruc J, Bagheri H. Hospital re-admission associated with adverse drug reactions in patients over the age of 65 years. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(5):631-9. doi: 10.1007/s00228-016-2022-4.
134. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug, Healthcare and Patient Safety.* 2012;4:75-80. doi: 10.2147/dhps.S29287.
135. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Pugh MJV. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):34-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x.
136. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni Pde C. Safety assessment of potentially inappropriate medications use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Pharm Sci.* 2011;14(2):283-90. doi: 10.18433/j3p01j.
137. Perez Menendez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farmacia Hospitalaria.* 2011;35(5):236-43. doi: 10.1016/j.farma.2010.08.003.
138. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, Kristova V. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):186-90. doi: 10.1016/j.archger.2008.01.004.
139. 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):475-82. doi: 10.2165/00002512-200926060-00004.
140. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, 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):545-56. doi: 10.2165/00002018-200831060-00009.
141. Passarelli MCG, Jacob W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population - Inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-77. doi: 10.2165/00002512-200522090-00005.
142. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962-8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50607.x.
143. Luttikhuis HM, Blomaard LC, van der Kaaij MAE, Gombert-Handoko KB, de Groot B, Mooijaart SP. Geriatric characteristics and the risk of drug-related hospital admissions in older Emergency Department patients. *Eur Geriatr Med.* 2021. doi: 10.1007/s41999-021-00580-7.

144. Maříková M, Očovská Z, Nerad V, Kuběna AA, Blaha V, Vlček J. Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(5):1218-26. doi: 10.1007/s11096-021-01237-y.
145. Fahrni ML, Azmy MT, Usir E, Aziz NA, Hassan Y. Inappropriate prescribing defined by STOPP and START criteria and its association with adverse drug events among hospitalized older patients: A multicentre, prospective study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219898. doi: 10.1371/journal.pone.0219898.
146. Arcizet J, Leroy B, Renzullo C, Mondoloni P, Donier L, Penaud JF, et al. Adverse drug events responsible for hospitalization in the intensive care unit: A single center descriptive study. [French]. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2018;37(2):111-20. doi: 10.1684/jpc.2018.0384.
147. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblas-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jane C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):79-89. doi: 10.1007/s00228-016-2136-8.
148. Laatikainen O, Sneck S, Bloigu R, Lahtinen M, Lauri T, Turpeinen M. Hospitalizations due to adverse drug events in the elderly-a retrospective register study. *Front Pharmacol*. 2016;7(358). doi: 10.3389/fphar.2016.00358.
149. 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.
150. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1013-9. doi: 10.1001/archinternmed.2011.215.
151. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):733-41. doi: 10.1007/s00508-008-1089-z.
152. Fauchais AL, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. Adverse drug related events in a postemergency unit: prospective cohort study with 6 months follow up. *Rev Med Interne*. 2006;27(5):375-81. doi: 10.1016/j.revmed.2006.01.017.
153. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly: A prospective study. *Clin Drug Investig*. 2002;22(6):385-92. doi: 10.2165/00044011-200222060-00006.
154. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. 2001;31(4):199-205. doi: 10.1046/j.1445-5994.2001.00044.x.
155. Kaur U, Chakrabarti SS, Gupta GK, Singh A, Gambhir IS. Drug-related problems in older adults in outpatient settings: Results from a 6-year long prospective study in a tertiary hospital of north India. *Geriatr Gerontol Int*. 2023. doi: 10.1111/ggi.14650.
156. Kempen TGH, Hedman AN, Hadziosmanovic N, Lindner KJ, Melhus H, Nielsen EI, et al. Risk factors for and preventability of drug-related hospital revisits in older patients: A post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(5):1575-87. doi: 10.1111/bcp.15621.
157. Glans M, Kragh Ekstam A, Jakobsson U, Bondesson Å, Midlöv P. Medication-related hospital readmissions within 30 days of discharge-A retrospective study of risk factors in older adults. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253024. doi: 10.1371/journal.pone.0253024.
158. Dechanont S, Jedsadayanmata A, Butthum B, Kongkaew C. Hospital Admissions Associated With Medication-Related Problems in Thai Older Patients: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Patient Saf*. 2021;17(1):15-22. doi: 10.1097/pts.0000000000000627.

159. 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. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2010;14(6):477-82. doi: 10.1007/s12603-009-0237-0.
160. 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):951-61. doi: 10.2165/11316750-000000000-00000.
161. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: Role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J*. 2001;77(913):703-7. doi: 10.1136/pmj.77.913.703.
162. Marcum ZA, Pugh MJV, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Hanlon JT. Prevalence of Potentially Preventable Unplanned Hospitalizations Caused by Therapeutic Failures and Adverse Drug Withdrawal Events Among Older Veterans. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012;67(8):867-74. doi: 10.1093/gerona/gls001.
163. Nasso C, Mecchio A, Rottura M, Valenzise M, Menniti-Ippolito F, Cutroneo PM, et al. A 7-Years Active Pharmacovigilance Study of Adverse Drug Reactions Causing Children Admission to a Pediatric Emergency Department in Sicily. *Front Pharmacol*. 2020;11:1090. doi: 10.3389/fphar.2020.01090.
164. Gholami K, Babaie F, Shalviri G, Javadi MR, Faghihi T. Pediatric hospital admission due to adverse drug reactions: Report from a tertiary center. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2015;4(4):212-5. doi: 10.4103/2279-042X.167045.
165. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):560-4. doi: 10.1111/bcpt.12264.
166. Posthumus AAG, Alingh CCW, Zwaan CCM, van Grootheest KK, Hanff LLM, Witjes B, et al. Adverse drug reaction-related admissions in paediatrics, a prospective single-centre study. *Bmj Open*. 2012;2(4):6. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000934.
167. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to a Paediatric Hospital. *PLoS One*. 2012;7 (12)(e50127). doi: 10.1371/journal.pone.0050127.
168. Gallagher RM, Bird KA, Mason JR, Peak M, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(2):194-9. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01194.x.
169. Oshikoya KA, Chukwura H, Njokanma OF, Senbanjo IO, Ojo I. Incidence and cost estimate of treating pediatric adverse drug reactions in Lagos, Nigeria. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(3):153-64. doi: 10.1590/s1516-31802011000300006.
170. Ghazi S, Dibae M, Salamati P, Manesh AAR, Akhlaghi H. Adverse drug reactions; As a cause for admissions to a children's hospital. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2007;17(1):11-4.
171. Lamabadusuriya SP, Sathiadas G. Adverse drug reactions in children requiring hospital admission. *Ceylon Med J*. 2003;48(3):86-7.
172. Schulze C, Toni I, Moritz K, Eberl S, Rascher W, Neubert A. Development and Adjustment of an Algorithm for Identifying Drug-Related Hospital Admissions in Pediatrics. *J Patient Saf*. 2022;18(5):421-9. doi: 10.1097/pts.0000000000000951.
173. Carvalho IV, de Sousa VM, Visacri MB, Quintanilha JCF, de Souza CM, Ambrósio RFL, et al. Adverse Drug Event-Related Admissions to a Pediatric Emergency Unit. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(4):e152-e8. doi: 10.1097/pec.0000000000001582.
174. Easton KL, Chapman CB, Brien JE. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):611-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02052.x.

175. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(4):483-90. doi: 10.1007/s00228-014-1648-3.
176. Brandariz-Núñez D, Ferreiro-Gómez M, Suanzes J, Margusino-Framiñán L, de la Cámara-Gómez M, Fandiño-Orgueira JM, Martín-Herranz MI. Prevalence of adverse drug reactions associated with emergency department visits and risk factors for hospitalization. *Farm Hosp*. 2023;47(1):T20-t5. doi: 10.1016/j.farma.2022.12.007.
177. Dormann H, Sonst A, Muller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Deutsches Arzteblatt International*. 2013;110(13):213-9. doi: 10.3238/arztebl.2013.0213.
178. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(3):179-84.
179. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: A prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(8):944-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb01865.x.
180. Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, Mazzeo F. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res*. 2004;50(6):631-6.
181. Pedros 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):361-7. doi: 10.1007/s00228-013-1630-5.
182. Pedros 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):219-26. doi: 10.1007/s00228-015-1974-0.
183. Směrnice 2010/84/EU. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o farmakovigilanci [Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/ALL/?uri=CELEX:32010L0084>].
184. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
185. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1972;498:1-25.
186. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02799-9.
187. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34.
188. Ackroyd-Stolarz S, Hartnell N, Mackinnon NJ. Demystifying medication safety: making sense of the terminology. *Res Social Adm Pharm*. 2006;2(2):280-9. doi: 10.1016/j.sapharm.2006.01.001.
189. Malý J. Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. *Klin Farmakol Farm*. 2020;34(3):116-21. doi: 10.36290/far.2020.021.
190. Bürkle T, Müller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76 Suppl 1(Suppl 1):56-68. doi: 10.1111/bcp.12189.

191. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
192. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.: World Health Organisation-Uppsala Monitoring Centre; 2018 [Available from: [https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)].
193. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One.* 2011;6(12):e28096. doi: 10.1371/journal.pone.0028096.
194. Aguirre C, García M. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. *Med Clin (Barc).* 2016;147(10):461-4. doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.012.
195. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990;228(2):83-90. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x.
196. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979;242(7):623-32.
197. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21(3):247-54. doi: 10.1002/cpt1977213247.
198. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Thérapie.* 2016;71(2):179-86. doi: 10.1016/j.therap.2016.02.010.
199. Klopotoska JE, Wierenga PC, Stuijt CC, Arisz L, Dijkgraaf MG, Kuks PF, et al. Adverse drug events in older hospitalized patients: results and reliability of a comprehensive and structured identification strategy. *PLoS One.* 2013;8(8):e71045. doi: 10.1371/journal.pone.0071045.
200. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-80. doi: 10.1345/aph.1H423.
201. Pradhan P, Lavallee M, Akinola S, Escobar Gimenes FR, Berard A, Methot J, et al. Causality assessment of adverse drug reaction: A narrative review to find the most exhaustive and easy-to-use tool in post-authorization settings. *J Appl Biomed.* 2023;21(2):59-66. doi: 10.32725/jab.2023.010.
202. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37. doi: 10.2165/00002018-200831010-00003.
203. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):77; author reply -8. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00016.
204. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27(6):538.
205. Nebeker JR, Samore MH, Barach P. Clarifying terminology for adverse drug events - Response. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):77-8. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00017.
206. Viček J, Bártlová S, Brabcová I, Doseděl M, Hajduchová H, Kuběna A, et al. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(4):30-4. doi: 10.36290/far.2019.029.
207. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):306-14. doi: 10.1136/qhc.13.4.306.

208. Kempen TGH, Hedström M, Olsson H, Johansson A, Ottosson S, Al-Sammak Y, Gillespie U. Assessment tool for hospital admissions related to medications: development and validation in older patients. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):198-206. doi: 10.1007/s11096-018-0768-8.
209. Kempen TGH, Hedman A, Gillespie U. Drug-related emergency department visits in older patients: an applicability and reliability study of an existing assessment tool. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):1078-82. doi: 10.1007/s11096-022-01456-x.
210. Zerah L, Henrard S, Thevelin S, Feller M, Meyer-Masseti C, Knol W, et al. Performance of a trigger tool for detecting drug-related hospital admissions in older people: analysis from the OPERAM trial. *Age Ageing*. 2022;51(1). doi: 10.1093/ageing/afab196.
211. Noorda NMF, Salleveld B, Langendijk WL, Egberts TCG, van Puijenbroek EP, Wilting I, Knol W. Performance of a trigger tool for detecting adverse drug reactions in patients with polypharmacy acutely admitted to the geriatric ward. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(4):837-47. doi: 10.1007/s41999-022-00649-x.
212. Falconer N, Spinewine A, Doogue MP, Barras M. Identifying medication harm in hospitalised patients: a bimodal, targeted approach. *Therapeutic advances in drug safety*. 2020;11:2042098620975516. doi: 10.1177/2042098620975516.
213. Silva LT, Modesto ACF, Amaral RG, Lopes FM. Hospitalizations and deaths related to adverse drug events worldwide: Systematic review of studies with national coverage. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(3):435-66. doi: 10.1007/s00228-021-03238-2.
214. van Staa TP, Pirmohamed M, Sharma A, Ashcroft DM, Buchan I. Adverse drug reactions and hospital admissions: Large case-control study of patients aged 65-100 years using linked English primary care and hospital data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023. doi: 10.1002/pds.5681.
215. Wojt IR, Cairns R, Gillooly I, Patanwala AE, Tan ECK. Clinical factors associated with increased length of stay and readmission in patients with medication-related hospital admissions: a retrospective study. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(7):3184-90. doi: 10.1016/j.sapharm.2021.09.003.
216. Collao JF, Favereau R, Miranda R, Aceitón C. [Drug related harm in Chilean hospitals: prevalence analysis 2010-2017]. *Rev Med Chil*. 2019;147(4):416-25. doi: 10.4067/s0034-98872019000400416.
217. Zhang H, Du W, Gnjidic D, Chong S, Glasgow N. Trends in adverse drug reaction-related hospitalisations over 13 years in New South Wales, Australia. *Intern Med J*. 2019;49(1):84-93. doi: 10.1111/imj.14134.
218. Crispo JAG, Thibault DP, Willis AW. Adverse Drug Events as a Reason for Adult Hospitalization: A Nationwide Readmission Study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(6):557-66. doi: 10.1177/1060028018818571.
219. Martins AC, Giordani F, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by International Classification of Diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saude Publica*. 2018;34(12):e00222417. doi: 10.1590/0102-311x00222417.
220. Sousa-Pinto B, Marques B, Lopes F, Freitas A. Frequency and Impact of Adverse Events in Inpatients: A Nationwide Analysis of Episodes between 2000 and 2015. *J Med Syst*. 2018;42(3):48. doi: 10.1007/s10916-018-0898-5.
221. Santos GAS, Boing AC. [Hospitalizations and deaths from drug poisoning and adverse reactions in Brazil: an analysis from 2000 to 2014]. *Cad Saude Publica*. 2018;34(6):e00100917. doi: 10.1590/0102-311x00100917.
222. Du W, Pearson SA, Buckley NA, Day C, Banks E. Diagnosis-based and external cause-based criteria to identify adverse drug reactions in hospital ICD-coded data: application to an Australia population-based study. *Public Health Res Pract*. 2017;27(2). doi: 10.17061/phrp2721716.

223. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6):635-41. doi: 10.1002/pds.4184.
224. Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Adverse drug events-Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *PLoS One.* 2017;12(6):11. doi: 10.1371/journal.pone.0178626.
225. Walter SR, Day RO, Gallego B, Westbrook JI. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):416-26. doi: 10.1111/bcp.13124.
226. Veeren JC, Weiss M. Trends in emergency hospital admissions in England due to adverse drug reactions: 2008-2015. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research.* 2017;8(1):5-11. doi: 10.1111/jphs.12160.
227. Shamlivan TA, Kane RL. Drug-Related Harms in Hospitalized Medicare Beneficiaries: Results From the Healthcare Cost and Utilization Project, 2000-2008. *Journal of patient safety.* 2016;12(2):89-107. doi: 10.1097/PTS.000000000000106.
228. Gall W, Neuhofer L, Rinner C, Endel G, Grossmann W, Marzluf B, Wolzt M. Relationship of Drug-Drug Interactions with Hospital Diagnoses Associated to Adverse Drug Reactions: a Retrospective Study of Billing Data in Austria. *International Journal of Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2015(S1:001):1-6. doi: 10.19070/2167-910X-SI01001.
229. Hodgkinson MR, Dirnbauer NJ, Larmour I. Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2009;39(1):19-23. doi: 10.1002/j.2055-2335.2009.tb00698.x.
230. McKay AJ, Newson RB, Soljak M, Riboli E, Car J, Majeed A. Are primary care factors associated with hospital episodes for adverse drug reactions? A national observational study. *BMJ Open.* 2015;5(12):e008130. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008130.
231. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(12):1519-26. doi: 10.1007/s00228-014-1763-1.
232. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:125. doi: 10.1186/1472-6963-14-125.
233. de Paula TC, Bochner R, Montilla DE. Clinical and epidemiological analysis of hospitalizations of elderly due to poisoning and adverse effects of medications, Brazil from 2004 to 2008. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2012;15(4):828-44.
234. Amann C, Hasford J, Stausberg J. [Hospital admission due to adverse drug events (ADE): an analysis of German routine hospital data of 2006]. *Gesundheitswesen.* 2012;74(10):639-44. doi: 10.1055/s-0031-1286275.
235. Oprescu F, Peek-Asa C, Wallis A, Young T, Nour D, Cherecheş RM. Pediatric poisonings and risk markers for hospital admission in a major emergency department in Romania. *Matern Child Health J.* 2012;16(2):495-500. doi: 10.1007/s10995-011-0742-8.
236. Rodenburg EM, Stricker BHC, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(1):95-104. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03811.x.
237. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One.* 2010;5(11):e13977. doi: 10.1371/journal.pone.0013977.



238. Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):983-93. doi: 10.1345/aph.1M726.
239. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salje K, Mueller S, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):626-34. doi: 10.1002/pds.2118.
240. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6):239-50. doi: 10.1258/jrsm.2010.100113.
241. Carrasco-Garrido P, de Andres LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jimenez-Garcia R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10:287. doi: 10.1186/1472-6963-10-287.
242. van der Hoof CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse A, Verhamme KMC, Stricker B, Sturkenboom M. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):365-71. doi: 10.1002/pds.1565.
243. Al-Malaq HM, Al-Aqeel SA, Al-Sultan MS. Adverse drug reactions related hospitalization identified by discharge ICD-9 codes in a university hospital in Riyadh. *Saudi Med J*. 2008;29(8):1145-50.
244. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7 (no pagination)(9). doi: 10.1186/1472-6904-7-9.
245. Van Der Hoof CS, Sturkenboom MCJM, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: A nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8. doi: 10.2165/00002018-200629020-00006.
246. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2006;26(5):601-8. doi: 10.1592/phco.26.5.601.
247. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):213-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02236.x.
248. Kalisch Ellett LM, Kassie GM, Caughey GE, Pratt NL, Ramsay EN, Roughead EE. Medication-related hospital admissions in aged care residents. *Australas J Ageing*. 2021. doi: 10.1111/ajag.12975.
249. Bayoumi I, Dolovich L, Hutchison B, Holbrook A. Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults. *Can Fam Physician*. 2014;60(4):e217-22.
250. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Use of case-time-control design in pharmacovigilance applications: exploration with high-risk medications and unplanned hospital admissions in the Western Australian elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1159-70. doi: 10.1002/pds.3469.
251. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD, Ramsay EN, Killer G, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: An opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care*. 2012;24(3):239-49. doi: 10.1093/intqhc/mzs015.
252. Ruiters R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifir G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: A population-based study in the Netherlands. *Drugs Aging*. 2012;29(3):225-32. doi: 10.2165/11599430-000000000-00000.
253. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf*. 2012;35(9):769-81. doi: 10.1007/bf03261973.

254. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.
255. Zhang M, Holman CD, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):163-70. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02839.x.
256. Hohl CM, Kuramoto L, Yu E, Rogula B, Stausberg J, Sobolev B. Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: a validation study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:473. doi: 10.1186/1472-6963-13-473.
257. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Clinical coding of prospectively identified paediatric adverse drug reactions--a retrospective review of patient records. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:72. doi: 10.1186/2050-6511-15-72.
258. Reynolds M, Hickson M, Jacklin A, Franklin BD. A descriptive exploratory study of how admissions caused by medication-related harm are documented within inpatients' medical records. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:257. doi: 10.1186/1472-6963-14-257.
259. Joyner LM, Alicea LA, Goldman JL, Suppes SL, Tillman EM. Methods for Detecting Pediatric Adverse Drug Reactions From the Electronic Medical Record. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(11):1479-84. doi: 10.1002/jcph.1916.
260. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, Doyle-Waters M, Stausberg J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21(3):547-57. doi: 10.1136/amiajnl-2013-002116.
261. Melo JRR, Duarte EC, de Freitas SM, Pinheiro EG, Francelino EV, Arrais PSD. International Classification of Diseases Codes as screeners for Adverse Drug Events. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2021;54(3). doi: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.178993.
262. Stausberg J, Hasford J. Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(3):23-9. doi: 10.3238/arztebl.2010.0023.
263. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:134. doi: 10.1186/1472-6963-11-134.
264. Habib B, Tamblyn R, Girard N, Egale T, Huang A. Detection of adverse drug events in e-prescribing and administrative health data: a validation study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):376. doi: 10.1186/s12913-021-06346-y.
265. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:8. doi: 10.1186/1472-6904-9-8.
266. Lghoul-Oulad Saïd F, Hek K, Flinterman LE, Herings RM, Warlé-van Herwaarden MF, de Bie S, et al. Prevalence and incidence rate of hospital admissions related to medication between 2008 and 2013 in The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(12):1659-68. doi: 10.1002/pds.5122.
267. Warlé-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Herings RM, Engelkes M, van Blijderveen JC, Rodenburg EM, et al. Quick assessment of drug-related admissions over time (QUADRAT study). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(5):495-503. doi: 10.1002/pds.3747.
268. 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):489-97. doi: 10.1002/pds.3592.
269. 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 Family Community Med*. 2015;22(1):44-8. doi: 10.4103/2230-8229.149590.

