

**UNIVERZITA KARLOVA**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE**



**Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných  
léčiv u ambulantních geriatrických pacientů (II.)**

**Evaluation of the rationality of prescribing of selected potentially  
inappropriate medications in ambulatory geriatric patients (II.)**

Diplomová práce

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

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

**V Hradci Králové, září 2023**

**Nela Želivská**

## **PROHLÁŠENÍ**

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením školitelky doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. 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 pro získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne: 28.08. 2023

Nela Želivská

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěla bych poděkovat především paní školitelce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za vedení této práce, odborné rady, trpělivost a vstřícnost. Poděkování patří také MUDr. Boženě Juraškové, Ph.D. za pomoc se sběrem dat v geriatrické ambulanci a za pomoc s interpretací výsledků. Také děkuji Mgr. Romanu Leštinovi, který zpracovával první část výstupů ve své diplomové práci (část I.), na které jsem mohla navázat, a který mi poskytl cenné rady.

Vážím si také podpory a trpělivosti své rodiny a přátel po celou dobu studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy a touto cestou bych jim také chtěla velmi poděkovat.

## ABSTRAKT

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

**Název diplomové práce:** Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů (II.)

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

**Autor:** Nela Želivská

**Úvod:** Procentuální zastoupení geriatrických nemocných v populaci stále narůstá, a tím narůstá i význam a potřeba poznatků racionální geriatrické farmakoterapie v každodenní klinické praxi. U geriatrických nemocných je velmi častá polymorbidita a polyfarmakoterapie, z tohoto důvodu je potřebné i pravidelně revidovat lékové režimy ve stáří a řešit potenciální lékové problémy. Kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří (PIMs, z angl. „potentially inappropriate medications in the aged“) byla definovaná expertními skupinami jako pomocný nástroj, který má zvýšit racionalitu lékové preskripce u seniorů. Rizikovost PIMs ve vyšším věku často převažuje nad jejich přínosem nebo neexistuje dostatek vědeckých důkazů o dostatečné účinnosti/bezpečnosti těchto léčiv ve stáří, z tohoto důvodu by mělo být užití PIMs u seniorů limitováno a jejich racionalita předepisování pravidelně sledována.

Tato diplomová práce navazuje na diplomovou práci R. Leštiny pod názvem „Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů“ (obhájena 09/2021), jež se zabývala častými lékovými problémy u 10 nejčastěji předepisovaných PIMs v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Aktualizuje data předchozí diplomové práce o prevalence získané na celém souboru vyšetřených pacientů a rozšiřuje teoretickou i praktickou část o poznatky týkající se racionality užití dalších 10 často předepisovaných PIMs v ambulantní geriatrické praxi. Cílem práce bylo sledovat, jak

často jsou předepisovaná PIMs indikována v rizikových situacích (tj. jak často jsou užívána v přítomnosti nemocí, které patří mezi absolutní nebo relativní kontraindikace, v přítomnosti potenciálních nežádoucích účinků nebo jak časté jsou potenciální lékové interakce v předepisovaných lékových režimech).

**Metodika:** Realizace sběru dat probíhala komplexním, prospektivním, geriatrickým vyšetřením s pomocí protokolu projektu INOMED v období od 02/2020 do 03/2023 v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Standardizovaným nástrojem byly sbírány komplexní charakteristiky geriatrických pacientů týkající se: sociodemografických charakteristik, údajů o funkčním stavu seniorů, klinických diagnóz, symptomů, provedených laboratorních a klinických vyšetření, i údajů o užívané medikaci. Při zohlednění předchozí diplomové práce R. Leštiny bylo celkem vyšetřeno 179 geriatrických nemocných ve věku 75 let a více. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a data byla sbírána anonymně (po předání informací o studii pacientům ošetřujícím lékařem a po podpisu informovaného souhlasu pacientem). K identifikaci PIMs byl použit seznam všech dosud známých explicitních kritérií léčiv potenciálně nevhodných ve stáří (PIMs) zpracovaný výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“. Při užití těchto léčiv v geriatrické ambulanci FNHK byly sledovány zejména tři hlavní oblasti: 1/ projevy symptomů, které mohou souviset s potenciálními nežádoucími účinky PIMs, 2/ užití PIMs v lékových kombinacích, které mohou vést k potenciálním lékovým interakcím a 3/ užití PIMs v přítomnosti diagnóz, které patří mezi relativní nebo absolutní kontraindikace podávání PIMs. Skupina benzodiazepinů byla v této práci počítána jako „jedna entita“, vzhledem k velmi obdobným charakteristikám, které byly pro PIMs z této lékové skupiny analyzovány. Hlavním cílem bylo stanovit prevalence předepisování PIMs v „rizikových situacích“ (viz oblasti 1-3 výše) u 20 nejčastěji předepisovaných PIMs v celkovém souboru.

**Výsledky:** Studie se účastnilo celkem 179 starších pacientů (63,7 % žen a 36,3 % mužů) z geriatrické ambulantní péče. Průměrný věk byl 83,8 let (směrodatná odchylka SD  $\pm 3,8$ )

let), medián 83 let. 159 pacientům (88,8 %) bylo předepsáno minimálně 1 PIMs. K 20 nejčastěji předepisovaným PIMs v souboru patřily: acetylsalicylová kyselina (32,4 %), pantoprazol (27,4 %), omeprazol (14,5 %), apixaban (14,0 %), dabigatran (12,9 %), spironolakton (10,6 %), benzodiazepiny (alprazolam, bromazepam, oxazepam - 8,9 %), amiodaron (7,4 %), digoxin (7,3 %), rivaroxaban (6,7 %), tramadol (6,7 %), síran železnatý (5,0 %), rilmenidin (3,9 %), solifenacin (2,8 %), trimetazidin (2,8 %), trospium (2,2 %), tiaprid (2,2 %), fluoxetin (2,2 %), melperon (1,7 %) a theofylin (1,7 %). Oproti pilotní diplomové práci R. Leštiny se mírně změnilo pořadí nejčastěji předepisovaných 10 PIMs, ale stále byla nejčastěji předepisována kyselina acetylsalicylová a omeprazol s pantoprazolem. Z nových PIMs se na seznamu „top 20 PIMs“ objevil tramadol a některá léčiva ze skupiny benzodiazepinů. Nejvíce interakcí lék-lék bylo zaznamenáno u kyseliny acetylsalicylové (19,6 % nemocných s alespoň 1 potenciální lékovou interakcí), stejně tak relativních kontraindikací (u 16,8 % nemocných). Nejvíce absolutních kontraindikací bylo v našem sledování zaznamenáno při podávání spironolaktonu (5,0 %). Z nově hodnocených PIMs v této práci byly lékové interakce nejčastěji zaznamenávány při preskripci benzodiazepinů (8,9 %), stejně tak nejvyšší počet relativních (3,4 %) a absolutních kontraindikací (1,7 %).

**Závěr:** Ze 179 pacientů, kteří se účastnili projektu INOMED a podstoupili vyšetření v geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice Hradec Králové, užívalo alespoň 1 PIMs více jak 80 % nemocných. K nejčastěji užívaným PIMs se řadila léčiva ze skupiny inhibitorů protonové pumpy a kyselina acetylsalicylová podávána v nízkodávkovém režimu, z méně předepisovaných byly nejvíce zastoupeny benzodiazepiny a tramadol. K nejčastějším rizikovým situacím patřilo užití některých PIMs s dalšími léčivy s centrálními nežádoucími účinky nebo s  $\beta$ -blokátory a diuretiky, tedy lékové režimy s potenciálně vyšším rizikem ortostatických hypotenzí a pádů ve stáří. V případě této analýzy se jedná o pilotní výstupy, jejichž cílem bylo sledování pouze prevalencí, nikoliv hodnocení asociačních analýz.

**Klíčová slova:** geriatrie, léková rizika, potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, racionální geriatrická farmakoterapie, nežádoucí účinky, relativní a absolutní kontraindikace, lékové interakce

## Podpora:



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



*Práce byla podpořena projektem INOMED, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, který byl spolufinancován Evropskou unií. Jednalo se zejména o výzkumný záměr 4 (VZ4, 2018-2022) s názvem „Předaplikační výzkum v racionální farmakoterapii ve stáří – rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatрии“, jehož cílem bylo vytvoření softwarových nástrojů pro individualizaci lékových režimů ve stáří se zaměřením na ambulantní klinickou praxi.*



*Tato práce byla podpořena Evropskou Unií i v projektu EuroAgeism H2020, který byl financován z evropského výzkumného a inovačního programu Horizont 2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowske-Curie č. 764632 (zejména programem ESR7 tohoto projektu). Vznikla také díky spolupráci s výzkumnou skupinou "Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny v terapeutické hodnotě léčiv ve stáří", podpořené výzkumným programem COOPERATIO (výzkumná skupina pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D.) a s podporou projektů SVV 260 665, START projektu č. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19\_073 / 0016935) a I-CARE4 OLD Horizon 2020 projektu ID: 965341.*



## **ABSTRACT**

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

**Title of diploma thesis:** Evaluation of the rationality of prescribing of selected potentially inappropriate medications in ambulatory geriatric patients (II.)

**Diploma thesis supervisor:** Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.

**Author:** Nela Zelivska

**Introduction:** The percentage of geriatric patients in the population is constantly increasing, thus the importance and need for knowledge of rational geriatric pharmacotherapy in everyday clinical practice is also on the rise. Polymorbidity and polypharmacotherapy are very common in geriatric patients, for this reason it is also necessary to regularly review drug regimens in older age and address potential drug-related problems. Criteria for potentially inappropriate medications in the aged (PIMs) have been defined by expert groups as a helpful tool to improve the rationality of drug prescribing in older adults. The risks of PIMs in older patients often outweigh their benefits or there is insufficient scientific evidence of adequate efficacy/safety of these drugs in older adults, for which reason the use of PIMs in older patients should be limited and their rationality of prescribing regularly monitored.

This diploma thesis continues in the effort of the diploma thesis of R. Lestina entitled „Evaluation of the rationality of prescribing of selected potentially inappropriate medications in ambulatory geriatric patients“ (defended 09/2021), which dealt with common drug problems in the 10 most frequently prescribed PIMs in the Geriatric outpatient clinic of the University Hospital in Hradec Kralove. It updates the data of the previous diploma thesis with the prevalence rates determined in the whole cohort of examined patients and extends the theoretical and practical part with further

knowledge regarding the rationality of use of other 10 frequently prescribed PIMs in outpatient geriatric practice.

The aim of the study was to observe how often the prescribed PIMs are indicated in high-risk situations (i.e., how often they are used in the presence of diseases that are counted among their absolute or relative contraindications, in the presence of potential side effects, or how frequent are potential drug interactions of PIMs in the prescribed drug regimens).

**Methodology:** Data collection was performed by using a comprehensive, prospective, geriatric examination in the INOMED project protocol in the period from 02/2020 to 03/2023 in the Geriatric outpatient clinic of the University Hospital in Hradec Kralové. A standardized instrument was used to collect comprehensive characteristics of geriatric patients regarding: sociodemographic characteristics, data on the functional status of older adults, clinical diagnoses, symptoms, laboratory and clinical examinations performed, and data on medications use. Taking into account the previous thesis of R. Lestina, a total of 179 geriatric patients aged 75 years and older were examined. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Kralove, and the data were collected anonymously (after the information about the study was given to the patients by the caring physician and after the patient signed an informed consent). A list of all known explicit criteria for potentially inappropriate drugs in older age (PIMs) prepared by the research group "Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age" was used to identify relevant PIMs. In particular, three main areas were monitored in the use of these drugs in the Geriatric outpatient clinic of the FNHK: 1/ the manifestation of symptoms that may be related to potential adverse effects of PIMs, 2/ the use of PIMs in drug combinations that may lead to potential drug interactions, and 3/ the use of PIMs in the presence of diagnoses that are relative or absolute contraindications to the administration of PIMs. The benzodiazepine group was counted as "one entity" in this work, due to the very similar characteristics that were analyzed for PIMs from this drug group. The main objective was to determine the

prevalence of prescribing PIMs in "risk situations" (see areas 1-3 above) for the 20 most commonly prescribed PIMs in the overall cohort.

**Results:** A total of 179 geriatric patients (63.7 % women and 36.3 % men) from geriatric outpatient care participated in the study. The mean age was 83.8 years (standard deviation SD  $\pm$  3.8, median 83 years). 159 patients (88.8 %) had been prescribed at least 1 PIMs. The 20 most commonly prescribed PIMs in the cohort were: acetylsalicylic acid (32.4 %), pantoprazole (27.4 %), omeprazole (14.5 %), apixaban (14.0 %), dabigatran (12.9 %), spironolactone (10.6 %), benzodiazepines (alprazolam, bromazepam, oxazepam - 8.9 %), amiodarone (7.4 %), digoxin (7.3 %), rivaroxaban (6.7 %), tramadol (6.7 %), ferrous sulphate (5.0 %), rilmenidine (3.9 %), solifenacin (2.8 %), trimetazidine (2.8 %), trospium (2.2 %), tiapride (2.2 %), fluoxetine (2.2 %), melperone (1.7 %) and theophylline (1.7 %). Compared to R. Lestina's pilot diploma thesis, the order of the 10 most frequently prescribed PIMs changed slightly, but acetylsalicylic acid and omeprazole with pantoprazole were still the most frequently prescribed medications. Of the new PIMs, tramadol and several drugs from the benzodiazepine group appeared on the "top 20 PIMs" list. The highest number of drug-drug interactions was recorded for acetylsalicylic acid (19.6 % of patients with at least 1 potential drug-drug interaction), as well as relative contraindications (in 16.8 % of patients). The highest number of absolute contraindications was observed with spironolactone (5.0 %) in our follow-up study. Of the newly evaluated PIMs, drug-drug interactions were most frequently recorded in the prescription of benzodiazepines (8.9 %), as well as the highest number of relative (3.4 %) and absolute contraindications (1.7 %).

**Conclusion:** Of the 179 patients who participated in the INOMED project and were examined in the Geriatric outpatient clinic of the Hradec Králové University Hospital, more than 80 % were taking at least 1 PIMs. The most frequently used PIMs were drugs belonging to the group of proton pump inhibitors and acetylsalicylic acid administered in a low-dose regimen, from the less prescribed ones benzodiazepines

and tramadol were the most represented. The most common risk situations included the use of some PIMs with other drugs having central adverse effects or with  $\beta$ -blockers and diuretics, with potentially higher risk of orthostatic hypotension and falls in seniors. This analysis gives a pilot output that aimed to monitor the prevalences only, not association analyses.

**Keywords:** geriatrics, drug risks, potentially inappropriate medications in older age, rational geriatric pharmacotherapy, adverse effects, relative and absolute contraindications, drug interactions

## Support:



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



*The work has been supported by the project INOMED, reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046: „Pre-application research in innovative medicines and medical technologies,, that was co-financed by the European Union. It was supported mainly by the Research project 4 (VZ4, 2018-2022) entitled "Pre-application research in rational pharmacotherapy in older age – development and practical application of clinical pharmacy knowledge in geriatrics", which aimed to develop software tools for individualisation of drug regimens in older age with a focus on outpatient clinical practice.*



*This work was also supported by the European Union in the project EuroAgeism H2020, which was financed by the European research and innovation program Horizon 2020 under the grant agreement of Marie Skłodowska-Curie No. 764632 (in particular by the ESR7 project). It was also developed thanks to the cooperation with the research group "Aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age", supported by the COOPERATIO research program (research group led by Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.) and with the support of the projects SVV 260 665, START project No. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19\_073 / 0016935) and I-CARE4 OLD Horizon 2020 project ID: 965341.*

## Obsah

1	ÚVOD .....	17
2	CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	20
3	TEORETICKÁ ČÁST.....	22
3.1	Teoretické poznatky o vybraných potenciálně nevhodných léčiv ve stáří .....	22
3.1.1	Benzodiazepiny (alprazolam, bromazepam, oxazepam) .....	22
3.1.1.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	22
3.1.1.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	23
3.1.1.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	24
3.1.1.4	Lékové interakce.....	25
3.1.2	Tramadol.....	26
3.1.2.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	26
3.1.2.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	27
3.1.2.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	27
3.1.2.4	Lékové interakce.....	29
3.1.3	Síran železnatý .....	30
3.1.3.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	30
3.1.3.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	31
3.1.3.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	32
3.1.3.4	Lékové interakce.....	33
3.1.4	Rilmenidin .....	33
3.1.4.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	33
3.1.4.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	34
3.1.4.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	35
3.1.4.4	Lékové interakce.....	36
3.1.5	Trimetazidin .....	36

3.1.5.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	36
3.1.5.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	37
3.1.5.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	38
3.1.5.4	Lékové interakce.....	38
3.1.6	Tropium .....	39
3.1.6.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	39
3.1.6.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	39
3.1.6.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	40
3.1.6.4	Lékové interakce.....	41
3.1.7	Tiaprid .....	42
3.1.7.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	42
3.1.7.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	42
3.1.7.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	43
3.1.7.4	Lékové interakce.....	44
3.1.8	Fluoxetin .....	45
3.1.8.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	45
3.1.8.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	45
3.1.8.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	46
3.1.8.4	Lékové interakce.....	47
3.1.9	Melperon .....	48
3.1.9.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	48
3.1.9.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	49
3.1.9.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	49
3.1.9.4	Lékové interakce.....	50
3.1.10	Theofylin .....	51
3.1.10.1	Základní farmakodynamické vlastnosti .....	51

3.1.10.2	Základní farmakokinetické vlastnosti .....	51
3.1.10.3	Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání.....	52
3.1.10.4	Lékové interakce.....	54
4	PRAKTICKÁ ČÁST.....	55
4.1	Metodika práce .....	55
4.1.1	Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs .....	58
4.1.2	Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných LI .....	70
4.1.3	Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs .....	85
4.2	Výsledky práce .....	89
4.2.1	Základní charakteristiky sledovaného souboru .....	89
4.2.1.1	Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru .	89
4.2.1.2	Základní lékové charakteristiky souboru.....	90
4.2.1.3	Funkční a klinické charakteristiky.....	94
4.2.2	Přehledná prevalence všech analyzovaných potenciálních rizik .....	95
4.2.2.1	Prevalence jednotlivých rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ PIMs.....	95
4.2.2.2	Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ PIMs .....	101
4.2.2.3	Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK 102	
4.2.2.4	Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva .....	106
4.2.2.5	Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace..	107
4.2.2.6	Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs 3 – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů.....	109



5	DISKUSE .....	111
5.1	Silné a slabé stránky studie .....	114
6	ZÁVĚR.....	116
7	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	117
8	SEZNAM TABULEK.....	119
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	120

# 1 ÚVOD

Stárnutí populace v Evropě je populační trend trvající již několik desítek let. Projevuje se narůstajícím podílem starších osob (věk 65+), zatímco podíl osob v produktivním věku klesá (v celkové populaci). K 01.01. 2022 starší lidé tvořili 21,1 % evropské populace. To je nárůst o 0,3 % oproti předchozímu roku (3,1 % během posledních 10 let) [1].

Senioři jsou z funkčního i sociálního hlediska velmi heterogenní skupinou. Někteří starší nemocní mohou znovu začít s další pracovní kariérou, žít podle svých představ, a naplňovat a prosazovat své postoje a hodnoty. Někteří starší nemocní již nemohou být z důvodu funkčních a klinických omezení tolik aktivní, stále ale žijí samostatným životem bez cizí pomoci. Zejména po 80. roce života přibývá počet seniorů s omezenými funkčními rezervami, hovoříme o tzv. „křehkých seniorech“, kterým častěji hrozí ztráta soběstačnosti při další zátěži, např. při hospitalizaci, změně prostředí či sociálních ztrátách). Senioři nesoběstační a závislí nejsou schopni zajistit péči o svou domácnost a potřebují pomoc dalších osob. Geriatrický pacient profituje z geriatrické péče, která je cílena na potřeby (klinické, ošetrovatelské, sociální) starších nemocných a která se zaměřuje např. na včasnou a šetrnou rehabilitaci, posouzení soběstačnosti a specifické aspekty týkající se geriatrického režimu péče. Geriatrickí pacienti potřebují specifickou modifikaci zdravotní péče (akutní, následné i dlouhodobé). Lépe orientovaná geriatrická péče by se měla více soustředit na zhodnocení funkčního stavu seniorů, podporu soběstačnosti, zachování kvality života a snížení všech potenciálních rizik, včetně rizik týkajících se polékových reakcí [2].

Stárnutí organismu souvisí se zhoršováním adaptačních schopností a orgánových funkcí. Zvyšuje se počet zejména chronických a degenerativních chorob [3]. Tyto změny ovlivňují průběh nemocí ve stáří. Také ovlivňují účinek a terapeutickou hodnotu užívaných léčiv. Stárnoucí organismus může rozdílně reagovat na běžně podávaná léčiva, mění se farmakokinetika léčiv (změny ve fázi absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiva) a farmakodynamika léčiv (citlivost cílových struktur na podávaná léčiva). Častěji se vyskytují také nežádoucí polékové reakce a nežádoucí účinky léků.

Oproti lidem ve středním věku mají starší pacienti 4x až 7x vyšší prevalenci vedlejších účinků. Nežádoucí účinky mohou připomínat některá typická onemocnění u starší generace či zhoršovat příznaky již vyskytujících se nemocí (např. demence, parkinsonismu, pádů apod). Zvýšený počet užívaných léků (multimedikace) může vézt až k polyfarmakoterapii (5 a více léků) nebo polypragmzii (termín poukazující na užívání více léčiv (obvykle 5 a více léčiv) s již existujícím pochybeními v lékovém režimu, např. užití některého z léčiv bez jasné indikace či v rizikové lékové kombinaci). Při současném podávání různých léčiv se zvyšuje i riziko lékových interakcí a u stárnoucího organismu (zejména u polymorbidních seniorů) roste pravděpodobnost interakcí lék-nemoc, tj. podání léčiv v přítomnosti jejich rizikových relativních kontraindikací či dokonce při přítomnosti absolutních kontraindikací. U starších lidí se častěji z různých důvodů vyskytuje i snížená adherence v užívání léčiv [3], [4].

Ideálně by léčba u seniorů měla být individualizovaná, bezpečná, účinná, racionální, měla by být vedena pomocí co nejnižšího počtu intervencí (včetně počtu užívaných léčiv), které jsou nezbytně nutné, měla by zlepšovat nebo alespoň udržovat na shodné úrovni kvalitu života nemocného, bránit rychlému poklesu funkčních schopností a měla by být i z pohledu ekonomického vedena s nejnižšími náklady. „Vhodná léčiva“ („appropriate drugs“) ve stáří jsou léky, které mají jasnou indikaci, jejichž podávání je vědecky podložené, které mají jasný individuální přínos a jejichž přínos léčby velmi významně převažuje potenciální rizika, která má indikující lékař nebo spolupracující klinický farmaceut jasně pod kontrolou [5]. Zároveň jsou dobře tolerována, mají příznivý poměr přínos/riziko, jsou nákladově efektivní, berou ohled na pacientovi preference a jeho adherenci i na jeho očekávanou prognózu přežití [3], [5].

Potenciálně nevhodné léky ve stáří (PIMs, z angl. „Potentially Inappropriate Medications in the Aged“) jsou definovány jako léky s převažujícími riziky nad přínosy u daného pacienta nebo u nich neexistují vědecké důkazy o jejich přínosu či bezpečnosti ve stáří. U křehkých seniorů mohou tato léčiva zvýšit riziko nežádoucích polékových reakcí a dalších lékových komplikací, a podávání těchto léčiv by mělo být omezené pouze na nutné klinické situace, kde jejich užití jasně převažuje jejich krátkodobé dlouhodobé riziko léčby. Nejedná se zpravidla o léčiva absolutně kontraindikovaná jejich užití by proto ve stáří mělo být obezřetněji kontrolováno.

Indikace PIMs je vhodná pouze v případech, pokud není k dispozici či neúčinkuje bezpečnější léčba. Při jejich indikaci by se mělo postupovat s opatrností a klinický stav pacienta a přínos a riziko farmakoterapie by měly být pod pravidelnou kontrolou [3], [5], [6].

K lepšímu zajištění racionální a bezpečné farmakoterapie u seniorů pomáhají screeningové nástroje, které hodnotí vhodnost podávání léčiv ve stáří nebo ve specifických klinických situacích u seniorů. K nejznámějším obecným nástrojům patří Beersova kritéria (poprvé vydaná v roce 1991 v USA) [7], která představují seznam léčiv potenciálně nevhodných pro seniory a uvádějí i důvodu klinické nevhodnosti jmenovaných léčiv pro stárnoucí organismus. Jsou průběžně revidovaná a přizpůsobovaná aktuálním klinickým poznatkům (naposledy revidována v roce 2023 Americkou geriatrickou společností) [8]. V Evropě jsou nejčastěji užívána irská kritéria „Screening Tool of Older People’s potentially inappropriate Prescriptions“ (STOPP) [9], která upozorňují na léčiva, která mohou být chybně předepsána ve stáří v definovaných klinických situacích. Kritéria pod názvem „Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment“ (START) [9] upozorňují, kdy naopak neopomenout zahájit potřebnou farmakoterapii u starších pacientů, ze které významně profitují i geriatrické nemocní. Často se totiž stává, že seniorům nejsou také předepisované léky, které jsou pro ně velmi prospěšné. Tento fenomén je v zahraniční literatuře označován jako „underprescribing“. Pro Českou republiku byla vytvořena „Národní kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří 2012“ [10], která zohledňují český lékový trh. Screeningových nástrojů existuje více, ale cílem této práce není věnovat se všem existujícím explicitním kritériím, která byla shrnuta v jiných výstupech výzkumné skupiny „Státnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ [4], [7], [8], [9], [10].

## 2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Cílem této diplomové práce bylo v základních aspektech hodnotit racionalitu geriatrické farmakoterapie v souboru geriatrických pacientů vyšetřovaných v Geriatrické ambulanci Fakultní nemocnice v Hradci Králové (FN HK). Konkrétněji tato diplomové práce sledovala pouze racionalitu užívání léčiv potenciálně nevhodných ve stáří – PIMs (z angl. „Potentially Inappropriate Medications in the Aged“), a to 20 nejčastěji předepisovaných PIMs ve sledovaném souboru. Vzhledem k tomu, že tato práce navazovala na pilotní diplomovou práci absolventa Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy (FaF UK) Mgr. R. Leštiny pod názvem „Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů“ (obhajována v roce 2021), soustředila se teoretická část této práce i diskuse práce především na dalších 10 nejčastěji předepisovaných PIMs ve sledovaném souboru pacientů a zpracovala prevalence hodnocených jevů v celém souboru 179 pacientů pro všech 20 nejčastěji předepisovaných PIMs v geriatrické ambulanci [11].

Teoretická část této diplomové práce se tedy věnuje popisu vlastností, účinnosti a bezpečnosti u 10 vybraným PIMs (dalších 10 PIMs v návaznosti na teoretickou část diplomové práce Mgr. R. Leštiny). PIMs uváděná v této práci patří ke stále často předepisovaným u seniorů, ale s nižšími prevalencemi, než je tomu v případě PIMs popisovaných v předchozí diplomové práci Mgr. L. Leštiny.

Praktická část rozšiřuje výsledky předchozí diplomové práce a stanovuje prevalence sledovaných jevů na celém hodnoceném souboru pacientů (data sebraná do r. 2023) a stanovuje je pro 20 nejčastěji předepisovaných PIMs v geriatrické ambulanci.

Cílem práce bylo u 20 nejčastěji předepisovaných PIMs ve sledovaném souboru stanovit absolutní a relativní četnosti:

1/ potenciálních nežádoucích účinků, tedy užití PIMs v klinických situacích, kdy jsou u pacienta přítomny symptomy, které mohu souviset nebo mohou být zhoršovány podáváním PIMs

2/ interakcí lék – nemoc, zejména relativních a absolutních kontraindikací. V tomto případě se jednalo o hodnocení výskytu užití PIMs v přítomnosti diagnózy/klinické situace, které je pro užití PIMs relativní nebo dokonce absolutní kontraindikací. Kromě interakcí LÉK-NEMOC byly hodnoceny i interakce LÉK-LABORATORNÍ HODNOTY, kdy užití PIMs může potenciálně přispívat k abnormálním laboratorním hodnotám.

3/ interakcí LÉK-LÉK, tedy užití PIMs v lékových režimech s rizikem potenciálních lékových interakcí

Cílem práce nebylo hodnotit klinickou významnost sledovaných jevů. Takové sledování vyžaduje významný klinický trénink, dovednosti diferenciatně diagnostické a schopnost zvážit veškeré příčiny probíhajících jevů, jejich pravděpodobnost a potenciální rizikovost s využitím principů vysoce individualizované geriatrické farmakoterapie a pokročilých zkušeností klinického farmaceuta.

