



FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

Katedra sociální a klinické farmacie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG-RELATED PROBLEMS“) VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ X

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Hradec Králové 2024

Jiří Veselý

Prohlášení

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

V Hradci Králové, 11. 5. 2024

.....

Jiří Veselý

Poděkování

Rád bych tímto poděkoval svému vedoucímu diplomové práce panu PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za jeho vstřícný přístup, připomínky, cenné rady, trpělivost a čas, který mi v průběhu zpracování diplomové práce věnoval.

OBSAH

ABSTRAKT.....	6
ABSTRACT.....	8
POUŽITÉ ZKRATKY	10
ÚVOD	11
TEORETICKÁ ČÁST	12
CÍL.....	12
METODIKA.....	12
LÉKOVÝ PROBLÉM	13
KLASIFIKACE LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ DLE PCNE.....	14
DIURETIKA	20
KLIČKOVÁ DIURETIKA	22
THIAZIDOVÁ DIURETIKA	24
KALIUM ŠETŘÍCÍ DIURETIKA.....	26
OSMOTICKÁ DIURETIKA-MANNITOL	28
INHIBITORY KARBOANHYDRÁZY-ACETAZOLAMID	28
ANTAGONISTÉ VAZOPRESINU-TOLVAPTAN	29
LÉKOVÉ PROBLÉMY	30
INHIBITORY ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU	33
RENIN ANGIOTENZIN ALDOSTERONOVÝ SYSTÉM	33
MECHANIZMUS ÚČINKU.....	34
KLINICKÉ POUŽITÍ.....	34
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	35
KONTRAINDIKACE.....	36
ZÁSTUPCI	36
LÉKOVÉ PROBLÉMY	38
PRAKTICKÁ ČÁST	40
CÍL.....	40
METODIKA.....	40
VÝSLEDKY.....	43
ZÁKLADNÍ ÚDAJE O PACIENTECH	43
DIAGNÓZY PACIENTŮ	43

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	44
LÉKOVÉ PROBLÉMY.....	45
KLINICKÁ ZÁVAŽNOST DRPs.....	53
PŘIJETÍ NAVRŽENÝCH INTERVENČÍ	54
PŘÍKLADY KAZUISTIK	55
DISKUZE	63
ZÁVĚR	66
SEZNAM TABULEK.....	67
SEZNAM GRAFŮ	67
SEZNAM LITERATURY	68

ABSTRAKT

ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG RELATED PROBLEMS“) VE ZDRAVOTNICKÉM ZAŘÍZENÍ X

Autor: Jiří Veselý

Vedoucí práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Úvod: Lékový problém (DRP) je situace nebo jev týkající se farmakologické léčby, který potenciálně nebo skutečně narušuje požadovaný účinek léčby.

Cíl: Cílem studie bylo popsat a analyzovat výskyt DRPs, jejich závažnost a management a akceptaci navržených intervencí.

Metodika: Studie proběhla během ledna a února roku 2024 v okresní nemocnici v Olomouckém kraji, konkrétně na ošetrovatelském úseku, kde se nacházejí dvě oddělení označena jako A a B. Ke sběru dat byla využita zdravotní dokumentace hospitalizovaných pacientů. Byly zaznamenávány základní charakteristiky např. věk, pohlaví, diagnózy, užívaná farmakoterapie, laboratorní hodnoty, dále jednotlivé lékové problémy, jejich management a hodnocení klinické závažnosti. K odhalení DRPs docházelo během revize farmakoterapie, která probíhala při příjmu, nebo v krátké době po něm. Data byla zaznamenána do online databáze a následně statisticky vyhodnocena. Ke klasifikaci DRPs byla použita klasifikace dle Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), verze 5.01 konkrétně její modifikace.

Výsledky: Celkem bylo analyzováno 75 pacientů, 48 žen a 27 mužů s průměrným věkem 80 let ($\pm 9,52$). Celková preskripce činila 616 léčivých přípravků, průměrně připadalo 8,21 ($\pm 3,38$) léčivých přípravků na pacienta. Klinickým farmaceutem bylo odhaleno 147 DRPs, alespoň jeden DRP se vyskytoval u 87 % analyzovaných pacientů. Nejčastěji se vyskytoval problém s výběrem léčiva a problém s dávkováním. Každý DRP

měl od klinického farmaceuta navrženou intervenci, celkem jich bylo 94 % přijato. Dle klinické závažnosti se jednalo nejčastěji o málo až středně významné problémy.

Závěr: Studie prokázala vysoký výskyt DRPs ve zdravotnickém zařízení. Většina navržených intervencí klinickým farmaceutem byla po konzultaci s lékařem přijata.

Klíčová slova: lékové problémy, farmacie

ABSTRACT

ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN A HEALTHCARE FACILITY X

Author: Jiří Veselý

Supervisor of the thesis: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Introduction: Drug-Related Problem (DRP) can be defined as an issue associated with pharmacotherapy that truly or potentially relates to desired health outcomes.

Aim: The aim of the study was to describe and analyze the occurrence of DRPs, their severity, management, and acceptance of proposed interventions.

Methods: The study took place during January and February 2024 in a district hospital in the Olomouc region, specifically in the nursing department, where two departments labeled as A and B are located. Health documentation of hospitalized patients was used for data collection. Basic characteristics such as age, gender, diagnoses, pharmacotherapy, laboratory values, as well as individual drug-related problems, their management, and assessment of clinical severity were recorded. DRPs were identified during pharmacotherapy review, which occurred upon admission or shortly thereafter. Data were recorded in an online database and subsequently statistically analyzed. The classification of DRPs was based on the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) classification, version 5.01, specifically its modification.

Results: A total of 75 patients were analyzed, 48 women and 27 men with an average age of 80 years (± 9.52). The total prescription comprised 616 medicinal products, with an average of 8.21 (± 3.38) medicinal products per patient. Clinical pharmacists identified 147 DRPs, with at least one DRP occurring in 87 % of the analyzed patients. The most common issues were drug selection and dosing problems. Each DRP had an intervention proposed by the clinical pharmacist, and a total of 94 % were accepted. In terms of clinical severity, most were considered to be minor to moderately significant problems.

Conclusion: The study demonstrated a high occurrence of DRPs in the healthcare facility. The majority of proposed interventions by the clinical pharmacist were accepted after consultation with the physician.

Keywords: drug-related problems, pharmacy

POUŽITÉ ZKRATKY

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

BKK – blokátory kalciových kanálů

ČR – Česká republika

DOAC – přímá perorální antikoagulancia

DR – diuretická rezistence

DRP – drug related problém (lékový problém)

FDA – Food and Drug Administration (Úřad pro podporu a léčiv)

HCT – hydrochlorothiazid

P.O. – perorální podání

PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe

RAAS – renin angiotenzin aldosteronový systém

RZP – rychlá zdravotnická pomoc

START – Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP – Screening Tool of Older Person's Prescriptions

TEN – tromboembolická nemoc

ÚVOD

Jako DRP můžeme označit situaci spojenou s farmakoterapií zahrnující nepříznivé účinky, které mohou poškodit pacientovo zdraví. Jsou definované jako „událost nebo okolnost zahrnující medikamentózní terapii, která skutečně nebo potenciálně narušuje požadované zdravotními výsledky“. Nejvíce náchylní k výskytu DRP jsou pacienti při hospitalizaci kvůli změnám jejich farmakoterapie. Může se jednat např. o nasazení nového léčiva nebo úpravu dávky.[1], [2]

V poslední době se klinická farmacie dostává do popředí a o klinické farmaceuty je v nemocnicích velký zájem. Ve spolupráci s lékaři zvyšují kvalitu péče a tím i bezpečnost farmakoterapie. Hlavní náplní klinického farmaceuta je revize farmakoterapie a snížení tak možných chyb, které by se mohli v preskripci vyskytnout.[3]

Studie je zaměřena na zanalyzování a popis odhalených DRPs na ošetrovatelském úseku okresní nemocnice. Zahrnuje popis DRPs, navržené intervence, jejich akceptaci a hodnocení klinické závažnosti dle klinického farmaceuta.

TEORETICKÁ ČÁST

CÍL

Cílem teoretické části bylo popsat DRPs vybraných skupin léčiv, konkrétně diuretik a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu.

METODIKA

Použity byly citační zdroje vyhledané pomocí bibliografické databáze PubMed a webového vyhledávače Google Scholar. Klíčovými slovy pro vyhledávání byly např. „drug related problém“, „diuretics“, „renin angiotensin aldosterone system“, „angiotenzin converting enzyme inhibitors“. V databázi PubMed bylo vyhledáváno i s použitím MeSH (Medical Subject Headings) slov, např. „diuretics“, „pcne“, „renin angiotensin aldosterone system“. Vybrány byly články, které nejvíce souvisely s daným tématem, byly aktuální a obsahovaly relevantní informace. Jako zdroj informací byla použita i tištěná literatura zapůjčená ze střediska vědeckých a knihovnických informací Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy.

LÉKOVÝ PROBLÉM

Jako DRP můžeme označit nežádoucí událost související s farmakoterapií, která může ohrozit pacientovo zdraví. Největší odpovědnost za řešení a prevenci DRP mají farmaceuti, kteří tímto mohou zvýšit bezpečnost užívání léčiv a mohou také pomoci ke snížení nákladů za následnou péči.[4], [5], [6]

Mezi nejčastější skupinu související s DRP řadíme léky kardiovaskulární, které byly nejčastěji spojovány s následnou hospitalizací pacienta. Dále se může jednat o léky volně prodejné, u kterých je monitoring podstatně složitější. Pacienti bohužel nepohlíží na volně prodejné léky tak, že by jim mohly způsobit nějaké potíže, a to může být v některých případech problém. Volně prodejné léky totiž mohou v kombinaci s léky na předpis přivodit spoustu závažných komplikací, v nejhorším případě poškodit pacientovo zdraví. Problémem zde může být i dostupnost některých léků mimo lékárnou, ať už se jedná o internetové nabídky nebo prodej např. v drogerii. Z volně prodejných léčiv se s DRP setkáme nejčastěji u nesteroidních antiflogistik, dále u paracetamolu nebo i draslíku.[4], [7]

Nejčastějšími příčinami způsobující DRP jsou: [4], [6]

- věk pacienta (vyšší 65 let),
- nedostatečný monitoring léčby,
- polyfarmakoterapie,
- polymorbidita,
- non-compliance pacienta, tedy nedodržení předepsané léčby.

Jednou z možností pro posouzení vhodnosti léčby u starších pacientů, která prokázala klinický přínos jsou např. START/STOPP kritéria. Ta byla navržena za účelem upozornění na potenciálně nevhodná léčiva, nebo naopak opomenutí vhodné preskripce.[8], [9]

STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) má za cíl minimalizovat nepříznivé účinky související s nejčastěji nevhodně předepisovanými léčivy a případně se jim vyhnout. START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) má za cíl určit léčiva

vhodná pro pacienta. Také napomáhá, pokud určité léčivo není předepsáno, i když má určitý benefit. Tato dvě kritéria pomáhají předcházet nežádoucím účinkům, které mohou být takto eliminovány.[8], [9], [10]

Jako další lze uvést Beersova kritéria, která určují vhodnost nebo nevhodnost podávání léčiv ve vyšším věku. Podávání těchto léčiv lze rozdělit na tři kategorie:

- Léčiva, jako jsou například barbituráty nebo hydroxyzin, která by neměla být podávána pacientům ve vyšším věku v žádném případě.
- Léčiva, jako například nitrofurantoin, která jsou vhodná pouze za specifických podmínek a ve výjimečných situacích.
- Léčiva, která jsou sice opodstatněná, ale často jsou nesprávně předepisována, například starší antidepressiva.