270. Ruiz B, Garcia M, Aguirre U, Aguirre C. Factors predicting hospital readmissions related to adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(7):715-22. doi: 10.1007/s00228-008-0473-y.
271. Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to the hospital: A cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2023;14. doi: 10.3389/fphar.2023.1088900.
272. 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):81-8. doi: 10.1007/s00508-009-1251-2.
273. 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):875-82. doi: 10.1007/s00228-017-2232-4.
274. Kovacevic M, Kovacevic SV, Radovanovic S, Stevanovic P, Miljkovic 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):1873-83. doi: 10.1080/03007995.2019.1647021.
275. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. 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.
276. Kovacevic M, Kovacevic SV, Miljkovic B, Radovanovic S, Stevanovic P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10):9. doi: 10.1111/ijcp.13005.
277. Hennessy S, Leonard CE, Gagne JJ, Flory JH, Han X, Brensinger CM, Bilker WB. Pharmacoepidemiologic Methods for Studying the Health Effects of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):92-100. doi: 10.1002/cpt.277.
278. Hennessy S, Flockhart DA. The need for translational research on drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):771-3. doi: 10.1038/clpt.2012.39.
279. Hughes JE, Russo V, Walsh C, Menditto E, Bennett K, Cahir C. Prevalence and Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Adults: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging.* 2021;38(11):1025-37. doi: 10.1007/s40266-021-00898-8.
280. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. doi: 10.1007/s00228-017-2357-5.
281. Aksoy N, Ozturk N. A meta-analysis assessing the prevalence of drug-drug interactions among hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023. doi: 10.1002/pds.5691.
282. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, Onozato T, Cunha Cardoso G, Ferreira Nascimento MT, 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.
283. Klopotoska JE, Leopold JH, Bakker T, Yasrebi-de Kom I, Engelaer FM, de Jonge E, et al. Adverse drug events caused by three high-risk drug-drug interactions in patients admitted to intensive care units: A multicentre retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023. doi: 10.1111/bcp.15882.
284. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
285. Alruqayb WS, Price MJ, Paudyal V, Cox AR. Drug-Related Problems in Hospitalised Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2021;44(10):1041-58. doi: 10.1007/s40264-021-01099-3.

286. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, Ferro CJ, Mallamaci F, Mark PB, et al. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs*. 2021;81(13):1467-89. doi: 10.1007/s40265-021-01555-5.
287. Mahady SE, Polekhina G, Woods RL, Wolfe R, Wetmore JB, Margolis KL, et al. Association Between CKD and Major Hemorrhage in Older Persons: Data From the Aspirin in Reducing Events in the Elderly Randomized Trial. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):737-45. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.012.
288. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract*. 2017;71(7). doi: 10.1111/ijcp.12960.
289. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):853-62. doi: 10.1111/jgs.14809.
290. Hayat M, Ahmad N, Khan SLA, Mohkumuddin S, Siddique W, Khan A, Atif M. Pattern, frequency and factors associated with inappropriate high dosing in chronic kidney disease patients at a tertiary care hospital in Pakistan. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):118. doi: 10.1186/s12882-023-03167-5.
291. Kassa Birarra M, Mekonnen GB, Gelayee DA, Assimamaw NT, Kifle ZD. Drug dose adjustment in patients with renal impairment attending a specialized referral hospital, Northwest Ethiopia. *Metabol Open*. 2022;16:100211. doi: 10.1016/j.metop.2022.100211.
292. MacRae C, Mercer S, Guthrie B. Potentially inappropriate primary care prescribing in people with chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of a large population cohort. *Br J Gen Pract*. 2021;71(708):e483-e90. doi: 10.3399/bjgp.2020.0871.
293. Hassan Z, Ali I, Ullah AR, Ahmed R, Zar A, Ullah I, et al. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2021;13(2):e13449. doi: 10.7759/cureus.13449.
294. Barbieri MA, Rottura M, Cicala G, Mandraffino R, Marino S, Irrera N, et al. Chronic Kidney Disease Management in General Practice: A Focus on Inappropriate Drugs Prescriptions. *J Clin Med*. 2020;9(5). doi: 10.3390/jcm9051346.
295. Bezabhe WM, Kitsos A, Saunder T, Peterson GM, Bereznicki LR, Wimmer BC, et al. Medication Prescribing Quality in Australian Primary Care Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2020;9(3). doi: 10.3390/jcm9030783.
296. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, Peterson GM, Jose M, Wimmer B, et al. Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):216. doi: 10.1186/s12882-020-01862-1.
297. Marquito AB, Pinheiro HS, Fernandes N, Paula RB. Pharmacotherapy assessment in chronic kidney disease: validation of the PAIR instrument for use in Brazil. *J Bras Nefrol*. 2020;42(4):400-12. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2019-0205.
298. Dvořáčková E, Rychlíčková J, Pávek P, Hojný M, Vlček J. Analysis and management of drug related problems on a nephrology ward from a pharmacist's point of view. *Pharmazie*. 2019;74(10):625-9. doi: 10.1691/ph.2019.9568.
299. Saad R, Hallit S, Chahine B. Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(1):1304. doi: 10.18549/PharmPract.2019.1.1304.
300. Guirguis-Blake J, Keppel GA, Holmes J, Force RW, Kriegsman W, Baldwin LM. Prescription of high-risk medications among patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from the Washington, Wyoming, Alaska, Montana and Idaho region Practice and Research Network. *Fam Pract*. 2018;35(5):589-94. doi: 10.1093/fampra/cmz001.

301. Desmedt S, Spinewine A, Jadoul M, Henrard S, Wouters D, Dalleur O. Impact of a clinical decision support system for drug dosage in patients with renal failure. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1225-33. doi: 10.1007/s11096-018-0612-1.
302. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2811-23. doi: 10.1111/bcp.13738.
303. O'Shaughnessy M, Allen N, O'Regan J, Payne-Danson E, Mentre L, Davin D, et al. Agreement between renal prescribing references and determination of prescribing appropriateness in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Qjm*. 2017;110(10):623-8. doi: 10.1093/qjmed/hcx086.
304. Saleem A, Masood I. Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158677. doi: 10.1371/journal.pone.0158677.
305. Yang P, Chen N, Wang RR, Li L, Jiang SP. Inappropriateness of medication prescriptions about chronic kidney disease patients without dialysis therapy in a Chinese tertiary teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1517-24. doi: 10.2147/tcrm.S116789.
306. Doody HK, Peterson GM, Watson D, Castelino RL. Retrospective evaluation of potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with renal impairment. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(3):525-35. doi: 10.1185/03007995.2015.1010036.
307. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Jansen PA, Zwart JE, van Solinge WW, Egberts TC. Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128237. doi: 10.1371/journal.pone.0128237.
308. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 2015;16:158. doi: 10.1186/s12882-015-0155-9.
309. Nielsen AL, Henriksen DP, Marinakis C, Hellebek A, Birn H, Nybo M, et al. Drug dosing in patients with renal insufficiency in a hospital setting using electronic prescribing and automated reporting of estimated glomerular filtration rate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(5):407-13. doi: 10.1111/bcpt.12185.
310. Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1136-42. doi: 10.1007/s11096-015-0175-3.
311. Gheewala PA, Peterson GM, Curtain CM, Nishtala PS, Hannan PJ, Castelino RL. Impact of the pharmacist medication review services on drug-related problems and potentially inappropriate prescribing of renally cleared medications in residents of aged care facilities. *Drugs Aging*. 2014;31(11):825-35. doi: 10.1007/s40266-014-0208-y.
312. Bilge U, Sahin G, Unluoglu I, Ipek M, Durdu M, Keskin A. Inappropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs in chronic kidney disease patients without renal replacement therapy. *Ren Fail*. 2013;35(6):906-10. doi: 10.3109/0886022x.2013.801272.
313. Prajapati A, Ganguly B. Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(2):136-40. doi: 10.4103/0975-7406.111829.
314. Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, Cohen K. Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J*. 2010;100(5):304-6. doi: 10.7196/samj.3955.
315. Erler A, Beyer M, Petersen JJ, Saal K, Rath T, Rochon J, et al. How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care - a cluster-randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2012;13:91. doi: 10.1186/1471-2296-13-91.
316. Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharm J*. 2012;20(3):217-20. doi: 10.1016/j.jsps.2011.12.005.

317. Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli WE. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):823-9. doi: 10.1007/s00228-009-0643-6.
318. Sellier E, Colombet I, Sabatier B, Breton G, Nies J, Zapletal E, et al. Effect of alerts for drug dosage adjustment in inpatients with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(2):203-10. doi: 10.1197/jamia.M2805.
319. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SH, Sabri IA, et al. Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(8):908-12. doi: 10.1002/pds.1412.
320. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol*. 2009;22(4):497-501.
321. Rothberg MB, Kehoe ED, Courtemanche AL, Kenosi T, Pekow PS, Brennan MJ, et al. Recognition and management of chronic kidney disease in an elderly ambulatory population. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1125-30. doi: 10.1007/s11606-008-0607-z.
322. van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1254-60. doi: 10.1345/aph.1G742.
323. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function--an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3164-71. doi: 10.1093/ndt/gfl399.
324. Yap C, Dunham D, Thompson J, Baker D. Medication dosing errors for patients with renal insufficiency in ambulatory care. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005;31(9):514-21. doi: 10.1016/s1553-7250(05)31066-x.
325. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J*. 2003;33(1-2):10-3. doi: 10.1046/j.1445-5994.2003.00330.x.
326. Papaioannou A, Clarke JA, Campbell G, Bédard M. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(11):1470-3. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02639.x.
327. Schmidt-Mende K, Wettermark B, Andersen M, Elsevier M, Carrero JJ, SHEMEIKKA T, Hasselström J. Prevalence of renally inappropriate medicines in older people with renal impairment - A cross-sectional register-based study in a large primary care population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(3):256-65. doi: 10.1111/bcpt.13127.
328. Deskur-Śmielecka E, Chudek J, Neumann-Podczaska A, Mossakowska M, Wizner B, Wieczorowska-Tobis K. Use of renal risk drugs in a nation-wide Polish older adult population: an analysis of PolSenior database. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):70. doi: 10.1186/s12877-019-1075-5.
329. Hoffmann F, Boesch D, Dörks M, Herget-Rosenthal S, Petersen J, Schmiemann G. Renal Insufficiency and Medication in Nursing Home Residents. A Cross-Sectional Study (IMREN). *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(6):92-8. doi: 10.3238/arztebl.2016.0092.
330. Altunbas G, Yazc M, Solak Y, Gul EE, Kayrak M, Kaya Z, et al. Renal Drug Dosage Adjustment According to Estimated Creatinine Clearance in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Am J Ther*. 2016;23(4):e1004-8. doi: 10.1097/01.mjt.0000434042.62372.49.
331. Sönnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. Inappropriate Prescription and Renal Function Among Older Patients with Cognitive Impairment. *Drugs Aging*. 2016;33(12):889-99. doi: 10.1007/s40266-016-0408-8.
332. Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA. Use of Renally Inappropriate Medications in Older Veterans: A National Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2290-7. doi: 10.1111/jgs.13790.

333. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging*. 2015;32(5):391-400. doi: 10.1007/s40266-015-0261-1.
334. Steinman MA, Miao Y, Boscardin WJ, Komaiko KD, Schwartz JB. Prescribing quality in older veterans: a multifocal approach. *J Gen Intern Med*. 2014;29(10):1379-86. doi: 10.1007/s11606-014-2924-8.
335. Van Pottelbergh G, Mertens A, Azermai M, Vaes B, Adriaensen W, Matheï C, et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur J Gen Pract*. 2014;20(3):190-5. doi: 10.3109/13814788.2013.857399.
336. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 2013;89(1051):247-50. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-130889.
337. Hanlon JT, Wang X, Handler SM, Weisbord S, Pugh MJ, Semla T, et al. Potentially inappropriate prescribing of primarily renally cleared medications for older veterans affairs nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(5):377-83. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.008.
338. Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1090-102. doi: 10.2215/cjn.01030120.
339. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther*. 2016;167:132-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.011.
340. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
341. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396-403. doi: 10.1038/ki.2015.101.
342. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M, Alonso A, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(8):898-909. doi: 10.1002/pds.5621.
343. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-9. doi: 10.1038/ki.2014.31.
344. Kampmann JD, Nybo M, Brandt F, Støvring H, Damkier P, Henriksen DP, Lund LC. Statin use before and after the KDIGO Lipids in chronic kidney disease guideline: A population-based interrupted time series analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(5):306-10. doi: 10.1111/bcpt.13768.
345. Molnar AO, Bota S, Jeyakumar N, McArthur E, Battistella M, Garg AX, et al. Potentially inappropriate prescribing in older adults with advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237868. doi: 10.1371/journal.pone.0237868.
346. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S, Sharif S, Kumari P, Bhagat M, Mattana J. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2015;349(6):510-5. doi: 10.1097/maj.0000000000000475.
347. Linde C, Bakhai A, Furuland H, Evans M, McEwan P, Ayoubkhani D, Qin L. Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e012655. doi: 10.1161/jaha.119.012655.