Výzkumná skupina „Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged“ („Stárnutí, Polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“) pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. se již dlouhodobě zabývá studiem rizikovosti léčiv ve stáří včetně léčiv ze skupiny PIMs. Tato diplomová práce byla vypracována v rámci projektu INOMED, který sleduje racionalitu užití PIMs a který byl směřován také na vývoj softwarových nástrojů v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie, které umožňují generovat signály potřebné k individualizaci geriatrické farmakoterapie ve spolupráci s klinickými pracovišti s podporou zapojení klinických farmaceutů a geriatrů do společných výzkumných prací.

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 Teoretické poznatky o vybraných potenciálně nevhodných léčiv ve stáří

#### 3.1.1 Benzodiazepiny (alprazolam, bromazepam, oxazepam)

##### 3.1.1.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Alprazolam je jedním z nejčastěji předepisovaných benzodiazepinů pro léčbu generalizované úzkostné poruchy a panické poruchy s agorafobií i bez ní. Jako off-label léčivo je předepisován k léčbě deprese, nespavosti a premenstruačního syndromu. Používá se při zmírňování akutních symptomů úzkosti a distresu na začátku léčby deprese v kombinaci s antidepresivy ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, z angl. „Selective Serotonin Reuptake inhibitors“) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI, z angl. „Serotonin and Norepinephrine Reuptake inhibitors“), které dosahují terapeutických hodnot po několika týdnech léčby. Oxazepam se používá k léčbě abstinenčních příznaků a k léčbě úzkostných poruch. Jako off-label léčivo je využíván například k léčbě nespavosti nebo sociální fobie. Bromazepam se indikuje též k léčbě úzkostné a panické poruchy [12], [13], [14], [15], [16], [17].

Benzodiazepiny prostupují do centrální nervové soustavy (CNS) a váží se k vazebnému místu (na benzodiazepinový receptor) na komplexu  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny typu A (GABA-A komplex). GABA-A komplexy, nacházející se převážně v celé CNS, se skládají ze subtypů podjednotek  $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-4,  $\gamma$ 1-4, a to celkově z pěti těchto glykoproteinových podjednotek. Vazebné místo pro benzodiazepiny se nachází mezi podjednotkou  $\alpha$  a  $\gamma$ . Díky různé skladbě komplexu můžeme odlišit různé typy benzodiazepinových receptorů. Benzodiazepinové receptory typu 1 obsahují hlavně  $\alpha$ -1 typ podjednotky a benzodiazepinové receptory typu 2 typ  $\alpha$ -2. Studie prokazují, že podjednotka  $\alpha$ -1 způsobuje sedativní, amnestické a antikonvulzivní účinky a nachází se převážně v mozečku, hipokampu, striatu, amygdale a mozkovém kmeni. Podjednotky  $\alpha$ -2 a  $\alpha$ -3 jsou zodpovědné za anxiolytické a myorelaxanční účinky benzodiazepinů. Podjednotky  $\alpha$ -2 a  $\alpha$ -3 se spíše nacházejí v limbickém systému, motoneuronech,

zadních míšních rozích, hipokampu, striatu, hypothalamu a amygdale. Díky rozdílné afinitě k těmto podjednotkám vykazují různé benzodiazepiny různé žádoucí a nežádoucí účinky [15], [18].

GABA-A komplexy jsou spojené s kanálem pro chloridové ionty. BZD usnadňují vazbu kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA) na komplex a potencují tím její účinky. GABA je neurotransmitter s tlumivým účinkem (má za následek celkové zpomalení mozkové aktivity, tj. sedaci). Vazbou GABA se zvýší frekvence otevírání těchto chloridových kanálků, a tak i průnik chloridových aniontů do postsynaptických buněk. Tím dojde k hyperpolarizaci membrány a k inhibiční činnosti [15], [18], [19].

Systém GABA také reaguje s jinými neurotransmiterovými systémy (jako např. s noradrenergními, serotonergními, cholinergními a opioidergními). Zejména interakce alprazolamu se serotonergními a noradrenergními cestami souvisí s jeho dobrou účinností při léčbě úzkosti [15].

### *3.1.1.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Alprazolam se po perorálním podání rychle vstřebává s maximální plazmatickou koncentrací za 1 až 2 hodiny, u starších osob jsou maximální plazmatické hladiny vyšší. Má vysokou biologickou dostupnost. Váže se z 80 % na sérové bílkoviny, zejména na albumin. Jedná se o lipofilní léčivo, které prostupuje snadno hematoencefalickou bariérou a kumuluje se v tukové tkáni. Ve stáří významně zvyšuje distribuční objem (neboť u seniorů klesá zastoupení svalové tkáně a roste zastoupení tkáně tukové) a léčivo se kumuluje v tuku [19], [20], [21].

Léčivo je metabolizováno v játrech cytochromem P450 (CYP), konkrétně CYP3A4 na 4-hydroxyalprazolam a metabolity alfa-hydroxyalprazolamu. Pacienti s onemocněním jater by tedy měli být přísněji sledováni. Metabolismus alprazolamu se zpomaluje u pacientů s obezitou, naopak u kuřáků dochází ke jeho zrychlení. Ve stáří bývá snížena i 1. fáze biotransformace benzodiazepinů, týká se to z běžně předepisovaných BZDs právě alprazolamu [19], [21].

Alprazolam a jeho metabolity jsou odfiltrovány ledvinami a vylučovány močí. Průměrný plazmatický poločas alprazolamu je u zdravých dospělých asi 11,2 hodin,



u starších osob je poločas prodloužen, kvůli snížené clearance. Toto platí i u pacientů s onemocněním ledvin, dochází ke kumulaci alprazolamu a jeho metabolitů [19], [21].

Podobnou farmakokinetiku má i bromazepam a oxazepam. Oxazepam ale nepodléhá metabolizaci přes CYP450 enzymatický systém. Je metabolizovaný pouze glukuronidací na své neaktivní metabolity. Díky tomu je preferovaný u pacientů s poruchou funkce jater. Jeho plazmatický poločas je u dospělých asi 8 hodin. Bromazepam se metabolizuje jaterní cestou. Jeho hlavním metabolitem je 3-hydroxybromazepam, který je rychle konjugován a vylučován močí. Dalším metabolitem bromazepamu je např. 2-(2-amino-6-brom-3-hydroxybenzoyl)pyridin, který je neaktivní. To znamená, že bromazepam samotný je pravděpodobně odpovědný za farmakologickou aktivitu [16], [19], [22], [23].

### *3.1.1.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Nežádoucí účinky se mohou ve vyšší míře vyskytnout u pacientů závislých na benzodiazepinech, kteří benzodiazepiny užívají delší dobu nebo je užívají častěji. Geriatrickí pacienti jsou k nežádoucím účinkům benzodiazepinům citlivější. Vyšetřování hospitalizovaných v souvislosti s užíváním léků u starších pacientů ukázalo, že až 10 procent nežádoucích účinků může být způsobeno benzodiazepiny [14]. Mezi běžné hlášené nežádoucí účinky patří sedace, únava, ataxie, amnézie, nezřetelná řeč, špatná koncentrace, přecitlivělost a podrážděnost [12], [13], [14].

Kontraindikacemi užití většiny benzodiazepinů jsou kromě přecitlivělosti na léčivou látku i glaukom s uzavřeným úhlem, myastenia gravis a těžká porucha funkce jater [24].

Všechny benzodiazepiny s sebou nesou riziko zneužití, tolerance léčiva a fyzické závislosti. Demence, deprese a úzkostné syndromy jsou někdy důsledkem závislosti na benzodiazepinech. U benzodiazepinů dochází k syndromu z vysazení, dochází k němu zejména po náhlém přerušení medikace či náhlém snížení absolutní dávky. Abstinenční příznaky spojené s vysazením alprazolamu jsou závažnější než u jiných benzodiazepinů. Děje se tak kvůli jeho kratšímu plazmatickému poločasu a vysoké účinnosti. Dále může způsobit těžkou „rebound“ úzkost a má vyšší afinitu k alfa-2 adreno-receptorům. Mezi

typické abstinenční příznaky patří neklid, úzkost, dysforie, zvýšené uvědomování si smyslových podnětů, poruchy vnímání, depersonalizace, zmatenost, delirium a záchvaty. U starších pacientů se abstinenční příznaky mohou lišit. Ve studiích v těchto případech dominovala zmatenost, dezorientace a halucinace. Z tohoto důvodu by se benzodiazepiny měly při ukončování léčby vysazovat postupně [12], [14].

Bezpečnost užití benzodiazepinů u seniorů ovlivňuje i vyšší riziko ortostatické hypotenze (stárnoucí organismus pomalu reaguje reflexní tachykardií na hypotenzní účinky, potenciační účinek má i sedativní efekt BZDs). Senioři při používání těchto léků mají sklon k častějším pádům, kognitivním dysfunkcím, deliriím, úrazům a zlomeninám. Zároveň je organismus seniorů citlivější k působení všech sedativních léčiv a je zvýšené riziko navození sedace i u obvyklého dávkování léčiv [14], [19].

Užívání benzodiazepinů u starších pacientů bývá také spojováno, jak již bylo uvedeno výše, s poruchou intelektu a kognitivních poruchou, která je charakterizována anterográdní amnézií, zvýšenou zapomnětlivostí a zhoršenou krátkodobou pamětí. Toto poškození se vyvíjí nenápadně jako pozdní komplikace, proto často nebývá jako poléková kognitivní porucha včas diagnostikováno. Po postupném vysazení léku se fungování kognitivních funkcí zpravidla zlepšuje [14].

#### 3.1.1.4 Lékové interakce

Benzodiazepiny (v tomto případě alprazolam a bromazepam) se metabolizují přes enzymatický systém CYP450. Tento systém mohou ovlivňovat inhibitory a induktory lékového metabolismu. Silné inhibitory (např. některá antimykotika, antidepresiva nebo makrolidová antibiotika) dokáží zpomalit metabolismus benzodiazepinů tak, že se významně zvýší plazmatická koncentrace léčiva a naroste možný výskyt nežádoucích účinků. Mezi induktory snižující účinek benzodiazepinů patří např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin či třezalka tečkovaná [14], [15], [20].

Oxazepam je metabolizován UGT (uridindifosfát glukuronosyltransferázou). Induktory UGT, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a rifampicin, mohou indukovat metabolismus a snižovat účinnost oxazepamu [16].

Kombinací benzodiazepinů s antipsychotiky, hypnotiky, sedativy, některými antidepresivy, anestetiky, antiepileptiky, sedativními antihistaminiky a opioidy se zvyšuje centrální útlum aktivity nervového systému. Užívání benzodiazepinů s opioidy (zejména u starších lidí) zdvojnásobuje riziko respirační deprese a úmrtí [19], [20].

Kombinace BZDs s dalšími léčivými (např. sedativy, vazodilatancií, centrálními antihypertenzivy,  $\beta$ -blokátory) mohou zvyšovat u starších nemocných sklony k ortostatické hypotenzi [19].

### **3.1.2 Tramadol**

#### *3.1.2.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Tramadol je indikován proti chronickým středně až středně-těžkým bolestem. Podle několika metaanalýz je účinný i proti bolesti dolní části zad, bolesti neuropatické, bolesti u osteoartrózy a revmatoidní artritidy. Tramadol lze doporučit jako dobře tolerovaný a účinný lék také proti bolesti u pacientů s rakovinou. Mezi další indikace patří poanestetická třesavka, posttraumatická bolest, kolikové a poporodní bolesti. Existují evidence pro účinné užití tramadolu také u předčasné ejakulace [25], [26].

Používá se perorálně v několika lékových formách, například jako kapky, kapsle či tablety s okamžitým i prodlouženým uvolňováním. Lze jej použít i rektálně, intramuskulárně, subkutánně i intravenózně [25], [26].

Tramadol účinkuje dvěma mechanismy (jedná se o tzv. duální analgetikum). Působí na  $\mu$ -opioidní receptory jako jejich slabý agonista a jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu. Tramadol je v organismu přeměňován mimo jiné na aktivní metabolit O-desmethyltramadol. Tento metabolit má v organismu silnější účinky než tramadol. Z chemického hlediska je tramadol podobný kodeinu a morfinu. Sloučenina má dvě chirální centra a používá se ve formě racemické směsi, jelikož (+)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a (-)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu [25], [26], [27].

### 3.1.2.2 *Základní farmakokinetické vlastnosti*

Tramadol se po perorálním podání absorbuje rychle a téměř úplně. Průměrná absolutní biologická dostupnost je přibližně 70 %. Rozdíl mezi absorpcí a biologickou dostupností je připisován prvnímu průchodu játry. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 1,2 hodiny u kapek a během 1,6–1,9 hodiny po perorálním podání tobolek. U formulací s postupným uvolňováním dosahuje tramadol maximální koncentrace po necelých 5 hodinách. V těle se rychle a poměrně rozsáhle distribuuje (zdánlivý distribuční objem asi 3 l/kg). Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 20 % [26].

Tramadol je metabolizován v játrech na aktivní metabolit O-desmethyltramadol, a to O-demethylací s pomocí CYP2D6. Je metabolizován také N-demethylací na neaktivní metabolity (proces je katalyzován CYP2B6 a CYP3A4). Poté probíhají konjugační biotransformační reakce za vzniku glukuronidů a sulfátů [25], [26].

Tramadol a jeho metabolity se vylučují převážně ledvinami (90 %) a jeho eliminační poločas je asi 6 hodin (pro O-desmethyltramadol zhruba 8 hodin). Průměrná celková clearance je 710-742 ml/min po perorálním podání. Zbytek tramadolu a jeho metabolitů je vylučován exkrecí žlučí. Ve studii, která zahrnovala devět pacientů po cholecystektomii, bylo pouze 1 % tramadolu a jeho metabolitů eliminováno žlučí [26], [28].

U pacientů nad 75 let může být eliminace prodloužena, stejně jako u pacientů s poruchou funkce jater i ledvin. U pacientů s těžkou jaterní cirhózou byl poločas eliminace prodloužen průměrně na 13 hodin, navíc se u těchto nemocných zvyšuje renální clearance nezměněného tramadolu. Je proto třeba zvážit léčbu jinými léčivými. U pacientů se selháním ledvin s clearance kreatininu pod 5ml/min byl průměrný poločas eliminace 11 hodin. U pacientů s poruchou ledvin s clearance kreatininu pod 30 ml/min by mělo být upraveno dávkování [26].

### 3.1.2.3 *Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Mezi hlavní nežádoucí účinky tramadolu patří zejména závratě, nevolnost, sedace, únava, sucho v ústech, zvracení a pocení. Několik studií ukázalo, že riziko zácpy

(která je nežádoucím účinkem opioidů) u tramadolu byla nižší než u morfinu. V menší míře se vyskytuje také somnolence, hypotenze, nauzea, žaludeční nevolnost, poruchy spánku, svědění, bolest břicha, průjem, tachykardie, bradykardie, bolest hlavy, úzkost, deprese, zmatenost, synkopa, třes a poruchy koordinace, rozmazané vidění a potíže s močením. Pacienti mohou být náchylnější k močovým infekcím a může se při užití tramadolu u nemocných s vyšší kardiálním rizikem zvýšit riziko infarktu myokardu nebo úbytku hmotnosti s následnou anorexií. V některých případech může tramadol způsobit nebo zhoršit tinnitus, vertigo, ušní infekce, a vyvolat halucinace. K závažnějším nežádoucím účinkům patří angioedém a serotoninová toxicita. Při doporučeném dávkování nebyla zatím hlášena klinicky relevantní respirační deprese. Tramadol má také vyšší riziko zlomenin než některá jiná opioidní analgetika používaná k léčbě středně silné až silné bolesti [26], [27], [29], [30], [31].

Léčivo by nemělo být předepisováno u pacientů s přecitlivělostí na tramadol a jiné opioidy, pacientům s astmatem či dýchacími obtížemi, žaludeční nebo střevní blokádou, metabolickými poruchami, duševním onemocněním, závislostí na drogách a se sebevražednými tendencemi. Zvýšené monitorování je doporučeno u lidí s anamnézou zneužívání opioidů či závislostí na nich. Tramadol může zvýšit riziko záchvatů, jelikož snižuje práh pro jejich vyvolání. U pacientů s anamnézou záchvatů a jiných neurologických abnormalit (např. traumata hlavy, poškození mozku, nádor) je třeba opatrnosti. U podávání naloxonu, který se užívá jako antidotum při předávkování opioidy, se riziko záchvatů zvyšuje. Je třeba opatrnosti u pacientů s poraněním hlavy a vysokým intrakraniálním tlakem [25], [31].

U pacientů s poruchou funkce jater, ledvin a u pacientů nad 75 let je třeba zvýšená opatrnost, kvůli možné opožděné eliminaci a následné kumulaci léku a zvýšenému riziku nežádoucích účinků. V těchto případech se volí snížené dávkování nebo prodloužení intervalu mezi dávkami [30], [32].

U starších pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků, zejména pádů, závratí, zmatenosti a nevolnosti. Je nutný zvýšený dohled a edukace, aby nedocházelo k „opiofobii“ (strachu ze závislosti na opioidech). Zejména u starších pacientů v terapii chronické bolesti se doporučuje postupná titrace dávek. Začíná se nejnižší dávkou léčiva, u které se očekává klinický efekt a pokračuje se postupným zvyšováním dávky za

současného sledování výskytu nežádoucích účinků. Velmi výhodná je kombinace tramadolu s neopioidními analgetiky (například paracetamolem), poskytuje vyšší úlevu od bolesti s nižším rizikem nežádoucích účinků [33].

Tramadol je nutné také vysazovat postupně, aby nedocházelo k abstinenčním příznakům po náhlém vysazení vysokých dávek a dlouhodobém užívání. Ve srovnání s ostatními opioidy má tramadol nízký potenciál rozvoje závislosti a abstinenčních příznaků. Zejména při dlouhodobém užívání se však nedá riziko vyloučit [26], [27].

V kazuistikách popisujících toxicitu tramadolu většina pacientů současně užívala alkohol nebo jiné interagující léky. Nejčastěji objevujícími se příznaky předávkování byly nauzea, tachykardie, neklid, hypertenze, respirační deprese a kóma, které může vést až ke smrti. Jako antagonistu při intoxikaci se používá naloxon, který ale zvyšuje riziko křečí u léčených pacientů [26], [31].

#### *3.1.2.4 Lékové interakce*

Vzhledem k možnosti vzniku respirační deprese by pacienti neměli současně užívat s tramadolem alkohol, benzodiazepiny nebo jiné látky tlumící centrální nervovou soustavu. Pacienti by se také měli vyhnout užívání smíšených opioidních agonistů, jelikož to vede ke snížení analgetického účinku a zvýšení serotonergního účinku léčby [34], [35].

Tramadol inhibuje vychytávání serotoninu a ve vysokých dávkách může způsobit serotoninový syndrom. Ten vzniká jako důsledek nadbytku serotoninu na serotoninových receptorech (5-HT receptorech, z angl. „5-hydroxytryptamine receptors“). Je spojen s užíváním serotonergních léků, běžně vzniká jako následek užití více serotonergních léčiv nebo větších dávek. Tento syndrom je způsobován například tricyklickými antidepressivy, inhibitory monoaminoxidázy, SSRI, SNRI, inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a norepinefrinu (NDRI, z angl. „Norepinephrine and Dopamine Reuptake inhibitor“), trazodonu, mirtazapinu, antipsychotiky, triptany, antikonvulzivy, antiparkinsoniky, léky proti kašli a nachlazení obsahující dextrometorfan, fentanylem, produkty obsahujícími třezalku tečkovanou, antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptoru a lithiem. Symptomy serotonergního syndromu mohou být mírné až

těžké. Komplikace z těžkých případů mohou zahrnovat záchvaty, rabdomyolýzu, arytmie a zástavu dýchání [25], [27].

Pokud je pacientům podáván tramadol se SSRI, např. fluoxetinem a paroxetinem, vede to synergickému serotonergnímu působení. Zároveň jde o inhibitory CYP2D6, které zvyšují plazmatické koncentrace tramadolu a tím dále zvyšují riziko serotoninového syndromu [31].

V kombinaci s antidepresivy se zvyšuje pravděpodobnost záchvatů u pacientů, kteří mají tyto záchvaty v anamnéze [31].

Antiemetika, která jsou antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptoru, mají protichůdný mechanismus účinku než tramadol a zároveň jsou částečně metabolizovány CYP2D6. Současné užívání vede ke sníženému účinku tramadolu i antiemetik (např. ondansetronu, dolasetronu) [25].

Co se týče farmakokinetických interakcí, inhibitory CYP2D6 bez serotonergní aktivity vedou ke snížené tvorbě aktivního metabolitu O-desmethyltramadolu a zvýšené expozici tramadolu. Na základě studií provedených na zdravých dobrovolnících se ukazuje, že inhibitory CYP2D6 (chinidin, chinin, terbinafin) snižují některé analgetické účinky tramadolu. Mělo by se tedy spíše zamezit společnému podání [36].

Ačkoliv neexistuje mnoho údajů o vlivu inhibice CYP3A4, lze předpokládat, že inhibitory CYP3A4 zvyšují plazmatické koncentrace léčiva. Induktory je snižují (např. karbamazepin, u kterého je zapotřebí zdvojnásobit dávku tramadolu) a léčba tramadolem nemusí vést k dostatečné analgezii. Cimetidin, který je inhibitorem CYP2D6 a CYP3A4 mírně zvyšuje expozici tramadolu, ačkoliv to není klinicky významné [36].

### **3.1.3 Síran železnatý**

#### *3.1.3.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Železo patří mezi základní biogenní kovy a je potřebné pro metabolické procesy jako transport a skladování kyslíku, pro replikaci nukleových kyselin, přenos bílkovin

a elektronů. 65% železa se nalézá v hemoglobinu v cirkulujících erythrocytech, dále v játrech a slezině, vázané ve formě feritinu a hemu [37], [38].

Síran železnatý se používá k suplementaci železa v organismu. V České republice jsou dostupné především lékové formy s pomalým řízeným uvolňováním. Nedostatek železa je hlavní příčinou mikrocytární hypochromní anémie, dochází ke snížené hladině feritinu a zvýšené hladině transferinu (o co se jedná viz níže). Nízká hladina feritinu upozorňuje na nedostatek železa v organismu, avšak jeho normální hladina nevylučuje jeho deficit, protože feritin spíše roste s přibývajícím věkem. Hlavním důvodem hyposiderémie ve vyšším věku jsou krevní ztráty. Krevní ztráty jsou nejčastější z gastrointestinálního traktu (GIT) [39]. Zdrojem může být například vřed v GIT traktu, hemoroid, nádor, chronická atrofická gastritida apod. Důvodem krvácení mohou být i nežádoucí účinky některých léků (např. nesteroidních antiflogistik) či lékové interakce. Kromě krevních ztrát je příčinou nedostatku železa jeho malabsorpce (např. po totální gastrektomii) či nedostatečný příjem [37], [39].

### *3.1.3.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Železnaté ionty se vstřebávají především v duodenu a horním jejunu. Absorpce je realizována pomocí „divalent-metal“ transportéru. Jedná se o společný transport železa s jedním protonem vodíku. Absorpce železa je řízena feroportinem, který umožňuje propustnost nebo nepropustnost železa ze slizniční buňky do plazmy. Absorpce se tlumí prostřednictvím hepcidinu. Po průchodu membránou se část železa (oxidovaná na železité ionty) „váže na zásobní feritin a další část se dostává do plazmy, kde se váže na transportní bílkovinu transferin“ [38]. V krvi je železo ve vazbě s transferinem transportováno například do kostní dřeně pro erythropézu (ale i jiných tkání). Buňky si potřebné železo z cirkulace vycytávají přes buněčný povrchový transferinový receptor [37], [38], [40].

Jakmile se železo vstřebá, organismus neumí za normálních okolností nadměrné železo eliminovat a zvyšuje se jeho zásoba v organismu. Z těla se může vyloučit ztrátou krve [39], [40].



### 3.1.3.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání

Nežádoucí účinky podávaného železa jsou obvykle závislé na dávce a vyskytují se relativně často (10-40 % lidí). Například jde o nevolnost, průjem (ale i zácpu), křeče v břiše, nechutenství, kovovou pachut v ústech, černou stolicí. Lze očekávat, že větší dávka může zhoršit průběh infekcí (železo je významné pro růst mnoha patogenů) [37], [39].

GIT symptomy jsou pravděpodobně výsledkem kombinace dvou faktorů: tvorbou volných radikálů (železo indukuje redoxní cyklus v GIT, což může podporovat zánět) a změny ve složení mikrobioty. Předávkování železem způsobuje nekrotizující gastritidu provázenou zvracením, krvácením, průjmem a může vést k selhání oběhu. Jsou hlášeny případy, kdy dochází k ulceraci v ústech spojené s užíváním tablet síranu železnatého u starších osob. K ulceraci docházelo pravděpodobně z důvodu dysfagie nebo prodloužené přítomnosti tablet v ústech a při použití rozdrčených tablet. Riziko slizniční toxicity se může zvýšit věkem nebo onemocněním související dysfagií a/nebo kognitivní poruchou, proto je dobré pro tyto skupiny pacientů zvážit jinou lékovou formu [37], [41], [42].

Mnoho křehkých seniorů síran železnatý mohou nesnášet právě kvůli GIT komplikacím. To má za následek, že pacienti předepsaný lék neužívají. Přesto, že existují pouze omezené studie u starších lidí, existující důkazy poukazují na skutečnost, že nižší dávky železa a méně časté dávkování mohou být stejně účinné a zároveň snížit riziko nežádoucích účinků [39], [43].

Zahájení léčby perorálními přípravky je rozumné, pokud neexistuje obava z malabsorpce, a pokud si je pacient vědom možných nežádoucích účinků. Substituční terapie může být použita nejen jako léčba, ale i jako diagnostický diskriminátor. Obvykle byla doporučována perorální terapie 325 mg síranu železnatého třikrát denně k dosažení substituce 100 až 200 mg elementárním železem denně. Zjistilo se ale, že nižší dávky perorálního železa mohou být účinné a zároveň způsobit menší GIT toxicitu. V randomizované studii s 90 pacienty ve věku nad 80 let, kteří měli sideropenickou anémii, byly podávány denní dávky 15 mg, 50 mg nebo 150 mg elementárního železa

po dobu dvou měsíců. Účinek byl stejný a nežádoucí účinky u nižších koncentrací méně časté [43], [44].

#### *3.1.3.4 Lékové interakce*

Vstřebávání železa snižují např. antacida, obsahující magnezium, hliník a hydrogenuhličitan sodný, přípravky s obsahem vápníku, inhibitory protonové pumpy, cimetidin, tetracykliny, z potravin např. celozrnný chléb, vejce, mléko, černý čaj a káva. Naopak vstřebání železa může zvýšit askorbát a citrát [37], [40].

Současné používání železa způsobuje výrazné snížení biologické dostupnosti řady léků. Vytváří se komplexy železo-léčivo (cheláty). Týká se to např. tetracyklinů, penicilaminu, methyldopy, levodopy, karbidopy a fluorochinolonů (nejvíce norfloxacinu). Dále je snížena absorpce u kaptoprilu, tyrosinu a kyseliny listové. Konkrétně se například zjistilo, že současné podávání síranu železnatého vede ke snížení hladin nekonjugovaného kaptoprilu pravděpodobně v důsledku chemické interakce mezi železitým iontem a kaptoprilem v GIT (současné podávání snížilo plochu pod křivkou u kaptoprilu asi o 37 %). Z těchto důvodů by se přípravky s obsahem železa neměly užívat na lačný žaludek (30 min před jídlem, či 2 hodiny po jídle) a měly by být dobře rozčasovány s ohledem na interagující léky. Na druhou stranu dávkování po drobném jídle snižuje GIT nežádoucí účinky železa [40], [43], [45], [46], [47].

### **3.1.4 Rilmenidin**

#### *3.1.4.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Rilmenidin se řadí mezi centrální antihypertenziva. V rutinní léčbě arteriální hypertenze se jeho užití nedoporučuje, měl by se užívat zejména u rezistentní hypertenze, kdy selhaly již ostatní možnosti léčby [48], [49].

Účinkem se rilmenidin řadí mezi agonisty imidazolinových receptorů a působí na dvou úrovních regulace krevního tlaku. Působením na imidazolinové receptory v mozkovém kmeni se výrazně snižuje kardiální a renální sympatická baroreflexní odpověď. Okamžitý účinek je zprostředkován v mozkovém kmeni (snížením zvýšené

aktivity sympatiku) a je zvyšován dlouhodobým a postupným účinkem v ledvinách (omezením retence vody a sodíkových iontů) [49]. Můžeme pozorovat snížení tepové frekvence (snížením aktivity systému renin-angiotenzin-aldosteron), srdečního výdeje, celkové periferní rezistence (prostřednictvím omezení vasokontrikčního vlivu na arterie), periferního výdeje noradrenalinu, snížené uvolňování reninu, a tedy žádoucí redukci krevního tlaku. Rilmenidin se selektivně váže na imidazolinové receptory 1 a jen minimálně na  $\alpha$ 2-adrenergní receptory. Díky této preferenční vazbě má rilmenidin méně centrálních nežádoucích účinků včetně absence rebound fenoménu [48], [49], [50].