Jako příklad nevhodného a rizikového podávání ve stáří lze uvést podávání indomethacinu nebo podávání benzodiazepinů, např. oxazepam nad 60 mg.[11], [12]

KLASIFIKACE LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ DLE PCNE

PCNE je asociace, která byla založena v roce 1994. Jedná se o asociaci usnadňující farmaceutům péči o pacienta s cílem optimalizovat farmakoterapii a zlepšit jeho zdravotní stav. PCNE definuje DRP jako problém související s léky, což je událost nebo okolnost zahrnující lékovou terapii, která interferuje, případně může interferovat s požadovanými zdravotními výsledky. Klasifikační schéma pro DRP bylo vytvořeno PCNE v roce 1999. Klasifikace je určena pro použití ve výzkumu, při sledování prevalence a incidence DRP, a také jako procesní indikátor v experimentálních studiích. Dále je určena pro zdravotníky, kterým pomáhá dokumentovat informace o DRP v procesu farmaceutické péče.[1]

KLASIFIKACE DRPs DLE PCNE VERZE 9.1

Základní klasifikace pro DRP je rozdělena do pěti základních sekcí. Základními sekcemi jsou „problémy“, „příčiny“, „plánované intervence“, „přijaté intervence“ a „výsledek intervence“. Každá sekce je rozdělena do několika dalších kategorií, viz. Tabulka 1:

Základní klasifikace dle PCNE verze 9.1. Níže se pak nachází podrobnější tabulka pro sekci problémy, viz. Tabulka 2: **Klasifikace problémů dle PCNE verze 9.1.**

Tabulka 1: Základní klasifikace dle PCNE verze 9.1

	Kód V9.1	Kategorie
Problémy	P1	Účinnost léčby
	P2	Bezpečnost léčby
	P3	Jiné
Příčiny	C1	Výběr léčiva
	C2	Léková forma
	C3	Výběr dávky
	C4	Délka léčby
	C5	Dispensace
	C6	Proces užívání léčiv
	C7	Související s pacientem
	C8	Související s přesunem pacienta
	C9	Jiné
Plánované intervence	I0	Žádné intervence
	I1	Na úrovni preskripce
	I2	Na úrovni pacienta
	I3	Na úrovni léčiva
	I4	Jiné
Přijaté intervence	A1	Přijaté intervence
	A2	Nepřijaté intervence
	A3	Jiné
Výsledek intervence	O0	Stav problému neznámý
	O1	Problém vyřešen
	O2	Problém částečně vyřešen
	O3	Problém nevyřešen

Tabulka 2: Klasifikace problémů dle PCNE verze 9.1

Kategorie	Kód V9.1	Problém
Účinnost léčby	P1.1	Žádný efekt léčby navzdory správnému použití
	P1.2	Účinek léčby není optimální
	P1.3	Neléčené příznaky nebo indikace
Bezpečnost léčby	P2.1	Vyskytují se nežádoucí účinky léčiva
Jiné	P3.1	Nepotřebná/nadbytečná léčba
	P3.2	Nejasný problém. Nutné další upřesnění.

Verze 9.1 je nejnovější verzí v případě klasifikace dle PCNE. Pro praktickou část této diplomové práce však byla použita starší verze, a to 5.01, konkrétně její modifikace.

KLASIFIKACE DRPs DLE PCNE VERZE 5.01

Klasifikace DRPs dle verze 5.01 je rozdělena do čtyř hlavních sekcí, kterými jsou „problémy“, „příčiny“, „intervence“ a „výsledek intervence“. Každá z těchto hlavních sekcí má pak několik dalších kategorií viz. Tabulka 3: **Základní klasifikace dle PCNE verze 5.01**. Sekce „problémy“ obsahuje šest kategorií popsaných detailněji viz.

Tabulka 4: Klasifikace problémů dle PCNE verze 5.01.**Tabulka 3: Základní klasifikace dle PCNE verze 5.01**

	Kód V5.01	Kategorie
Problémy	P1	Nežádoucí účinek
	P2	Problém s výběrem léčiva
	P3	Problém s dávkováním
	P4	Problém s užíváním
	P5	Lékové interakce
	P6	Jiné
Příčiny	C1	Výběr léčiva/dávky
	C2	Proces užívání léčiv
	C3	Špatné/nedostatečné informace
	C4	Psychika a chování pacienta
	C5	Preskripce a dispensace
	C6	Jiné
Intervence	I0	Žádné intervence
	I1	Na úrovni preskripce
	I2	Na úrovni pacienta
	I3	Na úrovni léčiva
	I4	Jiné
Výsledek intervence	O0	Výsledek problému neznámý
	O1	Problém vyřešen
	O2	Problém částečně vyřešen
	O3	Problém nevyřešen

Tabulka 4: Klasifikace problémů dle PCNE verze 5.01

Kategorie	Kód V5.01	Problém
Nežádoucí účinek	P1.1	Nežádoucí účinek nealergický
	P1.2	Nežádoucí účinek alergický
	P1.3	Toxické projevy
Problém s výběrem léčiva	P2.1	Nevhodná indikace
	P2.2	Nevhodná léková forma
	P2.3	Duplicita v terapii
	P2.4	Kontraindikace
	P2.5	Nejasná indikace
	P2.6	Léčivo chybí i přes jasnou indikaci
Problém s dávkováním	P3.1	Nízká dávka nebo dávkovací režim
	P3.2	Vysoká dávka nebo dávkovací režim
	P3.3	Příliš krátká doba léčby
	P3.4	Příliš dlouhá doba léčby
Problém s užíváním	P4.1	Neužití nebo nepodání léčiva
	P4.2	Špatné užití nebo podání léčiva
Lékové interakce	P5.1	Potenciální interakce
	P5.2	Manifestované interakce
Jiné	P6.1	Nespokojenost pacienta s terapií i přes správné užívání
	P6.2	Nedostatečná informovanost o zdraví nebo nemocech
	P6.3	Nejasné stížnosti, nutné další objasnění
	P6.4	Selhání terapie

DIURETIKA

Diuretika jsou skupinou léků zvyšující vylučování vody a některých iontů převážně působících v ledvinách. Používají se zejména k léčbě hypertenze a k léčbě stavů spojených s retencí vody a iontů sodíku. Jejich využití je ale i ve specifických situacích, jako je např. aplikace hydrochlorothiazidu (HCT) při urolitiáze (přítomnost konkrementů v močových cestách – močové kameny), užití furosemidu ke snížení kalía při hyperkalémii, případně použití osmotických diuretik u mozkového edému.[13], [14], [15]

Diuretika působí v různých oddílech nefronu, kde probíhá tubulární sekrece a selektivní reabsorpce. Dle mechanismu účinku je dělíme na:[13], [14], [15]

- kličková,
- thiazidová,
- kalium šetřící,
- osmotická,
- inhibitory karboanhydrázy,
- antagonisty vazopresinu.

Nefrony jsou základní funkční jednotkou ledvin. Zajišťují filtrační a reabsorpční procesy v ledvinách. Skládají se ze dvou hlavních částí, ledvinného tělíska a tubulárního systému. Ledvinné tělísko se skládá z glomerulu a Bowmanova pouzdra. Glomerulus je tvořen shlukem vlásečnic, přes které je krev filtrována. Glomerulů je v každé ledvině zhruba 1 milion. Tubulární systém je tvořen proximálním tubulem, Henleovou kličkou tvořenou sestupným a vzestupným raménkem, distálním tubulem a sběrným kanálkem. V proximálním tubulu se látky, jako je voda, glukóza či aminokyseliny reabsorbují zpět do krve. V Henleově kličce dochází k další reabsorpci vody a elektrolytů. V distálním tubulu se složení moči již finálně upravuje. Ve sběrných kanálcích se nachází dva typy buněk, kterými jsou sodno-draselná pumpa a buňky pro regulaci acidobazické rovnováhy.[16], [17]

Tabulka 5: Rozdělení diuretik dle ATC klasifikace

Typ diuretik	Zástupce
Kličková	Furosemid
Thiazidová	Hydrochlorothiazid
	Indapamid
	Chlortalidon
Kalium šetřící	Amilorid
	Eplerenon
	Spirolakon
Osmotická	Mannitol
Inhibitory karboanhydrázy	Acetazolamid
Antagonisté vasopresinu	Tolvaptan

KLÍČKOVÁ DIURETIKA

Jedná se o nejúčinnější diuretika s největším diuretickým potenciálem působící ve vzestupném raménku Henleovy kličky.[13], [15]

MECHANIZMUS ÚČINKU

Mechanismem účinku kličkových diuretik je inhibice sodno-draselno-chloridové ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$) pumpy umístěné na apikální membráně vzestupného ramene Henleovy kličky. Funkcí pumpy je reabsorpce iontů sodíku a draslíku z primární moče, s kterými se vstřebají i dva ionty chloridové. Inhibicí této pumpy dochází ke snížení reabsorpce vody a zároveň iontů, což může mít za následek jejich depleci.[13], [18]

KLINICKÉ POUŽITÍ

Kličková diuretika jsou indikována v případech, kdy je třeba docílit rychlého a výrazného diuretického účinku. Dle Food and Drug Administration (FDA) je využití kličkových diuretik široké. Mezi hlavní indikace se řadí léčba otoků spojená s renálním selháním, včetně nefrotického syndromu, městnavým srdečním selháním, cirhózou jater, případně retence tekutin jiného původu.[13], [18], [19]

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastějšími nežádoucími účiny jsou hypovolémie, tedy stav, při kterém dochází k poklesu objemu krve v těle, dále nerovnováha elektrolytů a ototoxicita, případně hypersenzitivita. Porucha elektrolytové rovnováhy je způsobena exkrecí iontů kalia, kalcia, natria, eventuelně magnezia či chloridových aniontů. Může mít za následek zejména riziko arytmií. Hypokalémii je možné předejít suplementací draslíku, případně se využívá současné podávání kalium šetřících diuretik, jako je např. amilorid. Dochází i k exkreci vodíkových protonů, a tím k metabolické alkalóze. Dále mohou způsobit ototoxicitu, především reverzibilní, ale v kombinaci s jinými ototoxickými léčivy může dojít až k trvalé ztrátě sluchu.[13], [18], [20]

KONTRAINDIKACE

Mezi hlavní kontraindikace kličkových diuretik řadíme hypersenzitivní reakci, především přecitlivělost na furosemid. Dále selhání ledvin, závažnou hypokalemii a hyponatremii danou exkrecí draselných a sodných iontů. Také dehydratace a hypovolemie patří mezi kontraindikace.[15], [18]