348. Zhuo M, Li J, Buckley LF, Tummalapalli SL, Mount DB, Steele DJR, et al. Prescribing Patterns of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with CKD: A Cross-Sectional Registry Analysis. *Kidney360*. 2022;3(3):455-64. doi: 10.34067/kid.0007862021.
349. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc*. 1998;5(3):305-14. doi: 10.1136/jamia.1998.0050305.
350. Zerah L, Henrard S, Wilting I, O'Mahony D, Rodondi N, Dalleur O, et al. Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):11. doi: 10.1186/s12877-021-02532-z.
351. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):364-77. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.004.
352. Lion S, Evrard P, Foulon V, Spinewine A. Drug-drug interactions in nursing home residents: analysis from the COME-ON trial. *Age Ageing*. 2023;52(1). doi: 10.1093/ageing/afac278.
353. Lexicomp database [Internet]. UpToDate, Inc. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Subscription required to view.
354. Micromedex database [Internet]. Merative. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com) Subscription required to view.
355. Stockley's Drug Interactions database [Internet]. Pharmaceutical Press. Available from: <https://www.medicinescomplete.com> Subscription required to view.
356. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Bereznicki BJ, Curtain C, Peterson GM, Connolly M, Bereznicki LR. 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.
357. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;38(6):666-71. doi: 10.1067/mem.2001.119456.
358. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf*. 2014;37(4):225-35. doi: 10.1007/s40264-014-0141-3.
359. Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners*, 5th Edition: CRC Press; 2018.
360. *Renal Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys*. 1 ed. Larry K. Golightly IT, Tyree H. Kiser, Dimitriy A. Levin, Gerard R. Barber, Michael A. Jones, Nancy M. Stolpman, Katherine S. Lundin, editor. New York, NY: Springer. doi: 10.1007/978-1-4614-5800-5.
361. Joint Formulary Committee. *BNF 84: September 2022-March 2023*. London: Pharmaceutical Press; 2022.
362. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep*. 2022;7(7):1463-76. doi: 10.1016/j.ekir.2022.04.094.
363. Seiberth S, Bauer D, Schönermarck U, Mannell H, Stief C, Hasford J, Strobach D. Correct use of non-indexed eGFR for drug dosing and renal drug-related problems at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(12):1683-93. doi: 10.1007/s00228-020-02953-6.
364. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, et al. Characteristics, Symptoms, and Outcome of Severe Dysnatremias Present on Hospital Admission. *Am J Med*. 2012;125(11):7. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.041.



365. Mann SJ. The Silent Epidemic of Thiazide-Induced Hyponatremia. *J Clin Hypertens*. 2008;10(6):477-84. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.08126.x.
366. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiten R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population-Based Study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):67-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.365.
367. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of Thiazide-induced Hyponatremia in Patients with Hypertension. *Am J Med*. 2011;124(11):1064-72. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.031.
368. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(4):566-77. doi: 10.1111/bcp.12499.
369. De Picker L, Van den Eede F, Dumont G, Moorke G, Sabbe BGC. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-47.
370. Leth-Moller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Odum L, Gisslasson G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *Bmj Open*. 2016;6(5):8. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011200.
371. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):175-82.
372. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004.
373. McQuilten ZK, Thao LTP, Pasricha SR, Artz AS, Bailey M, Chan AT, et al. Effect of Low-Dose Aspirin Versus Placebo on Incidence of Anemia in the Elderly : A Secondary Analysis of the Aspirin in Reducing Events in the Elderly Trial. *Ann Intern Med*. 2023;176(7):913-21. doi: 10.7326/m23-0675.
374. Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):359-69. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005.
375. Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, et al. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146(13):980-94. doi: 10.1161/circulationaha.122.060511.
376. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2023;10(2):1473-80. doi: 10.1002/ehf2.14310.
377. Watson KE, Dhaliwal K, Robertshaw S, Verdin N, Benterud E, Lamont N, et al. Consensus Recommendations for Sick Day Medication Guidance for People With Diabetes, Kidney, or Cardiovascular Disease: A Modified Delphi Process. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):564-74. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.012.
378. Joannidis M, Hoste E. Angiotensin inhibition in patients with acute kidney injury: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1159-61. doi: 10.1007/s00134-018-5223-8.
379. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1681-90. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4749.
380. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2018;44(5):598-605. doi: 10.1007/s00134-018-5160-6.
381. Chen JY, Tsai IJ, Pan HC, Liao HW, Neyra JA, Wu VC, Chueh JS. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease

- Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:665250. doi: 10.3389/fphar.2021.665250.
382. Yasrebi-de Kom IAR, Dongelmans DA, Abu-Hanna A, Schut MC, de Lange DW, van Roon EN, et al. Acute kidney injury associated with nephrotoxic drugs in critically ill patients: a multicenter cohort study using electronic health record data. *Clinical Kidney Journal.* 2023. doi: 10.1093/ckj/sfad160.
383. Tomson C, Tomlinson LA. Stopping RAS Inhibitors to Minimize AKI: More Harm than Good? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):617-9. doi: 10.2215/cjn.14021118.
384. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023. doi: 10.1111/jgs.18372.
385. Mehta SR. Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1580-1. doi: 10.1056/NEJMe1902214.
386. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Bhatt DL, Cuker A, Gluckman TJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):629-58. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.011.
387. De Schutter H, Hias J, Hellemans L, Walgraeve K, Tournoy J, Verhamme P, et al. Consensus validation of a screening tool for cardiovascular pharmacotherapy in geriatric patients: the RASP\_CARDIO list (Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Older Patients). *Eur Geriatr Med.* 2022. doi: 10.1007/s41999-022-00701-w.
388. Wang GH, Morris EJ, Smith SM, Hallas J, Vouri SM. Continued potassium supplementation use following loop diuretic discontinuation in older adults: An evaluation of a prescribing cascade relic. *J Am Geriatr Soc.* 2022. doi: 10.1111/jgs.18103.
389. Chou E, Boyce RD, Balkan B, Subbian V, Romero A, Hansten PD, et al. Designing and evaluating contextualized drug-drug interaction algorithms. *JAMIA Open.* 2021;4(1):ooab023. doi: 10.1093/jamiaopen/ooab023.
390. Grymonprez M, Capiou A, Steurbaut S, Boussey K, Mehuys E, Somers A, et al. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions and Bleeding Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: a Nationwide Cohort Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023. doi: 10.1007/s10557-023-07521-5.
391. Wasylewicz ATM, van de Burgt BWM, Manten T, Kerskes M, Compagner WN, Korsten EHM, et al. Contextualized Drug-Drug Interaction Management Improves Clinical Utility Compared With Basic Drug-Drug Interaction Management in Hospitalized Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2022. doi: 10.1002/cpt.2624.
392. Hohl CM, Robitaille C, Lord V, Dankoff J, Colacone A, Pham L, et al. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med.* 2005;12(3):197-205. doi: 10.1197/j.aem.2004.08.056.
393. McMaster C, Liew D, Keith C, Aminian P, Frauman A. A Machine-Learning Algorithm to Optimize Automated Adverse Drug Reaction Detection from Clinical Coding. *Drug Saf.* 2019;42(6):721-5. doi: 10.1007/s40264-018-00794-y.
394. Tierney JF, Stewart LA, Clarke M. Chapter 26: Individual participant data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, VA W, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 63 (updated February 2022): Cochrane; 2022.
395. Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, de Rooij SE. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging.* 2012;29(8):691-9. doi: 10.2165/11632510-000000000-00000.

396. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-12. doi: 10.1056/NEJMsa1103053.
397. Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potentially inappropriate medications in older patients admitted to University Hospital Hradec Kralove [abstract PDF-4.09]. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(6):1494. doi: 10.1007/s11096-022-01521-5.
398. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277-87. doi: 10.1001/jama.2018.20578.
399. Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, Tran C, Eaton CB, Wolfe R, et al. Low-Dose Aspirin and the Risk of Stroke and Intracerebral Bleeding in Healthy Older People: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2325803. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.25803.
400. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.
401. Sloane PD, Niznik JD. The Ambiguous Reality of Prescribing in Geriatric Practice. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(6):976-9. doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.015.
402. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):464-74. doi: 10.1177/2047487314525531.
403. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473-81. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31075-9.
404. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2182-4. doi: 10.1056/NEJMc2031173.
405. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, et al. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2136802. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36802.
406. Rea F, Biffi A, Ronco R, Franchi M, Cammarota S, Citarella A, et al. Cardiovascular Outcomes and Mortality Associated With Discontinuing Statins in Older Patients Receiving Polypharmacy. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113186. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13186.
407. McDonald EG, Wu PE, Rashidi B, Wilson MG, Bortolussi-Courval É, Atique A, et al. The MedSafer Study-Electronic Decision Support for Deprescribing in Hospitalized Older Adults: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(3):265-73. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7429.
408. Gray SL, Perera S, Soverns T, Hanlon JT. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults: An Update. *Drugs Aging*. 2023. doi: 10.1007/s40266-023-01064-y.

## Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

ORCID: 0000-0002-0050-5418

ResearcherID: A-2558-2019

Scopus Author ID: 57222560334

### Práce *in extenso* zahrnuté v dizertační práci

Dizertační práci tvoří soubor 3 publikací, které byly publikovány v zahraničních časopisech indexovaných v databázi Journal Citation Reports™ společnosti Clarivate s přiděleným impakt faktorem časopisu (JIF) zařazených v Q1 až Q3 dle ukazatele AIS. Kandidátka je prvním autorem dvou publikovaných originálních prací. Čtvrtá práce je momentálně v recenzním řízení.

1. Očovská Z, Maříková M, Vlček J.

**Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older Patients Admitted to the Hospital: A Cross-sectional Study.**

Frontiers in Pharmacology. 2023;14:1088900. doi: 10.3389/fphar.2023.1088900

*AIS 2022: 0.992 (Q1 dle AIS), JIF 2022: 5.6 (Q1 dle JIF)*

*Podíl: design studie, tvorba databáze v programu Microsoft Access, analýza dat, interpretace dat, sepsání manuskriptu, zpracování připomínek recenzentů*

2. 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.**

Frontiers in Pharmacology. 2022; 13: 899151. doi: 10.3389/fphar.2022.899151

*AIS 2021: 1.059 (Q1 dle AIS), JIF 2021: 5.988 (Q1 dle JIF)*

*Podíl: design studie, tvorba databáze v programu Microsoft Access, sběr dat, analýza dat, interpretace dat sepsání manuskriptu, zpracování připomínek recenzentů*

3. Maříková M, Očovská Z, Nerad V, Kuběna AA, Blaha V, Vlček J.

**Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic.**

International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(5):1218-1226.

doi: 10.1007/s11096-021-01237-y

*AIS 2020: 0.574 (Q3 dle AIS), JIF 2020: 2.054 (Q4 dle JIF)*

*Podíl: analýza dat, podíl na psaní manuskriptu a zpracování připomínek recenzentů*

4. Očovská Z, Procházková J, Maříková M, Vlček J.

**Renal drug dosage adjustments and adverse drug events in patients with chronic kidney disease admitted to the hospital: A cross-sectional study.**

(v recenzním řízení)

*Podíl: design studie, tvorba databáze v programu Microsoft Access, analýza dat, interpretace dat, sepsání manuskriptu a zpracování připomínek recenzentů*

## Abstrakta z mezinárodních konferencí

- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potentially inappropriate medications in older patients admitted to University Hospital Hradec Kralove [abstract PDF-4.09]. *Int J Clin Pharm.* 2022; 44: 1494. doi: 10.1007/s11096-022-01521-5

*50th ESCP (European Society of Clinical Pharmacy) Symposium  
(poster + posterová prezentace)*

- Maříková M, Očovská Z, Vlček J. Exposure to anticholinergic and fall-risk increasing drugs in older patients admitted to University Hospital Hradec Kralove [abstract PP139]. *Int J Clin Pharm.* 2022; 44: 1542. doi: 10.1007/s11096-022-01521-5

*50th ESCP (European Society of Clinical Pharmacy) Symposium  
(poster)*

- Očovská Z, Maříková M, Kukrálová K, Vlček J. Drug-Drug Interaction Databases: Sensitivity and Specificity to Detect Manifest Drug-Drug Interactions, Reliability Ratings and Management Strategies of Potential Drug-Drug Interactions [abstract POSC204]. *Value Health.* 2022; 25(S1): S140-S141. doi: 10.1016/j.jval.2021.11.677

*Virtual ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)  
Europe 2021  
(poster)*

- Očovská Z, Maříková M, Kukrálová K, Vlček J. Characteristics of drug-drug interactions in patients admitted to the hospital via the emergency department: preliminary findings from a cross-sectional study [abstract PP086]. *Int J Clin Pharm.* 2021; 43: 1790-1791. doi: 10.1007/s11096-021-01352-w

*49th ESCP (European Society of Clinical Pharmacy) Virtual Symposium  
(poster)*

- Očovská Z, Maříková M, Kukrálová K, Vlček J. Drug-drug interactions in patients admitted to the hospital via the emergency department: Preliminary results of a cross-sectional study. [abstract 103]. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(Suppl 1): S34-S35. doi: 10.1007/s00228-021-03164-3

*EACPT (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics) Virtual  
meeting (abstrakt)*

- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Drug-related hospital admissions following emergency department visits: Preliminary results of a cross-sectional study [abstract 2481]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(S3):604. doi: 10.1002/pds.5114

*36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk  
Management  
(poster + zvuková nahrávka)*

## Abstrakta z národních konferencí

- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů přijatých do nemocnice. XXIV. symposium klinické farmacie René Macha, 25–26.11. 2022; Mikulov, Sborník str. 88, ISBN 978-80-908308-1-3  
(poster)
- Očovská Z, Maříková M, Holmanová K, Vlček J. Lékové interakce u pacientů přijatých k hospitalizaci přes oddělení urgentní medicíny. XXIII. symposium klinické farmacie René Macha, 26–27.11.2021; Hradec Králové, Sborník str. 78, ISBN 978-80-908308-0-6  
(poster + posterová prezentace)
- Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Polékové hospitalizace u pacientů přijatých přes oddělení urgentní medicíny: průřezová studie. XXII. symposium klinické farmacie René Macha, 20–21. 11. 2020; Hradec Králové, Sborník str.65, ISBN 978-80-906644-6-3  
(poster)
- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací. XXI. symposium klinické farmacie René Macha; 22–23.11.2019; Mikulov, Sborník str. 14, ISBN 978-80-906644-5-6  
(poster)

## Ústní sdělení

- Očovská Z, Procházková J, Maříková M, Vlček J. Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. 23. Česká konference klinické farmakologie, 9. září 2023; Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Olomouc
- Očovská Z, Karapinar-Çarkit F, Weir LD. Sensitivity and specificity of International Classification of Diseases (ICD 10) codes to identify medication-related hospital admissions. *ISOP Mid-Year Symposium 2023*, 1. červen 2023; Leiden, Nizozemsko  
prezentováno Dr. Daniala L. Weir (školicitel ERASMUS+ stáže v Utrechtu)
- Očovská Z, Mašková D, Holmanová K, Maříková M, Vlček J. Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to university hospital hradec králové. *13th Postgraduate & Postdoc Conference*, 1. únor 2023; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- Očovská Z, Mašková D, Holmanová K, Maříková M, Vlček J. Drug-drug interactions in patients admitted to the hospital via the emergency department: Preliminary results of a cross-sectional study. *12th Postgraduate & Postdoc Conference*, 1. únor 2022; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Drug-related hospital admissions via emergency department: a cross-sectional study. *11th Postgraduate & Postdoc Conference*, 27. leden 2021; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Drug-related hospital admissions following emergency department visit: a cross-sectional study. *10th Postgraduate & Postdoc Conference*, 22. leden 2020; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