Studie dokládají, že podávání rilmenidinu poskytuje dlouhodobou kontrolu hypertenze bez poklesu účinku. Ukázalo se také, že léčivo snižuje krevní tlak i po dvou letech léčby. Při podávání léčiva může nastat regrese hypertrofie levé komory srdeční, snížená aktivace destiček a příznivý vliv na mikroalbuminúrii (ten se objevil u srovnávací studie u diabetiků a pacientů s renálním selháním) [48]. Mezi další výhody působení rilmenidinu přes imidazolinové receptory patří metabolická neutralita až mírné snížení hmotnosti, dyslipidémie a hyperglykémie, což přináší další ochranu nemocného před kardiovaskulárními riziky. Oproti betablokátorům má rilmenidin výhodu v regulaci tepové frekvence při zachované adaptabilitě [48], [50], [51].

#### *3.1.4.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Po perorálním podání se rilmenidin rychle a téměř úplně vstřebává. Má 100 % biologickou dostupnost, kterou neovlivňuje potrava. Účinek nastupuje hodinu po podání 1 mg, maximální plazmatická koncentrace se vyvinou do 2 hodin a nemění se s dávkou. Rilmenidin se váže velmi slabě na plazmatické bílkoviny, v játrech se metabolizuje asi 5 % léčiva. Primárně podléhá exkreci močí v nezměněné podobě, stolicí odchází méně než 1 %. Biologický poločas ( $T_{1/2}$ ) je 8,5 hodiny. Rilmenidin se dá z těla odstranit dialýzou [51].

U pacientů s renálním selháním se snižuje renální clearance a prodlužuje se biologický poločas léčiva. Platí lineární vztah mezi stupněm renálního poškození a eliminačními parametry. Tyto vztahy umožňují vyhodnocení předpokládané ustálené

hladiny rilmenidinu pro daný stupeň ledvinného selhání. Jelikož se rilmenidin nekumuluje v organismu, může být pacientům s renálním selháním podáván (při clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min) [51].

Studie srovnávající farmakokinetické parametry u starších pacientů s hypertenzí a zdravých dobrovolníků prokázaly, že absorpce rilmenidinu byla u starších osob opožděna, mírně se snížil zdánlivý distribuční objem, snížila se celková clearance léčiva a prodloužil se eliminační poločas. Z těchto důvodů by se měla zvážit redukce dávek ve stáří, či volba vhodnějšího léčiva [52], [53].

#### *3.1.4.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

V porovnání se starší generací centrálních antihypertenziv mají agonisté imidazolinových receptorů méně nežádoucích účinků. Centrálním nežádoucím účinkům se nedá vyvarovat (popř. ve velmi malé míře). Výskyt ospalosti a pocitu sucha v ústech se u rilmenidinu neliší od placeba (z více než 18000 pacientů přerušilo léčbu během jednoho roku 0,7 % pacientů kvůli těmto nežádoucím účinkům). Dále léčivo může potencovat výskyt deprese, může vzniknout ortostatická hypotenze (starší pacienti by měli být informovaní o možnosti pádu), podávání léčiva je spojené s rizikem zácpy a rebound fenoménu [48], [51].

Rilmenidin je kontraindikován u pacientů s těžkou depresí a těžkou renální insuficiencí. Neměl by být předepisován seniorům a pacientům, jejichž clearance kreatininu je <15 ml/min. V případě, že hypertenze přetrvává i po použití vhodnějších alternativ, lze užít ve stáří dávku 1 mg každý druhý den. Mezi další kontraindikace patří sick sinus syndrom, bradykardie pod 50 tepů za minutu, atrioventrikulární bloky 2. a 3. stupně a srdeční selhání [48], [53].

Jedná se ale o metabolicky neutrální léčivo, je výhodné u užívat u pacientů s přidruženými onemocněními jako je hypertenze s metabolickým syndromem, diabetem mellitem, dyslipidemií, hypertrofií levé komory srdeční. Ve stáří, jak již bylo uvedeno výše, má ale svá významná rizika a k jeho indikaci musíme přistupovat s opatrností [48], [51].

#### 3.1.4.4 Lékové interakce

Rilmenidin by se neměl užívat s inhibitory monoaminoxidázy. Tricyklická antidepresiva by měla být užívána s opatrností (vzniká sedace, např. s imipraminem se významně zvyšuje riziko hypotenze a rebound fenoménu). Také kombinace s dalšími sedativními látkami (např. alkohol, neuroleptika, opiáty, sedativní antihistaminika) vedou ke zvýšení sedace a zhoršení kognice. Nedoporučuje se kombinovat rilmenidin s  $\beta$ -blokátory (kontraindikace u srdečního selhání). Kombinace s urologickými  $\alpha$ -blokátory s rilmenidinem, ale i s centrálními antihypertenzivy, potencují riziko ortostatické hypotenze. Výhodné je rilmenidin kombinovat s ostatními antihypertenzivy jako diuretiky a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitors) [49], [51].

### 3.1.5 Trimetazidin

#### 3.1.5.1 Základní farmakodynamické vlastnosti

Trimetazidin je antianginózní léčivo – metabolický modulátor s cytoprotektivními účinky vůči následkům hypoxie a ischemie. Cytoprotektivní účinky se dají využít i u jiných forem ischemické choroby srdeční a nemusí být nutně vázané na indikaci anginy pectoris [54], [55].

Kardioprotektivní účinek není plně objasněn. Pravděpodobně je způsoben přímým cytoprotektivním účinkem, snížením acidózy myokardu a snížením přetížení vápníkem, a zachováním intracelulárních hladin adenosintrifosfátu (ATP, z angl. „adenosine triphosphate“). Trimetazidin také omezuje poškození membrán vyvolané reaktivními formami kyslíku a svými antioxidačními účinky chrání tkáň před volnými radikály. Bylo prokázáno, že trimetazidin příznivě mění hladinu markerů oxidačního stresu [56].

Mechanismus účinku spočívá v selektivním blokování jednoho z klíčových enzymů  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, která je pro ischemický myokard energeticky nevýhodná (aerobní oxidace glukózy spotřebuje méně kyslíku pro výrobu ATP). Konkrétně jde o inhibici mitochondriálního enzymu 3-ketoacyl CoA-thiolázy, který katalyzuje poslední krok  $\beta$ -oxidace. Tím dochází k inhibici  $\beta$ -oxidace mastných kyselin

a zároveň ke stimulování oxidace glukózy a inhibici nadměrné glykolýzy. Inhibicí nadměrné glykolýzy klesne kumulace vodíkových iontů a kyseliny mléčné v cytoplazmě a zabrání se přetížení buňky vápníkem. Trimetazidin současně zvyšuje tvorbu membránových fosfolipidů a jejich inkorporaci do membrány, čímž ji chrání proti poškození [54], [55], [57].

Klinické studie potvrdily, že trimetazidin nemá vazoaktivní ani hemodynamické účinky (na rozdíl od klasických antianginózních léčiv, mezi která patří například  $\beta$ -blokátory či blokátory kalciových kanálů). Tyto jedinečné vlastnosti činí léčivo vhodné pro pacienty s anginou pectoris a to i u pacientů se závažnými komorbiditami, včetně diabetiků, pacientů s dysfunkcí levé komory [54], [56], [58].

#### *3.1.5.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

V praxi se používají zejména přípravky trimetazidinu s řízeným uvolňováním, které se mají užívat dvakrát denně. Dávky 25 mg třikrát denně u léčiva s okamžitým uvolňováním a 35 mg dvakrát denně trimetazidinu s řízeným uvolňováním jsou bioekvivalentní [56].

Po perorálním podání se trimetazidin s okamžitým uvolňováním rychle vstřebává z trávicího traktu, a to bez významného vlivu potravy na jeho biologickou dostupnost, která je 89–97 %. Průměrné maximální plazmatické koncentrace této formulace je dosahováno během 1,8 hodiny. Rovnovážných hladin trimetazidinu je dosaženo během 24 hodin. Vazba trimetazidinu na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (16 %), v organismu je minimálně metabolizován. Většina léčiva (87 %) je vylučována močí v nezměněné podobě, zbytek je vylučován stolicí. Jeho eliminační poločas je zhruba 6 hodin [54], [56].

U selhání ledvin dochází ke snížení renální clearance trimetazidinu zhruba na polovinu, vzrůstá maximální plazmatická koncentrace a prodlužuje se biologický eliminační poločas. Při renální insuficienci se doporučují redukovat dávky. Vzhledem k vlastnostem léčiva není potřeba snižování dávek u selhání jater. [54], [59] Rozdíl mezi formulací s okamžitým uvolňováním a s řízeným uvolňováním trimetazidinu je, že při podávání tablet s řízeným uvolňováním se léčivá látka uvolňuje pomaleji. Méně kolísají

plazmatické koncentrace, přípravky mají vyšší minimální plazmatické koncentrace a delší čas plateau. Obtížněji je ale říditelná kumulace a úprava dávkování [56].

### *3.1.5.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

V klinických studiích byl trimetazidin poměrně dobře snášen, nežádoucí účinky byly mírné a obvykle odezněly po vysazení léčiva. Jednalo se především o GIT potíže jako pocit diskomfortu, nauzey, zvracení a dále bolestí hlavy. Výskyt nežádoucích účinků se neodlišoval od skupiny s placebem. Později byly hlášeny poruchy hybnosti, jako jsou parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, tremor a nestabilní chůze, svalová rigidita v souvislosti s podáním trimetazidinu u pacientů bez Parkinsonovy nemoci v anamnéze. Tyto příznaky vymizely po vysazení léčiva [56].

Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům by trimetazidin neměl být předepisován u pacientů s Parkinsonovou chorobou, symptomy Parkinsonovy choroby nebo souvisejícími poruchami hybnosti. U pacientů se střední renální insuficiencí a starších pacientů by měla být snížena dávka, aby se přizpůsobila prodloužené renální eliminaci léčiva ledvinami. Při těžkém renálním selhání by neměl být lék předepisován vůbec [56], [60].

Evropská léková agentura doporučila trimetazidin jako pomocné léčivo druhé volby (buď při intoleranci ostatních léčivých přípravků, nebo v kombinaci s nimi) při prevenci záchvatů u pacientů s anginou pectoris. V indikacích tinnitus, vertigo a při léčbě poruch zraku vaskulární etiologie, kdy převyšují rizika nad přínosy, nejsou přípravky v České republice registrovány. Důvodem omezení indikací je nedostatečně prokázaná účinnost léčiva a hlášené poruchy hybnosti [56], [60].

### *3.1.5.4 Lékové interakce*

Léčivo má aditivní účinky s klasickými antianginózními léčivy. Kombinovaná antianginózní léčba má vyšší klinický přínos než vzájemná kombinace dvou či tří hemodynamických léků. Jelikož většina klinických studií zahrnovala omezený počet pacientů, tak k prokázání účinnosti trimetazidinu s jinými antianginózními léčivy vznikla metaanalýza, která systematicky kombinuje různé randomizovaně dvojitě

zaslepené studie. Výsledky ukázaly, že antianginózní kombinace snižovaly průměrný počet záchvatů anginy pectoris, pacienti méně používali nitroglycerin a docházelo k prodloužení času do objevení se depresí úseků ST o 1 mm na elektrokardiogramu při ergometrii. Docházelo i ke zvyšování tolerance zátěže do objevení známek ischemie [55], [61].

### **3.1.6 Trospium**

#### *3.1.6.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Trospium chlorid je kompetitivním antagonistou acetylcholinu. Je určen k léčbě hyperaktivního močového měchýře se symptomy urgentní inkontinence moči, urgencye a častého močení [63].

Léčivá látka nemá žádnou afinitu k nikotinovým a acetylcholinovým receptorům. Váže se s vysokou afinitou a specificky na muskarinové MR receptory. Jedná se o neselektivního antagonistu. Avšak oproti jiným anticholinergním látkám (např. solifenacinu, oxybutyninu) má vyšší afinitu k MR1 a MR3 receptorům, v menší míře působí na podtyp MR2. Účinek (včetně nežádoucích) anticholinergních látek se rozlišuje podle jejich působení na různé podtypy MR. Trospium antagonizací, především MR3 receptorům v močovém měchýři, relaxuje hladké svalstvo močového měchýře, tím se zvyšuje maximální objem močového měchýře. Dochází k uvolnění detruzoru, klesá frekvence a urgencye mikce [63], [64].

#### *3.1.6.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Z hlediska struktury, která ovlivňuje farmakokinetiku léčiva, jde o kvartérní amoniovou sloučeninu. Jedná se o hydrofilní látku, která má nízký rozdělovací koeficient olej/voda, což ztěžuje prostup lipidovými membránami. Vzhledem k těmto vlastnostem minimálně prostupuje do centrální nervové soustavy a má minimální centrální anticholinergní aktivitu. Dokazuje to i kvantitativní měření elektroencefalografického záznamu u dobrovolníků při podání 45 mg trospia/den [64].



Trospium se po perorálním podání špatně a pomalu vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 4 až 5 hodin po podání přípravku s okamžitým uvolňováním. Průměrná biologická dostupnost je 10 %, společné podání s jídlem (především tučným) ji může ještě snížit. Proto je lepší léčivo podat na lačno [62]. Na bílkoviny se váže relativně málo (50-80 %). Většinou se eliminuje v nezměněné podobě. Přibližně 10-15 % je metabolizováno hydrolýzou na spiroalkohol. Trospium chlorid podléhá zanedbatelnému metabolismu jaterním systémem CYP (při podání supratherapeutických dávek) [62], [64].

Eliminační poločas je 10-20 hodin. Eliminační vlastnosti trospia mohou vést ke kumulaci léčiva v močovém měchýři, což může vést k jeho relativně většímu účinku na močový měchýř a možnému nižšímu výskytu nežádoucích účinků. Většina léčiva (zhruba 60 %) je vylučována v nezměněné formě renální exkrecí. Výsledky studie, která porovnávala podání léku u zdravých dobrovolníků a pacientů s poškozením ledvin (průměrná clearance kreatininu 15,3 ml/min; rozmezí 7,4–31,9 ml/min), ukázala výrazný vliv renálních funkcí na farmakokinetické vlastnosti. Pacienti s renálním selháním měli vyšší střední hodnotu eliminačního poločasu, průměrná kumulativní renální exkrece za 72 hodin byla o 35 % nižší a průměrné hodnoty maximální plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou byly výrazně zvýšeny. Pomocí populačního farmakokinetického modelování bylo zjištěno, že clearance léčiva klesala s rostoucími hladinami kreatininu v séru. Kvůli zpomalené eliminaci u těžkých poruch ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutné snížit dávku léčiva nebo prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami. U pacientů s těžkou poruchou jater je nutná opatrnost [62], [64].

### *3.1.6.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Díky kvartérní struktuře a tím, že se trospium prakticky nemetabolizuje systémem CYP450, má relativně méně nežádoucích účinků než ostatní léčiva ze shodné terapeutické skupiny. Jako antagonist MR receptorů má i typické periferní anticholinergní nežádoucí účinky. Nejčastěji se objevuje sucho v ústech (8,7–12,9 %) kvůli snížené produkci slin, zvyšuje se tím riziko zubního kazu, paradentózy nebo kandidózy v dutině ústní. Dále se objevuje zácpa (7,5–9,4 %), porucha motility GIT,

zhoršení gastroezofageálního refluxu, rozmazané vidění, tachykardie, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku, syndrom suchého oka [63], [65].

Výskyt centrálních nežádoucích účinků je velmi nízký (závrať a somnolence méně než 1 %). Ve studii zabývající se vigilitou pomocí Stanfordské škály spavosti (Stanford Sleepiness Scale) bylo (ve skupině 127 pacientů nad 65 let, kterým byl podáván trospium chlorid ve formě s okamžitým uvolňováním), dosaženo srovnatelných výsledků s placebem. Bylo také zjištěno, že trospium nenarušuje spánkovou architekturu oproti jiným anticholinergikům [64], [65], [66].

Trospium chlorid by se neměl podávat u pacientů s retencí urogenitálního i gastrointestinálního traktu a nekontrolovaným glaukomem s úzkým úhlem. Opatrnost by měla být u lidí s ulcerózní kolitidou, střevní atonií, myasthenia gravis, středně těžkým nebo těžkým jaterním poškozením a poškozením ledvin [64], [67].

Doporučená dávka je 20 mg 2x denně na lačno/před jídlem. U některých pacientů ve věku > 75 let však může stačit 20 mg na noc (s poškozením ledvin nebo u pacientů s nežádoucími účinky), nebo se může dávka redukovat na polovinu [62], [66].

#### 3.1.6.4 Lékové interakce

Trospium se metabolizuje přes CYP v malé míře, metabolické interakce jsou zanedbatelné. Možným rizikem, které zvýší riziko nežádoucích účinků, může být současné užívání jiných farmak s anticholinergním efektem (např. tricyklická antidepresiva, antipsychotika, GIT spasmolytika, antihistaminika, amantadin, thiazidová diuretika, cimetidin, ranitidin, theofylin, furosemid, digoxin). Trospium dále ovlivňuje motilitu žaludku, tím může ovlivnit absorpci jiných současně podaných léků. Inhibitory acetylcholinesterázy snižují jeho anticholinergní účinek a naopak. Zároveň anticholinergika snižují účinek léčiv, která stimulují motilitu GIT (prokinetika) [62], [64], [68].

Díky svým vlastnostem by nemělo léčivo pronikat přes hematoencefalickou bariéru. Ta může být porušena (např. onemocněním). Nově se ukazuje, že průnik zvyšují inhibitory p-glykoproteinu (P-gp z angl. permeability glycoprotein), například

verapamil, diltiazem, spironolakton, omeprazol či některé druhy koření (pepř, kurkuma) a doplňky stravy [63].

### **3.1.7 Tiaprid**

#### *3.1.7.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Tiaprid se řadí mezi atypická antipsychotika, z chemického hlediska mezi substituované benzamidy. Jedná se o antagonistu presynaptických i postsynaptických dopaminových receptorů (DR). Jedná se o antagonistu DR3 a zejména DR2 receptorů převážně v mezolimbické a mezokortikální oblasti. K ostatním dopaminovým, histaminovým, muskarinovým a adrenergním receptorům má tiaprid nízkou afinitu. Léčivo má velmi malé antipsychotické účinky, ale dobře tlumí neklid pacientů a působí proti deliriím. Studie na zvířatech a klinické studie ukazují, že tiaprid má anxiolytické vlastnosti, ale mechanismus účinku je nejistý [69], [70].

Je používán k léčbě abstinenčních příznaků, agresivity, neklidu, bolesti hlavy, dyskinezií, tikové a Tourettově poruše. U Huntingtonovy nemoci se běžně předepisuje při iritabilitě, agresivitě, agitovanosti a u delirií. Tiaprid zmírňuje úzkostné stavy a dá se užívat v indikovaných případech i při insomniích. Existují dvě dvojitě zaslepené studie, které prokazují pozitivní efekt léčiva na choreu. Tiaprid v dávce 200 až 300 mg/den se doporučuje jako anxiolytikum u starších pacientů [69], [70], [71].

Existují studie, podle kterých je tiaprid účinnější proti risperidonu u klinických příznaků senilní demence a má méně vedlejších účinků. Tiaprid má zklidňující efekt, ale zachovává vigilitu, netlumí a nenarušuje kognitivní procesy. Patří tak k základním léčivům v terapii poruch chování, které doprovázejí syndromy demence [72].

#### *3.1.7.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Po perorálním či intramuskulárním podání se tiaprid absorbuje zhruba ze 75 %. Nejvyšší plazmatické koncentrace dosáhne během 0,4 až 1,5 hodiny. Rovnovážný stav nastává za 24 až 48 hodin po podávání třikrát denně. Distribuce probíhá rychle, léčivo

se neváže významně na plazmatické bílkoviny, ani nedochází k významné kumulaci léčiva [73].

Vylučuje se ledvinami v převážně nezměněné formě. Eliminační poločas činí 3-4 hodiny, s rostoucím věkem a klesající funkcí ledvin se tento poločas může prodloužit. Proto u pacientů s poruchou ledvin je nutné snížit dávku. U starších pacientů je doporučená dávka tiapridu 200 až 300 mg/den v rozdělených dávkách [70], [73].

### *3.1.7.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Tiaprid je obecně dobře tolerován. K nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům se řadí ospalost, neklid, zažívací obtíže, slabost, extrapyramidové syndromy, závratě, zvýšená chuť k jídlu (i přibírání na váze) a ortostatická hypotenze. Závažné nežádoucí účinky jsou vzácné, patří k nim neuroleptický maligní syndrom a tarditivní dyskineze. Ta se vyskytuje zejména u starších pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě. Extrapyramidové reakce a ospalost se vyskytují častěji u starších osob než u běžné populace. Stejně jako ostatní dopaminergní antagonisté způsobuje zvýšení prolaktinu, avšak účinky dlouhodobého zvýšení prolaktinu u starších osob nejsou známy. Může se objevit i gynekomastie. Tiaprid pravděpodobně nezpůsobuje fyzickou ani psychickou závislost. Nemá antiepileptické vlastnosti ani nesnižuje epileptogenní práh, ale i tak by měli být pacienti s epilepsií monitorováni. Neměl by být používán u pacientů s Parkinsonovou chorobou [70], [73], [74].

Podávání tiapridu může prodloužit QT interval u pacientů s predisponujícími faktory jako je fibrilace síní a srdeční selhání a urychlit nástup torsade de pointes. Vzhledem k potenciálnímu riziku prodloužení QT intervalu u pacientů se srdečním onemocněním by mělo být užití tiapridu pod lékařským dohledem a měly by se sledovat rizikové faktory včetně bradykardie pod 55 tepů za minutu a hypokalemie [75].

U pacientů s diabetem mellitem by měly být pečlivě sledovány hladiny glukózy po zahájení léčby tiapridem. Jeho účinky na homeostázu glukózy nejsou dobře známy, ale antipsychotika mohou způsobit dysregulaci glykémie, která může vést k hypoglykémii i hyperglykémii [76].

Při poklesu renálních funkcí je doporučeno redukovat dávky. Při odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR z anglického estimated glomerular rate) 10-30 ml/min je třeba snížit dávkování na 50 % normální dávky a při eGFR pod 10 ml/min na 25 % normální dávky. U poruchy funkce jater není snížení dávky nutné, jelikož je tiaprid metabolizován v játrech minimálně [77].

Léčivo je dobře snášeno v dávkách doporučených pro starší pacienty. Mělo by se pozvolna titrovat a dávka by se měla postupně zvyšovat podle efektivity a tolerance. Průměrná dávka u geriatrické populace je 200 mg/den. Neměla by překročit 200–300 mg/den [69], [70].

Existuje studie případů a kontrol z prostředí českých nemocnic, kde se prokázala skupina antipsychotik jako statisticky významně rizikovější u pádů, z této skupiny byl nejrizikovějším léčivem tiaprid [77].

#### *3.1.7.4 Lékové interakce*

Antipsychotika zesilují účinky léčiv s tlumivým působením na CNS. Jedná se například o hypnosedativa, anxiolytika, deriváty morfinu, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva. Kromě zesílení sedace může vést tiaprid k hypotenzi až ke kolapsovým stavům. Oproti benzodiazepinům má nízký potenciál pro interakci s alkoholem [73], [78]. Látky s dopaminergní aktivitou (např. levodopa a agonisté dopaminu) jsou kontraindikovány, jejich podávání navzájem snižuje účinek léčby. Riziko neuroleptického maligního syndromu zvyšuje kombinace antipsychotik s benzodiazepiny, lithiem nebo antidepresivy. Riziko prodloužení QT intervalu zvyšují i léčiva jako antiarytmika třídy I a III, diuretika (furosemid, indapamid, hydrochlorthiazid), antidepresiva (tricyklická, fluoxetin, venlafaxin), lithium, antimigrenika a další [78].

### **3.1.8 Fluoxetin**

#### *3.1.8.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Fluoxetin se používá jako antidepresivum, které kromě depresí bývá indikováno i pro úzkostné poruchy, obsedantně kompulsivní poruchy, mentální bulimie a předčasné ejakulace. Fluoxetin nemá anticholinergní, hypotenzní a sedativní účinky jako tricyklická antidepresiva a nemá ani žádné zvláštní kardiovaskulární účinky [79], [80]. Léčivo patří mezi SSRI a jedná se o vysoce selektivní inhibitor 5-HT transportu. Blokováním zpětného vychytávání serotoninu v synaptických štěrbinách CNS zvyšují SSRI hladiny serotoninu v mozku. To souvisí s jejich antidepresivním účinkem. Z chemického hlediska jde o fenyltolylpropylamin. Jedná se o racemickou směs, S-enantiomer je účinnější než R [79], [81], [82].

#### *3.1.8.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Fluoxetin je po perorálním podání dobře absorbován z GIT, jeho dostupnost je ovlivněna prvním průchodem játry. Biologická dostupnost není ovlivněna příjmem potravy. Míra vazby na plazmatické bílkoviny činí asi 95 %. Léčivo je široce distribuováno (distribuční objem dělá 25-40 l/kg). Rovnovážných koncentrací je dosaženo za několik týdnů [80].

Maximálních plazmatických hladin je obecně dosahováno za 6 až 8 hodin. Fluoxetin má nelineární farmakokinetiku, což vede k neúměrně vysokému nárůstu plazmatické koncentrace se zvyšováním dávky. Fluoxetin je primárně metabolizován v játrech demetylací na aktivní metabolit norfluoxetin. Fluoxetin je extenzivně metabolizován enzymem CYP2D6. Enzym vykazuje genetický polymorfismus (některým lidem tento enzym chybí). Pokud je fluoxetin metabolizován tímto enzymem, bude proces velmi pomalý a s vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků. Eliminační poločas je 4 až 6 dnů u fluoxetinu a u norfluoxetinu 4 až 16 dnů, proto léčivo přetrvává v těle 5-6 týdnů po jeho vysazení. Exkrece probíhá zejména ledvinami (kolem 60 %) [80], [83].

U zdravých starších pacientů nejsou kinetické parametry ovlivněny. Biologické poločasy jsou zvýšené u jaterní insuficience. U selhání ledvin po jedné dávce nejsou

kinetické parametry ovlivněny, po opakovaném podání se mohou zvýšit plazmatické koncentrace [80], [83].

### *3.1.8.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Většina vedlejších účinků fluoxetinu časem zmizí a je závislá na dávce a čase. Před změnou léčby je lepší vyčkat až vedlejší účinky odezní. Mezi nejčastější se řadí nauzea, anorexie, ztráta hmotnosti, nervozita, úzkost, nespavost, průjem a sexuální dysfunkce. Mezi další nežádoucí účinky patří třes, zvýšené pocení, sedace, ospalost, bolest hlavy, je možné zvýšení rizika krvácení a serotoninového syndromu. Existuje i zvýšené riziko hyponatrémie [79], [80], [84], [85].

Kardiovaskulární funkce nejsou obecně fluoxetinem ovlivněny, ale u starších pacientů byla hlášena bradykardie způsobující mdloby a dysrytmie. Měl by být tedy používán se zvýšenou opatrností zejména u osob s vrozeným prodloužením QT intervalu, prodlouženým QT intervalem v rodinné anamnéze nebo jinými stavy, které zvyšují riziko arytmií (hypokalémie, hypomagnesémie, bradykardie, dekompenzované srdeční selhání, stav po infarktu myokardu). U pacientů se srdeční poruchou by měla být zvážena elektrokardiografie. Pokud se objeví arytmie v průběhu léčby fluoxetinem, měla by se léčba přerušit [80], [84].

Mezi nežádoucími účinky se může vyskytnout i mánie a hypománie. Mimo pacienty s bipolární poruchou je frekvence výskytu velmi nízká, u těchto pacientů je třeba opatrnosti. V kazuistikách jsou popsány změny chování jako například psychotické reakce nebo paranoia či záchvaty, které se objevují spíše u pacientů s predispozicí nebo při předávkování. Opět je třeba v těchto případech opatrnosti. Byly hlášeny i extrapyramidové symptomy a fluoxetin může zhoršit i Parkinsonovu nemoc. Pacienti, a zvláště ti, kteří by mohli mít sebevražedné sklony, by měli být během léčby pečlivě monitorováni, a to zejména na začátku léčby a po změně dávkování, jelikož deprese je často spojena se zvýšeným rizikem sebevražd [79], [80].