ZÁSTUPCI

Jediným zástupcem skupiny kličkových diuretik v České republice (ČR) je furosemid. Dalšími zástupci jsou např. torasemid, bumetanid a kyselina etakrynová, ty se ale v našich podmínkách nepoužívají, jelikož nejsou registrované. Vyznačují se prahovou a stropní dávkou. To znamená, že pro účinek je důležitá hranice dávky. Při nižší dávce, než je prahová se účinek diuretik nedostaví, naopak při překročení stropní dávky nebude dosaženo lepšího působení léčiva.[13], [20]

Furosemid je možné aplikovat ve formě perorálních tablet o silách 20, 40 a 80 mg, perorálních kapkách o síle 8 nebo 10 mg/ml nebo jako injekční roztok, nejčastěji v síle 10mg/ml. Ten lze aplikovat intramuskulárně, případně intravenózně. Biologická dostupnost po perorálním (p.o.) podání je zhruba 50 %. Lze ji ovlivnit např. užitím dávky před jídlem, aby se nenarušilo jeho vstřebávání. Biologický poločas furosemidu u zdravých jedinců, což je doba, za kterou se sníží hladina léčiva v plazmě na polovinu se pohybuje okolo 1,5 až 2 hodin. U pacientů s renálním, případně hepatálním selháním se tato doba může prodloužit až na 2,5 hodiny. Maximální účinek po p.o. podání nastává mezi hodinou, až hodinou a půl, po intravenózním podání přibližně po deseti minutách. Intravenózně se furosemid podává pouze u pacientů, kde je třeba dosáhnout rychlého účinku nebo v případě nedostatečného účinku při p.o. podání.[18], [20], [21]

THIAZIDOVÁ DIURETIKA

Thiazidová diuretika jsou skupina léčiv působící v distálním tubulu nefronu. Jedná se o slabší diuretika s nižším diuretickým potenciálem, protože působí v místě, kde je většina natria a vody již resorbována. Mezi přednost této skupiny diuretik řadíme zejména dlouhou dobu účinku, která při jedné dávce činí až 24 hodin.[13], [21], [22]

MECHANIZMUS ÚČINKU

Mechanismem účinku je inhibice sodno-chloridového kanálu umístěného na apikální straně distálního tubulu v ledvině. Inhibicí kanálu dochází ke sníženému průchodu sodíku lumenem nefronu a následně k inhibici pumpy sodno-draselné, to má za následek snížení průchodu sodíku a vody do intersticiálního prostoru. Inhibice sodno-chloridového kanálu zároveň zvyšuje průtok přes sodno-vápenatý kanál, což vede ke zvýšené reabsorpci vápníku do intersticia výměnou za sodík.[13], [21], [22], [23]

KLINICKÉ POUŽITÍ

Thiazidová diuretika se využívají primárně k léčbě hypertenze, jak esenciální, tedy hypertenze bez známé příčiny, tak sekundární, která má příčinu určitelnou. Používána jsou buď samostatně, případně v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Samostatně jsou indikována u pacientů bez edematózních stavů nebo při nižších hodnotách krevního tlaku. Mezi další indikace řadíme stavy s retencí tekutin spojené s chronickým srdečním selháním.[21], [22]

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nežádoucí účinky thiazidových diuretik souvisí s mechanismem účinku. Jsou dány především iontovou nerovnováhou. Patří sem např. hypokalemie, hyponatremie, hypomagnezemie nebo hyperkalcemie. Jako další můžeme pozorovat zvýšenou hladinu glykemie, která je způsobena sníženými hladinami draslíku. Měně významné jsou např. hyperurikémie, tedy zvýšená hladina kyseliny močové, nebo ovlivnění metabolismu lipidů, hypercholesterolemie.[21], [22], [23]

KONTRAINDIKACE

Mezi kontraindikace této skupiny diuretik se řadí alergická reakce na sulfonamidy, závažná porucha funkce jater, případně zvýšená hladina cholesterolu. Dále jsou kontraindikovány u pacientů s anurií, diabetem mellitem či dnou.[15], [23]

ZÁSTUPCI

Mezi zástupce skupiny thiazidových diuretik používaných v ČR řadíme HCT, indapamid a chlortalidon. Tato léčiva jsou využívána především k léčbě hypertenze, zejména v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Nejčastěji jsou kombinována s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi).[13], [15], [24]

Podávána jsou ve formě tablet, užívají se nejčastěji ráno s jídlem. Léčba začíná nižší dávkou a postupně se může zvýšit až na 50, případně 100 miligramů. Dávkování je určeno na základě individuální potřeby pacienta.[22]

Nejčastěji předepisované léčivo skupiny je HCT. Používá se více než pět desetiletí, nicméně je oproti dalším zástupcům méně vhodný. V porovnání s indapamidem i chlortalidonem je hůře tolerován, má kratší působení i menší účinnost. V porovnání s chlortalidonem byly u HCT zjištěny o 18% vyšší nežádoucí účinky kardiovaskulárního systému. Indapamid má oproti HCT také minimální efekt na metabolismus lipidů, tudíž může být podáván i lidem s vyšší tělesnou hmotností. Všechna tato tři léčiva jsou běžně předepisována na léčbu hypertenze. Mimo léčbu hypertenze mají i prokázané účinky na snížení mortality a morbidit.[23], [24], [25], [26]

KALIUM ŠETŘÍCÍ DIURETIKA

Jedná se o diuretika působící ve sběrných kanálcích a dolní části distálního tubulu nefronu. Působí na epiteliální sodíkové kanály nacházející se v hlavních buňkách lumenální membrány. Jsou to diuretika velmi slabá. Používají se zejména v kombinaci s jinými diuretiky ke snížení ztrát draslíku. Řadíme sem amilorid, dále pak eplerenon a spironolakton.[13], [14], [27]

MECHANIZMUS ÚČINKU

Mechanismem účinku je inhibice tzv. amiloridem inhibovaného sodíkového kanálu, označovaného také jako epiteliální sodný kanál. Jedná se o stejný kanál, který je inhibovaný také blokátory mineralokortikoidních receptorů. Kanál, který je citlivý na aldosteron je přímo inhibovaný amiloridem, nepřímo inhibovaný eplerenonem a spironolaktonem.[14], [27]

KLINICKÉ POUŽITÍ

Kalium šetřících diuretik je především využíváno k minimalizaci ztrát draslíku, kdy se používají v kombinaci s kličkovými nebo thiazidovými diuretiky. Vzhledem k podobným účinkům léčiv ACEi a sartanů, které navozují také retenci draslíku je samostatné využití diuretik této skupiny velmi vzácné.[13], [28], [29], [30]

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejnebezpečnějším a nejčastějším nežádoucím účinkem je hyperkalemie. Ta hrozí zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo při současném užívání doplňků stravy obsahující draslík. Dále se může projevit bolest hlavy, únava, nauzea a zvracení. U spironolaktonu se jako nežádoucí účinek může projevit bolest prsou a gynekomastie, tedy zvětšení prsních žláz, která se projevuje hlavně u mužů.[28], [29], [30]

KONTRAINDIKACE

Hlavní kontraindikace je spojená s mechanismem účinku, jedná se tedy o hyperkalemii. Kontraindikovány jsou léky šetřící kalium, jako je např. současné podávání ACEi, nebo současná suplementace kalia, ať už doplňky stravy nebo léky na předpis. Eplerenon je

kontraindikován i u pacientů s Addisonovou chorobou, kteří trpí nedostatkem aldosteronu. V neposlední řadě je třeba dbát opatrnosti u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

ZÁSTUPCI

Amilorid je kalium šetřící diuretikum, působící v distálních částech ledvinových tubulů. Hlavní indikací amiloridu je léčba edematózních stavů způsobených srdečním selháním, případně onemocněním ledvin, nebo jaterní cirhózou. Další indikací je např. hypertenze. Používá se zejména v kombinaci s jinými skupinami diuretik, např. thiazidovými. V této kombinaci se využívá mechanismu účinku obou skupin léčiv a předchází se tak riziku ztrát draslíku, ke kterému může v případě thiazidových diuretik docházet. Dávkování amiloridu je 5 až 20mg v závislosti na potřebě pacienta. Pro léčbu hypertenze je nejčastější dávka 5 až 10mg jednou denně, případně rozdělena do dvou stejných dávek. Podávat by se měl optimálně s jídlem, aby nedocházelo ke gastrointestinálním potížím. Může se užívat i během těhotenství. Běžným nežádoucím účinkem amiloridu je zvýšení hodnot draslíku v krvi, což může být nebezpečné pro pacienty s onemocněním jater a ledvin.[28], [31]

Eplerenon se řadí formálně stejně jako spironolakton mezi kalium šetřící diuretika z důvodu mechanismu účinku a vlivu na elektrolytovou rovnováhu těla. Jedná se o antagonisty aldosteronu, který má v těle několik funkcí, jako je zadržování sodíku a vody a stimulace exkrece draslíku do moči. Jejich indikací je léčba srdečního selhání, edémů a hypertenze. Spironolakton se také používá pro léčbu akné a hirsutismu, tedy nadměrného růstu ochlupení. Běžnými nežádoucími účinky těchto léčiv je hyperkalemie a bolest hlavy. U mužů se v případě užívání spironolaktonu mohou projevit nepříjemné účinky, kterými jsou gynekomastie a ztráta libida. U žen může způsobit nepravidelnost menstruace. Eplerenon se užívá p.o., bez ohledu na potravu. Dávka činí 25 až 50 mg jednou denně. Spironolakton je možné užívat p.o. ve formě tablet nebo jako suspenzi. Užívá se nejčastěji v dávkách 25, 50 nebo 100 mg, případně až 200 mg při srdečním selhání.[28], [30], [31], [32]

OSMOTICKÁ DIURETIKA-MANNITOL

Osmotická diuretika jsou málo používanou skupinou, kde hlavním zástupcem je mannitol, šesti uhlíkatý cukerný alkohol. Jedná se o sloučeninu špatně absorbovatelnou při p.o. podání, proto je podáván parenterálně, především intravenózně. Vylučován je ledvinami. Mechanismem účinku je zvýšení exkrece vody v proximálním tubulu a vzestupném raménku Henleovy kličky, které jsou volně prostupné pro molekuly vody. Molekuly mannitolu nepodléhající reabsorpci, jsou tak vylučovány s určitým množstvím vody.[33], [34], [35], [36]

Využití mannitolu je zejména při edému mozku, dále např. u zvýšeného nitroočního tlaku, při akutním selhání ledvin nebo při vylučování toxických látek a jejich metabolitů. V neposlední řadě se využívá jako sladidlo pro diabetiky, protože zvyšuje hladinu glukózy v krvi podstatně méně než ostatní cukry.[33], [36]

Nežádoucích účinků je několik. Řadí se sem např. dehydratace a narušení elektrolytové rovnováhy. Při vysokých dávkách může dojít k vyplavení mannitolu přes hematoencefalickou bariéru a následnému zhoršení edému mozku. Kontraindikacemi podání jsou dehydratace, přecitlivělost na mannitol, poškození funkce ledvin, plicní edém nebo prokázaná anurie, tedy stav, kdy nedochází k tvorbě moči.[34], [36]

INHIBITORY KARBOANHYDRÁZY-ACETAZOLAMID

Jedná se o velmi slabé diuretikum působící v proximálním tubulu nefronu, ale jako diuretikum se již nepoužívá. Pokud se podá v kombinaci s kličkovým diuretikem, může zvýšit jeho účinnost. Největší uplatnění nachází acetazolamid u zmírnění akutní horské nemoci. Zde je využíváno mechanismu účinku, tedy inhibice karboanhydrázy v ledvinách a následné bikarbonaturii a metabolické acidózy, která se projeví stimulací dechového centra.[37], [38], [39]

ANTAGONISTÉ VAZOPRESINU-TOLVAPTAN

Jedná se o novou, málo používanou skupinu s několika zástupci, mezi které patří hlavní zástupce tolvaptan. Mechanismem účinku je blokáda vazopresinových receptorů, která má za následek inhibici zpětné resorpce molekul vody. Dochází tedy k diuréze bez ztráty elektrolytů. Použití této skupiny může mít u pacientů s poruchou elektrolytové rovnováhy, jako je hyponatremie, protože na ní má malý vliv. Dále je indikován u pacientů se srdečním selháním, kde již selhala léčba jinými diuretiky.[13], [40], [41]

LÉKOVÉ PROBLÉMY

Hodnocení lékových problémů diuretik pomocí klasifikace PCNE verze 9.1 dle sekce „problémy“. Zahrnuje kategorie účinnost léčby, tedy problém s účinkem terapie a bezpečnost léčby zaměřenou na možné nežádoucí účinky.