## Přehled další odborné činnosti

### Zahraniční stáž

- Utrecht University, Faculty of Science, Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences  
Division of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology  
školitel: Dr. Daniala L. Weir  
období: květen 2022 – září 2022

### Konzultace diplomových prací

- PROCHÁZKOVÁ, Jana. Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Hradec Králové, 2023. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie. Vedoucí práce Vlček, Jiří.
  - XXX. Studentská vědecká konference FaF UK: 1. místo
  - Nadnárodní kolo XXI. studentské vědecké konference, Zentiva: 1. místo
- MAŠKOVÁ, Daniela. Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k hospitalizaci (II.). Hradec Králové, 2022. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie. Vedoucí práce Vlček, Jiří.
  - XXIX. Studentská vědecká konference FaF UK: 2. Místo
  - Nadnárodní kolo XX. studentské vědecké konference, Zentiva: 3. místo
- KUKRÁLOVÁ, Kateřina. Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k hospitalizaci (I.). Hradec Králové, 2021. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie. Vedoucí práce Vlček, Jiří.
  - XXVIII. Studentská vědecká konference FaF UK: 3. místo

### Grantové projekty – hlavní řešitel

- Název projektu: Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací  
Poskytovatel: Grantová agentura Univerzity Karlovy  
Číslo: GAUK 14120  
Období: 1.1.2020–31.12.2022  
Spoluřešitelé: Mgr. Kateřina Holmanová (roz. Kukrálová), Mgr. Daniela Mašková,  
PharmDr. Martina Maříková  
školitel: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

### Další aktivity

- Člen Lékového informačního centra Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové
- Výuka v rámci předmětu Sociální farmacie

## Seznam tabulek, obrázků a příloh

### Seznam tabulek

Tabulka 1: Limitace RCT z hlediska poskytnutí informací o kompletním bezpečnostním profilu léčiva .....	12
Tabulka 2: Přehledové studie zabývající se hospitalizacemi souvisejícími s léčivou .....	15
Tabulka 3: Seznam studií zaměřených na hospitalizace související s léčivou .....	17
Tabulka 4: Příklady definic nežádoucího účinku léčiva, nežádoucí lékové události a lékového problému .....	21
Tabulka 5: Porovnání algoritmů hodnocení kauzality používaných ve výzkumu DRA .....	22
Tabulka 6: Naranjo škála hodnocení pravděpodobnosti nežádoucího účinku léčiva .....	23
Tabulka 7: Kategorie kauzality podle WHO-UMC .....	23
Tabulka 8: Kramerův algoritmus modifikovaný Leendertse et al. <sup>99, 120 128</sup> .....	26
Tabulka 9: Modifikace WHO-UMC kritérií k hodnocení ADE podle Klopotoska et al. <sup>5, 199</sup> .....	26
Tabulka 10: Hallasova kritéria posouzení kauzality .....	27
Tabulka 11: Aspekty preventability podle modifikovaných kritérií Schumock & Thorton.....	30
Tabulka 12: Klasifikace lékových problémů podle PCNE V 9.1 (zkrácená verze) .....	31
Tabulka 13: Kategorie lékových pochybení z doporučeného postupu OPERAM.....	32
Tabulka 14: Kategorie míry preventability podle Hallas et al. ....	32
Tabulka 15: Nástroj AT-HARM k identifikaci DRA .....	34
Tabulka 16: Revidovaná verze OPERAM „trigger“ nástroje ke skríníngu DRA.....	35
Tabulka 17: Nejčastější ADR identifikovány pomocí nizozemského geriatrického ADR trigger nástroje .....	36
Tabulka 18: Seznam studií, které identifikovali DRA pomocí kódů Mezinárodní klasifikace nemocí .....	37
Tabulka 19: Kategorie pravděpodobnosti ADE diagnóz Mezinárodní klasifikace nemocí .....	38
Tabulka 20: Senzitivita detekce ADR nebo ADE při použití MKN kódů diagnóz hospitalizací.....	39
Tabulka 21: Seznam studií popisujících hospitalizace související s lékovými interakcemi .....	40
Tabulka 22: Farmakoepidemiologické designy ve výzkumu lékových interakcí .....	42
Tabulka 23: Studie zabývající se nevhodnou volbou nebo dávkováním léčiv u pacientů s CKD. 43	
Tabulka 24: Nejčastější léčiva s nevhodným dávkováním při poruše funkce ledvin.....	44
Tabulka 25: Nejčastější léčiva kontraindikována při poruše funkce ledvin .....	46
Tabulka 26: Seznam léčiv s dávkováním v rozporu s dávkováním v Souhrnu údajů o přípravku.....	55



## Seznam obrázků

Obrázek 1: Dvě rozdílné hierarchie designů studií .....	10
Obrázek 2: Způsoby detekce DRA.....	14
Obrázek 3: Manifestované a potenciální lékové problémy .....	21
Obrázek 4: Liverpoolský nástroj pro posouzení kauzality nežádoucích účinků léčiv .....	24
Obrázek 5: Algoritmus hodnocení kauzality španělského farmakovigilančního systému.....	25
Obrázek 6: Hallasova kritéria hodnocení podílu na hospitalizaci .....	28
Obrázek 7: Vztah mezi lékovým problémem, nežádoucí lékovou událostí, nežádoucím účinkem léčiva a lékovým pochybením .....	29
Obrázek 8: Vztah mezi nežádoucí lékovou událostí, nežádoucím účinkem léčiva, lékovým pochybením a hospitalizací související s léčivem.....	29
Obrázek 9: Liverpoolský nástroj pro hodnocení preventability .....	33
Obrázek 10: Preventabilita (preventability) a zmírnitelnost (ameliorability) nežádoucích lékových událostí podle Morimoto et al. <sup>207</sup> .....	34
Obrázek 11: Pozice farmakoepidemiologického výzkumu v translačním výzkumu lékových interakcí. ....	41
Obrázek 12: Faktory ovlivňující klinickou manifestaci lékové interakce .....	42
Obrázek 13: Počet pacientů s alespoň jedním léčivem s dávkováním v rozporu s SmPC .....	56
Obrázek 14: Počet léčiv s dávkováním v rozporu s dávkováním v SmPC .....	57
Obrázek 15: Příklady nástrojů pro minimalizaci rizik.....	62
Obrázek 16: Příklady nástrojů pro maximalizaci účinku.....	63

## Seznam příloh

- Příloha 1:** Publikace: *Drug-related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-sectional Study from the Czech Republic*  
+ Supplementary material
- Příloha 2:** Publikace: *Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older Patients Admitted to the Hospital: A Cross-sectional Study*  
+ Supplementary material
- Příloha 3:** Publikace: *Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic*  
+ Supplementary material