Léčba fluoxetinem může být spojena s přechodným zvýšením hladin sérových aminotransferáz. Obvykle zvýšení těchto transferáz nevyžaduje úpravu dávky nebo přerušování léčby. Existují vzácné případy akutního poškození jater s výrazným zvýšením

aterních enzymů a se žloutenkou i bez ní související s užitím fluoxetinu. U každého pacienta s onemocněním jater se doporučuje snížení dávky [79], [83]. Snížení dávky nebo prodloužení intervalů je doporučováno i u pacientů s onemocněním ledvin [83].

Fluoxetin byl považován za účinnou látku, která může interferovat s buněčným procesem apoptózy. Na druhé straně je příjem fluoxetinu spojován se zvýšeným rizikem rakoviny. Údaje však zůstávají protichůdné a nebyly zatím v tomto směru učiněny žádné závěry [82].

#### *3.1.8.4 Lékové interakce*

Fluoxetin (včetně jeho metabolitu) je silným inhibitorem CYP2D6. Mezi substráty CYP2D6 se řadí například antipsychotika (chlorpromazin, haloperidol, risperidon),  $\beta$ -blokátory (metoprolol, betaxolol, nebivolol, karvedilol), antidepressiva, slabé opioidy (tramadol, kodein, dextromethorfan), promethazin, donepezil a tamoxifen. Zvyšuje tak plazmatické hladiny léčiv. U kodeinu a tramadolu jsou analgeticky aktivní především jejich metabolity, jejich analgetický účinek je proto při kombinaci s fluoxetinem snížen. Serotoninový syndrom je způsoben tramadolem, ne metabolitem, proto je riziko vyvolání tohoto syndromu při komedikaci vyšší. Zároveň je fluoxetin metabolizován CYP2D6. Interaguje s dalšími inhibitory tohoto enzymu jako např. s paroxetinem, bupropionem, chinidinem, terbinafinem, amiodaronem, dronedaronem, propafenonem, fluvoxaminem, moklobemidem, haloperidolem a celekoxibem. Zvyšují se tím plazmatické koncentrace fluoxetinu i nežádoucí účinky léčby [80], [85].

V kombinaci s dalšími serotonergními léčivy nebo neuroleptickými přípravky se může vyskytnout serotoninový syndrom nebo stav podobný neuroleptikému malignímu syndromu. Při výskytu by v obou případech mělo být ukončeno podávání fluoxetinu. K serotonergním léčivům se řadí antimigrenika (např. sumatriptan), další SSRI, SNRI (např. venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy (selegilin, moklobemid), tricyklická antidepressiva (např. amitriptylin), trazodon, mirtazapin, lithium, buspiron, třezalka tečkovaná, opioidy (tramadol, fentanyl, pethidin, dextromethorfan), karbamazepin, kyselina valproová, antiemetika (např. metoklopramid, ondansetron)



a tryptofan. Pacienti by měli být informováni o možných vedlejších účincích (včetně projevů serotoninové toxicity) a také o potenciálních lékových interakcích [85].

Je potřeba dbát zvýšené opatrnosti u kombinace fluoxetinu s přípravky prodlužujícími QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, některá antipsychotika, tricyklická antidepresiva, antimalarika) [83], [85].

Pravděpodobnost nežádoucího účinku hyponatrémie je zvýšena kombinací léčiv, která ji způsobují (diuretika, antipsychotika, karbamazepin, kyselina valproová, levetiracetam, gabapentin) [85].

Fluoxetin snižuje v krvi aktivitu trombocytů. Současné podávání léčiva s nesteroidními antirevmatiky zvyšuje riziko krvácení do GIT. Podávání se systémovými kortikosteroidy, kyselinou acetylsalicylovou nebo ostatními antiagregancii a antikoagulancii také zvýší riziko krvácení [85].

### **3.1.9 Melperon**

#### *3.1.9.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Melperon je antipsychotikum. Chemicky se řadí, stejně jako haloperidol, do skupiny butyrofenonů. Na rozdíl od haloperidolu se účinky spíše blíží do skupiny druhé generace antipsychotik než do té první. Podává se většinou po selhání účinku tiapridu [86], [87].

Na dopaminové receptory má melperon antagonistický účinek. Blokáda DR2 receptorů je zodpovědná za antipsychotické účinky, extrapyramidové nežádoucí účinky, antiemetické účinky a hypotermii. Melperon se na ně však váže volněji než klasická neuroleptika jako haloperidol či perazin. Je tak schopný vyvolat antipsychotický účinek u člověka v dávkách, které způsobují minimální extrapyramidové nežádoucí účinky. Na DR4 a 5HT2A má melperon též antagonistické účinky. Díky tomu funguje na negativní symptomy schizofrenie. Blokádou  $\alpha$ 1-adrenergických a H1-histaminových receptorů způsobuje sedaci. Kromě toho nezvyšuje prolaktin a zlepšuje kognitivní funkce [88], [89].

Vzhledem k nízké afinitě k DR2 receptorům má spíše využití jako sedativum než antipsychotikum. Používá se například k léčbě psychomotorického neklidu, psychoticky vyvolaných poruch spánku, psychóz a abstinenčních příznaků u alkoholismu, poruch chování způsobených mentální retardací, u akutních úzkostí a agresivního chování. Je účinný u schizofrenie rezistentní na léčbu a při tlumení neklidu u pacientů s Alzheimerovou chorobou [88], [89], [90].

### *3.1.9.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Melperon se při perorálním podání vstřebává rychle (maximální koncentrace v séru je dosaženo za 1,5 až 3 hodiny). Jeho biologická dostupnost je 50–70 %. Vazba na plazmatické bílkoviny je kolem 32 %. Metabolizuje se v játrech na méně účinné či neúčinné metabolity. Kvůli „first-pass“ metabolismu vykazuje nelineární farmakokinetiku. Eliminační poločas je zhruba 3 hodiny po jednorázovém podání, v ustáleném stavu je eliminační poločas 8 hodin. Melperon se vylučuje převážně ledvinami [91], [92].

### *3.1.9.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Při léčbě melperonem se vyskytují extrapyramidové nežádoucí účinky (parkinsonismus, dystonie, tarditivní dyskineze), sedace (zejména na začátku léčby), závratě, agranulocytóza, akatizie. Blokováním  $\alpha_1$ -adrenoceptorů může být způsobena hypotenze, ale v některých případech i hypertenze. Vzhledem k nežádoucím účinkům může podávání melperonu vést k pádům a následným zraněním. Dalšími možnými nežádoucími účinky jsou tachykardie i bradykardie, arytmie i fibrilace komor. Existuje pravděpodobnost prodloužení QT intervalu. Může docházet k pádům. Hrozí riziko výskytu neuroleptického maligního syndromu (při výskytu by se měla léčba okamžitě ukončit) a cerebrálních záchvatů (zejména u pacientů s demencí). V souvislosti s antipsychotiky se mohou vyskytnout žilní tromboembolické příhody. Melperon významně nezvyšuje sérový prolaktin, ani nedochází k významným přírůstkům hmotnosti [87], [89], [93], [94], [95].

U pacientů, kteří mají poruchu funkce ledvin nebo jater, je důležité pravidelně sledovat jejich funkci. Melperon může zvyšovat jaterní enzymy. U těžké jaterní a renální insuficience je kontraindikován [62].

#### 3.1.9.4 Lékové interakce

Kombinace melperonu s tlumivě působícími léčivy (např. alkoholem, hypnosedativy, benzodiazepiny, deriváty morfinu) zesilují jejich sedativní účinek a může dojít k respirační depresi a sedaci až kómatu [78], [89]. Účinek dopaminergních látek (např. levodopy) a melperonu je většinou vzájemně snižován. Riziko extrapyramidových příznaků, stuporu, letargických stavů, hyperpyrexie až encefalopatie roste po podání melperonu s lithiem. Kombinací antipsychotik s lithiem, benzodiazepiny a s antidepresivy zvyšujícími dostupnost noradrenalinu se zvyšuje riziko neuroleptického maligního syndromu [78].

Doporučuje se obezřetnost při podání melperonu s látkami, které by mohly způsobit prodloužení QT intervalu – například antiarytmika třídy I (chinidin a propafenon) a III (amiodaron), diuretika (furosemid, indapamid, hydrochlorothiazid), antidepresiva (tricyklická, fluoxetin, maprotilin, venlafaxin), ostatní psychofarmaka (tioridazin, pimozid, haloperidol, sertindol, droperidol, risperidon, zotepin, ziprasidon, lithium) [78].

Melperon je substrátem CYP2D6, interaguje s inhibitory tohoto enzymu (např. amiodaron, bupropion, cimetidin, fluoxetin, metoprolol, paroxetin, chinidin, ritonavir). Inhibitory zvyšují plazmatické hladiny a účinek melperonu. Existují studie, které poukazují na inhibiční účinek melperonu (CYP2D6). Ve studiích melperon zvyšoval plazmatické hladiny venlafaxinu a risperidonu. Hypotéza byla dále potvrzena inhibičním účinkem melperonu na O-demethylaci dextromethorfanu. [95], [96], [97]

### **3.1.10 Theofylin**

#### *3.1.10.1 Základní farmakodynamické vlastnosti*

Theofylin je struktuálně odvozený od methylxantinu (jedná se o purinový alkaloid). Používá se u chronické obstrukční nemoci, astma bronchiale. Jeho používání je kontroverzní, protože publikované údaje prokazují rozdílné názory na klinický přínos. Podle českých doporučených postupů má být v těchto indikacích podáván jako léčivo druhé volby. Některé mezinárodní doporučené postupy pokládají theofylin za léčivo až tzv. třetí volby. V klinické praxi se ne vždy tato doporučení dodržují [98], [99], [100].

Theofylin uvolňuje hladké svaly v průduškách a plicních cévách. Posiluje kontrakci bránice a zabraňuje její únavě. Stimuluje dechové centrum, má imunomodulační efekt, zlepšuje mukociliární clearance, působí protizánětlivě. Snižuje citlivost dýchacích cest na histamin, adenosin, metacholin a alergen. Dále má diuretický, vazodilatační, pozitivně chronotropní a inotropní účinek. Theofylin stimuluje centrální nervovou soustavu, snižuje tonus dolního jícnového svěrače a má vliv na zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové [98], [99], [101], [102].

Působí jako kompetitivní neselektivní inhibitor fosfodiesterázy. Jedná se o inhibici fosfodiesterázy typu III a IV. Tím se zvýší koncentrace intracelulárního cyklického adenosinmonofosfátu, aktivuje se proteinkináza A, inhibuje se syntéza TNF-alfa a leukotrienů. Také se snižuje zánět a vrozená imunita. Funguje i jako neselektivní antagonist adenosinového receptoru, to možná vysvětluje srdeční účinky theofylinu. Adenosinem zprostředkované kanály také zvyšují kontrakční sílu bráničních svalů tím, že zvyšují jejich příjem vápníku. Není zcela znám mechanismus jeho celého spektra účinku, některé mechanismy jsou pravděpodobně patrné jen ve vysokých dávkách [98], [99], [103].

#### *3.1.10.2 Základní farmakokinetické vlastnosti*

Theofylin má nízký terapeutický index. U lidí rychlost metabolismu v játrech po podání theofylinu kolísá. Kolísání se projevuje velkou variabilitou clearance, koncentrace v séru i eliminačního poločasu. Rozdíl je i u kuřáků a nekuřáků.

U theofylinu je velmi důležité znát jeho farmakokinetiku a pacientova přidružená onemocnění a ostatní užívaná léčiva [99], [102].

Po perorálním podání dochází k úplné absorpci. Tablety theofylinu se rychle vstřebávají, ale plazmatické koncentrace vykazují velké výkyvy, proto se v současnosti nedoporučují. Přípravky s prodlouženým uvolňováním, které absorbují relativně konstantní rychlostí, poskytují stabilní plazmatické koncentrace léčiva po dobu 12 až 24 hodin. Distribuční objem theofylinu je 0,4 – 0,5 l/kg a vazba na plazmatické bílkoviny 40-60 % [98], [99], [102].

U dospělých je zhruba 90 % léčiva metabolizováno v játrech CYP450. Na metabolických drahách jater se podílejí CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4. Zbýlých 10 % theofylinu se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Jeho clearance je asi 30–50 ml/h/kg. Plazmatický poločas je udáván v širokém rozmezí 3 až 9 hodin. V určitých případech dosahuje až 24 hodin [99], [102], [101]. Clearance léčiva je nepřímo úměrná koncentraci v krvi v ustáleném stavu. 50 % snížení clearance odpovídá 100 % zvýšení koncentrace v krvi. A 50 % zvýšení clearance je spojeno s pouze 33 % snížením hladiny v krvi. To znamená, že inhibiční mechanismus v lékové interakci s větší pravděpodobností způsobí klinický problém [102].

U starších jedinců se průměrný plazmatický poločas zvyšuje a clearance se snižuje. Předpokládá se, že aktivita CYP1A2, CYP2E1 a CYP3A4 s věkem klesá. Znalost věkem podmíněných změn jaterní aktivity enzymů CYP je důležitá pro volbu vhodného dávkovacího režimu. Lékaři by měli monitorovat hladiny léčiva u starších osob [102].

### *3.1.10.3 Kontraindikace, nežádoucí účinky, racionální užívání*

Mezi kontraindikace kromě hypersenzitivní reakce patří onemocnění koronárních tepen. Opatrnost je důležitá u lidí s cystickou fibrózou. U lidí se srdečními arytmiemi (kromě bradyarytmie) se mohou v kombinaci theofylinem arytmie zhoršit. Pacienti s hypertyreózou mají zvýšené riziko zvýšené clearance theofylinu a s hypotyreózou zase naopak. Pacientům s aktivním vředovým onemocněním může léčivo způsobit exacerbaci peptických vředů. Záchvatovitá onemocnění může theofylin zhoršit. U všech těchto pacientů je proto nutná opatrnost v podávání léčiva. Díky

působení interferonu je metabolismus theofylinu inhibován při virových infekcích. U kuřáků je nutné pro dosažení terapeutického efektu podávat vyšší dávky kvůli enzymové indukci [98], [99].

U pacientů s poruchou funkce jater (např. u cirhózy, akutní hepatitidy) existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně smrtelných komplikací kvůli snížené clearance. Vyžaduje se opatrnost, monitorování a snížení dávky theofylinu. Při užívání léčiva se může objevit zvýšení ALT, objevuje se ale méně než u 1 % pacientů a obvykle rychle odezní v průběhu terapie. Žádné případy klinicky zjevného poškození jater nebyly přesvědčivě spojeny s užíváním theofylinu. Zvýšená opatrnost se vyžaduje i při poruchách funkce ledvin [98], [99], [104].

Nežádoucí účinky souvisejí s plazmatickými koncentracemi, obvykle se vyskytují, když plazmatické koncentrace překročí 20 mg/l, ale mohou se objevit i při nízkých koncentracích. Zahrnují nevolnost, zvracení, průjem, nespavost, bolest hlavy, podrážděnost, závratě, třes, nervozitu, zmatenost, tachykardie, palpitace, záchvaty, křeče a arytmie. Mezi další nežádoucí účinky patří zvýšená sekrece kyseliny chlorovodíkové, gastroezofageální reflux, zvýšená diuréza, zvýšená koncentrace sérového kreatininu, elektrolytová dysbalance (hypokalemie, hyponatremie, hypomagnezemie), hyperglykémie, respirační alkalóza, metabolická acidóza. Nežádoucí účinky lze zpočátku snížit postupným zvyšováním dávky, dokud není dosaženo terapeutických koncentrací [98], [99], [103], [105], [106].

Lék má největší četnost vedlejších účinků u starších osob. Mohou za to změny ve farmakodynamice a farmakokinetice, více souběžně podávaných léků, různé bazální patofyziologické stavy (např. srdeční selhání, cor pulmonale, zápal plic, nemoci jater) i nedodržování předpisů. Je nutné pečlivě sledovat plazmatické hladiny theofylinu (i vzhledem k jeho úzkému terapeutickému oknu), aby se předešlo nežádoucím účinkům až toxicitě. Zároveň by se mělo kontrolovat i dávkování a v případě potřeby jej změnit. U starší populace může mít theofylin negativní vliv na kognitivní funkce, častěji se mohou vyskytovat poruchy chování nebo deliria [99], [103], [105], [106], [107].

Akutní intoxikace se obvykle projevuje menším výskytem závažných příznaků ve srovnání s intoxikací chronickou. Závažnost chronických otrav záleží na komorbiditách a stáří pacienta [101].

Léčivo se nyní obvykle používá jako přídatná léčba pacientů s astmatem, které není dobře kontrolováno inhalačními kortikosteroidy a dlouhodobě působícími  $\beta$ 2-agonisty. Také se používá u pacientů s chronickou obstrukční nemocí se závažným onemocněním, které není kontrolováno bronchodilatační léčbou [103].

#### *3.1.10.4 Lékové interakce*

Theofylin je metabolizován v játrech, jeho hladiny jsou citlivé na indukci nebo inhibici CYP. Mezi induktory jeho metabolismu patří rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, isoprenalin a kouření. Induktory snižují účinnost theofylinu a obvykle se vyžadují jeho vyšší dávky. Indukce může být vyvolána i konzumací spáleného jídla, brokolice a růžičkové kapusty [99], [102], [103]. Zpomalené odbourávání theofylinu nebo vzestup jeho hladiny v plazmě zvyšuje nebezpečí předávkování a riziko výskytu nežádoucích účinků. Vyskytuje se například u interakce s propafenonem, cimetidinem, ciprofloxacinem (navíc jako theofylin má prokonvulzivní potenciál, kromě jiného je zvýšené riziko křečí nebo epileptického záchvatu), propranololem, erythromycinem, allopurinolem, febuxostatem, fluvoxaminem, verapamilem, diltiazemem a nifedipinem. V případě léčby těmito léčivy by dávka theofylinu měla být snížena (na základě krevních hladin v ustáleném stavu). Kromě dřív zmíněných virových infekcí patří mezi inhibitory i očkování (vakcíny proti chřipce) a léčba interferonem  $\alpha$  [99], [101], [102], [103].

Zdá se, že podávání kortikosteroidů má proměnlivý účinek na farmakokinetiku theofylinu, některé údaje prokazují zvýšení jeho hladin, jiné neprokazují žádný účinek [106].

Podání diuretik jako furosemidu prohlubuje hypokalémii. Neměl by se podávat s roflumilastem, jelikož obě léčiva inhibují fosfodiesterázu IV. S kofeinem má theofylin synergický efekt, tím se mohou zvýšit nežádoucí účinky obou látek [99], [103].

## 4 PRAKTICKÁ ČÁST

### 4.1 Metodika práce

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

Tato diplomová práce navázala na pilotní výstupy diplomové práce R-. Leštiny pod názvem „Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů“, obhájené 09/2021, a zároveň pomohla zpracovat celkové výstupy obou sledování. Výstupy obou diplomových prací se týkají sledování výskytu užití PIMs u ambulantních geriatrických nemocných a rizikových podmínek, za kterých jsou PIMs seniorům v ambulantních podmínkách předepisována. Studium PIMs a dalších změn terapeutické hodnoty léčiv ve vyšším věku se zabývá výzkumná skupina pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. s názvem „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Aged“), podporovaná z výzkumného programu Cooperatio na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (FaF UK). Diplomová práce R. Leštiny se v teoretické části zaměřovala na 10 nejčastěji předepisovaných PIMs v ambulantní geriatrické praxi (teorii racionální podávání těchto léčiv ve stáří) a na hodnocení prevalencí jejich potenciálně rizikové preskripce u 100 geriatrických nemocných [11]. Tato diplomová práce v teoretické části popisuje charakteristické vlastnosti, účinnost a bezpečnost dalších 10 často předepisovaných PIMs (k celkovému počtu 20) a analyzuje data všech vyšetřených ambulantních geriatrických pacientů v projektu INOMED VZ4 (N= 179) s cílem popsat potenciálně rizikové podmínky užití v geriatrické praxi u všech 20 sledovaných PIMs. V Diskusi (s ohledem na bohatou diskusi v diplomové práci



R. Leštiny) se zaměřuje na diskutování výstupů dalších 10 PIMs, které jsou zpracovány v teoretické části této práce.

Sběr dat pro účely této diplomové práce byl proveden prospektivním vyšetřením pacientů v Geriatrické ambulanci FN v Hradci Králové, a to metodou komplexního geriatrického vyšetření. Byl realizován ve spolupráci se zkušenou odbornicí z oboru geriatric MUDr. Boženu Juraškovou, Ph.D., současnou předsedkyní České geriatrické a gerontologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČGGG ČLS JEP). Prvních 100 geriatrických pacientů bylo vyšetřeno v období od 4.2.2020 do 16.4.2021 a zbylých 79 pacientů v období 03.08.2021 do 02.03.2023. Celkem se jednalo o 179 geriatrických pacientů ve věku 75 let a více.

Studii INOMED schválila Etická komise FN HK a FaF UK. Schválen byl komplexní protokol využívaný ke sledování dat, informace o studii pro pacienty a informovaný souhlas nemocného s účastí ve studii. Pro potřeby sběru všech dat se konaly pravidelné schůzky v Geriatrické ambulanci ve FN HK. Tato ambulance má mnohaleté zkušenosti s problémy geriatrických nemocných a dlouhodobě se jimi zabývá ve spádové oblasti Královéhradeckého kraje. Do průběhu realizace projektu zasáhla pandemie COVID-19 a její následky, což významně prodloužilo a zkomplikovalo sběr dat. Komplikace se nejdříve týkaly uzávěrů nemocničních zařízení a později dlouhodobé absence zdravotnického personálu a obav nemocných z návštěvy nemocnic a dalších zbytných vyšetření.

Všichni vyšetřovaní pacienti před započítáním projektu podepsali informovaný souhlas nemocného. Ošetřující lékařka zaznamenala do lékařských záznamů pacientů, že byli zařazeni do studie INOMED VZ4 a pacienti byli předem informováni, že všechny údaje (osobní údaje, údaje o současném zdravotním stavu, laboratorních a klinických výsledcích apod.) budou zaznamenávány a zpracovávány anonymně a budou dodržována všechna obecná nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR). Současně pacienti souhlasili s tím, že data budou použita pouze pro vědecké účely.

Záznamy do protokolů studie byly realizovány pod vedením ošetřující lékařky MUDr. Boženy Juraškové, Ph.D. Nasbíraná data se týkala sociodemografických charakteristik, funkčního stavu, klinických problémů a symptomů, onemocnění

pacientů, výsledků vybraných laboratorních vyšetření (některá vyšetření byla cíleně provedena) a komplexních údajů o užívaných lécích. Údaje byly pod číslem pacienta zaznamenávány do dotazníků a protokolů komplexního geriatrického vyšetření nemocného. Přímo v Geriatrické ambulanci byla prováděna i klinická a funkční vyšetření. Protokoly studií byly archivovány a informace potřebné k analýzám byly vyplněny do elektronické databáze Microsoft Excel a zpracovávány na zabezpečených výzkumných počítačích.

Data z dotazníků v databázi byla rozdělena pro větší přehlednost do 4 hlavních částí. V první části se nacházely sociodemografické údaje nemocných. Druhá část se věnovala celkovému zdravotnímu stavu. Zde byly uvedeny všechny diagnózy nemocných, stav jejich kognitivní funkcí (hodnocený testem MMSE) a jejich soběstačnost, hodnocená s využitím ADL škály (z angl. „Activities of Daily Living scale“), což je hierarchická škála, určená ke stanovení soběstačnosti seniorů v aktivitách denního života. Vyšetřovány a zaznamenávány byly v druhé části vyšetření i další testy, které se týkaly stařecké křehkosti, výskytu pádů, kontroly bolesti a nejčastějších klinických symptomů/ problémů. Třetí sekce byla věnována výsledkům laboratorních hodnot, které byly vyplňovány z aktuálních zpráv o provedených laboratorních vyšetřeních nebo doplňovány novými vyšetřeními. Tyto hodnoty byly použity ke sledování interakcí LÉK-LABORATORNÍ HODNOTA pro zjištění rizikovosti podání PIMs. V poslední části databáze byly uvedeny informace o lécích, které pacienti užívali. Informace se týkaly obchodních názvů léčivých přípravků, názvů léčivých látek, jejich ATC kódů (kódy dle Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv), jejich lékových forem, jednotlivých a denních dávek a subjektivně hodnocené adherence k léčbě.

Osnova pro výběr PIMs byla sestavena ze všech dosud publikovaných explicitních kritérií PIMs výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“. Kromě prvních 10 PIMs (acetylsalicylové kyseliny, pantoprazolu, omeprazolu, dabigatranu, amiodaronu, apixabanu, digoxinu, spironolaktonu, rivaroxabanu, solifenacinu) popsaných v práci R. Leštiny byly připraveny analýzy pro sledování potenciální rizikovosti lékové preskripce u dalších 10 nejčastěji užívaných PIMs (u benzodiazepinů, tramadolu, síranu železnatého,

rilmenidinu, trimetazidinu, trospia, tiapridu, fluoxetinu, melperonu, theofylinu). Byly přesně definovány podmínky analýz pro sledování potenciálně rizikového užití PIMs ve 3 oblastech. První oblast se týkala podání PIMs pacientům s příznaky, které by mohly být eventuálně považovány za potenciální nežádoucí účinky PIMs nebo se může jednat o symptomy, které mohou být dále zhoršovány užitím PIMs. Druhá část se zabývala stanovením podmínek, které jsou považovány za absolutní nebo relativní kontraindikace (aKI a rKI) podávání PIMs a řadí se do tzv. interakcí lék-nemoc. Třetí oblast se zabývala hodnocením potenciálně rizikových interakcí – LI (rizikových lékových kombinací) PIMs s jinými léčivy. Pro tyto oblasti byly zhotoveny s pomocí informací dostupných v SmPC seznamy rizikových klinických projevů/symptomů/NÚ, seznamy rKI a aKI a seznamy LI. Seznamy sloužily (po několikanásobné kontrole) jako zdrojové informace k provedení statistických analýz.

Jako zdroje pro seznamy NÚ, KI, LI byly použity zejména SmPC (legislativně závazné dokumenty). Tyto informace byly doplněny také o informace z aktuálních přehledových článků, studií a doporučených postupů, které se zabývali problematikou racionálního užití PIMs ve stáří. Informace, které nebyly relevantní pro hodnocení seniorské populace, nebyly analyzovány.

#### **4.1.1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs**

Tabulka č. 1 (níže) byla vytvořena s pomocí seznamu NÚ v SmPC a některé informace byly doplněny o údaje z přehledových článků a studií o daných léčivech. Frekvence NÚ léčiv byly většinou dohledány v SmPC. V případě, že frekvence známá nebyla, (např. osteoporóza a hypomagnezémie při užití inhibitorů protonové pumpy (PPI)) byla snaha dohledat prevalenci nežádoucích účinků z publikovaných studií. Pro nedostatek informací v dotazníku nebyly sledovány některé jevy (např. deficit železa a vápníku, renopatie při užití amiodaronu a digoxinu, kovová pachuť a černá stolice při užití síranu železnatého, tinnitus, vertigo a ušní infekce při podávání tramadolu). Skupina benzodiazepinů byla počítána jako jedna entita vzhledem k podobným vlastnostem a snadnější analýzy souboru.

NÚ ve studii v našem sledování byly děleny podle četnosti v SmPC dle často užívané klasifikace na: velmi časté NÚ vyskytující se častěji než u jednoho z 10 pacientů (prevalence 10 % a více), časté NÚ u 1/10 až 1/100 pacientů, méně časté NÚ u 1/100 až 1/1000 z pacientů, vzácné NÚ u 1/1000 až 1/10000 pacientů a velmi vzácné NÚ vyskytující se u méně než 1/10000 pacientů.