P1 ÚČINNOST LÉČBY

Jednou z příčin, která může ovlivnit účinnost léčby diuretik je diuretická rezistence (DR). Ta je definována jako nemožnost dosáhnout terapeutické odpovědi po podání maximální dávky diuretik. Pacientů, kteří by měli zcela nereagující odpověď na podání diuretik je ale minimum. Pokud však pacient s chronickým srdečním selháním rezistencí trpí, je hlavní příčinou hospitalizace a v největší pravděpodobnosti i jednou z příčin úmrtí. Příčinou DR může být několik faktorů. Jsou to např.: [42], [43], [44], [45]

- špatná adherence pacienta,
- renální selhání,
- nadměrný příjem sodíku v potravě,
- zvýšená absorpce sodíku.

Je důležité pacienty s DR selektovat a zahájit u nich intenzivnější farmakoterapii, která je zaměřena na změnu diuretika, úpravu životního stylu pacienta nebo úpravu dávky. Tato opatření jsou důležitá z několika důvodů. DR u pacienta totiž může přispívat ke:[42], [43], [44]

- zhoršení srdečního selhání,
- zhoršené kontrole krevního tlaku,
- zvýšenému riziku elektrolytové nerovnováhy,
- zhoršení otoků, nebo jaterní cirhózy.

U pacientů s ledvinným selháním studie ukázala, že je incidence DR okolo 20-35 % a souvisí tak s vyšší mortalitou. Strategie léčby u těchto pacientů zahrnuje následující:[42]

- úprava dávek diuretika,
- ultrafiltrace krve,
- úprava elektrolytové rovnováhy,
- výběr diuretika,
- zvažování jiné medikace.

Další příčinou ovlivňující účinnost léčby může být dávka diuretika. Ta je víceméně přímo úměrná diuretickému účinku, ale nese s sebou vyšší riziko nežádoucích účinků. Studie ukázala, že v případě furosemidu při podávání vyšších dávek hrozí mnohonásobné riziko hospitalizace. U zdravého jedince lze však potvrdit, že počáteční dávka léčiva bude nejspíše dostačující, projeví se tedy její plný diuretický účinek. Dávka může být postupem času také zvyšována.[46], [47]

P2 BEZPEČNOST LÉČBY

Bezpečnost léčby diuretiky je velmi důležitým tématem vzhledem k jejich možným nežádoucím účinkům a interakci s jinými léčivy. Jako nežádoucí účinky se mohou projevit:

- dehydratace,
- elektrolytová nerovnováha,
- porucha glukózové tolerance,
- hyperurikémie,
- gynekomastie.

Dehydratace, která se může projevit u pacientů užívajících diuretika je relativně častá. Dle studie trpí dehydratací více než třetina starších dospělých. Také byla prokázána přímá souvislost mezi dehydratací a následnými pády, které mohou v nejhorších případech vést i ke smrti pacienta.[48]

Některá diuretika mohou narušit svým působením elektrolytovou rovnováhu. Docházet může např. k ovlivnění hladin sodíku či draslíku. Diuretika svým působením spíše způsobují zvýšení vylučování draslíku. Výjimku zde tvoří diuretika kalium šetřící, která hladiny draslíku v krvi naopak zvyšují. Většina diuretik způsobuje také vylučování sodíku. Jedná se především o kličková a thiazidová diuretika. To může vést až k hyponatremii, která ale není u diuretik tak častá. Když už se projeví, tak spíše u diuretik thiazidových.[14], [21]

Hyperglykemie je další možný nežádoucí účinek, který mohou diuretika způsobit. Např. thiazidová diuretika způsobují hypokalemii, která následně působí na B buňky pankreatu, a tím způsobí snížení sekrece inzulínu. Také furosemid může způsobit zhoršení glukózové tolerance. V případě léčby diuretiky je u pacientů trpících poruchou glukózové tolerance potřeba pravidelná kontrola její hladiny v krvi.[22], [49]

Také hyperurikémie, tedy zvýšená hladina kyseliny močové patří mezi problémy léčby diuretiky. Zvýšením hyperurikémie se zvyšuje riziko dnavé artritidy. Studie ukázala, že nejvíce hyperurikemických pacientů je mezi uživateli thiazidových diuretik. Také se ukázalo, že čím delší byla doba farmakoterapie, tím větší i riziko hyperurikémie bylo.[22], [50]

Dalším nežádoucím účinkem, který se může projevit u některých pacientů užívajících spironolakton je gynekomastie. Jedná se o nezhoubné zvětšení prsní žlázy společně s větším ukládáním tuku v prsu u mužů. Častěji se projevuje oboustranná gynekomastie, ale může se projevit i jednostranně. V jedné studii bylo potvrzeno, že gynekomastií trpí asi 10 % mužů užívajících spironolakton.[51], [52]

INHIBITORY ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU

Inhibitory ACE představují významnou skupinu léčiv využívanou především k léčbě hypertenze. Díky svému mechanismu účinku inhibice ACE v renin angiotenzin aldosteronovém systému (RAAS) inhibují přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a dochází ke kumulaci bradykininu. Výsledkem je vazodilatace a následný pokles krevního tlaku.[53], [54]

RENIN ANGIOTENZIN ALDOSTERONOVÝ SYSTÉM

RAAS je komplexní regulační mechanismus v lidském těle, jedná se o hlavní regulátor homeostázy kardiovaskulárního systému. Zodpovídá za regulaci krevního tlaku, objemu extracelulární tekutiny a rovnováhy elektrolytů.[55], [56], [57]

RAAS je složen z několika částí, jimiž jsou renin, angiotenzin a aldosteron. Renin je enzym produkovaný juxtaglomerulárním aparátem ledvin. K jeho uvolnění dochází v případě snížení krevního tlaku, objemu krve nebo koncentrace sodíku v ledvinách a při aktivaci sympatického nervového systému, konkrétně receptorů beta-1. Dále se podílí na přeměně angiotenzinogenu na angiotenzin I. Angiotenzinogen je plazmatický protein vyskytující se v krvi. Je prekurzorem všech angiotenzinogenových peptidů. Po reakci s reninem dochází k jeho přeměně na angiotenzin I. Angiotenzin se nachází ve dvou typech. Angiotenzin I je peptid bez biologické aktivity, který je pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu přeměněn na biologicky aktivní angiotenzin II. Angiotenzin II hraje klíčovou roli při regulaci krevního tlaku a objemu extracelulární tekutiny. Jeho účinky jsou zprostředkovány několika způsoby. Jedná se o vazokonstrikci hladkého svalstva v arteriolách, sekreci aldosteronu z kůry nadledvin, zvýšení reabsorpce sodíku v proximálním tubulu nefronu v ledvinách, aktivaci sympatiku a uvolnění vazopresinu z hypotalamu. Aldosteron je steroidní hormon produkovaný nadledvinami v kůře nadledvin v části zvané zona glomerulosa. Syntéza a sekrece je regulována angiotenzinem II, adrenokortikotropním hormonem a extracelulární koncentrací draslíku. Podílí se na regulaci sodíku, konkrétně na jeho resorpci a exkreci draslíku, čímž ovlivňuje krevní tlak.[57], [58], [59], [60]

MECHANIZMUS ÚČINKU

ACEi působí na RAAS tím, že kompetitivně inhibují angiotenzin konvertující enzym. To má za následek inhibici přeměny angiotenzinu I na aktivní angiotenzin II, jehož vyšší hladiny způsobují zvýšení tlaku krve. Dále dohází k inhibici rozkladu bradykininu, a tím zvýšení jeho plazmatických hladin. Zvýšení hladin bradykininu má za následek kromě nežádoucích účinků i postupné zvýšení vazodilatace, tedy i pokles krevního tlaku.[53], [54], [61]

KLINICKÉ POUŽITÍ

ACEi jsou indikovány u mnoha onemocnění, zejména kardiovaskulárních a renálních. Řadíme sem především: [62]

- hypertenzi,
- chronické srdeční selhání,
- chronické renální selhání,
- diabetes mellitus,
- akutní koronární syndrom.

Hypertenze je závažný zdravotní stav, který je spojený se zvýšeným rizikem srdečních chorob nebo cévní mozkovou příhodou a může skončit až úmrtím pacienta. Léčba hypertenze tedy vede ke značnému snížení morbidity i mortality. ACEi účinně snižují krevní tlak, a to jak systolický, tak diastolický. Jedná se tedy o skupinu léčiv, kterou je léčba hypertenze zahajována. Nejčastěji se zahajuje kombinací s blokátorem kalciových kanálů (BKK), či diuretiky.[53], [62], [63]

ACEi řadíme také k lékům zlepšující stav pacientů se srdečním selháním. Snižují afterload, tedy napětí potřebné k vypuzení krve při systole tak i preload, tedy napětí na začátku diastoly. Dále snižují systolické napětí srdeční stěny, což vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji bez zvýšení srdeční frekvence. I v této indikaci mají ACEi potvrzený vliv na snížení morbidity a mortality. Při léčbě jsou kombinovány s betablokátory, případně s diuretiky.[13], [53], [61], [62]

Indikovány jsou ACEi i u pacientů s chronickým renálním selháním s proteinurií a s diabetem mellitem. Bylo prokázáno, že ACEi zpomalují progresi renální insuficience, snižují intraglomerulární tlak a dilataci eferentních arteriol, tím snižují riziko mikroalbuminurie až zjevné proteinurie. Rovněž se jedná o léky volby při hypertenzi u pacientů s diabetem, u kterých zlepšují utilizaci glukózy díky inhibici RAAS.[13], [61], [62]