Tabulka č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
acetylsalicylová kyselina	gastrointestinální	vředová choroba gastroduodenální			x		
		průjem		x			
		zvracení		x			
		klinicky významné aktivní krvácení			x		
	hematologické	posthemoragická anémie				x	
respirační	asthma bronchiale (aspirinové astma)				x		
pantoprazol	gastrointestinální	zácpa			x		
		průjem			x		
		zvracení			x		
		suchost v ústech			x		
		dyspepsie			x		
		benigní polypy žaludku		x			
	psychiatrické	deprese				x	
		poruchy spánku			x		
	muskuloskeletální systém	osteoporóza a osteoporotické zlomeniny		x			
		myalgie				x	
	biochemická vyšetření	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)				x	
		hyponatrémie (<136mmol/l)				x	
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)				x			
endokrinologické poruchy	gynekomastie				x		

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
<b>omeprazol</b>	gastrointestinální	zápca		x			
		průjem		x			
		zvracení		x			
		suchost v ústech				x	
		dyspepsie		x			
		benigní polypy žaludku		x			
	psychiatrické	deprese				x	
		halucinace					X
		poruchy spánku			x		
		podrážděnost				x	
	muskuloskeletální systém	osteoporóza a osteoporotické zlomeniny		x			
		myalgie				x	
	poruchy jater	hepatitida provázená žloutenkou				x	
	ostatní	zvýšené pocení				x	
	biochemická vyšetření	hyponatrémie (<136mmol/l)		x			
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)		x			
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
	<b>dabigatran</b>	gastrointestinální	klinicky významné aktivní krvácení			x	
průjem					x		
zvracení					x		
aktivní vředová choroba gastroduodenální						x	
dyspepsie						x	
ezofagitida						x	
refluxní choroba jícnu						x	

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
<b>dabigatran</b>	hematologické	posthemoragická anémie			x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)			x		
		snížení hemoglobinu			x		
<b>digoxin</b>	kardiovaskulární	AV blokáda I. Stupně		x			
		bradykardie		x			
		tachykardie					x
	gastrointestinální	zvracení		x			
	nervový systém	únavy					x
endokrinnologické poruchy prsu	gynekomastie					x	
<b>spironolakton</b>	gastrointestinální	průjem		x			
		zvracení		x			
	nervový systém	závratě				x	
		únavy		x			
	biochemická vyšetření	hyponatrémie (<136mmol/l)			x		
		hyperkalémie (>5,1 mmol/l)			x		
		zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)			x		
	hematologické	agranulocytóza				x	
	endokrinnologické poruchy	gynekomastie				x	
poruchy výživy	dehydratace				x		
<b>amiodaron</b>	kardiovaskulární	blokáda AV uzlu II.-III. stupně a blokády SA uzlu			x		
		bradykardie					x

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
<b>amiodaron</b>	respirační	alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibróza		x			
		kašel		x			
	gastrointestinální	zácpa		x			
		zvracení	x				
		dyspepsie		x			
	psychiatrické	poruchy spánku		x			
	metabolická rizika	hypotyreóza		x			
		hypertyreóza		x			
	poruchy jater	akutní onemocnění jater se ↑ ALT/AST a/nebo žloutenkou		x			
		chronické onemocnění jater					x
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)	x				
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	x				
zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)						x	
<b>apixaban</b>	kardiovaskulární	hypotenze		x			
		otoky		x			
	gastrointestinální	klinicky významné aktivní krvácení		x			
	hematologické	posthemoragická anémie		x			
		trombocytopenie			x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)		x			
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)			x		
	<b>rivaroxaban</b>	kardiovaskulární	hypotenze		x		
otoky				x			



Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ					
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné	
rivaroxaban	kardiovaskulární	tachykardie			x			
		synkopy			x			
	gastrointestinální	zácpa		x				
		klinicky významné aktivní krvácení		x				
		průjem		x				
		zvracení		x				
		suchost v ústech			x			
		dyspepsie		x				
	nervový systém	závratě		x				
	hematologické	posthemoragická anémie		x				
		trombocytopenie			x			
	poruchy jater	cholestáza, hepatitida, žloutenka				x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x			
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x			
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x			
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)			x			
		zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)		x				
	solifenacin	gastrointestinální	zácpa		x			
			zvracení				x	
			suchost v ústech	x				
dyspepsie				x				
gastroezofageální reflux					x			
urogenitální systém		retence moči				x		
		obtížné močení			x			
nervový systém		závratě				x		
		únava			x			
psychiatrické		halucinace					x	

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
<b>BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)</b>	kardiovaskulární	tachykardie		x			
		palpitace		x			
		hypotenze				x	
		otoky					x
	gastrointestinální	zácpa		x			
		průjem		x			
		suchost v ústech		x			
		zvracení			x		
	urogenitální	inkontinence			x		
		retence moči			x		
	nervový systém	závratě		x			
		třes			x		
		nejistá chůze		x			
	psychiatrické	sedace	x				
		kognitivní dysfunkce		x			
		akatie		x			
		deprese		x			
		halucinace			x		
		nespavost			x		
	muskuloskeletální systém	podrážděnost		x			
svalová slabost				x			
poruchy výživy	ztráta chuti k jídlu		x				
poruchy jater	žloutenka, abnormální jaterní funkce			x			
biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)				x		
<b>tramadol</b>	kardiovaskulární	palpitace			x		
		tachykardie			x		
		posturální hypotenze			x		
		bradykardie				x	
		zvýšení krevního tlaku				x	
	gastrointestinální	zvracení		x			
		suchost v ústech		x			
		zácpa		x			
		průjem			x		
		dyspepsie			x		
urogenitální	retence moči				x		
	obtížné močení				x		

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
tramadol	nervový systém	závratě	x				
		tremor				x	
		synkopa				x	
	psychiatrické	únava		x			
		úzkost				x	
		halucinace				x	
	respirační	poruchy spánku				x	
	biochemická vyšetření	dušnost				x	
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)					x
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)					x
síran železnatý	gastrointestinální	zvýšené GGT (>0,67μkat/l)					x
		zácpa		x			
		průjem		x			
rilmenidin	gastrointestinální	ulcerace jícnu				x	
		palpitace		x			
	kardiovaskulární	ortostatická hypotenze			x		
		průjem		x			
		suchost v ústech		x			
	psychiatrické	zácpa		x			
		deprese		x			
	nervový systém	nespavost		x			
		ospalost		x			
	muskuloskeletální systém	závrať		x			
svalové křeče			x				
trimetazidin	kardiovaskulární	palpitace				x	
		ortostatická hypotenze				x	
		tachykardie				x	
	gastrointestinální	průjem		x			
		zvracení		x			
		dyspepsie		x			
	nervový systém	závrať		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
trimetazdin	nervové	Parkinsonismus				x	
		nejistá chůze				x	
		akatzie				x	
trospium	kardiovaskulární	tachykardie			x		
	gastrointestinální	suchost v ústech	x				
		průjem			x		
		dyspepsie		x			
		zácpa		x			
		retence moči				x	
	urogenitální	obtížné močení				x	
		biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)				x
	zvýšené AST (>0,6μkat/l)					x	
	zvýšené GGT (>0,67μkat/l)					x	
nervový systém	závrať					x	
tiaprid	kardiovaskulární	komorová tachykardie				x	
		hypotenze			x		
		hluboká žilní trombóza			x		
	gastrointestinální	zácpa			x		
	nervový systém	Parkinsonismus a související příznaky		x			
		neklid					
		závratě		x			
		akatzie			x		
		synkopa				x	
	psychiatrické	nespavost		x			
		ospalost					
		halucinace			x		
	respirační	aspirační pneumonie				x	
	urogenitální	erektilní dysfunkce				x	
	biochemická vyšetření	hyponatrémie (<136mmol/l)				x	
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)				x	
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)				x	
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)				x	
endokrinnologické poruchy	galaktorea, gynekomastie				x		

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
fluoxetin	kardiovaskulární	palpitace		x			
		hypotenze			x		
		vazodilatace				x	
	gastrointestinální	průjem	x				
		zvracení		x			
		dyspepsie		x			
		suchost v ústech		x			
		klinicky významné aktivní krvácení			x		
	urogenitální	retence moči				x	
		erекtilní dysfunkce		x			
	nervový systém	únava	x				
		závratě		x			
		třes		x			
		extrapyramidové příznaky					
	psychiatrické	poruchy spánku		x			
		halucinace				x	
		neklid				x	
	poruchy výživy	snížená chuť k jídlu		x			
	muskuloskeletální systém	myalgie				x	
	poruchy jater	idiosynkratická hepatitida				x	
	ostatní	studený pot			x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
		hyponatrémie (<136mmol/l)				x	
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)		x			

Pokračování tabulky č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Léčiva/top 20 PIMs	Skupina NÚ/oblasti potenciálně rizikových situací	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Frekvence NÚ				
			velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné
melperon	hematologické	agranulocytóza			x		
		trombocytopenie			x		
		leukopenie			x		
	kardiovaskulární	ortostatická hypotenze			x		
	gastrointestinální	suchost v ústech		x			
	nervový systém	sedace	x				
		Parkinsonismus a související příznaky		x			
		závratě		x			
		akatie			x		
	poruchy jater	cholestáza, hepatitida, žloutenka			x		
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)			x		
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)			x		
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)			x		
theofylin	kardiovaskulární	palpitace	x				
		tachykardie	x				
		hypotenze	x				
		arytmie	x				
	gastrointestinální	zvracení	x				
		průjem	x				
		gastroesofageální reflux	x				
	nervový systém	třes	x				
		neklid	x				
		nespavost	x				
		závrať	x				
		podrážděnost	x				
	biochemická vyšetření	hypokalémie	x				
		hyponatrémie (<136mmol/l)	x				
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	x				
		hyperglykémie (>5,6 mmol/l)	x				
		hyperurikémie (>339 μmol/l)	x				
zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)		x					

NÚ – nežádoucí účinky, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, rKI – relativní kontraindikace, aKI – absolutní kontraindikace, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – Gama-glutamyl transferáza, GIT – gastrointestinální trakt, AV – atrioventrikulární, SA – sinoatriální, ClCr – clearance kreatininu, BZD – benzodiazepiny  
Snížení hemoglobinu bylo sledováno pod fyziologické hodnoty (<120 g/l ženy a <130 g/l muži).

#### 4.1.2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných LI

Tabulku číslo 2 tvoří základní výčet všech LI uvedených v SmPC, který byl doplněn z přehledových článků věnovaných PIMs, jež byly také použity k vypracování teoretické části této diplomové práce a diplomové práce R. Leštiny.

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

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
acetylsalicylová kyselina	methotrexát	snížení clearance (KI)
	antikoagulancia	zvýšení rizika krvácení
	SSRI	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby
	antiagregancia	zvýšení rizika krvácení
	NSAID	zvýšení rizika krvácení, renální toxicity, vředové choroby
	systémové kortikosteroidy	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby
	paracetamol	zvýšení rizika vředové choroby
	deriváty sulfonfylmočoviny	vytěsnění z bílkovin
	valproát	vytěsnění z bílkovin
	digoxin	zvýšení plazmatické koncentrace
	lithium	zvýšení plazmatické koncentrace
	diuretika	snížení glomerulární filtrace, zeslabení účinku
ethanol	zvýšení rizika poškození GIT	
pantoprazol	methotrexát	neznámý (zvýšení hladiny při dávce 300 mg a více)
	itrakonazol	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	ketokonazol	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	posakonazol	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	atazanavir	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	warfarin	inhibice CYP2C9 (zvýšení INR)
	rifampicin	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu
	třezalka	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu
omeprazol	itrakonazol	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	posakonazol	snížení absorpce (KI)
	ketokonazol	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	nelfinavir	snížení absorpce (KI)
	atazanavir	snížení absorpce (nedoporučuje se)
	klopidogrel	inhibice CYP2C19 snížení účinku klopidogrelu
	warfarin	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>omeprazol</b>	fenytoin	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	diazepam	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	cilostazol	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	citalopram	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)
	methotrexát	neznámý (zvýšené hladiny)
	takrolimus	neznámý (zvýšené hladiny)
	rifampicin	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu
třezalka	indukce CYP3A4, 2C19 snížení hladin pantoprazolu	
<b>dabigatran</b>	ketokonazol	inhibice p-gp (KI)
	dronedaron	inhibice p-gp (KI)
	itakonazol	inhibice p-gp (KI)
	cyklosporin	inhibice p-gp (KI)
	takrolimus	inhibice p-gp (není doporučeno)
	verapamil	inhibice p-gp (opatrnost při současném použití)
	amiodaron	inhibice p-gp (opatrnost při současném použití)
	chinidin	inhibice p-gp (opatrnost při současném použití)
	klarithromycin	inhibice p-gp (opatrnost při současném použití)
	třezalka	indukce p-gp (KI)
	fenytoin	indukce p-gp (KI)
	rifampicin	indukce p-gp (KI)
	karbamazepin	indukce p-gp (KI)
	ASA	zvýšené riziko krvácení
	NSAID	zvýšené riziko krvácení
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení
	SSRI	zvýšené riziko krvácení
	SNRI	zvýšené riziko krvácení
antiagregancia	zvýšené riziko krvácení	
<b>digoxin</b>	thiazidy	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu
	furosemid	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu
	spironolakton	zvýšuje koncentraci digoxinu v plazmě, hyperkalémie (doporučuje se snížení dávky)



Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>digoxin</b>	systémové kortikoidy	zvyšují depleci kalia (je potřebná důsledná monitorace)
	ACEi	hyperkalémie, snížení renální clearance
	NSAID	mohou potencovat poškození ledvin a zvyšovat toxicitu digoxinu
	omeprazol	neznámý – zvyšuje plazmatické hladiny
	klarithromycin	inhibice p-gp
	dronedaron	inhibice p-gp
	amiodaron	inhibice p-gp
	verapamil	inhibice p-gp (doporučeno snížení dávek)
	diltiazem	inhibice p-gp (doporučeno snížení dávek)
	propafenon	inhibice p-gp
	amiodaron	nebezpečí vzniku arytmie
	β-blokátory	Bradykardie
<b>spironolakton</b>	ACEi	zvýšení rizika hyperkalémie
	sartany	zvýšení rizika hyperkalémie
	β-blokátory	zvýšení rizika hyperkalémie
	takrolimus	zvýšení rizika hyperkalémie
	cotrimoxazol	zvýšení rizika hyperkalémie
	warfarin	neznámý, snížení účinku warfarinu
	ASA	zpomalení eliminace, snížení diuretického účinku
	NSAID	zpomalení eliminace, snížení diuretického účinku
	lithium	změnění eliminace lithia, riziko toxicity (monitorace)
<b>amiodaron</b>	fluorchinolony	prodloužení QT (KI)
	chinidin	prodloužení QT (KI)
	makrolidy	prodloužení QT (opatrnost, sledovat QT)
	sotalol	riziko torsade de pointes (KI)
	chlorpromazin	riziko torsade de pointes (KI)
	levomepromazin	riziko torsade de pointes (KI)
	flufenazin	riziko torsade de pointes (KI)
	haloperidol	riziko torsade de pointes (KI)
	sulpirid	riziko torsade de pointes (KI)
	amisulpirid	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	ziprasidon	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>amiodaron</b>	risperidon	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	kvetiapin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	nortriptylin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	meflochin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	chlorochin	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	sertindol	prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku arytmie torsade de pointes (KI)
	verapamil	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	diltiazem	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	β-blokátory	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	digoxin	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)
	warfarin	substrát 3A4, 2C9, riziko krvácení (monitorace, případně upravení dávky)
	fenytoin	substrát CYP2C9
	cyklosporin	substrát CYP2C9
	simvastatin	substrát CYP3A4
	lovastatin	substrát CYP3A4
	atorvastatin	substrát CYP3A4
	sildenafil	substrát CYP3A4
	midazolam	substrát CYP3A4
	kolchicin	substrát CYP3A4
	takrolimus	substrát CYP3A4
	fentanyl (intravenózně)	substrát CYP3A4
	klozapin	substrát 2D6
olanzapin	substrát CYP1A2	
lithium	hypothyreóza	
<b>apixaban</b>	ketokonazol	inhibice 3A4 a p-gp
	itakonazol	inhibice 3A4 a p-gp
	vorikonazol	inhibice 3A4 a p-gp
	posakonazol	inhibice 3A4 a p-gp
	ritonavir	inhibice 3A4 a p-gp
	fenytoin	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>apixaban</b>	karbamazepin	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	fenobarbital	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	rifampicin	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	třezalka	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SNRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	fibrinolytika	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
<b>rivaroxaban</b>	ketokonazol	inhibice CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	itakonazol	inhibice CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	vorikonazol	inhibice CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	posakonazol	inhibice CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	ritonavir	inhibice CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	SNRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	antikoagulancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	fibrinolytika	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)
	Fenytoin	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)
	karbamazepin	indukce CYP3A4 a p-gp (nedoporučeno)

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>rivaroxaban</b>	fenobarbital	indukce CYP3A4 a p-gp
	rifampicin	indukce CYP3A4 a p-gp
	třezalka	indukce CYP3A4 a p-gp
<b>solifenacin</b>	ketokonazol	inhibice CYP3A4
	itrakonazol	inhibice CYP3A4
	flukonazol	inhibice CYP3A4
	Ritonavir	inhibice CYP3A4
	nelfinavir	inhibice CYP3A4
	verapamil	inhibice CYP3A4
	cyklosporin	inhibice CYP3A4
	TCA	potenciace anticholinergního účinku
	olanzapin	potenciace anticholinergního účinku
	kvetiapin	potenciace anticholinergního účinku
	klozapin	potenciace anticholinergního účinku
	oxazepam	potenciace anticholinergního účinku
	alprazolam	potenciace anticholinergního účinku
	diazepam	potenciace anticholinergního účinku
	cyproheptadin	potenciace anticholinergního účinku
	chlorpromazin	potenciace anticholinergního účinku
	levomepromazin	potenciace anticholinergního účinku
	flufenazin	potenciace anticholinergního účinku
	theofylin	potenciace anticholinergního účinku
	baklofen	potenciace anticholinergního účinku
	itoprid	snížení účinku stimulace GIT
domperidon	snížení účinku stimulace GIT	
metoklopramid	snížení účinku stimulace GIT	
<b>BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)</b>	antipsychotika/neuroleptika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	hypnosedativa	zvýšené riziko centrálního útlumu
	TCA	zvýšené riziko centrálního útlumu
	bupropion	zvýšené riziko centrálního útlumu
	mirtazapin	zvýšené riziko centrálního útlumu
	opioidy	zvýšené riziko centrálního útlumu
	antiepileptika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	anestetika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	ethanol	zvýšené riziko centrálního útlumu
	antihistaminika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	myorelaxancia	riziko pádů (zvýšení účinku myorelaxancií)
	centrální antihypertenziva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)</b>	$\alpha$ -blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	Diuretika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	$\beta$ -blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	tricyklická antidepresiva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	fenothiazinová antipsychotika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	nitráty	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	itakonazol	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	ketokonazol	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	posakonazol	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	vorikonazol	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	fluoxetin	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	dextropropoxyfen	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	sertralin	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	verapamil	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	diltiazem	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	makrolidy	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	fluvoxamin	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	cimetidin	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)
	rifampicin	indukce metabolismu
	fenytoin	indukce metabolismu
	karbamazepin	indukce metabolismu
	třezalka	indukce metabolismu
	digoxin	neznámý (zvýšení plazmatické hladiny digoxinu)
	probenecid	snižuje glukuronidaci oxazepamu
levodopa	neznámý (oxazepam snižuje účinek levodopy)	
<b>tramadol</b>	IMAO	serotoninový syndrom - KI
	SSRI	serotoninový syndrom
	SNRI	serotoninový syndrom
	TCA	serotoninový syndrom
	mirtazapin	serotoninový syndrom
	lithium	serotoninový syndrom

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>tramadol</b>	antipsychotika/neuroleptika	zvýšené riziko centálního útlumu
	hypnosedativa	zvýšené riziko centálního útlumu
	benzodiazepiny	zvýšené riziko centálního útlumu
	TCA	zvýšené riziko centálního útlumu
	bupropion	zvýšené riziko centálního útlumu
	mirtazapin	zvýšené riziko centálního útlumu
	antiepileptika	zvýšené riziko centálního útlumu
	anestetika	zvýšené riziko centálního útlumu
	ethanol	zvýšené riziko centálního útlumu
	smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin)	snížení analgetického účinku opioidu
	warfarin	zvýšení INR (opatrnost)
	ondansetron	Reciproční antagonismus
	chinin	inhibice CYP2D6
	terbinafin	inhibice CYP2D6
	chinidin	inhibice CYP2D6
	fluoxetin	inhibice CYP2D6
	paroxetin	inhibice CYP2D6
	karbamazepin	indukce CYP3A4
	itrakonazol	inhibice CYP3A4
	ketokonazol	inhibice CYP3A4
	posakonazol	inhibice CYP3A4
	vorikonazol	inhibice CYP3A4
	fluoxetin	inhibice CYP3A4
	dextropropoxyfen	inhibice CYP3A4
	sertralin	inhibice CYP3A4
	verapamil	inhibice CYP3A4
diltiazem	inhibice CYP3A4	
makrolidy	inhibice CYP3A4	
fluvoxamin	inhibice CYP3A4	
cimetidin	inhibice CYP3A4 a CYP2D6	
<b>síran železnatý</b>	hormony štítné žlázy	snížení absorpce hormonů štítné žlázy
	kaptopril	snížení absorpce kaptoprilu
	zinek	snížení absorpce zinku
	klodronát	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	risedronát	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	deferoxamin	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	fluorchinolony	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	levodopa	snížení absorpce (tvorba komplexů)

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
síran železnatý	methyldopa	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	karbidopa	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	penicilamin	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	tetracykliny	snížení absorpce (tvorba komplexů)
	vápník	snížení absorpce železa
	antacida s Al(OH) <sub>3</sub> , CaCO <sub>3</sub> , MgCO <sub>3</sub>	snížení absorpce železa
	cimetidin	snížení absorpce železa
	PPI	snížení absorpce železa
	chloramfenikol	oddálení nástupu klinických účinků terapie železem
rilmenidin	ethanol	zvýšené riziko centrálního útlumu
	opioidy	zvýšené riziko centrálního útlumu
	benzodiazepiny	zvýšené riziko centrálního útlumu
	hypnosedativa	zvýšené riziko centrálního útlumu
	antipsychotika/neuroleptika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	mirtazapin	zvýšené riziko centrálního útlumu
	TCA	zvýšené riziko centrálního útlumu
	antihistaminika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	antiepileptika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	anestetika	zvýšené riziko centrálního útlumu
	bupropion	zvýšené riziko centrálního útlumu
	natrium-oxybát	zvýšené riziko centrálního útlumu
	nitráty	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	alfa-blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	centrální antihypertenziva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	diuretika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	β-blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	tricyklická antidepresiva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	fenothiazinová antipsychotika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	β-blokátory	pokud je léčba centrálně působícími antihypertenzivy náhle ukončena, může dojít k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku (Je třeba klinické monitorování)
β-blokátory používané u srdečního selhání	kombinace těchto MÚ může být škodlivé u SS	
IMAO	účinek rilmenidinu může být antagonizován	

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>rilmenidin</b>	antiarytmika třídy I a III	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes (opatrnost)
	fenothiazinová antipsychotika	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes (opatrnost)
	butyrofenony	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes (opatrnost)
	benzamidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes (opatrnost)
	sultoprid	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes (KI)
<b>trimetazidin</b>	metoclopramid	možnostý zvýšení nežádoucích účinků
<b>tropium</b>	iAChE	antagonismus
	amantadin	potenciace anticholinergního účinku
	TCA	potenciace anticholinergního účinku
	dimetinden	potenciace anticholinergního účinku
	parasymptolytika	potenciace anticholinergního účinku
	thiazidová diuretika	potenciace anticholinergního účinku
	cimetidin	potenciace anticholinergního účinku
	ranitidin	potenciace anticholinergního účinku
	furosemid	potenciace anticholinergního účinku
	olanzapin	potenciace anticholinergního účinku
	kvetiapin	potenciace anticholinergního účinku
	klozapin	potenciace anticholinergního účinku
	oxazepam	potenciace anticholinergního účinku
	alprazolam	potenciace anticholinergního účinku
	diazepam	potenciace anticholinergního účinku
	cyproheptadin	potenciace anticholinergního účinku
	chlorpromazin	potenciace anticholinergního účinku
	levomepromazin	potenciace anticholinergního účinku
	flufenazin	potenciace anticholinergního účinku
	theofylin	potenciace anticholinergního účinku
	baklofen	potenciace anticholinergního účinku
	ltoprid	snížení účinku stimulace GIT
	domperidon	snížení účinku stimulace GIT
	metoklopramid	snížení účinku stimulace GIT
cisaprid	snížení účinku stimulace GIT	
β-sympatomimetika	zesílení tachykardie	
cholestyramin	snížení absorpce tropia	



Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
tiaprid	levodopa	antagonismus
	agonisté domapinu	antagonismus
	Opioidy	zvýšené riziko centálního útlumu
	benzodiazepiny	zvýšené riziko centálního útlumu
	hypnosedativa	zvýšené riziko centálního útlumu
	mirtazapin	zvýšené riziko centálního útlumu
	TCA	zvýšené riziko centálního útlumu
	antihistaminika	zvýšené riziko centálního útlumu
	antiepileptika	zvýšené riziko centálního útlumu
	anestetika	zvýšené riziko centálního útlumu
	bupropion	zvýšené riziko centálního útlumu
	benzodiazepiny	zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu
	lithium	zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu
	furosemid	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	thiazidová diuretika	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	kontaktní laxativa	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	glukokortikoidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	antiarytmika třídy I a III	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	methadon	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	$\beta$ -blokátory	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	iAChE	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	pilocarpin	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	srdeční glykosidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	verapamil	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	diltiazem	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	centrální antihypertenziva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	$\alpha$ -blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	diuretika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
$\beta$ -blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
tiaprid	tricyklická antidepresiva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	fenothiazinová antipsychotika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
	nitráty	zvýšené riziko ortostatické hypotenze
fluoxetin	IMAO	serotoninový syndrom
	SNRI	serotoninový syndrom
	TCA	serotoninový syndrom
	lithium	serotoninový syndrom
	buprenorfin	serotoninový syndrom
	tramadol	serotoninový syndrom
	triptany	serotoninový syndrom
	tryptofan	serotoninový syndrom
	třezalka	serotoninový syndrom
	mirtazapin	serotoninový syndrom
	antiarytmika třídy IA a III	prodloužení QT intervalu
	antipsychotika	prodloužení QT intervalu
	TCA	prodloužení QT intervalu
	antimalarika	prodloužení QT intervalu
	mizolastin	prodloužení QT intervalu
	antikoagulancia a trombolytika	riziko zvýšeného krvácení
	antiagregancia	riziko zvýšeného krvácení
	ASA	riziko zvýšeného krvácení
	NSAID	riziko zvýšeného krvácení
	systémové kortikosteroidy	riziko zvýšeného krvácení
	gabapentin	zvýšené riziko hyponatremie
	levetiracetam	zvýšené riziko hyponatremie
	kyselina valproová	zvýšené riziko hyponatremie
	diuretika	zvýšené riziko hyponatremie
	desmopresin	zvýšené riziko hyponatremie
	karbamazepin	zvýšené riziko hyponatremie
	metoprolol	substráty CYP2D6
	nebivolol	substráty CYP2D6
	betaxolol	substráty CYP2D6
	karvedilol	substráty CYP2D6
	risperidon	substráty CYP2D6
	chlorpromazin	substráty CYP2D6
	haloperidol	substráty CYP2D6
	tramadol	substráty CYP2D6 (snížené plazmatické hladiny)
kodein	substráty CYP2D6 (snížené plazmatické hladiny)	
promethazin	substráty CYP2D6	

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
fluoxetin	donepezil	substráty CYP2D6
	haloperidol	inhibice 2D6
	propafenon	inhibice 2D6
	bupropion	inhibice 2D6
	chinidin	inhibice 2D6
	terbinafin	inhibice 2D6
	amiodaron	inhibice 2D6
melperon	opioidy	zvýšené riziko centálního útlumu
	benzodiazepiny	zvýšené riziko centálního útlumu
	hypnosedativa	zvýšené riziko centálního útlumu
	mirtazapin	zvýšené riziko centálního útlumu
	TCA	zvýšené riziko centálního útlumu
	antihistaminika	zvýšené riziko centálního útlumu
	antiepileptika	zvýšené riziko centálního útlumu
	anestetika	zvýšené riziko centálního útlumu
	bupropion	zvýšené riziko centálního útlumu
	antipsychotika/neuroleptika	zvýšené riziko centálního útlumu
	levodopa	reciproční antagonismus
	agonisté domapinu	reciproční antagonismus
	lithium	zvýšení rizika neurotoxicity
	benzodiazepiny	zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu
	lithium	zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu
	furosemid	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	thiazidová diuretika	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	kontaktní laxativa	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	glukokortikoidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	antiarytmika třídy I a III	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
methadon	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	
β-blokátory	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	
iAChE	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	

Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo (skupina léčiv)	Mechanismus lékové interakce
<b>melperon</b>	pilocarpin	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	srdeční glykosidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	verapamil	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	diltiazem	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes
	haloperidol	inhibice 2D6
	propafenon	inhibice 2D6
	bupropion	inhibice 2D6
	chinidin	inhibice 2D6
	terbinafin	inhibice 2D6
	amiodaron	inhibice 2D6
	fluoxetin	inhibice 2D6
	cimetidin	inhibice 2D6
	metoprolol	inhibice 2D6
	paroxetin	inhibice 2D6
ritonavir	inhibice 2D6	
<b>theofylin</b>	fenobarbital	indukce metabolismu
	karbamazepin	indukce metabolismu
	fenytoin	indukce metabolismu
	rifampicin	indukce metabolismu
	isoprenalin	indukce metabolismu
	třezalka	indukce metabolismu
	makrolidová antibiotika (zvláště erytromycin a troleandomycin)	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	chinolony (zejména ciprofloxacin)	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	imipenem (zejména nežádoucí účinky na CNS – záchvaty)	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	blokátory vápníkového kanálu (např. verapamil nebo diltiazem nebo nifedipin)	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	propafenon	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	propranolol	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu
	ticlopidin	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu

*Pokračování tabulky č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí*

<b>Léčiva/top 20 PIMs</b>	<b>Interagující léčivo (skupina léčiv)</b>	<b>Mechanismus lékové interakce</b>
<b>theofylin</b>	cimetidin, ranitidin	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofyllinu
	allopurinol, febuxostat	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofyllinu
	fluvoxamin	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofyllinu
	lithium	theofyllin může snížit účinnost zvýšením jeho clearance
	roflumilast	kompetice (stejný MÚ)
	furosemid	prohloubení hypokalémie

PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, KI – kontraindikace, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSAID – nesteroidní antiflogistika, GIT – gastrointestinální trakt, CYP – cytochrom P450, INR – protrombinový čas, P-gp – p-glykoprotein, ASA – acetylsalicylová kyselina, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, AChE – inhibitory acetylcholinesterázy, TCA – tricyklická antidepresiva, MÚ – mechanismus účinku, BZD – benzodiazepiny, CNS – centrální nervová soustava, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

#### 4.1.3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Tabulku číslo 3 tvoří základní osnova KI sumarizovaných z SmPC, z informací z geriatrických doporučených postupů a přehledových článků. Některé kontraindikace (např. kalcémie) nebyly sledovány, jelikož v dotaznících pacientů nebyly vyšetřovány. [3]

Tabulka č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Léčiva	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
acetylsalicylová kyselina	hypersenzitivita	vředová choroba v anamnéze
	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	gastrointestinální krvácení v anamnéze
	vrozené/získané poruchy koagulace	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)
	klinicky významné aktivní krvácení	astma bronchiale (hrozí riziko exacerbací)
	astma indukované salicyláty a NSAID	
	v antiagregační léčbě nepoužívat dávky > 150 mg/den	
	CrCl < 30 ml/min	
omeprazol, pantoprazol	hypersenzitivita	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)
		osteoporóza
		gastrointestinální infekce (C. difficile, Salmonella, Campylobacter)
		insomnie
dabigatran	těžká porucha funkce ledvin (ClCr <30 ml/min)	vrozené nebo získané poruchy koagulace
	těžká porucha funkce jater, s očekávaným dopadem na přežití	ezofagitida
	hypersenzitivita	gastroezofageální reflux
	klinicky významné aktivní krvácení	gastritida
	vředová choroba gastroduodenální	trombocytopenie
digoxin	hypersenzitivita	porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/min)
	intoxikace digoxinem	bradykardie
	komorové tachykardie u čerstvého infarktu myokardu	blokáda AV uzlu I. stupně
	hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí	poškozený sinoatriální uzel
	srdeční selhávání se zpomaleným sinovým rytmem	hyperkalémie (>5,1 mmol/l)
	bloky AV uzle II. a III. stupně	hypothyreóza
	hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	akutní myokarditida
	hypokalémie	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)

Pokračování tabulky č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

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

Pokračování tabulky č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Léčiva	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
tramadol	hypersenzitivita	epilepsie
	epilepsie s nedostatečně korigovanou léčbou	CrCl <30 ml/min
	respirační insuficience	těžká a středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh >7)
	obstrukce gastrointestinálního traktu	
	astma bronchiale	
	chronická zácpa bez osmotických laxativ	
síran železnatý	hypersenzitivita	
	obstrukce gastrointestinálního traktu	
	hemochromatóza, hemosideróza	
	anemie nezpůsobené nedostatkem železa	
rilmenidin	hypersenzitivita	srdeční selhání
	CrCL <15 ml/min	bradykardie
	těžká deprese	AV blok 2. a 3. stupně
		cévní mozková příhoda v nedávné anamnéze
		infarkt myokard v nedávné anamnéze
trimetazidin	hypersenzitivita	CrCL <50 ml/min
	Parkinsonismus	
	tremor	
	syndrom neklidných nohou	
	CrCL <30 ml/min	
	nejistá chůze	
trospium	hypersenzitivita	benigní hyperplazie prostaty
	močová retence	refluxní ezofagitida
	glaukom s úzkým úhlem	CrCL <30 ml/min
	tachyarytmie	hypertyreóza
	myasthenia gravis	ischemická choroba srdeční
	závažné chronické zánětlivé onemocnění střev	srdeční selhání
	CrCL <15 ml/min	
	těžká porucha funkce jater (Child-Pugh skóre >10)	
tiaprid	hypersenzitivita	porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)
	prolaktin-dependentní nádorové onemocnění	Parkinsonova choroba
	karcinom prsu	bradykardie
		hypokalemie



Pokračování tabulky č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Léčiva	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
tiaprid		fibrilace síní
		srdeční selhání
		prodloužení QT intervalu
		demence
		žilní tromboembolismus
		cévní mozková příhoda v anamnéze
		epilepsie
fluoxetin	hypersenzitivita	hypokalemie
	klinicky významné aktivní krvácení	hypomagnesemie
	anorexie a malnutrice	bradykardie
		srdeční selhání
		těžká porucha funkce jater (Child-Pugh skóre >10)
		tachyarytmie
		diabetes mellitus
		gastrointestinální krvácení v anamnéze
		epilepsie
		prodloužení QT intervalu
		porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)
melperon	hypersenzitivita	žilní tromboembolismus
	těžká porucha funkce jater (Child-Pugh skóre >10)	hypertrofie prostaty
	ClCr (<15 ml/min)	myastenia gravis
	trombocytopenie	demence
	leukopenie	bradykardie
	synkopa	hypokalemie
		prodloužení QT intervalu
		cévní mozková příhoda v anamnéze
		tachyarytmie
		srdeční selhání
		parkinsonova choroba
		epilepsie
		středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh 7-9)
	ClCr (15-29 ml/min)	
theofylin	hypersenzitivita	nestabilní angina pectoris
	infarkt myokardu v nedávné anamnéze	závažná hypertenze
	tachyarytmie	hypertyreóza
	monoterapie CHOPN	epilepsie

Pokračování tabulky č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Léčiva	Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
theofyllin	insomnie	vředová choroba v anamnéze
		těžká a středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh >7)
		porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)
		srdeční selhání
		hypokalémie

PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, ClCr – clearance kreatininu, AV – atrioventrikulární, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, TSH – tyreotropin (z angl. thyroid stimulating hormone), BZD – benzodiazepiny, CHOPN – chronická obstrukční nemoc

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

Ke zpracování výstupů byly užity údaje základní deskriptivní statistiky. Četnosti sledovaných kategorizovaných veličin byly vyjádřeny jak absolutních, tak v relativních četnostech (procenty). Spojité veličiny byly popsány průměrem a směrodatnou odchylkou (SD).

Cílem této diplomové práce byly pouze základní deskriptivní analýzy, nikoliv provádění asociačních analýz.

## 4.2 Výsledky práce

### 4.2.1 Základní charakteristiky sledovaného souboru

#### 4.2.1.1 Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

V celkovém souboru se nacházelo 179 ambulantních geriatrických pacientů, kteří podstoupili komplexní geriatrické vyšetření. Jejich průměrný věk byl 83,84 let, směrodatná odchylka (SD, z angl. „standard deviation“)  $\pm 3,77$  let. Nejvíce zastoupenou věkovou skupinou byli pacienti ve věku 75-84 let (57,54 %). Zastoupení žen ve sledovaném souboru činilo 63,7 % a mužů 36,3 %. Zhruba polovinu hodnoceného souboru tvořili pacienti se středním vzděláním.

Tabulka č. 4 Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

	Průměrný věk ( $\pm$ SD)	Medián (roky)	Minimum (roky)	Maximum (roky)
		83,84 ( $\pm$ 3,77)	83	75
Věk	Věkové kategorie	Věkové kategorie	Procentuální zastoupení v souboru (%)	
	75-84 let	103	57,54	
	85-89 let	54	30,17	
	90-94 let	19	10,61	
	95+ let	3	1,68	
Pohlaví	muži	65	36,3	
	ženy	114	63,7	
Rodinný stav	svobodný/svobodná	4	2,23	
	ženatý/vdaná	68	37,99	
	ovdovělý/ovdovělá	99	55,31	
	žijí odděleně	1	0,56	
	rozvedený/rozvedená	7	3,91	
Vzdělání	základní škola	71	39,66	
	střední škola	90	50,28	
	bakalářský titul	1	0,56	
	magisterský titul	17	9,5	

SD – směrodatná odchylka, N – absolutní počet pacientů

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

#### 4.2.1.2 Základní lékové charakteristiky souboru

V tabulce č. (5) se nachází přehled absolutních a relativních četností PIMs vyskytujících se v celkovém souboru (včetně těch, které nebyly předmětem dalšího hodnocení a přesahovaly výběr nejčastějších 20 podrobně analyzovaných PIMs). Pro sledování četností výskytu všech PIMs v celkovém souboru byla použita všechna dosud publikovaná explicitní kritéria PIMs zpracovávaná výzkumnou skupinou „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ (EU-7 PIM list, Beersova kritéria všech vydání, McLeod kritéria 1997, Laroche kritéria 2007, NORSEP kritéria 2009, PRISCUS kritéria 2010 a další).

Tabulka č. 5 Základní lékové charakteristiky souboru

Lékové schéma pacientů	Průměrný počet léků ( $\pm$ SD)	Medián	Minimum	Maximum
	7,38 ( $\pm$ 2,39)	7	1	22
	Množství užívaných léků	Počet pacientů (N)	Procentuální zastoupení v souboru (%)	
	1–4 léků	31	17,32	
	5–9 léků	109	60,89	
	10+	39	21,79	
Léčiva/top 20 PIMs (řazena sestupně dle četnosti užití v souboru)	Léčivo	Počet pacientů (N)	Procentuální zastoupení v souboru (%)	
	acetylsalicylová kyselina	58	32,4	
	pantoprazol	49	27,37	
	omeprazol	26	14,53	
	apixaban	25	13,97	
	dabigatran	23	12,85	
	spironolakton	19	10,61	
	BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)	16 (8 + 5 + 3)	8,94	
	amiodaron	13	7,26	
	digoxin	13	7,26	
	rivaroxaban	12	6,7	
	tramadol	12	6,7	
	síran železnatý	9	5,03	
	rilmenidin	7	3,91	
	solifenacin	5	2,79	
	trimetazidin	5	2,79	
	trospium	4	2,23	
	tiaprid	4	2,23	
	fluoxetin	4	2,23	
	melperon	3	1,68	
theofyllin	3	1,68		

Pokračování tabulky č. 5 Základní lékové charakteristiky souboru

	Léčivo	Denní dávka (mg)	Absolutní počet pacientů (N)	Relativní počet pacientů (%)
Léčiva/top 20 PIMs	acetylsalicylová kyselina	100	58	32,4
	pantoprazol	120	3	1,68
		80	12	6,7
		40	29	16,2
		20	5	2,79
	omeprazol	90	1	0,56
		60	1	0,56
		40	8	4,47
		20	16	8,94
	apixaban	10	7	3,91
		5	18	10,06
	dabigatran	220	13	7,26
	spironolakton	25	19	10,61
	alprazolam	2	1	0,56
		0,5	3	1,68
		0,25	4	2,23
	bromazepam	1,5	5	2,79
	oxazepam	10	2	1,12
		5	1	0,56
	amiodaron	200	13	7,26
	digoxin	0,125	13	7,26
	rivaroxaban	20	5	2,79
		15	7	3,91
	tramadol	200	2	1,12
		150	5	2,79
		75	5	2,79
	síran železnatý	640	4	2,23
		80	5	2,79
	rilménidin	1	7	3,91
	solifenacin	6	2	1,12
		5	3	1,68
	trimetazidin	70	5	2,79
	trospium	15	4	2,23
	tiaprid	100	4	2,23
	fluoxetin	20	4	2,23
	melperon	25	3	1,68
theofyllin	200	1	0,56	
	300	1	0,56	
	250	1	0,56	

Pokračování tabulky č. 5 Základní lékové charakteristiky souboru

	Léčivo	Počet pacientů	Procentuální zastoupení v souboru (%)
<b>Zastoupení všech PIMs v celkovém souboru (řazeno sestupně dle prevalence)</b>	inzulin degludek	4	2,23
	lidský inzulin	3	1,68
	esomeprazole	3	1,68
	insulin lispro	3	1,68
	glimepirid	2	1,12
	fesoterodin	2	1,12
	insulin aspart	2	1,12
	zolpidem	2	1,12
	bisakodyl	1	0,56
	pikosulfát sodný	1	0,56
	inzulin degludek a aspart	1	0,56
	rutosid	1	0,56
	meloxicam	1	0,56
	ibuprofen	1	0,56
	baklofen	1	0,56
	kolchicin	1	0,56
	klonazepam	1	0,56
	sulpirid	1	0,56
	cinolazepam	1	0,56
	ginkgo biloba	1	0,56
pentoxifylin	1	0,56	
piracetam	1	0,56	

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

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

#### 4.2.1.3 Funkční a klinické charakteristiky

U většiny pacientů (přes 91 %) byla v celkovém souboru potvrzena polymorbidita (4 a více souběžných onemocnění). Zároveň ale 147 pacientů (83,05 %) bylo nezávislých, tj plně soběstačných v testu závislosti v aktivitách denního života (ADL). V testu kognitivních funkcí 152 pacientů (84,92 %) se nacházelo v pásmu normálních kognitivních funkcí, ostatní senioři měli diagnostikovanou lehkou nebo středně těžkou kognitivní poruchu.

Tabulka č. 6 Funkční a klinické charakteristiky pacientů

	Množství diagnóz u jednoho pacienta	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %	
	0-3 onemocnění	15	8,38	
	4-6 onemocnění	103	57,54	
	6 a více	61	34,08	
Diagnózy	8 nejčastějších diagnóz	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %	
	arteriální hypertenze	144	80,45	
	dyslipidémie	88	49,16	
	ischemická choroba srdeční	70	39,11	
	fibrilace síní	69	38,55	
	srdeční selhání	51	28,49	
	diabetes mellitus	49	27,37	
	hypotyreóza	42	23,46	
	anémie	42	23,46	
	Neuropsychiatrické diagnózy	demence	25	13,97
		deprese	20	11,17
	Test závislosti v aktivitách denního života	Skóre	Absolutní počet pacientů N	Relativní zastoupení v %
0-1 (nezávislý)		147	83,05	
2-3 (supervize)		28	15,82	
4-5 (extenzivní pomoc)		2	1,13	
MMSE	24-30 (normální)	152	84,92	
	21-23 (mírná)	13	7,26	
	11-20 (střední)	14	7,82	
	0-10 (vážná)	0	0	

MMSE – krátký test kognitivních funkcí

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

## 4.2.2 Přehledná prevalence všech analyzovaných potenciálních rizik

### 4.2.2.1 Prevalence jednotlivých rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ PIMs

Tabulka č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs 1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
acetylsalicylová kyselina	gastrointestinální	vředová choroba gastroduodenální	3	1,68	0,1 -1 %
		průjem	3	1,68	1-10 %
		klinicky významné aktivní krvácení	2	1,12	0,1 -1 %
		zvracení	1	0,56	1-10 %
	hematologické	posthemoragická anémie	1	0,56	0,01-0,01 %
pantoprazol	gastrointestinální	suchost v ústech	13	7,26	0,1-1 %
		zápca	9	5,03	0,1-1 %
		dyspepsie	9	5,03	0,1-1 %
		průjem	5	2,79	0,1-1 %
	psychiatrické	deprese	4	2,23	0,01-0,01 %
		poruchy spánku	1	0,56	0,1-1 %
	muskuloskeletální	osteoporóza	7	3,91	0,1-1 %
		myalgie	4	2,23	0,01-0,01 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT (>0,67μkat/l)	13	7,26	0,1-1 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	4	2,23	0,1-1 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)	3	1,68	0,1-1 %
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	3	1,68	1-10 %
		zvýšené ALT (> 0,58μkat/l)	2	1,12	0,1-1 %
hyponatrémie (<136mmol/l)		1	0,56	0,01-0,1 %	
omeprazol	gastrointestinální	zácpa	7	3,91	1-10 %
		suchost v ústech	7	3,91	0,01-0,1 %
		dyspepsie	3	1,68	1-10 %
		průjem	1	0,56	1-10 %
	psychiatrické	poruchy spánku	3	1,68	0,1-1 %
		deprese	2	1,12	1-10 %
		podrážděnost	2	1,12	0,01-0,1 %



Pokračování tabulky č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
omeprazol	muskuloskeletální	osteoporóza	6	3,35	0,1-1 %
		myalgie	2	1,12	0,1-1 %
	ostatní	pocení	3	1,68	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT (>0,67μkat/l)	6	3,35	0,1-1 %
		zvýšené ALT (>0,58μkat/l)	3	1,68	0,1-1 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	3	1,68	0,1-1 %
		hyponatrémie (<136mmol/l)	2	1,12	0,01-0,1 %
dabigatran	gastrointestinální	dyspepsie	2	1,12	0,01-0,1 %
		ezofagitida	1	0,56	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšené ALT (>0,58μkat/l)	2	1,12	0,1-1 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	2	1,12	0,1-1 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)	2	1,12	0,1-1 %
		snížená hladina hemoglobinu	5	2,79	0,1-1 %
digoxin	nervový systém	únava	5	2,79	méně než 0,01 %
spironolakton	gastrointestinální	průjem	1	0,56	1-10 %
	nervový systém	únava	14	7,82	1-10 %
		závratě	4	2,23	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	17	9,5	0,1-1 %
		hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	5	2,79	0,1-1 %
		hyponatrémie (<136mmol/l)	2	1,12	0,1-1 %
amiodaron	kardiovaskulární	blokáda AV uzlu II.-III. stupně a blokády SA uzlu	2	1,12	0,1-1 %
	gastrointestinální	zácpa	4	2,23	1-10 %
		dyspepsie	1	0,56	1-10 %
	metabolická rizika	hypotyreóza	5	2,79	1-10 %
		hypertyreóza	1	0,56	1-10 %

Pokračování tabulky č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
amiodaron	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	11	6,15	méně než 0,01 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	3	1,68	více než 10 %
apixaban	kardiovaskulární	otoky	8	4,47	1-10 %
		hypotenze	2	1,12	1-10 %
	gastrointestinální	krvácení do GIT	3	1,68	1-10 %
	hematologické	posthemoragická anémie	3	1,68	1-10 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT (>0,67μkat/l)	7	3,91	1-10 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	5	2,79	0,1-1 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)	4	2,23	0,1-1 %
		zvýšené ALT (>0,58μkat/l)	1	0,56	0,1-1 %
rivaroxaban	kardiovaskulární	otoky	4	2,23	1-10 %
		synkopy	2	1,12	0,1-1 %
		hypotenze	1	0,56	1-10 %
	gastrointestinální	zácpa	5	2,79	1-10 %
		suchost v ústech	5	2,79	0,1-1 %
		krvácení do GIT	2	1,12	1-10 %
		dyspepsie	2	1,12	1-10 %
	nervový systém	závratě	3	1,68	1-10 %
	hematologické	posthemoragická anémie	1	0,56	1-10 %
	biochemická vyšetření	zvýšená hladina kreatininu (>84 μmol/l)	9	5,03	1-10 %
		zvýšené GGT (>0,67μkat/l)	3	1,68	0,1-1 %
		zvýšené ALT (>0,58μkat/l)	2	1,12	0,1-1 %
		zvýšené AST (>0,6μkat/l)	2	1,12	0,1-1 %
		zvýšená hladina bilirubinu (>15 μmol/l)	2	1,12	0,1-1 %

Pokračování tabulky č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
solifenacin	gastrointestinální	zácpa	1	0,56	1-10 %
		suchost v ústech	1	0,56	více než 10 %
		gastroezofageální reflux	1	0,56	0,1-1 %
	nervový systém	únava	2	1,12	0,1-1 %
BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)	kardiovaskulární	palpitace	2	1,12	1-10 %
		otoky	2	1,12	méně než 0,01 %
	gastrointestinální	suchost v ústech	8	4,47	1-10 %
		zácpa	7	3,91	1-10 %
	urogenitální	inkontinence	2	1,12	0,1-1 %
	nervový systém	závratě	2	1,12	1-10 %
		nejistá chůze	5	2,79	1-10 %
	psychiatrické	deprese	4	2,23	1-10 %
		nespavost	4	2,23	0,1-1 %
		kognitivní dysfunkce	1	0,56	1-10 %
		podrážděnost	1	0,56	1-10 %
	poruchy výživy	ztráta chuti k jídlu	5	2,79	1-10 %
	muskuloskeletální	svalová slabost	7	3,91	0,1-1 %
	poruchy jater	žloutenka, abnormální jaterní funkce, hepatitida	4	2,23	0,1-1 %
biochemická vyšetření	zvýšené ALT (> 0,58 $\mu$ kat/l)	1	0,56	0,01-0,1 %	
tramadol	kardiovaskulární	zvýšení krevního tlaku	8	4,47	0,01-0,1 %
		palpitace	1	0,56	0,1-1 %
		tachykardie	1	0,56	0,1-1 %
		posturální hypotenze	1	0,56	0,1-1 %
	gastrointestinální	suchost v ústech	4	2,23	1-10 %
		zácpa	2	1,12	1-10 %
		dyspepsie	1	0,56	0,1-1 %
	nervový systém	závratě	4	2,23	více než 10 %
		synkopa	1	0,56	0,01-0,1 %

Pokračování tabulky č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %
tramadol	psychiatrické	poruchy spánku	3	1,68	0,01-0,1 %
		úzkost	2	1,12	0,01-0,1 %
		únava	5	2,79	1-10 %
	respirační	dušnost	2	1,12	0,01-0,1 %
	biochemická vyšetření	zvýšené GGT (>0,67 $\mu$ kat/l)	3	1,68	méně než 0,01 %
		zvýšené ALT (>0,58 $\mu$ kat/l)	1	0,56	méně než 0,01 %
zvýšené AST (>0,6 $\mu$ kat/l)		1	0,56	méně než 0,01 %	
síran železnatý	gastrointestinální	zácpa	2	1,12	1-10 %
rilmenidin	kardiovaskulární	palpitace	3	1,68	1-10 %
	gastrointestinální	zácpa	3	1,68	1-10 %
		suchost v ústech	2	1,12	1-10 %
	psychiatrické	deprese	1	0,56	1-10 %
		nespavost	1	0,56	1-10 %
nervové	ospalost	5	2,79	1-10 %	
trimetazidin	kardiovaskulární	arteriální hypertenze	5	2,79	0,01-0,1 %
		palpitace	2	1,12	0,01-0,1 %
		ortostatická hypotenze	1	0,56	0,01-0,1 %
	gastrointestinální	dyspepsie	1	0,56	1-10 %
	nervový systém	závrať	1	0,56	1-10 %
		nejistá chůze	1	0,56	0,01-0,1 %
trospium	gastrointestinální	zácpa	3	1,68	1-10 %
		dyspepsie	2	1,12	1-10 %
		suchost v ústech	1	0,56	více než 10 %
	nervový systém	závrať	1	0,56	méně než 0,01 %
tiaprid	nervový systém	závratě	2	1,12	1-10 %
	psychiatrické	ospalost	1	0,56	0,01-0,1 %
	biochemické	zvýšené GGT (>0,67 $\mu$ kat/l)	2	1,12	0,01-0,1 %
	urogenitální	erektilní dysfunkce	1	0,56	0,01-0,1 %

Pokračování tabulky č. 7 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Léčivo/Top 20 PIMs	Skupina NÚ	Sledovaný potenciální NÚ/klinický problém	Absolutní počet pacientů, N	Relativní počet pacientů, N (%)	Prevalence NÚ dle SmPC v %	
fluoxetin	kardiovaskulární	palpitace	2	1,12	1-10 %	
	gastrointestinální	suchost v ústech	1	0,56	1-10 %	
	poruchy jater	idiosynkratická hepatitida	1	0,56	0,01-0,1 %	
	biochemická vyšetření		zvýšené GGT (>0,67 $\mu$ kat/l)	2	1,12	0,1-1 %
			zvýšené ALT (>0,58 $\mu$ kat/l)	1	0,56	0,1-1 %
			zvýšené AST (>0,6 $\mu$ kat/l)	1	0,56	0,1-1 %
melperon	gastrointestinální	suchost v ústech	1	0,56	1-10 %	
	nervový systém	závrať	1	0,56	1-10 %	
theofyllin	kardiovaskulární	palpitace	1	0,56	více než 10 %	
		hypotenze	1	0,56	více než 10 %	
		arytmie	1	0,56	více než 10 %	
	nervové	závrať	2	1,12	více než 10 %	
	psychiatrické	nespavost	1	0,56	více než 10 %	
		podrážděnost	1	0,56	více než 10 %	
	biochemická vyšetření	hyperglykémie (>5,6 mmol/l)	3	1,68	více než 10 %	
		zvýšená hladina kreatininu (>84 $\mu$ mol/l)	2	1,12	více než 10 %	
		hyponatrémie (<136mmol/l)	1	0,56	více než 10 %	
		hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	1	0,56	více než 10 %	
		hyperurikémie (>339 $\mu$ mol/l)	1	0,56	více než 10 %	

PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, ClCr – clearance kreatininu, NÚ – nežádoucí účinek, N – absolutní počet pacientů, SmPC – souhrn údajů o přípravku, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – gama-glutamyl transferáza, SA – sinoatriální, AV – atrioventrikulární, BZD – benzodiazepiny  
 Snížení hemoglobinu bylo bráno pod fyziologické hodnoty (<120 g/l ženy a <130 g/l muži).  
 Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

4.2.2.2 *Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ PIMs*

Tabulka č. 8 *Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ*

Léčiva/top 20 PIMs	Celkový počet pacientů (N) a relativní počet pacientů v (%)		Celkový počet pacientů (N) a relativní počet pacientů v (%)	
	právě 1 NÚ pro dané PIMs	s 1 nebo více NÚ pro dané PIMs	právě 1 NÚ pro jakékoliv z 20 PIMs	1 nebo více NÚ pro jakékoliv z 20 PIMs
kyselina acetylsalicylová	8 (4,47)	8 (4,47)	55 (30,73)	151 (84,36)
pantoprazol	13 (7,26)	36 (20,11)		
omeprazol	9 (5,03)	21 (11,73)		
dabigatran	5 (2,79)	9 (5,03)		
digoxin	5 (2,79)	5 (2,79)		
spironolakton	4 (2,23)	18 (10,06)		
amiodaron	4 (2,23)	13 (7,26)		
apixaban	9 (5,03)	15 (8,38)		
rivaroxaban	3 (1,68)	11 (6,15)		
solifenacin	2 (1,12)	5 (2,79)		
BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)	2 (1,12)	16 (8,94)		
tramadol	3 (1,68)	9 (5,03)		
síran železnatý	2 (1,12)	2 (1,12)		
rilménidin	3 (1,68)	7 (3,91)		
trimetazidin	2 (1,12)	4 (2,23)		
tropium	1 (0,56)	3 (1,68)		
tiaprid	2 (1,12)	4 (2,23)		
fluoxetin	0 (0)	2 (1,12)		
melperon	2 (1,12)	2 (1,12)		
theofyllin	0 (0)	3 (1,68)		

N – absolutní počet pacientů, NÚ – nežádoucí účinek, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří. Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (100).