Nemalé využití mají ACEi i u sekundární prevence, tedy léčbě a úpravě životního stylu po prodělání nemoci. Skupina léčiv ACEi má důkaz v klinických studiích na snížení mortality u všech pacientů po infarktu myokardu a s ischemickou chorobou srdeční. Další indikace mají u pacientů po cévní mozkové příhodě nebo při aterosklerotickém postižení.[53], [54], [62], [64]

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Skupina léčiv ACEi je relativně dobře snášena. Nejčastějším nežádoucím účinkem je suchý, neproduktivní kašel. I když se jedná o nezávažný nežádoucí účinek, je často důvodem vedoucím k ukončení léčby ACEi. Projevuje se zhruba u 10 % pacientů, častěji pak u žen. Předpokládá se, že je způsoben vysokou hladinou bradykininů v důsledku inhibice jejich degradace na neaktivní peptidy.[13], [53], [54], [62]

Dalším významným nežádoucím účinkem je angioedém. Jedná se o velmi závažný stav s incidencí při léčbě ACEi zhruba 0,3 %. Může se projevit kdekoli na těle, ale nejzávažnější formou je bezesporu edém jazyka, hlasivek, nebo hrtanu, čímž hrozí pacientovi obstrukce dýchacích cest. Pokud k obstrukci dojde, je potřeba zajistit dýchací cesty pomocí endotracheální trubice a vyčkat, než edém ustoupí.[13], [53], [54], [62]

Dlouhodobá léčba ACEi může být také spojena s retencí draslíku. Hyperkalemie se projevuje většinou u pacientů se sníženou funkcí ledvin, případně při vyšší suplementaci draslíku. Tohoto nežádoucího účinku lze ale využít při kombinaci ACEi s diuretiky, u kterých dochází ke ztrátě draselných iontů. Také dochází ke snížení glomerulární filtrace, jedná se však o reverzibilní efekt. Nevyžaduje tedy ukončení léčby, je však potřeba častějších kontrol kalemie a renálních funkcí.[13], [53], [54], [62]

Hypotenze je další nežádoucí účinek této skupiny léčiv. Ta se projevuje nejčastěji při prvním podání ACEi, případně u pacientů léčených v kombinaci s některou z dalších skupin působící na tlak krve, jako jsou diuretika nebo vasodilatancia, např. nitráty či alfa blokátory.[13], [53], [54], [62]

KONTRAINDIKACE

Skupina léčiv ACEi je kontraindikována především u pacientů, u kterých se nachází v anamnéze angioedém, případně hypersenzitivita na ACEi. Dále by neměly být podávány u pacientů užívajících léčiva s podobným mechanismem účinku, např. aliskiren, který působí jako přímý inhibitor reninu.[65], [66], [67]

Významnou kontraindikací je i těhotenství, jelikož mohou ACEi mít negativní vliv na plod. Hrozí zde riziko deformací skeletu, případně hypoplazie lebky. Také při hyperkalemii jsou ACEi kontraindikovány, a to z důvodu, že samy kalemii zvyšují. Mezi další kontraindikace řadíme stenózu renální arterie nebo hypotenzi.[62], [65]

ZÁSTUPCI

Perindopril je proléčivo, které se následně metabolizuje na aktivní metabolit perindoprilát. Indikován je při hypertenzi, srdečním selhání a také jako sekundární prevence aterotrombotických příhod. Jeho maximální nástup účinku je 3-4 hodiny a řadí se mezi dlouhodobě působící ACEi. Působí 24 hodin, dává se tedy jednou denně. Obvyklá dávka závisí na soli, ve které je vázán. V případě argininové soli to je 2,5-10 mg, pokud se jedná o sůl erbuminovou, tak je dávka 2-8 mg.[13], [68]

Ramipril je také proléčivo, které se metabolizuje na aktivní formu ramiprilát. Mezi indikace ramiprilu patří hypertenze a srdeční selhání. Je také indikován při sekundární prevenci aterotrombotických příhod. Biologická dostupnost činí asi 50-60 %, nástup účinku je asi 2-4 hodiny a řadí se mezi dlouhodobě působící ACEi. Délka jeho působení je 24 hodin, dává se jednou denně. Obvyklá denní dávka je 1,25-10 mg.[13], [66]

Dalším dlouhodobě působícím ACEi je trandolapril. Jedná se o proléčivo, které je v těle metabolizováno na aktivní formu trandolaprilát. Jeho indikacemi jsou hypertenze a srdeční selhání. Jelikož se jedná o dlouhodobě působící látku, je dávkován pouze

jednou denně. Obvyklá denní dávka činí 0,5-4 mg. Plného nástupu účinku dosáhne zhruba po 4-8 hodinách. Biologická dostupnost trandolaprilu činí 70 %.[13], [69]

Mezi střednědobě působící inhibitory ACE patří lisinopril a enalapril. Lisinopril je aktivní léčivá látka, jejíž indikací je léčba hypertenze a srdečního selhání. Má pomalejší nástup účinku, kdy maximálních hladin dosáhne zhruba po 6-8 hodinách. Biodostupnost lisinoprilu při p.o. podání je relativně malá, činí asi 10-30 %. Dávkuje se jedenkrát denně, obvyklá dávka činí 5-40 mg. V případě enalaprilu se jedná o proléčivo, které se metabolizuje na aktivní formu enalaprilát. Řadí se mezi střednědobě působící ACEi s relativně rychlým nástupem účinku, který je asi 2-4 hodiny. Účinek přetrvává přibližně 11-12 hodin. Dávkuje se jednou až dvakrát denně, obvyklá denní dávka je 5-40 mg. Mezi indikace enalaprilu patří hypertenze a srdeční selhání.[13], [53], [65], [67]

Krátkodobě působícím ACEi je kaptopril, který je jako účinná látka indikován k léčbě hypertenze a srdečního selhání. Kaptopril má rychlý nástup účinku, maximální koncentrace dosáhne asi hodinu po p.o. podání. Má také ale krátkou dobu působení, jeho účinnost je okolo 6-8 hodin. Proto se dávkuje až třikrát denně, kdy obvyklá denní dávka je 6,25-150 mg.[13], [70]

Tabulka 6: Zástupci ACEi registrovaní v ČR

Léčivo	Nástup účinku (t_{max})	Dávkování	Denní dávka (mg)
perindopril	3-4 hod.	1x denně	2,5-10
ramipril	2-4 hod.	1x denně	1,25-10
trandolapril	4-8 hod.	1x denně	0,5-4
enalapril	2-4 hod.	1 až 2x denně	5-40
lisinopril	6-8 hod.	1x denně	5-40
kaptopril	6-8 hod.	až 3x denně	6,25-150

LÉKOVÉ PROBLÉMY

Hodnocení lékových problémů ACEi pomocí klasifikace PCNE verze 9.1 dle sekce „problémy“. Sekce zahrnuje dvě kategorie, a to účinnost léčby, obsahující problémy s účinkem terapie a bezpečnost léčby, tedy možné nežádoucí účinky.

P1 ÚČINNOST LÉČBY

Účinnost léčby ACEi může být snížena několika důvody:

- nízká adherence k léčbě,
- interakce s jinými léčivými,
- nízká dávka léčiva.

Adherence je z pohledu léčby a pacienta velmi důležitá. Studie ukázala, že v případě ACEi je adherence vcelku vysoká. Průměrná adherence činila 97,3 %. Mezi nejčastěji zmiňovaným problémem byla zapomětlivost. Jedná se o nonadherenci neúmyslnou, i když se v budoucnu může stát úmyslná.[71], [72]

Při interakci s jinými léky je potřeba brát ohled na možné aditivní účinky, např. na retenci kalia. V kombinaci s léky, které způsobují jeho retenci je pak možné, že dojde k hyperkaliemii. Skupiny léků, které mohou k hyperkaliemii přispět jsou sartany a blokátory mineralokortikoidního receptoru.[13]

Další skupinou léčiv, která může ovlivnit účinek ACEi jsou antiflogistika. Při této nevhodné kombinaci může dojít ke snížení antihypertenzního účinku.[13]

Dávkování ACEi je individuální. V případě ACEi dochází k postupné titraci dávky, která je mnohdy však menší než dávka optimální. Zvyšování dávky s sebou nese i zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Studie ukázala, že u pacientů po hospitalizaci byla dávka ACEi zvýšena, také lze říci, že se zvýšila i celková compliance pacienta. Tu je potřeba však monitorovat u pacientů, kteří zároveň užívají antidepresiva, protože konkrétně u nich byla compliance menší.[73]

P2 BEZPEČNOST LÉČBY

Skupina ACEi je relativně dobře tolerována. I tak se ale jako u každé skupiny léků mohou u ACEi objevit nějaké nežádoucí účinky, mezi které patří zejména:[13]

- kašel,
- angioedém,
- hyperkalemie.

Suchý dráždivý kašel je často obtěžujícím nežádoucím účinkem. Dle studie může kašlem trpět mezi 5-20 % pacientů. Může být také příčinou vedoucí k ukončení léčby ACEi, kdy nejčastější náhradou bývá léčivá látka ze skupiny blokátorů receptorů pro angiotenzin II známé také jako sartany.[74], [75]

Angioedém je vzácný, ale závažný nežádoucí účinek této skupiny. Jeho incidence je dle studie mezi 0,1 až 0,7 %. I když je incidence relativně nízká, stojí asi za jednou třetinou hospitalizovaných léčených ACEi. Při postižení dýchacích cest může způsobit i jejich neprůchodnost a ohrozit tak pacienta na životě. U pacientů, kteří mají predispozice nebo již angioedémem v anamnéze by neměli být ACEi léčeni.[76]

Léčba ACEi může být spojena s rizikem výskytu hyperkalemie, zejména pak u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Studie ukázala, že problém se zvýšenou hladinou kalia může mít až 10 % pacientů. Důležitá je proto prevence a monitoring jeho hladin obzvláště při zahájení léčby. Pokud se hyperkalemie projeví, je důležité pacienta kontrolovat, a to z důvodu možného rozvoje rizika srdečních dysrytmií. Mezi další projevy spojené se zvýšenou hladinou kalia řadíme:[77], [78]

- zmatenost,
- svalové křeče,
- svalová slabost,
- dušnost,
- tetanie.

PRAKTICKÁ ČÁST

CÍL

Cílem praktické části práce bylo zanalyzovat a popsat výskyt lékových problémů, jejich management, dále akceptace navržených intervencí a subjektivní hodnocení klinické závažnosti dle klinického farmaceuta.

METODIKA

Studie probíhala v okresní nemocnici v Olomouckém kraji během ledna a února roku 2024. Konkrétně na ošetrovatelském úseku, kde se nacházejí dvě oddělení označena jako A a B. Tato oddělení jako jediná v nemocnici disponují klinickým farmaceutem, který provádí revizi farmakoterapie 1-2x týdně. K revizi farmakoterapie dohází při příjmu pacienta, případně v krátké době po příjmu. Klinický farmaceut se také aktivně účastní lékařských vizit, kdy je v přímém kontaktu s pacientem a konzultuje jeho zdravotní stav s ostatním zdravotnickým personálem.

Ke sběru dat docházelo ze zdravotnických dokumentací hospitalizovaných pacientů. Sledovanými údaji byly základní charakteristiky např. věk, pohlaví, diagnózy, farmakoterapie, laboratorní vyšetření, lékové problémy a jejich management.