#### 4.2.2.3 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Tabulka č. 9 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo	Mechanismus interakce	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů (%)
<b>kyselina acetylsalicylová</b>	diuretika	snížení glomerulární filtrace, zeslabení účinku	17 (9,5)
	SSRI	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby	8 (4,47)
	antikoagulancia	zvýšení rizika krvácení	4 (2,23)
	systémové kortikoidy	zvýšení rizika krvácení, vředové choroby	3 (1,68)
	NSAID	zvýšení rizika krvácení, renální toxicity, vředové choroby	2 (1,12)
	valproát	vytěsnění z vazby na bílkoviny (zvýšení účinku valproátu)	2 (1,12)
<b>pantoprazol</b>	warfarin	inhibice CYP2C9 (zvýšení INR)	3 (1,68)
<b>omeprazol</b>	warfarin	omeprazol inhibuje CYP2C19 (snížení clearance)	3 (1,68)
<b>dabigatran</b>	ASA	zvýšené riziko krvácení	3 (1,68)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení	2 (1,12)
	amiodaron	inhibice p-gp (opatrnost při současném použití)	1 (0,56)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení	1 (0,56)
<b>digoxin</b>	β-blokátory	Bradykardie	12 (6,7)
	furosemid	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu	11 (6,15)
	ACEi	hyperkalémie, snížení renální clearance	2 (1,12)
	NSAID	mohou potencovat poškození ledvin a zvyšovat toxicitu digoxinu	1 (0,56)
	spironolakton	zvyšuje koncentrace digoxinu v plazmě, hyperkalémie (při současném podání se doporučuje snížení dávky)	1 (0,56)
	systémové kortikoidy	zvýšená deplece kalia (je potřebná důsledná monitorace)	1 (0,56)
<b>spironolakton</b>	β-blokátory	zvýšení rizika hyperkalémie	11 (6,15)
	ACEi	zvýšení rizika hyperkalémie	6 (3,35)
	chlorid draselný	riziko hyperkalémie je vyšší u starších pacientů	5 (2,79)
	warfarin	neznámý, snížení účinku warfarinu	3 (1,68)

Pokračování tabulky č. 9 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo	Mechanismus interakce	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů (%)
spironolakton	ASA	zpomalení eliminace, snížení diuretického účinku	3 (1,68)
	sartan	zvýšení rizika hyperkalémie	1 (0,56)
	digoxin	zvýšuje koncentraci digoxinu v plazmě, hyperkalémie (doporučuje se snížení dávky)	1 (0,56)
amiodaron	β-blokátory	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)	9 (5,03)
	warfarin	substrát 3A4, 2C9, riziko krvácení (monitorace, případně upravení dávky)	3 (1,68)
	atorvastatin	substrát CYP3A4	3 (1,68)
	digoxin	porucha vedení, bradykardie (není doporučeno)	1 (0,56)
apixaban	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	2 (1,12)
	ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	2 (1,12)
	antiagregancia	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (0,56)
rivaroxaban	ASA	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	4 (2,23)
	SSRI	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (0,56)
	NSAID	zvýšené riziko krvácení (doporučená opatrnost)	1 (0,56)
solifenacin	itoprid	snížení účinku stimulace GIT	1 (0,56)
BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)	hypnotika	zvýšené riziko centrálního útlumu	3 (1,68)
	mirtazapin	zvýšené riziko centrálního útlumu	1 (0,56)
	opiody	zvýšené riziko centrálního útlumu	5 (2,79)
	antiepileptika	zvýšené riziko centrálního útlumu	5 (2,79)
	sertralin	inhibice CYP3A4 (alprazolam, bromazepam)	5 (2,79)
	digoxin	Zvýšení plazmatické hladiny digoxinu	1 (0,56)
	β-blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	11 (6,15)
	centrální antihypertenziva	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	2 (1,12)



Pokračování tabulky č. 9 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo	Mechanismus interakce	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů (%)
<b>BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)</b>	diuretika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	8 (4,47)
<b>tramadol</b>	BZD	zvýšené riziko centrálního útlumu	3 (1,68)
	SSRI	serotoninový syndrom, potenciace CNS účinku	2 (1,12)
	warfarin	zvýšení INR	2 (1,12)
	zolpidem	zvýšené riziko centrálního útlumu	1 (0,56)
	fluoxetin	inhibice 2D6 a 3A4	1 (0,56)
<b>síran železnatý</b>	PPI	snížení absorpce	7 (3,91)
	hormony štítné žlázy	snížení absorpce	2 (1,12)
<b>rilménidin</b>	$\beta$ -blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	5 (2,79)
	diuretika	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	3 (1,68)
	nitráty	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	1 (0,56)
	antiarytmika třídy I a III	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	1 (0,56)
	BZD	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	1 (0,56)
<b>trimetazidin</b>	0	0	0 (0)
<b>tropium</b>	$\beta$ -sympatomimetika	zesílení tachykardie	2 (1,12)
	parasympatolytika	potenciace anticholinergního účinku	1 (0,56)
	itoprid	může snižovat účinek léčiv stimulačích motilitu GITU	1 (0,56)
	furosemid	potenciace anticholinergního účinku	1 (0,56)
<b>tiaprid</b>	levodopa	antagonismus	1 (0,56)
	glukokortikoidy	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	2 (1,12)
	furosemid	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	1 (0,56)
	$\beta$ -blokátory	vazodilatační efekt a riziko hypotenze, především posturální hypotenze, Zvýšené riziko komorové arytmie, obzvláště torsade de pointes (vyvolávají bradykardii)	2 (1,12)
	alfa-blokátory	zvýšené riziko ortostatické hypotenze	1 (0,56)

Pokračování tabulky č. 9 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Léčiva/top 20 PIMs	Interagující léčivo	Mechanismus interakce	Celkový počet pacientů N a relativní počet pacientů (%)
fluoxetin	antikoagulancia a trombolytika	riziko zvýšeného krvácení	4 (2,23)
	diuretika	zvýšené riziko hyponatremie	3 (1,68)
	betaxolol	substrát CYP2D5	2 (1,12)
	mirtazapin	serotoninový syndrom	1 (0,56)
	donepezil	substrát CYP2D6	1 (0,56)
melperon	furosemid	deplece kalia a zvýšení toxicity digoxinu	2 (1,12)
	β-blokátory	zvýšené riziko komorové arytmie, především torsade de pointes	1 (0,56)
theofylin	alopurinol	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu	1 (0,56)
	propafenon	zpomalené odbourávání a/nebo vzestup hladiny theofylinu	1 (0,56)
	furosemid	prohloubení hypokalémie	2 (1,12)

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

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

4.2.2.4 Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Tabulka č. 10 Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Léčiva/top 20 PIMs	Prevalence pro určitá PIMs		Prevalence pro jakékoliv PIMs	
	právě 1 LI pro určité PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	1 nebo více LI pro určité PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	právě 1 LI pro jakékoliv z 20 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	1 a více LI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
kyselina acetylsalicylová	28 (15,64)	35 (19,55)	44 (24,58)	85 (47,49)
pantoprazol	3 (1,68)	3 (1,68)		
omeprazol	3 (1,68)	3 (1,68)		
dabigatran	5 (2,79)	5 (2,79)		
digoxin	5 (2,79)	13 (7,26)		
spironolakton	10 (5,59)	16 (8,94)		
amiodaron	6 (3,35)	11 (6,15)		
apixaban	4 (2,23)	4 (2,23)		
rivaroxaban	5 (2,79)	5 (2,79)		
solifenacin	1 (0,56)	1 (0,56)		
BZD (alprazolam, bromazepam, oxazepam)	4 (2,23)	16 (8,94)		
tramadol	2 (1,12)	5 (2,79)		
síran železnatý	6 (3,35)	7 (3,91)		
rilménidin	2 (1,12)	5 (2,79)		
trimetazidin	0 (0)	0 (0)		
tropium	1 (0,56)	2 (1,12)		
tiaprid	1 (0,56)	4 (2,23)		
fluoxetin	0 (0)	2 (1,12)		
melperon	3 (1,68)	3 (1,68)		
theofylin	1 (0,56)	2 (1,12)		

N – absolutní počet pacientů, LI – léková interakce, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, BZD – benzodiazepiny  
Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

#### 4.2.2.5 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace

Tabulka č. 11 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace

Léčiva/top 20 PIMs	Absolutní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Relativní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
acetylsalicylová kyselina	ClCr <30 ml/min	4 (2,23)	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)	25 (13,97)
	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	3 (1,68)	lehké až středně těžké poruše jater	7 (3,91)
	klinicky významné aktivní krvácení	1 (0,56)	astma bronchiale	6 (3,35)
			gastrointestinální krvácení v anamnéze	3 (1,68)
			vředová choroba v anamnéze (KI bez PPI)	1 (0,56)
omeprazol, pantoprazol			osteoporóza	12 (6,7)
			insomnie	4 (2,23)
			hypomagnezémie (<0,66 mmol/l)	2 (1,12)
dabigatran	ClCr <30 ml/min	1 (0,56)	gastritida	3 (1,68)
			ezofagitida	1 (0,56)
			gastroesofageální reflux	1 (0,56)
digoxin	hypokalémie	1 (0,56)	hypotyreóza	3 (1,68)
	AV bloky II. a III. stupně	1 (0,56)	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)	2 (1,12)
			hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	2 (1,12)
spironolakton	akutní a chronické renální selhání ClCr nižší než 30 ml/min	7 (3,91)	aktivní žaludeční nebo duodenální vřed	3 (1,68)
	hyperkalémie (>5,1 mmol/l)	4 (2,23)		
	hyponatrémie (<136 mmol/l)	2 (1,12)		
amiodaron	hypotyreóza	4 (2,23)	zvýšené AST (>0,6 $\mu$ kat/l)	2 (1,12)
	blokáda AV uzle II. až III. stupně	2 (1,12)	zvýšené hladiny TSH (<0,27 mU/l)	1 (0,56)
	hypertyreóza	1 (0,56)	snížená hladina TSH	1 (0,56)
			hypokalémie	1 (0,56)
apixaban, rivaroxaban	aktivní vředová choroba	3 (1,68)	snížený hemoglobin	10 (5,59)
	ClCr <15 ml/min	1 (0,56)	anamnéza gastrointestinálního krvácení	5 (2,79)
			ClCr <30 ml/min	4 (2,23)

Pokračování tabulky č. 11 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace

Léčiva/top 20 PIMs	Absolutní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)	Relativní kontraindikace	Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)
solifenacin	benigní hyperplazie prostaty	4 (2,23)	gastroesofageální reflux	1 (0,56)
			s rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu (hypotyreóza)	1 (0,56)
BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)	glaukom s úzkým úhlem	1 (0,56)	těžká deprese	4 (2,23)
			porucha funkce jater	3 (1,68)
			porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)	1 (0,56)
tramadol	astma bronchiale	2 (1,12)	porucha funkce jater	3 (1,68)
			CrCl>30 ml/min	1 (0,56)
síran železnatý	anémie nezpůsobená nedostatkem železa	1 (0,56)		
rilménidin	těžká deprese	1 (0,56)	srdeční selhání	1 (0,56)
trimetazidin	nejistá chůze	1 (0,56)	středně těžká porucha funkce ledvin (ClCr 30-49 ml/min)	3 (1,68)
trospium	tachyarytmie	1 (0,56)	benigní hyperplazie prostaty	2 (1,12)
			ischemická choroba srdeční	2 (1,12)
			hypertyreóza	1 (0,56)
tiaprid			demence	4 (2,23)
			fibrilace síní	1 (0,56)
			srdeční selhání	1 (0,56)
			porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)	1 (0,56)
fluoxetin			srdeční selhání	2 (1,12)
melperon			tachyarytmie	2 (1,12)
			demence	2 (1,12)
			cévní mozková příhoda v anamnéze	1 (0,56)
			diabetes mellitus	1 (0,56)
theofyllin	tachyarytmie	1 (0,56)	porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace <0,5ml/s)	1 (0,56)
			insomnie	1 (0,56)
			porucha funkce jater	1 (0,56)
			vředová choroba v anamnéze	1 (0,56)

N – absolutní počet pacientů, AV – atrioventrikulární, ClCr – clearance kreatininu, PIMs – potenciálně nevhodná léčiva ve stáří, KI – kontraindikace, PPI – inhibitory protonové pumpy, AST – aspartátaminotransferáza, TSH – tyreotropin, BZD – benzodiazepiny  
Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179)

4.2.2.6 *Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs 3 – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů*

Tabulka č. 12 *Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů*

<b>Relativní kontraindikace</b>				
<b>Léčiva/top 20 PIMs</b>	<b>Prevalence</b>		<b>Prevalence pro jakékoliv PIMs</b>	
	<b>právě 1 rKI, N (%)</b>	<b>1 nebo více rKI, N (%)</b>	<b>právě 1 rKI pro jakékoliv z 20 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>	<b>1 nebo více rKI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>
acetylsalicylová kyselina	20 (11,17)	30 (16,76)	30 (16,76)	89 (49,72)
omeprazol, pantoprazol	15 (8,38)	16 (8,94)		
dabigatran	3 (1,68)	4 (2,23)		
digoxin	7 (3,91)	7 (3,91)		
spironolakton	3 (1,68)	3 (1,68)		
amiodaron	3 (1,68)	4 (2,23)		
apixaban, rivaroxaban	7 (3,91)	13 (7,26)		
solifenacin	3 (1,68)	3 (1,68)		
BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)	4 (2,23)	6 (3,35)		
tramadol	2 (1,12)	2 (1,12)		
síran železnatý	0 (0)	0 (0)		
rilmenidin	1 (0,56)	1 (0,56)		
trimetazidin	3 (1,68)	3 (1,68)		
tropium	3 (1,68)	4 (2,23)		
tiaprid	3 (1,68)	4 (2,23)		
fluoxetin	0 (0)	2 (1,12)		
melperon	1 (0,56)	2 (1,12)		
theofylin	2 (1,12)	3 (1,68)		
<b>Absolutní kontraindikace</b>				
<b>Léčiva/top 20 PIMs</b>	<b>Prevalence</b>		<b>Prevalence pro jakékoliv PIMs</b>	
	<b>právě 1 aKI, N (%)</b>	<b>1 nebo více aKI, N (%)</b>	<b>právě 1 aKI pro jakékoliv z 20 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>	<b>1 nebo více aKI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>
acetylsalicylová kyselina	5 (2,79)	7 (3,91)	30 (16,76)	35 (19,55)
omeprazol, pantoprazol	0 (0)	0 (0)		
dabigatran	1 (0,56)	1 (0,56)		
digoxin	0 (0)	1 (0,56)		
spironolakton	7 (3,91)	9 (5,03)		
amiodaron	7 (3,91)	7 (3,91)		

Pokračování tabulky č. 12 Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace a souhrnná

<b>Absolutní kontraindikace</b>				
<b>Léčiva/top 20 PIMs</b>	<b>Prevalence</b>		<b>Prevalence pro jakékoliv PIMs</b>	
	<b>právě 1 aKI, N (%)</b>	<b>1 nebo více aKI, N (%)</b>	<b>právě 1 aKI pro jakékoliv z 20 PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>	<b>1 nebo více aKI pro jakékoliv PIMs absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>
apixaban, rivaroxaban	4 (2,23)	4 (2,23)	28 (15,64)	33 (18,44)
solifenacin	4 (2,23)	4 (2,23)		
BZD (alprazolam, oxazepam, bromazepam)	1 (0,56)	3 (1,68)		
tramadol	2 (1,12)	3 (1,68)		
síran železnatý	1 (0,56)	1 (0,56)		
rilménidin	1 (0,56)	1 (0,56)		
trimetazidin	1 (0,56)	1 (0,56)		
trospium	1 (0,56)	1 (0,56)		
tiaprid	0 (0)	0 (0)		
fluoxetin	0 (0)	0 (0)		
melperon	0 (0)	0 (0)		
theofylin	1 (0,56)	1 (0,56)		
<b>Absolutní i relativní počet pacientů, N (%)</b>				
<b>právě 1 aKI/rKI/NÚ/LI pro jakékoliv z 20 PIMs</b>			<b>1 nebo více aKI/rKI/NÚ/LI pro jakékoliv z 20 PIMs</b>	
<b>18 (10,06)</b>			<b>155 (86,59)</b>	

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

Denominátorem pro výpočet % v uvedené tabulce je celkový počet pacientů v souboru (179).

## 5 DISKUSE

Diplomová práce se soustředila na prevalenční deskriptivní analýzy s cílem vyhodnotit 20 nejčastějších PIMs, které byly předepisovány ve sledovaném souboru ambulantním geriatrickým pacientům a potenciálně rizikové podmínky jejich užití. Sledovaných pacientů v Geriatrické ambulanci FN HK bylo 179 (100 z pilotní diplomové práce R. Leštiny, rozšířených o sběr u dalších 79 nemocných). Studie se účastnili pacienti ve věku od 75 let do 98 let. Data byla shromažďována z ambulantního prostředí v Geriatrické ambulanci ve FN v Hradci Králové jako součást projektu INOMED VZ4. Cílem této práce byla popisná analýza, protože k určení statisticky významných asociací mezi podávanými PIMs a výskytem jejich NÚ by byl třeba větší soubor pacientů s kontrolní skupinou. Všechny rizikové situace sledovány jako „potenciálně rizikové“ s výjimkou aKI, které ve všech situacích mohly být považovány za klinicky významné problémy.

Senioři jsou významně citlivější k projevům potenciálním polékových komplikací, ať již NÚ, LI nebo k výskytu klinicky závažných relativních kontraindikací. Současně léčiva ze skupiny PIMs mají významně nejvyšší riziko ve stáří k projevům těchto polékových reakcí. Z tohoto důvodu jsme v diplomové práci vyhodnocovali užití právě 20 nejčastěji předepisovaných PIMs v klinicky rizikových situacích (stran potenciálních NÚ, LI, a KI) a snažili se výstupy zdokumentovat současnou situaci související s racionalitou předepisování PIMs u ambulantních geriatrických nemocných. Práce navazovala a dále rozšiřovala pilotní výstupy diplomové práce R. Leštiny (viz metodika studie). Diskusní část této diplomové práce se tedy zaměřuje spíše na klinické problémy, které byly identifikovány při užití dalších 10 PIMs doplňujících výsledky předchozích diplomové práce. Těmto dalším 10 PIMs byla podrobně věnována i teoretická část diplomové práce (jednalo se o následující léčiva: benzodiazepiny – alprazolam, bromazepam, oxazepam, tramadol, síran železnatý, rilmenidin, trimetazidin, trospium, tiaprid, fluoxetin, melperon, theofylin).

Z geriatrických studií je znám, že ke klinicky významným změnám ve stáří se řadí i zvýšená citlivost CNS na centrálně působící léčiva. Zvyšuje citlivost na centrální



působení sedativních, anticholinergních, hypotenzních, antidopaminergních a dalších léčiv. Mezi sedativně působící léčiva patří např. tramadol a únava je jeden z jeho častých nežádoucích účinků. U pacientů užívající tramadol v našem souboru se objevila únava u 5 nemocných (2,79 %). Existuje i zvýšené riziko závratí (jedná se o velmi častý nežádoucí účinek). V námi sledovaném souboru se závrať u pacientů s tramadolem objevila ve 4 případech (2,23 %). Tento nežádoucí účinek může být mnohdy eliminován pomalou titrací dávky. Obezřetnosti je třeba i při současném podávání tramadolu se sedativně působícími léky, jež mají aditivní tlumivé účinky na CNS a mohou zhoršovat sedaci, únavu i navodit respirační depresi (riziko respirační deprese je však u tramadolu nízké). V souboru se objevily 3 lékové interakce (1,68 %) tramadol-BZD a 1 (0,56 %) interakce tramadol-zolpidem. Kvůli možným tlumivým účinkům by délka společného užívání tramadolu s dalšími sedativními léčivy měla být co nejkratší [3], [33], [34], [35], [108].

Kromě 5 interakcí opioid-BZD (2,79 %) – z toho 3 se týkaly již zmiňovaného tramadolu, se v souboru vyskytly i další interakce BZD s rizikem centrálního útlumu. Jednalo se o 5 interakcí podávání BZD s antiepileptiky (2,79 %), 3 interakce BZD s hypnosedativy (1,68 %) a 1 interakci BZD při současném podání s mirtazapinem. Užívání benzodiazepinů s opioidy (zejména u starších lidí) zdvojnásobuje riziko respirační deprese a úmrtí. Je nezbytné předepsat co nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. V kombinaci BZD se sedativy se kromě sedativního efektu zvyšuje i riziko ortostatické hypotenze [3], [19], [20].

Ve sledovaném souboru se velmi často objevovaly lékové interakce BZD s léčivy, které zvyšují riziko ortostatické hypotenze. Konkrétně u 11 pacientů (6,15 %) se objevila interakce BZD- $\beta$ -blokátor, u 8 seniorů (4,47 %) interakce BZD-diuretikum a u 2 seniorů (1,12 %) interakce BZD-centrální antihypertenzivum. Ortostatická hypotenze je u seniorů problematická a častější, jelikož stárnoucí baroreceptory v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty mají menší citlivost. Seniori mají také sníženou citlivost  $\beta$ -receptorů myokardu, omezenou schopnost reflexní tachykardie (jako reakce na vazodilataci periferie) a je méně prokrvená oblast CNS. Ortostatická hypotenze může být důvodem častějších pádů, úrazů a zlomenin. Mělo by se uvažovat o alternativní léčbě, či u seniorů volit nižší dávkování. K pádům může vést i svalová

slabost, která se objevila u 7 pacientů užívajících BZD (3,91 %). I v tomto případě by se měla volit co nejnižší účinná dávka léčiva [3].

Rilmenidin je další z léčiv, které může potenciálně způsobit ortostatickou hypotenzi. Při jeho užití je zvyšuje riziko pádů a zlomenin. Ve sledovaném souboru se objevily kombinace léků s rilmenidinem, která rizika ortostatické hypotenze mohou významně zvyšovat. Jednalo se o kombinaci rilmenidin- $\beta$ -blokátor, která se vyskytovala u 5 pacientů (2,79 %) a kombinace rilmenidin-diuretikum byla podávána 3 seniorům (1,68 %). Kombinace rilmenidin-nitrát a rilmenidin-BZD se nacházely u 1 pacienta (0,56 %). Podle SmPC by starší pacienti měli být informováni o možném riziku pádů při užití rizikové medikace a léčba ve stáří by při kombinaci léků agravujících pády měla být vysoce individualizována [3], [49].

U starších pacientů s demencí léčených atypickými antipsychotiky byla pozorována až dvojnásobně zvýšená mortalita (obvykle na KVS onemocnění nebo infekční choroby) a došlo až k trojnásobné zvýšení rizika cévní mozkové příhody. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku není dosud znám. Tiaprid i melperon se používají u dementních pacientů s poruchami chování. 4 pacienti v našem souboru (2,23 %), kteří byli léčeni tiapridem a 2 pacienti (1,12 %) léčeni melperonem trpěli demencí. Léčiva mohou být správně a krátkodobě indikována na delirantní stavy. Jelikož se výše popisované riziko nemůže vyloučit ani u antipsychotik jako jsou tiaprid a melperon, měla by být tato antipsychotika užívána s velkou opatrností. V jiných indikacích než jsou stavy agresivity a delirativní stavy je více prokázán efekt a lepší bezpečnostní profil u jiných antipsychotik [3], [72], [87].

$\frac{3}{4}$  pacientů léčených trospiem (1,68 % z celkového souboru) trpělo zároveň zácpou, což je jeden z častých anticholinergních nežádoucích účinků. Ve stáří je zvýšená citlivost k léčivům s anticholinergními nežádoucími účinky, neboť ubývá cholinergních neuronů a snižuje se aktivita enzymů, které syntetizují acetylcholin. Anticholinergní léčiva mohou prohlubovat cholinergní deficit, což může přispět i k častým anticholinergním nežádoucím účinkům. Kromě zácpy se objevilo u jednoho pacienta také sucho v ústech a závrať (0,56 %) u dvou pacientů dyspepsie (1,12 %). U jednoho pacienta by k potenciálním nežádoucím účinkům mohla přispět kombinace trospia s dalším anticholinergním léčivem a u jiného by anticholinergní účinek mohl

vystupňovat i furosemid, i když jeho anticholinergní efekt je velmi slabý. Jeden pacient (0,56 %) měl diagnostikovanou tachyarytmii – v tomto případě se jedná o absolutní kontraindikaci podávání trospia a tento lék by mu měl být vysazen. Dva pacienti trpěli benigní hyperplazií prostaty (1,12 %), což může zhoršit retenci moči jako potenciální nežádoucí účinek podávání trospia. Z dosavadních informací nemůžeme s jistotou určit, zda zácpa a ostatní symptomy souviseli přímo s užitím léků, jelikož nebyl prováděn pokus s vysazením nebo záměnou léčiva, jedná se tedy ve všech případech (jak již jsme uváděli výše) o potenciální rizika léčby [3], [63].

## **5.1 Silné a slabé stránky studie**

Mezi silné stránky studie patří sledování pacientů s pomocí komplexního geriatrického vyšetření a hodnocení všech parametrů, klinických testů a laboratorních výsledků v geriatrické ambulanci. Zde byly pod vedením odborníka – geriatra vyšetřeny laboratorní hodnoty a provedena další klinická hodnocení, vyšetřeny geriatrické škály, syndromy a symptomy. Vzhledem k náročnosti metody mohl být vyšetřen pouze omezený počet geriatrických pacientů, současně byl sběr dat významně zasažen COVID-19 obdobím a postcovidovou obavou pacientů z dalších, zbytných vyšetření v nemocnici. Původním plánem studie bylo vyšetřit 200 pacientů, ale s ohledem na komplikace způsobené absencí zdravotnických pracovníků v souvislosti s pandemií COVID-19 a postcovidovým obdobím se nepodařilo předpokládaný počet subjektů studie naplnit.

Práce patří mezi průřezové popisné analýzy, to znamená, že byly veškeré rizikové situace sledovány v jednom čase (bez popisů příčin a následků). Zároveň hodnocení nebyla prováděna klinickým farmaceutem, který je zkušený v diagnostice polékových reakcí u vysoce komplexních geriatrických pacientů, proto jsou všechny rizikové situace hodnoceny jako potenciální (mimo aKI, kdy absolutně kontraindikané léčivo by nemělo být podáváno). Výsledky této studie by měly být chápány tedy jako výčet nejčastěji se vyskytujících problémů/potenciálně rizikových situací při užití PIMs v ambulantní geriatrické praxi a diplomové práce současně poskytuje dostatečné množství teoretických poznatků, jak různé rizikové klinické situace řešit. Rizika při

podávání PIMs vyžadují vždy podrobné zhodnocení, individuální řešení a pravidelné monitorování. Pro sledování statisticky významných asociací mezi PIMs a NÚ by byl nutný mnohem početnější soubor pacientů s kontrolní skupinou, proto cílem této práce byly pouze výstupy základní deskriptivní statistiky.

Celkový seznam potenciálních rizikových situací PIMs, které byly v naší studii sledovány, není absolutním výčtem. V podmínkách individualizované léčby se mohou vyskytnout také jiné potenciálně rizikové klinické situace. Současně sledování probíhalo pouze v jedné geriatrické ambulanci a výsledky mohou být významně ovlivněny lokální preskripční praxí. U některých pacientů by se hodila podrobnější vyšetření dalších parametrů ke zhodnocení rizik a některé nežádoucí účinky bylo nutné dohledávat na jiných místech než v SmPC (u některých nežádoucích účinků chyběla četnost). Z důvodu malého počtu pacientů mohou být prevalence některých nežádoucích účinků zavádějící. V závěru je nutné zmínit, že geriatrická praxe se vždy potýká i s komunikačními problémy s pacienty. I v naší studii byla zaznamenána obtížnější komunikace s některými pacienty (např. s pacienty s kognitivní dysfunkcí), kdy sdělení klinických problémů nemusí být přesné nebo může být mj. i zavádějící. Tato bariéra je však běžnou překážkou každodenní geriatrické praxe, kterou zkušený lékař-geriatr musí umět překonat.

## 6 ZÁVĚR

Diplomová práce navázala, rozšířila a aktualizovala již existující pilotní diplomovou práci o sledování rizikových situací při užití PIMs o dalších 10 nejčastěji předepisovaných PIMs. Hlavním cílem této práce bylo určení prevalence předepisování „dalších PIMs“ za potenciálně rizikových situací u geriatrických pacientů, tj. v přítomnosti nemocí, které patří mezi absolutní i relativní kontraindikace PIMs, v přítomnosti symptomů a laboratorních hodnot potenciálně souvisejících s nežádoucími účinky PIMs nebo v přítomnosti potenciálně rizikových lékových interakcí. Prevalence těchto jevů byla stanovena na souboru 179 komplexně vyšetřených geriatrických pacientů ve věku 75 až 98 let v Geriatrické ambulanci ve FN HK.

Ze 179 pacientů se u 159 (88,83 %) vyskytovalo užití minimálně jednoho PIMs. Z méně často předepisovaných PIMs byla nejvíce předepisovaná léčiva ze skupiny benzodiazepinů, u nichž bylo také identifikováno nejvíce potenciálních lékových interakcí, symptomů potenciálně spojených s NÚ i kontraindikací léčiva. Benzodiazepiny následoval v situacích rizikového podávání tramadol, kde za rizikovou kombinací byla zaznamenána zejména interakce BZD a tramadolu (opioidů). Kromě interakcí sedativních léčiv a benzodiazepinů, které potenciálně zvyšovaly jejich tlumivý efekt, se v souboru vyskytovaly také interakce tohoto léčiva s  $\beta$ -blokátory a diuretiky s vyšším rizikem ortostatické hypotenze, pádů a zlomenin ve stáří. Ve srovnání s nejčastěji předepisovanými PIMs (např. ASA nebo PPI) jsou byly prevalence užití dalších 10 PIMs velmi malé a výskyt polékových komplikací ve srovnání s předchozí DP taktéž nižší. V celkovém souhrnu 151 pacientů (84,36 %) trpělo minimálně jedním symptomem připomínajícím potenciální NÚ (při analýze všech 20 PIMs, z toho 55 pacientů (30,73 %) mělo právě jeden symptom. Užití alespoň 1 PIMs bylo velmi časté, u 155 pacientů (86,59 %) a užití právě jednoho PIMs bylo pospáno u 18 pacientů (10,06 %), převažovalo tedy podávání vícero PIMs. Užití PIMs by v geriatrické praxi mělo být pravidelně monitorováno a podmínky bezpečného užití těchto léčiv zajištěny.

## 7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

5-HT	serotoninové receptory (z angl. 5-hydroxytryptamine receptory)
ACEi	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (z angl. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ADL	běžné denní činnosti (z angl. activities of daily living)
aKI	absolutní kontraindikace
ALT	alaninaminotransferáza
ASA	acetylsalicylová kyselina (z angl. acetylsalicylic acid)
AST	aspartátaminotransferáza
AV	atrioventrikulární
ATP	adenosintrifosfát (angl. adenosine triphosphate)
BZD	benzodiazepiny
ClCr	clearance kreatininu
CNS	centrální nervový systém
CYP	cytochrom P450
DR	dopaminové receptory
eGFR	odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (z angl. estimated glomerular filtration rate)
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GGT	gama-glutamyl transferáza
GIT	gastrointestinální trakt
CHOPN	chronická obstrukční pulmonální nemoc
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	protrombinový čas (z angl. international normalized ratio).
KI	kontraindikace
LI	léková interakce
MMSE	krátký test kognitivních funkcí (z angl. Mini Mental State Exam)
MR	muskarinové receptory

MÚ	mechanismus účinku
NDRI	inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (z angl. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors)
NSAID	nesteroidní antiflogistika (z angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs)
NÚ	nežádoucí účinek
P-gp	P-glykoprotein (z angl. permeability glycoprotein)
PIMs	potenciálně nevhodná léčiva ve stáří (z angl. potentially inappropriate medications)
PPI	inhibitory protonové pumpy (z angl. Proton Pump Inhibitors)
rKI	relativní kontraindikace
SA	sinoatriální
SD	směrodatná odchylka (z angl. standard deviation)
SmPC	souhrn údajů o přípravku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (z angl. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (z angl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
START	screeningové nástroje (kritéria) pro preskripci starším osobám (z angl. Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)
STOPP	screeningové nástroje (kritéria) pro preskripci starším osobám (z angl. Screening Tool of Older Persons's Prescriptions)
TCA	tricyklická antidepresiva
TSH	tyreotropin (z angl. thyroid stimulating hormone)
UGT	uridindifosfátglukuronosyltransferáza

## 8 SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných nežádoucích účinků u 20 vybraných PIMs

Tabulka č. 2 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných lékových interakcí u 20 vybraných PIMs

Tabulka č. 3 Metodika hodnocení – základní výčet sledovaných kontraindikací u 20 vybraných PIMs

Tabulka č. 4 - Základní sociodemografické charakteristiky sledovaného souboru

Tabulka č. 5 - Základní lékové charakteristiky souboru

Tabulka č. 6 - Funkční a klinické charakteristiky pacientů

Tabulka č. 7 - Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Tabulka č. 8 Souhrnná prevalence potenciálních rizik Při užití PIMs (1) – potenciální NÚ nebo klinické problémy připomínající NÚ

Tabulka č. 9 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK

Tabulka č. 10 Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (2) – interakce LÉK-LÉK pro jednotlivá léčiva

Tabulka č. 11 Prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace

Tabulka č. 12 Souhrnná prevalence potenciálních rizik při užití PIMs (3) – kontraindikace a souhrnná prevalence všech rizik u pacientů



## 9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] „Population structure and ageing". EUROSTAT, Luxembourg, 2023. [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing)
- [2] I. Holmerová, M. Baumanová, H. Vaňková, a P. Wija, „Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života", *Praktické lékárenství*, roč. 2013, vol. 9, č. 3, s. 114–117, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/lek-201303-0003\\_Geriatricky\\_pacient\\_geriatricka\\_farmakoterapie\\_a\\_kvalita\\_zivota.php](https://www.solen.cz/artkey/lek-201303-0003_Geriatricky_pacient_geriatricka_farmakoterapie_a_kvalita_zivota.php)
- [3] R. Červený a E. Topinková, „Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře". Geriatrie, 2014. [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>
- [4] K. Bielaková a H. Matějovská Kubešová, „Rizika farmakoterapie ve stáří", *Praktické lékárenství*, roč. 2018, vol.14, č. 1, s. 8–10.
- [5] E. Topinková, P. Mádlová, D. Fialová, a J. Klán, „Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)", *Vnitř. Lék.*, roč. 2008, vol. 54, č. 12, s. 1161–1169, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2008-12/nova-evidence-based-kriteria-pro-posouzeni-vhodnosti-lekoveho-rezimu-u-senioru-kriteria-stop-scr-een-ing-tool-of-older-persons-prescriptions-a-start-scr-een-ing-tool-to-alert-doctors-to-right-treatment-56140>
- [6] E. Topinková, D. Fialová, a Matějovská Kubešová, „Potenciálně nevhodná (riziková) léčiva u seniorů: Expertní konsensus pro Českou republiku 2012", *Praktický lékař*, roč. 2012, vol. 92, č. 1, s. 11–22, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2012-1/potencialne-nevhodna-rizikova-leciva-u-senioru-expertni-konsensus-pro-ceskou-republiku-2012-37322>
- [7] M. H. Beers, J. G. Ouslander, I. Rollinger, D. B. Reuben, J. Brooks, a J. C. Beck, „Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine.", *Arch Intern Med*, roč. 151, č. 9, s. 1825–1832, zář. 1991.
- [8] „American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults", *Journal of the American Geriatrics Society*, roč. 2023, vol. 71, č. 7, s. 2052–2081, Dostupné z: doi: 10.1111/jgs.18372.
- [9] D. O'Mahony, D. O'Sullivan, S. Byrne, M. N. O'Connor, C. Ryan, a P. Gallagher, „STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.", *Age Ageing*, roč. 2015, vol. 44, č. 2, s. 213–218, doi: 10.1093/ageing/afu145.
- [10] D. Fialová, E. Topinková, A. Ballóková, a Matějovská Kubešová, „Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv", *Klin Farmakol Farm.*, roč. 2013, vol. 27, č. 1, s. 18–28, [Online]. [cit.2023-08-22] Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/far/2013/01/05.pdf>
- [11] R. Leština, "Hodnocení racionality předepisování vybraných potenciálně nevhodných léčiv u ambulantních geriatrických pacientů". Hradec Králové,

09/2021. Diplomová práce. UNIVERZITA KARLOVA FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE. Vedoucí práce Doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

- [12] N. Ait-Daoud, A. S. Hamby, S. Sharma, a D. Blevins, „A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal.", *J Addict Med*, roč. 2018, vol. 12, č. 1, s. 4–10, doi: 10.1097/ADM.0000000000000350.
- [13] L. B. Gerlach, I. R. Wiechers, a D. T. Maust, „Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review.", *Harv Rev Psychiatry*, roč. 2018, vol. 26, č. 5, s. 264–273 doi: 10.1097/HRP.0000000000000190.
- [14] O. J. Bogunovic a S. F. Greenfield, „Practical Geriatrics: Use of Benzodiazepines Among Elderly Patients", *Psychiatric Services*, roč. 2004, vol. 55, č. 3, s. 233–235, 2004, doi: 10.1176/appi.ps.55.3.233.
- [15] J. C. Verster a E. R. Volkerts, „Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature.", *CNS Drug Rev*, roč.2004 vol. 10, č. 1, s. 45–76, doi: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00003.x.
- [16] Singh R, Abdijadid S. Oxazepam. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cit.2023-08-22] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544349/>
- [17] I. P. Stolerman a L. H. Price, Ed., „Bromazepam", in *Encyclopedia of Psychopharmacology*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, s. 314–314. doi: 10.1007/978-3-642-36172-2\_200190.
- [18] Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators?. *Adv Pharmacol Sci*. 2012; 2012:416864. doi:10.1155/2012/416864
- [19] A. Ballóková, „Racionální užití benzodiazepinů ve stáří", *FarmiNews*, roč. 2012, č. 3, s. 12–13, [Online]. [cit.2023-08-22] Dostupné z: [http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/18/12\\_bnzodiazepin.pdf](http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/18/12_bnzodiazepin.pdf),
- [20] George TT, Tripp J. Alprazolam. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. [cit.2023-08-22]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538165>
- [21] W. Mühlberg, W. Rieck, E. Arnold, G. Ott, a E. Lungershausen, „Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases", *Archives of Gerontology and Geriatrics*, roč. 1997, vol. 25, č. 1, s. 91–100, doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(96\)00774-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(96)00774-1).
- [22] M. Mekeirele, S. Verheyen, R. Van Lancker, S. Wuyts, a T. Balthazar, „Hemadsorption: A New Therapeutic Option for Selected Cases of Bromazepam Intoxication.", *Case Rep Nephrol Dial*, roč. 2022 vol. 12, č. 3, s. 163–166, 2022, doi: 10.1159/000526323.
- [23] H. R. Ochs *et al.*, „Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, roč. 1987, vol. 41, č. 5, s. 562–570, doi: 10.1038/clpt.1987.72.
- [24] Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines. [Updated 2023 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. [cit.2023-08-22]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
- [25] K. Miotto, A. K. Cho, M. A. Khalil, K. Blanco, J. D. Sasaki, a R. Rawson, „Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse.", *Anesth Analg*, roč. 2017, vol. 124, č. 1, s. 44–51, doi: 10.1213/ANE.0000000000001683.

- [26] S. Grond a A. Sablotzki, „Clinical Pharmacology of Tramadol", *Clinical Pharmacokinetics*, roč. 2004, vol. 43, č. 13, s. 879–923, doi: 10.2165/00003088-200443130-00004.
- [27] B. D. Beakley, A. M. Kaye, a A. D. Kaye, „Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review.", *Pain Physician*, roč. 2015, vol. 18, č. 4, s. 395–400
- [28] U. Klotz, „Tramadol--the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain.", *Arzneimittelforschung*, roč. 2003, vol. 53, č. 10, s. 681–687, doi: 10.1055/s-0031-1299812.
- [29] A. Hirst, C. Knight, M. Hirst, W. Dunlop, a R. Akehurst, „Tramadol and the risk of fracture in an elderly female population: a cost utility assessment with comparison to transdermal buprenorphine.", *Eur J Health Econ*, roč. 2016, vol. 17, č. 2, s. 217–227, doi: 10.1007/s10198-015-0673-1.
- [30] C. R. Lee, D. McTavish, a E. M. Sorokin, „Tramadol", *Drugs*, roč. 1993, vol. 46, č. 2, s. 313–340, doi: 10.2165/00003495-199346020-00008.
- [31] M. Subedi, S. Bajaj, M. S. Kumar, a M. YC, „An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, roč. 2019, vol. 111, s. 443–451, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>.
- [32] U. Klotz, „Tramadol--the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain.", *Arzneimittelforschung*, roč. 2003, vol. 53, č. 10, s. 681–687, doi: 10.1055/s-0031-1299812.
- [33] T. Andrašínová, E. Kalíková, a B. Adamová, „Bolesti dolní části zad ve stáří", *Neurologie pro praxi*, roč. 2018, č. 19, s. 151-15541–47, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2018/03/11.pdf>
- [34] M. Dhesi, K. Maldonado, a CV. Maani, „Tramadol. [Updated 2023 Apr 16]. In: StatPearls [Internet]. [cit.2023-08-22]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537060/>".
- [35] E. C. Strain, K. L. Preston, I. A. Liebson, a G. E. Bigelow, „Precipitated withdrawal by pentazocine in methadone-maintained volunteers.", *J Pharmacol Exp Ther*, roč. 1993, vol. 267, č. 2, s. 624–634
- [36] B. R. Overholser a D. R. Foster, „Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions.", *Am J Manag Care*, roč. 2011, vol. 17 Suppl 11, s. S276-287
- [37] J. Slíva, „Železo a jeho využití v organismu", *Remedia*, roč. 2013, č. 24, lis. 2013, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/zelezo-a-jeho-vyuziti-v-organismu-6002/>
- [38] M. Hronek a M. Kovařík, „Iron intake deficit – nutritional resources, recommended daily allowances, iron supplementation", *Medicína pro praxi*, roč. 2022, vol. 19, č. 2, s. 119–122, doi: 10.36290/med.2022.017.
- [39] H. Meluzínová, P. Weber, a D. Weberová, „Anemie z nedostatku železa a geriatrická medicína", *Geriatry a Gerontologie*, roč. 2014, č. 4, s. 179–182, bře. 2014, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/geriatry-gerontologie/2014-4-7/anemie-z-nedostatku-zeleza-a-geriatricka-medicina-50826>
- [40] N. Abbaspour, R. Hurrell, a R. Kelishadi, „Review on iron and its importance for human health.", *J Res Med Sci*, roč. 2014, vol. 19, č. 2, s. 164–174

- [41] Z. Tolkien, L. Stecher, A. P. Mander, D. I. A. Pereira, a J. J. Powell, „Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis.“, *PLoS One*, roč. 2015, vol. 10, č. 2, s. e0117383, doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
- [42] S. Liabeuf, V. Gras, J. Moragny, M.-L. Laroche, a M. Andrejak, „Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database“, *Clinical Interventions in Aging*, roč. 2014, vol. 9, s. 737–740, doi: 10.2147/CIA.S58394.
- [43] J. B. Lanier, J. J. Park, a R. C. Callahan, „Anemia in Older Adults.“, *Am Fam Physician*, roč. 2018, vol. 98, č. 7, s. 437–442
- [44] E. Rimon *et al.*, „Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians.“, *Am J Med*, roč. 2005, vol. 118, č. 10, s. 1142–1147, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065.
- [45] J. P. Schaefer *et al.*, „Ferrous sulphate interacts with captopril.“, *Br J Clin Pharmacol*, roč. 1998, vol. 46, č. 4, s. 377–381, doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00794.x.
- [46] P. Lehto, K. T. Kivistö, a P. J. Neuvonen, „The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin.“, *Br J Clin Pharmacol*, roč. 1994, vol. 37, č. 1, s. 82–85, doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04245.x.
- [47] N. R. Campbell a B. B. Hasinoff, „Iron supplements: a common cause of drug interactions“, *British Journal of Clinical Pharmacology*, roč. 1991, vol. 31, č. 3, s. 251–255, doi: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb05525.x.
- [48] I. Míšková, „Antihypertenziva centrálně působící a ovlivňující alfa-receptory (antihypertenziva 5. volby) – 2. část“, *Interní Med*, roč. 2019, 21(5), s. 289–291. [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2019/05/07.pdf>
- [49] I. Prokopová, „Antihypertenziva centrální a ovlivňující alfa-receptory (antihypertenziva 5. volby) – 1. část“, *Interní medicína pro praxi*, roč. 2019, 21(3), s. 154–157, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2019/03/04.pdf>
- [50] P. A. Meredith a J. L. Reid, „Efficacy and tolerability of long-term rilmenidine treatment in hypertensive diabetic patients. A retrospective analysis of a general practice study.“, *Am J Cardiovasc Drugs*, roč. 2004, vol. 4, č. 3, s. 195–200, doi: 10.2165/00129784-200404030-00006.
- [51] M. Souček a K. Vnoučková, „Rilmenidinum“, *Remedia*, roč. 2004, č. 14, s. 282–289, 2004, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.remmedia.cz/rubriky/lekove-profilu/rilmenidinum-772/>
- [52] E. Singlas, J. D. Ehrhardt, P. Zech, N. Pozet, a P. Genissel, „Pharmacokinetics of rilmenidine“, *The American Journal of Cardiology*, roč. 1988, vol. 61, č. 7, s. D54–D59, doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90466-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90466-3).
- [53] C. Roux-Marson *et al.*, „Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease.“, *BMC Geriatr*, roč. 2020, vol. 20, č. 1, s. 87, doi: 10.1186/s12877-020-1485-4.
- [54] J. Hradec, „Co by měl praktický lékař vědět o trimetazidinu?“, *Kap Kardiol*, roč. 2012, č. 4, s. 82–88, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/co-by-mel-prakticky-lekar-vedet-o-trimetazidinu/>

- [55] V. Chaloupka, „Trimetazidin v léčbě anginy pectoris a ostatních forem ICHS", *Kardiol Rev Int Med*, roč. 2005, 7(1), s. 17–20, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2005-1/trimetazidin-v-lecbe-anginy-pectoris-a-ostatnich-forem-ichs-31781>
- [56] C. A. Dézsi, „Trimetazidine in Practice", *American Journal of Therapeutics*, roč. 2016, vol. 23, č. 3, s. e871–e879, doi: 10.1097/MJT.000000000000180.
- [57] H. Shu, Y. Peng, W. Hang, N. Zhou, a D. W. Wang, „Trimetazidine in Heart Failure", *Frontiers in Pharmacology*, roč. 2021, vol. 11, doi: 10.3389/fphar.2020.569132.
- [58] M. Marzilli *et al.*, „Trimetazidine in cardiovascular medicine", *International Journal of Cardiology*, roč. 2019, vol. 293, s. 39–44, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>.
- [59] J. Barré *et al.*, „Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure", *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, roč. 2003, vol. 24, č. 4, s. 159–164, doi: 10.1002/bdd.350.
- [60] SÚKL, „Trimetazidin – omezení indikace u pacientů se stabilní anginou pectoris na léčbu druhé volby.", *Farmakovigilance*, roč. 2012, č. 5, s. 2–3, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/trimetazidin-omezeni-indikace>
- [61] S. Peng, M. Zhao, J. Wan, Q. Fang, D. Fang, a K. Li, „The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials", *International Journal of Cardiology*, roč. 2014, vol. 177, č. 3, s. 780–785, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
- [62] O. Doroshenko, A. Jetter, K. P. Odenthal, a U. Fuhr, „Clinical Pharmacokinetics of Trospium Chloride", *Clinical Pharmacokinetics*, roč. 2005, vol. 44, č. 7, s. 701–720, doi: 10.2165/00003088-200544070-00003.
- [63] M. Prokeš a J. Suchopár, „Anticholinergic drugs and cumulation of their side effects in elderly", *Medicína pro praxi*, roč. 2020, vol. 17, č. 3, s. 182–189, doi: 10.36290/med.2020.035.
- [64] E. S. Rovner, „Trospium Chloride in the Management of Overactive Bladder", *Drugs*, roč. 2004, vol. 64, č. 21, s. 2433–2446, doi: 10.2165/00003495-200464210-00005.
- [65] E. Topinková, „Nežádoucí účinky antimuskarinik na centrální nervový systém", *Urol List*, roč. 2012, č. 1, s. 69–74, 2012, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/urologicke-listy/2012-1/nezadouci-ucinky-antimuskarinik-na-centralni-nervovy-system-37686/download?hl=cs>
- [66] S. C. McFerren a A. Gomelsky, „Treatment of Overactive Bladder in the Elderly Female: The Case for Trospium, Oxybutynin, Fesoterodine and Darifenacin", *Drugs & Aging*, roč. 2015, vol. 32, č. 10, s. 809–819, doi: 10.1007/s40266-015-0301-x.
- [67] A. Oleárová, „Anticholinergic agents used in overactive bladder and their effect on cognitive function in elderly", *Klinická farmakologie a farmacie*, roč. 2020, vol. 34, č. 1, s. 34–37, doi: 10.36290/far.2020.009.
- [68] L. Horčíčka, „Antimuskarinika a lékové interakce", *Urol List*, roč. 2012, č. 2, s. 59–60, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/urologicke-listy/2012-2/antimuskarinika-a-lekove-interakce-38284>

- [69] J. Klempíř a J. Roth, „Terapeutické možnosti poruch hybnosti u Huntingtonovy nemoci“, *Psychiatr. praxi.*, roč. 2016, č. 17, s. 53–58
- [70] J. W. Steele, D. Faulds, a E. M. Sorkin, „Tiapride“, *Drugs & Aging*, roč. 1993, vol. 3, č. 5, s. 460–478, doi: 10.2165/00002512-199303050-00007.
- [71] C. Zangani, B. Giordano, H.-C. Stein, S. Bonora, E. G. Ostinelli, a A. D’Agostino, „Efficacy of tiapride in the treatment of psychiatric disorders: A systematic review.“, *Hum Psychopharmacol*, roč. 2022, vol. 37, č. 5, s. e2842, doi: 10.1002/hup.2842.
- [72] Y. Yuan, L.-H. Li, Y.-J. Huang, a L.-F. Lei, „Tiapride is more effective and causes fewer adverse effects than risperidone in the treatment of senile dementia“, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, roč. 2016, č. 20 (14).
- [73] D. H. Peters a D. Faulds, „Tiapride“, *Drugs*, roč. 1994, vol. 47, č. 6, s. 1010–1032, doi: 10.2165/00003495-199447060-00009.
- [74] K. R. Müller-Vahl, „[The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette’s syndrome].“, *Nervenarzt*, roč. 2007, vol. 78, č. 3, s. 264, 266–8, 270–271, doi: 10.1007/s00115-006-2131-x.
- [75] E. Iglesias, E. Esteban, S. Zabala, a A. Gascon, „Tiapride-induced torsade de pointes“, *The American Journal of Medicine*, roč. 2000, vol. 109, č. 6, doi: 10.1016/S0002-9343(00)00564-7.
- [76] T. Nagamine, „Severe Hypoglycemia Associated with Tiapride in an Elderly Patient with Diabetes and Psychosis.“, *Innov Clin Neurosci*, roč. 2017, vol. 14, č. 1–2, s. 12–13
- [77] J. Malý, A. Valko, a M. Doseděl, „Farmakoterapie jako rizikový faktor pádu pohledem klinického farmaceuta“, *Geriatric a Gerontologie*, roč. 2019, č. 4, s. 164–167.
- [78] J. Herink, „Interakce antipsychotik“, *Klin Farmakol Farm.*, roč. 2004, 18(4), s. 207–211
- [79] „Fluoxetine.“, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
- [80] L. F. Gram, „Fluoxetine“, *New England Journal of Medicine*, roč. 1994, vol. 331, č. 20, s. 1354–1361, doi: 10.1056/NEJM199411173312008.
- [81] A. Rossi, A. Barraco, a P. Donda, „Fluoxetine: a review on evidence based medicine“, *Annals of General Hospital Psychiatry*, roč. 2004, vol. 3, č. 1, s. 2, úno. 2004, doi: 10.1186/1475-2832-3-2.
- [82] M. R. de Oliveira, „Fluoxetine and the mitochondria: A review of the toxicological aspects“, *Toxicology Letters*, roč. 2016, vol. 258, s. 185–191, doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.001>.
- [83] P. E. Stokes a A. Holtz, „Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues“, *Clinical Therapeutics*, roč. 1997, vol. 19, č. 5, s. 1135–1250, doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(97\)80066-5](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(97)80066-5).
- [84] AJ. Sohel, M. Molla, a MC. Shutter, „Fluoxetine“, In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022.
- [85] M. Prokeš a J. Suchopár, „Drug-drug interactions of frequently prescribed antidepressants“, *Klinická farmakologie a farmacie*, roč. 2019, vol. 33, č. 2, s. 36–43, doi: 10.36290/far.2019.034.

- [86] W. V. Bobo, K. Jayathilake, M. A. Lee, a H. Y. Meltzer, „Changes in weight and body mass index during treatment with melperone, clozapine and typical neuroleptics", *Psychiatry Research*, roč. 2010, vol. 176, č. 2, s. 114–119, doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.026>.
- [87] D. Protopopová, J. Masopust, M. Vališ, a J. Hort, „Použití antipsychotik u nemocných s demencí", *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, roč. 2015, č. 2, s. 158–162
- [88] W. V. Bobo, K. Jayathilake, M. A. Lee, a H. Y. Meltzer, „Changes in weight and body mass index during treatment with melperone, clozapine and typical neuroleptics", *Psychiatry Research*, roč. 2010, vol. 176, č. 2, s. 114–119, doi: [10.1016/j.psychres.2009.03.026](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.026).
- [89] S. Stein, A. Schmoldt, a M. Schulz, „Fatal intoxication with melperone", *Forensic Science International*, roč. 2000, vol. 113, č. 1, s. 409–413, doi: [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(00\)00201-2](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(00)00201-2).
- [90] J. Chilakapati a H. M. Mehendale, „Butyrophenones", in *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, P. Wexler, Ed., Oxford: Academic Press, 2014, s. 604–608. doi: [10.1016/B978-0-12-386454-3.00265-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00265-7).
- [91] G. M. Venkatesh, P. J. Stevens, a J.-W. Lai, „Development of orally disintegrating tablets comprising controlled-release multiparticulate beads", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, roč. 2012, vol. 38, č. 12, s. 1428–1440, doi: [10.3109/03639045.2011.653365](https://doi.org/10.3109/03639045.2011.653365).
- [92] L. Borgström, H. Larsson, a L. Molander, „Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man", *European Journal of Clinical Pharmacology*, roč. 1982, vol. 23, č. 2, s. 173–176, doi: [10.1007/BF00545974](https://doi.org/10.1007/BF00545974).
- [93] R. Jiráček, „Specifika farmakoterapie v gerontopsychiatrii", *Psychiatrie pro praxi*, roč. 2010, 11(2), s. 52–55.
- [94] T. Sumiyoshi, K. Jayathilake, a H. Y. Meltzer, „The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia", *Schizophrenia Research*, roč. 2003, vol. 59, č. 1, s. 7–16, doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00329-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00329-2).
- [95] J. Michalcova, K. Vasut, M. Airaksinen, a K. Bielakova, „Inclusion of medication-related fall risk in fall risk assessment tool in geriatric care units.", *BMC Geriatr*, roč. 2020, vol. 20, č. 1, s. 454, doi: [10.1186/s12877-020-01845-9](https://doi.org/10.1186/s12877-020-01845-9).
- [96] G. Hefner *et al.*, „Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey", *Journal of Neural Transmission*, roč. 2015, vol. 122, č. 11, s. 1609–1617, doi: [10.1007/s00702-015-1403-7](https://doi.org/10.1007/s00702-015-1403-7).
- [97] M. D. Grözinger A; Hiemke, C; Shams, M; Müller, M. J; Härtter, S., „Melperone is an Inhibitor of the CYP2D6 Catalyzed O-demethylation of Venlafaxine", *Pharmacopsychiatry*, roč. 2003, vol. 36, č. 01, s. 3–6, doi: [10.1055/s-2003-38084](https://doi.org/10.1055/s-2003-38084).
- [98] T. N. Jilani, C. V. Preuss, a S. Sharma, „Theophylline.", in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cit.2023-08-22] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>
- [99] P. Čermák, J. Švéda, a J. Dvořák, „Theophylline - hidden risks", *Medicina pro praxi*, roč. 2022, vol. 19, č. 2, s. 127–130, doi: [10.36290/med.2022.019](https://doi.org/10.36290/med.2022.019).
- [100] V. Mihál, „Teofylin, betamimetika, antihistaminika", *Pediatr. pro Praxi*, roč. 2005, č. 5, s. 259–260, 2005.

- [101] M. Zimmer, V. Šrámek, a P. Suk, „Intoxikace theofylinem – kazuistika a přehled literatury", *Anest. intenziv. Med.*, roč. 2014, č. 5, s. 360–366
- [102] A. Ohnishi, M. Kato, J. Kojima, H. Ushiyama, M. Yoneko, a H. Kawai, „Differential Pharmacokinetics of Theophylline in Elderly Patients", *Drugs & Aging*, roč. 2003, vol. 20, č. 1, s. 71–84, doi: 10.2165/00002512-200320010-00005.
- [103] P. J. Barnes, „Theophylline.", *Am J Respir Crit Care Med*, roč. 2013, vol. 188, č. 8, s. 901–906, doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
- [104] „Theophylline.", in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
- [105] S. Battaglia, A. Benfante, M. Spatafora, a N. Scichilone, „Asthma in the elderly: a different disease?", *Breathe (Sheff)*, roč. 2016, vol. 12, č. 1, s. 18–28, doi: 10.1183/20734735.002816.
- [106] D. Mackenzie Newnham, „Asthma Medications and their Potential Adverse Effects in the Elderly", *Drug Safety*, roč. 2001, vol. 24, č. 14, s. 1065–1080, doi: 10.2165/00002018-200124140-00005.
- [107] R. Červený, E. Topinková, „Doporučené postupy pro všeobecné praktické Lékaře", *Geriatric*, roč. 2014, 08 2023, [Online]. [cit.2023-08-22]. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatric-2014.pdf>
- [108] D. Fialová, „Specific features of rational geriatric pharmacotherapy: the role of clinical pharmacists in individualized drug treatment in older age.", *Vnitr Lek*, roč. 2018, vol. 64, č. 11, s. 1028–1034