Lékové problémy byly čerpány ze zdravotnické dokumentace, konkrétně ze záznamu klinického farmaceuta. Záznamy zahrnovaly popis lékového problému, navržené intervence a hodnocení klinické závažnosti. Následně byly přepsány do online databáze. K určení DRP byla využita klasifikace dle PCNE, verze 5.01, sekce „problémy“, konkrétně její modifikace.

Hodnocení klinické závažnosti bylo subjektivní dle klinického farmaceuta na stupnici 1 až 5. Nevýznamnému problému bylo přiřazena závažnost 1, málo významnému 2, středně významnému 3, velmi významnému 4 a zásadní problém byl označen číslem 5.

Po revizi farmakoterapie byla klinickým farmaceutem vždy navržena intervence. K přijetí intervencí pak docházelo po konzultaci s lékařem přímo u lůžka pacienta, nebo ze záznamů klinického farmaceuta ve zdravotnické dokumentaci.

Celkem bylo zanalyzováno 75 pacientů. Data byla automaticky převedena do tabulkového procesoru a statisticky vyhodnocena.

MODIFIKACE KLASIFIKACE DRPs

Ke sběru dat o DRPs docházelo ze záznamů klinického farmaceuta ze zdravotnických dokumentací pacientů. Ve studii byla použita sekce „problémy“ dle klasifikace PCNE verze 5.01, konkrétně její modifikace viz.

Tabulka 7: **Modifikace klasifikace dle PCNE V5.01** Modifikace spočívala v úpravě k potřebám této práce, zejména v rozšíření příslušných „problémů“.

Tabulka 7: Modifikace klasifikace dle PCNE V5.01

Kategorie	Kód V5.01	Problém
Nežádoucí účinek	P1.1	NÚ (nealergický)
	P1.2	NÚ (alergický)
	P1.3	Toxický projev
Problém s výběrem LČ	P2.1	Nevhodná indikace LČ
	P2.2	Nevhodná léková forma
	P2.3	Duplicita v terapii
	P2.4	Kontraindikace LČ
	P2.5	Nejasná indikace užívaného LČ
	P2.6	LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci
Problém s dávkováním	P3.1	Nízká dávka
	P3.2	Vysoká dávka
	P3.3	Nevhodné dávkové schéma, časování LČ
	P3.4	Příliš krátká doba léčby
	P3.5	Příliš dlouhá doba léčby
	P3.6	Jiný problém s dávkováním
Problém s výdejem, podáním či užitím LČ	P4.1	LČ není vůbec užíváno či podáváno
	P4.2	LČ je špatně užíváno nebo podáváno
	P4.3	Problém s obalem, polykáním, aplikací LČ
	P4.4	Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni
	P4.5	Dispenzační chyba
	P4.6	Jiným problémem s výdejem či dávkováním
Lékové interakce	P5.1	Potencionální LI (lék-lék)
	P5.2	Manifestovaná LI (lék-lék)
	P5.3	LI (lék-potrava)
Jiný problém	P6.1	Pacient nespokojen s terapií, i když jsou LČ indikována i užívána správně
	P6.2	Nedostatečné povědomí o zdraví a nemoci
	P6.3	Nejasné stížnosti (potíže). Nezbytné budoucí objasnění.
	P6.4	Selhání terapie (neznámý důvod)
	P6.5	Chybí monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...)
	P6.6	Jiné, uveďte do poznámky

VÝSLEDKY

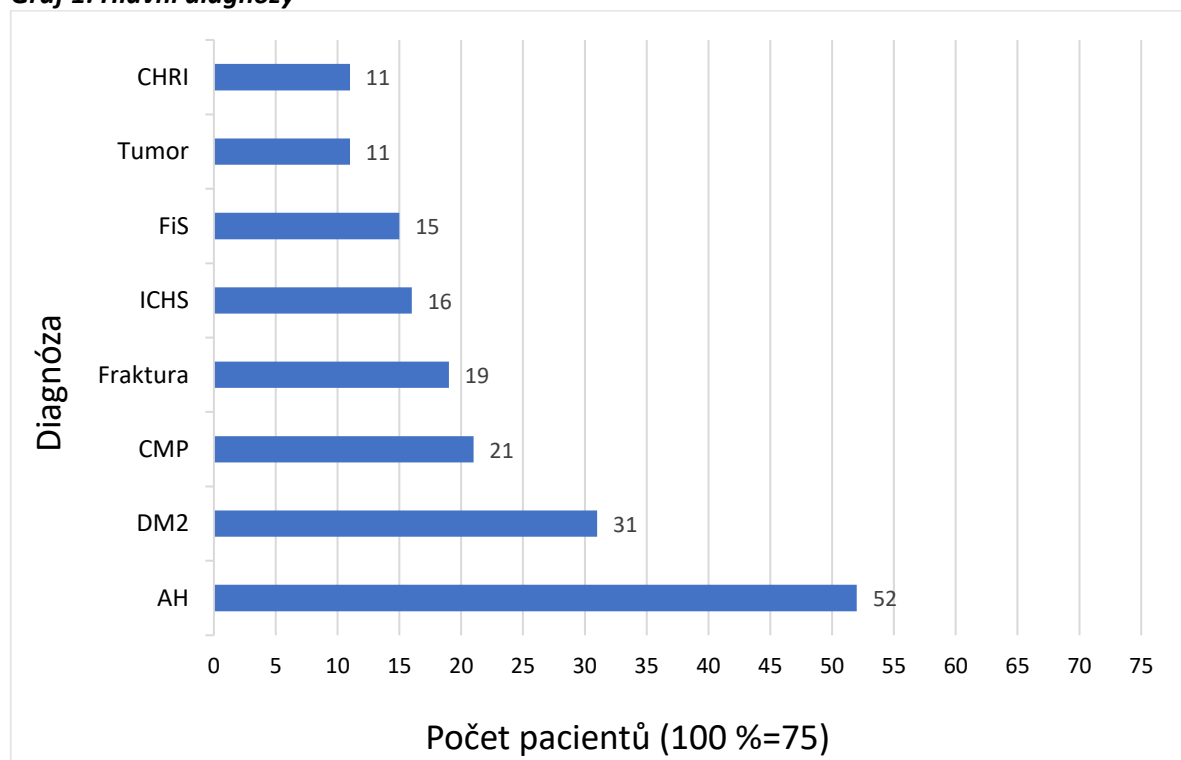
ZÁKLADNÍ ÚDAJE O PACIENTECH

Během dvou měsíců bylo zanalyzováno celkem 75 pacientů na dvou odděleních. Na oddělení A 38, na oddělení B 37 pacientů. Z pohledu pohlaví se jednalo o 27 mužů a 48 žen převážně seniorského věku. Průměrný věk byl 80 let ($\pm 9,52$), kdy nejmladšímu pacientovi bylo 43, nejstaršímu pak 93 let.

DIAGNÓZY PACIENTŮ

Jako diagnózy byly zaznamenány ty, které byly uvedeny v osobní anamnéze pacientů. Každý pacient měl jiný počet diagnóz. V Graf 1: **Hlavní diagnózy** jsou popsány nejčastější diagnózy.

Graf 1: Hlavní diagnózy



CHRI – chronická renální insuficience, FIS – fibrilace síní, ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda, DM 2 – diabetes mellitus 2, AH – arteriální hypertenze

Nejčastější diagnózou byla arteriální hypertenze, kterou mělo v anamnéze 52 pacientů (69,33 %). Dále na druhém místě v četnosti (41,33 %) byl diabetes mellitus. Mezi ostatní diagnózy patřily cévní mozková příhoda, fraktura, která často souvisela

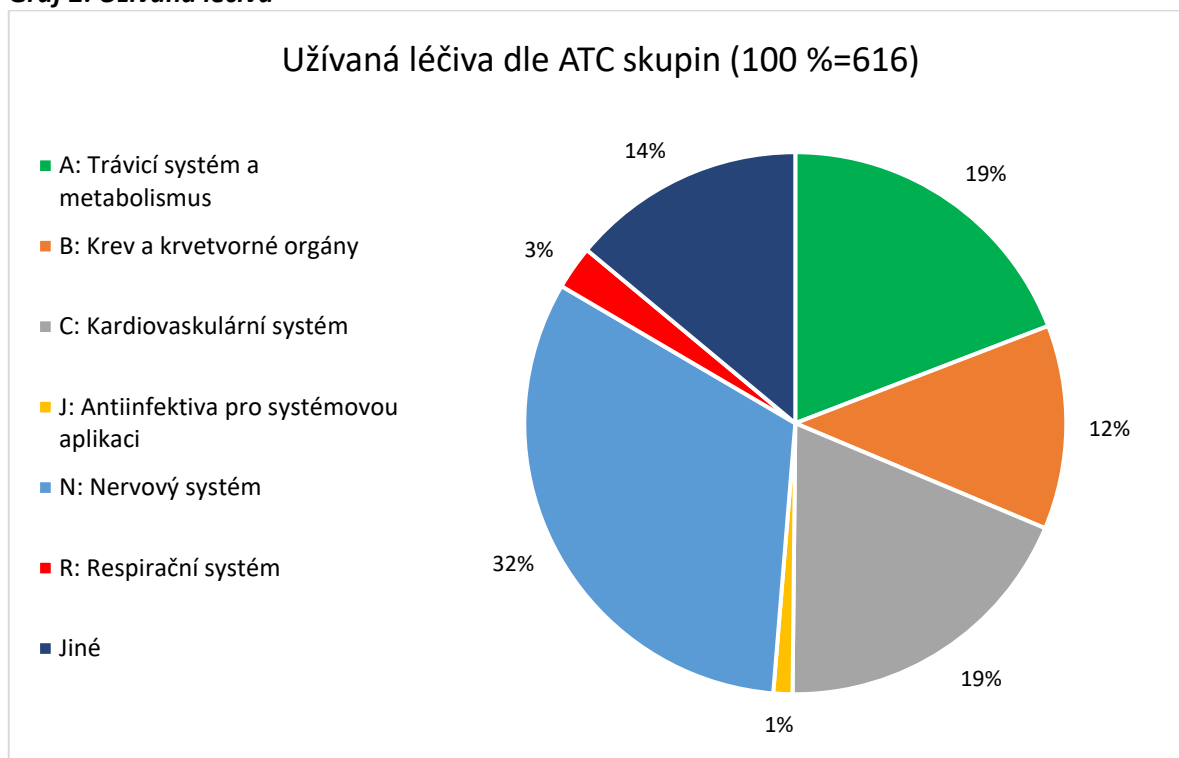
s osteoporózou, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, chronická renální insuficience a různé formy tumoru.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Celková preskripce činila 616 léčivých přípravků. Průměrně na pacienta připadalo 8,21 ($\pm 3,38$) léčivých přípravků. Nejmenší počet užívaných léčivých přípravků pacientem byl 2, největší pak 18.

Dle ATC klasifikace byla nejvíce podávána léčiva ze skupiny N: Nervová soustava (32 %). Léčiva skupiny A: Trávicí systém a metabolismus byla podávána se stejnou četností jako léčiva skupiny C: Kardiovaskulární systém (19 %). Na dalším místě četnosti podávání byla skupina jiné (14 %), která zahrnovala ATC skupiny D: Dermatologika, G: Urogenitální trakt a pohlavní hormony, H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů, L: Cytostatika a imunomodulační léčiva, M: Muskuloskeletální systém, P: Antiparazitika, insekticidy, repelenty a S: Smyslové orgány. Z dalších ATC skupin byly předepisovány skupiny B: Krev a krevtovorné orgány (12 %), R: Respirační systém (3 %) a J: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci (1 %).

Graf 2: Užívaná léčiva



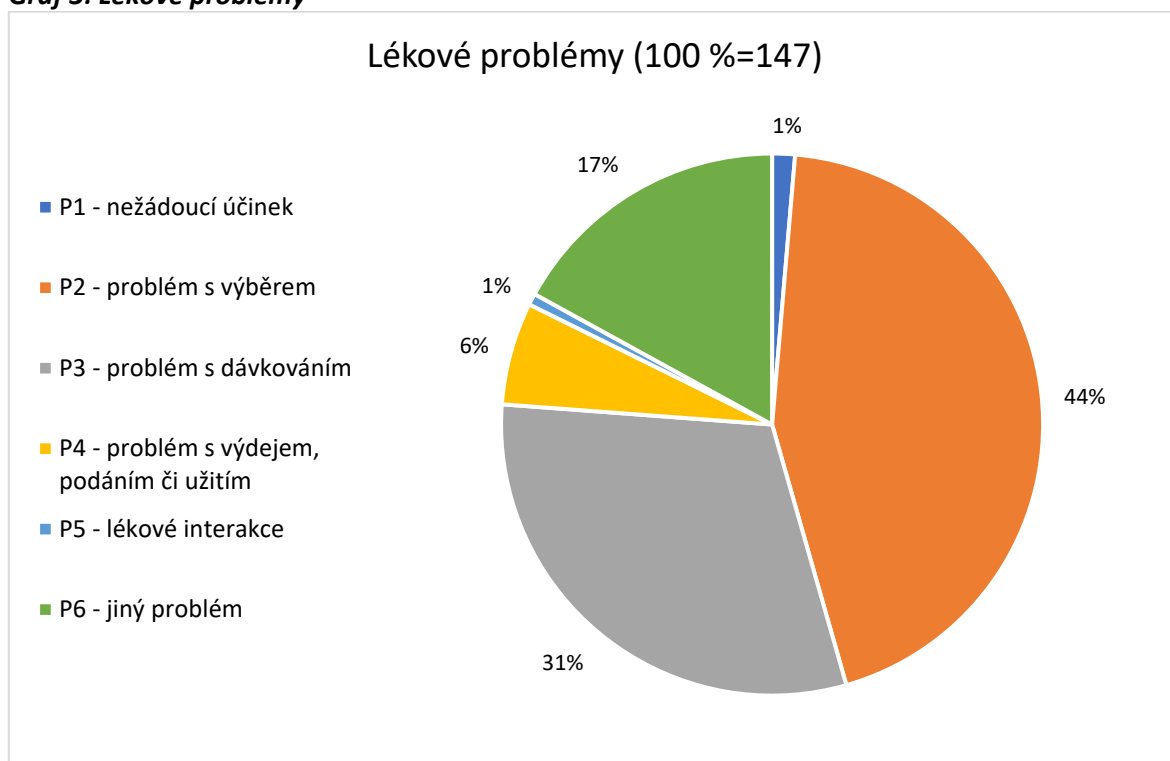
LÉKOVÉ PROBLÉMY

Z celkového počtu 75 pacientů byl alespoň jeden DRP odhalen u 65 z nich, vyskytoval se tedy u 87 % hospitalizovaných pacientů.

Klinickým farmaceutem bylo zaznamenáno 147 DRPs, na každého pacienta s alespoň jedním odhaleným DRP tak připadalo 2,26 DRPs. Průměrně na všechny pacienty pak připadalo 1,96 DRPs.

Dle sekce „problémy“ je procentuální zastoupení problémů uvedeno v Graf 3: **Lékové problémy** Nejčastěji se vykytovaly problémy P2 (44 %), tedy problém s výběrem léčiva a problém P3 (31 %), problém s dávkováním.

Graf 3: Lékové problémy



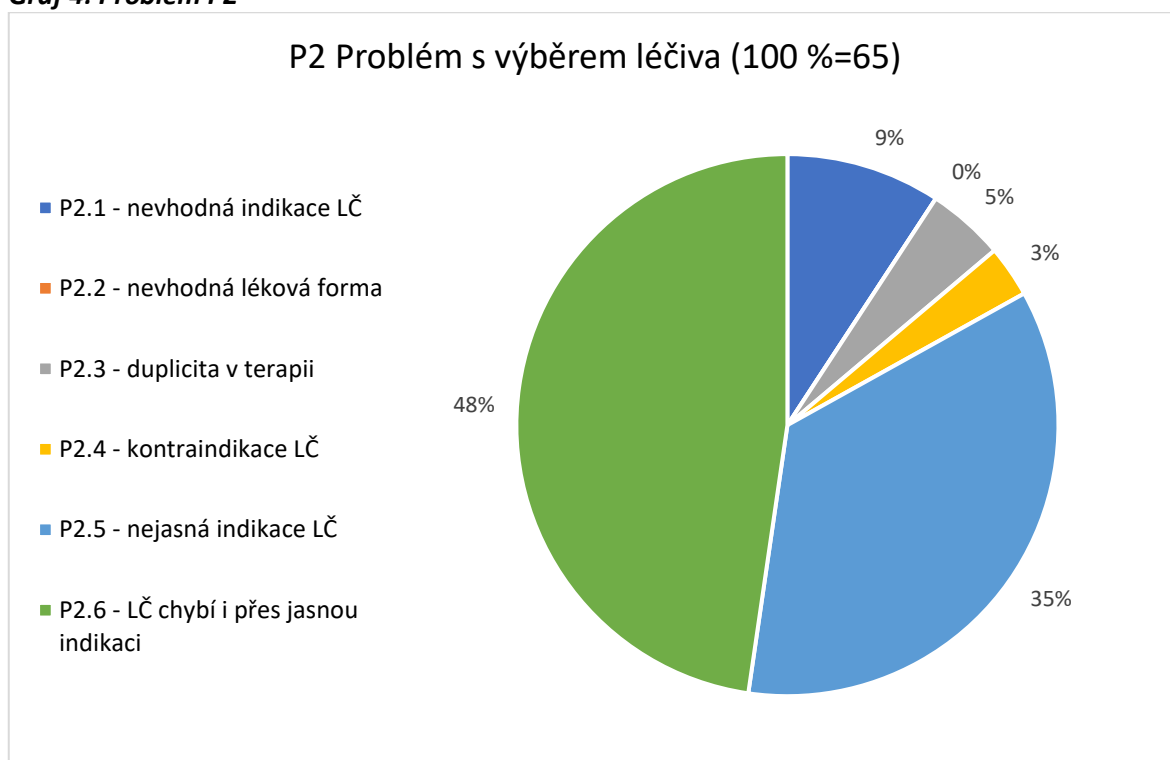
PROBLÉM P1

Problém z této kategorie se vyskytl pouze u jednoho pacienta. Jednalo se o problém P1.1, nežádoucí účinek nealergický. Pacientovi byla podávána vysoká dávka Ca^{2+} , která způsobovala zácpu. Klinickým farmaceutem bylo navrženo snížit dávku vápníku na polovinu.

PROBLÉM P2

Problém P2, problém s výběrem léčiva se vyskytoval nejčastěji, týkal se 44 % ze všech problémů. Zastoupení jednotlivých „problémů“ je zobrazeno v Graf 4: **Problém P2**

Graf 4: Problém P2



PROBLÉM P2.1 NEVHODNÁ INDIKACE LČ

Lékové problémy této subkategorie se týkaly atorvastatinu, itopridu, aceklofenacu, furosemidu a HCT.

Navrženo bylo vysazení statinu u ležící nesoběstačné pacientky, vysazení itopridu u pacienta při dobrém p.o. příjmu potravy. Dále u pacienta byla navržena změna biofenacu (100 mg) za ibuprofen (krátkodobě 400 mg) z důvodu nevhodnosti

biofenacu u chronického srdečního selhání. Vysazení furosemidu bylo navrženo u starší pacientky, která měla problémy s dehydratací. HCT byl u jedné pacientky doporučen vysadit z téhož důvodu, jednalo se o starší osobu s projevy dehydratace. Oběma pacientkám bylo doporučeno měřit krevní tlak.

PROBLÉM P2.2 NEVHODNÁ LÉKOVÁ FORMA

Nebyl zaznamenán žádný DRP.

PROBLÉM P2.3 DUPLICITA V TERAPII

Duplicita v terapii byla pozorována např. u léčiv citalopramu a escitalopramu, která byla podávána ve stejnou denní dobu. Navrženo bylo vysazení citalopramu a ponechání escitalopramu.

PROBLÉM P2.4 KONTRAINDIKACE LČ

Léčiva roflumilast a pioglitazon byla kontraindikována kvůli zdravotnímu stavu pacientů.

Roflumilast byl podáván kachetickému pacientovi, přitom samotný může způsobit úbytek tělesné hmotnosti. Navrženo bylo léčivo vysadit bez lékové náhrady.

Vysazení pioglitazonu bylo navrženo u pacienta trpícího srdečním selháním, u kterého je kontraindikován. Doporučena byla kontrola glykemie a případné zvážení inkretinového analoga.

PROBLÉM P2.5 NEJASNÁ INDIKACE LČ

Nejčastěji se problémy týkaly inhibitorů protonové pumpy (IPP), alopurinolu, nízkomolekulárního heparinu, sulodexidu, theofylinu a alprazolamu. Ve všech případech se dle klinického farmaceuta jednalo o zbytná léčiva, ke kterým nebyla jasná indikace. Další problémy se týkaly léčiv glimepiridu, celiprololu, amoxiklavu, mirtazapinu, perindoprilu a vinpocetinu.

Řešením problémů bylo ve většině případů vysazení léčiva bez lékové náhrady a monitoring pacienta, případně snížení dávky.

PROBLÉM P2.6 LČ CHYBÍ I PŘES JASNOU INDIKACI

Nejvíce DRPs (48 %) se týkalo kategorie chybějícího léčiva i přes jasnou indikaci.

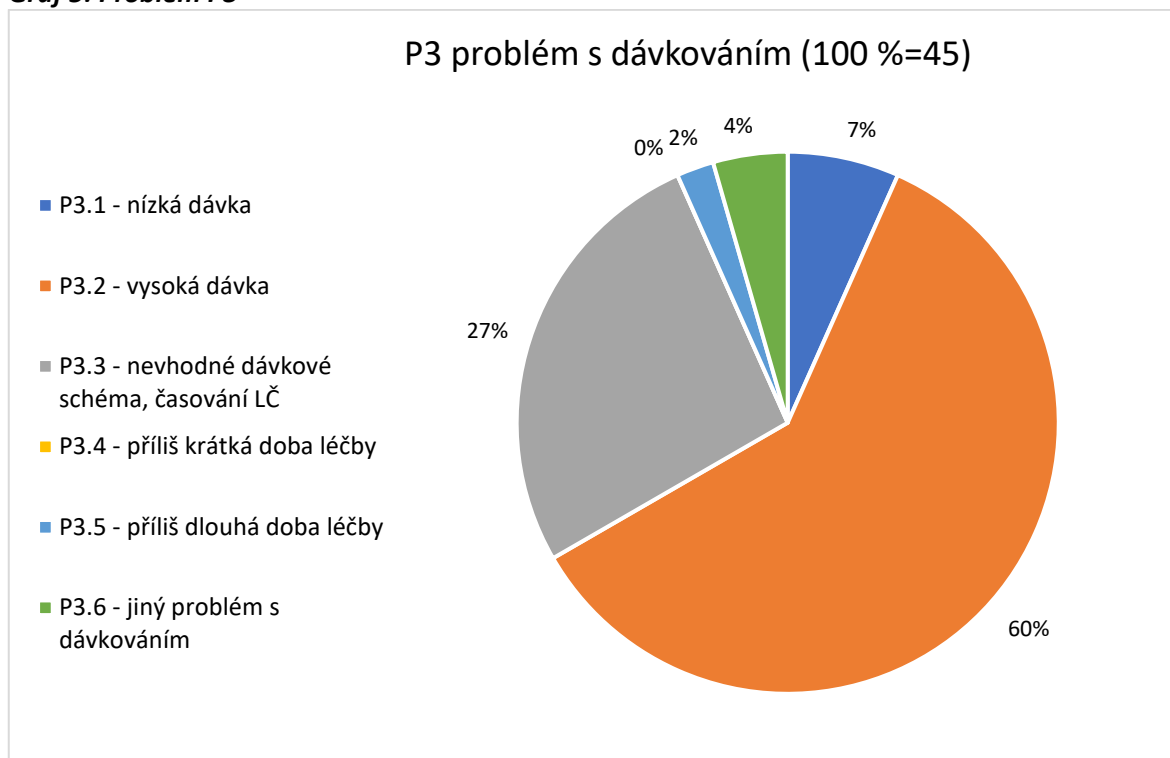
Polovina problémů se týkala nepodávání cholekalciferolu u pacientů, kteří pro něj měli jasnou indikaci. Jednalo se především o starší pacienty po fraktuře pravděpodobně osteoporotického původu. U třech pacientů bylo doporučeno nasazení gastroprotekce, z důvodu užívání rizikových léčiv. Dalšími chybějícími léčivy byly laktuloza, ezetimib, statiny, benzodiazepin, preparáty s obsahem železa, olanzapin a citalopram.

U problému chybějícího léčiva bylo navrženo léčivo předepsat.

PROBLÉM P3

Problém P3, problém s dávkováním se týkal 31 % DRPs z celkového počtu. Procentuální zastoupení jednotlivých „problém“ je zobrazeno v Graf 5: **Problém P3**

Graf 5: Problém P3



PROBLÉM P3.1 NÍZKÁ DÁVKA

Problém s nízkou dávkou léčiva se projevil u třech pacientů. Týkal se léčiv citalopramu, karvedilolu a gabapentinu.

Navržená intervence byly navýšení gabapentinu kvůli bolestem, zvýšení dávky dilatrendu a monitoring TK a zvýšení dávky citalopramu, případně zvážení duální terapie antidepresiv.

PROBLÉM P3.2 VYSOKÁ DÁVKA

Problém vysoké dávky byl nejčastěji se vyskytujícím problémem z problémů P3. Nejčastěji se týkal IPP, jednalo se celkem o sedm pacientů. Problémem byla vysoká dávka léčiva, ke které nebyl dle klinického farmaceuta důvod. Z pohledu léčivých látek se jednalo nejčastěji o pantoprazol a omeprazol.

Dalším problémem bylo časté předepisování léčiv ATC skupiny N: nervový systém, které byly předepisovány v doporučených dávkách určené pro dospělé. Zde se však jednalo o seniory, kteří by měli mít předepsané nižší dávky. Jednalo se konkrétně o léčiva zolpidem, bromazepam, mirtazapin, tiaprid a melperon.

Navržené intervence byly snížení dávky léčiv s následným monitoringem pacientů.

PROBLÉM P3.3 NEVHODNÉ DÁVKOVÉ SCHÉMA, ČASOVÁNÍ LČ

Problém nevhodného dávkování nebo časování léčiva byl druhým nejčastějším problémem v kategorii P3 problému s dávkováním. Často byl problém spojen s dobou užívání, kdy se tři případy týkali podávání vápníku, který byl podáván ráno. Vápník je ale z důvodu lepší absorpce vhodnější podávat večer.

Navrženo bylo správné užívání léčiv s ohledem na dobu a ve vztahu s potravou.

PROBLÉM P3.4 PŘÍLIŠ KRÁTKÁ DOBA LÉČBY

Nebyl zaznamenán žádný DRP.

PROBLÉM P3.5 PŘÍLIŠ DLOUHÁ DOBA LÉČBY

V této sekci byl zaznamenán jeden DRP, který se týkal dlouhého užívání Fraxiparinu.

Bylo navrženo převést pacienta na přímá perorální antikoagulancia (DOAC) v redukované formě, konkrétně na Xarelto 15 mg 1-0-0 nebo Pradaxu 110 mg 1-0-1.

PROBLÉM P3.6 JINÝ PROBLÉM S DÁVKOVÁNÍM

Jiný problém s dávkováním nastal pouze u inhalátoru Trimbaw. U léčivého přípravku nebylo uvedeno dávkování.

Navrženo bylo uvést sílu inhalátoru do medikačního listu pacienta.

PROBLÉM P4

Problém P4 se vyskytoval pouze u devíti pacientů.

PROBLÉM P4.2 LČ JE ŠPATNĚ UŽÍVÁNO NEBO PODÁVÁNO

Špatné užití léčiva se týkalo sevelameru, který má být užíván s jídlem, jelikož se jedná o vazač fosfátů, což bylo také navrženo.

PROBLÉM P4.3 PROBLÉM S OBALEM, POLYKÁNÍM, APLIKACÍ LČ

U dvou pacientů byl problém v drcení Betalocu ZOK, který tak ztrácí retardaci uvolňování. Navrženo bylo léčivo nedrtit, případně podávat dvakrát denně.

Drcení se týkalo také Nolpazy, která tak ztrácí účinnost. Zde bylo navrženo léčivo nedrtit, případně vysadit.

Další problémy u jedné pacientky byly s drcením Transmetilu, Baclofenu a vysypáním Biopronu které tímto také ztrácí účinnost. Navrženo bylo podávat léčiva p.o. a nedrtit.

U dvou pacientů pak nastal problém při vysypávání Pradaxy, což může vést k vyššímu riziku krvácení. Navrženo bylo převedení na jiné léčivo (Xarelto 15 mg), které lze před aplikací rozdrtit.

PROBLÉM P5

Problém P5 se týkal pouze jednoho případu. Jednalo se o lékovou interakci mezi omeprazolem a klopidogrelem. Omeprazol může ovlivňovat biologickou dostupnost a tím i účinnost klopidogrelu.

Navrženou intervencí bylo vysazení omeprazolu a nahrazení pantoprazolem v ekvivalentní dávce.

PROBLÉM P6

Problém P6 se týkal 25 případů a jednalo se vždy o problém chybějícího monitoringu.

PROBLÉM P6.5 CHYBÍ MONITORING PARAMETRŮ (TK, LABORATOŘ, ...)

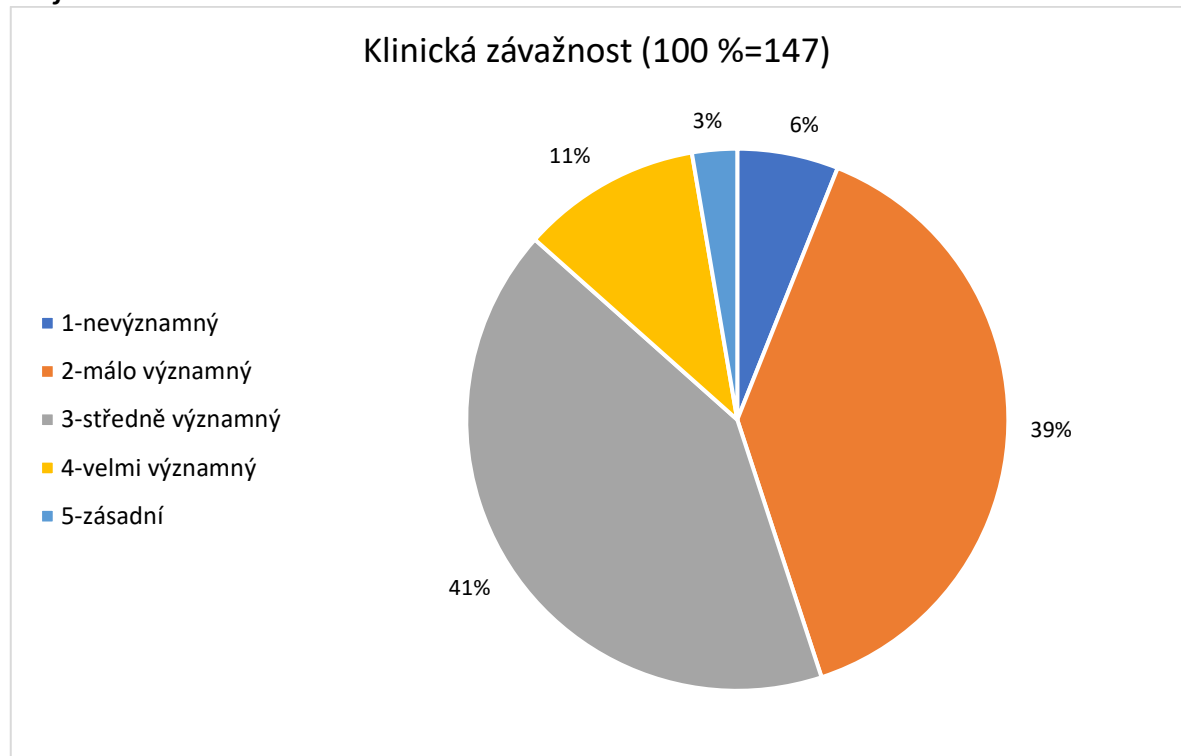
Problém chybějícího monitoringu se nejčastěji týkal pacientů s arteriální hypertenzí, u kterých nebyl monitorován krevní tlak. Dále chyběl monitoring např. hodnot tyreotropního hormonu a volného thyroxinu. Dalšími nedostatečně monitorovanými parametry byla natremie, kalemie, jaterní testy, hladina theofylinu a glykemie.

Navrženými intervencemi byly častější monitoring pacientů a laboratorních hodnot.

KLINICKÁ ZÁVAŽNOST DRPs

Každému problému byla klinickým farmaceutem přiřazena subjektivní klinická závažnost na stupnici od 1 do 5. Nejvíce byla zastoupena závažnost s hodnocením 3 – středně významné, která se týkala 41 % a 2 – málo významná, které bylo 39 % z celkového počtu. Celkový přehled je zobrazen v Graf 6: **Hodnocení klinické závažnosti**

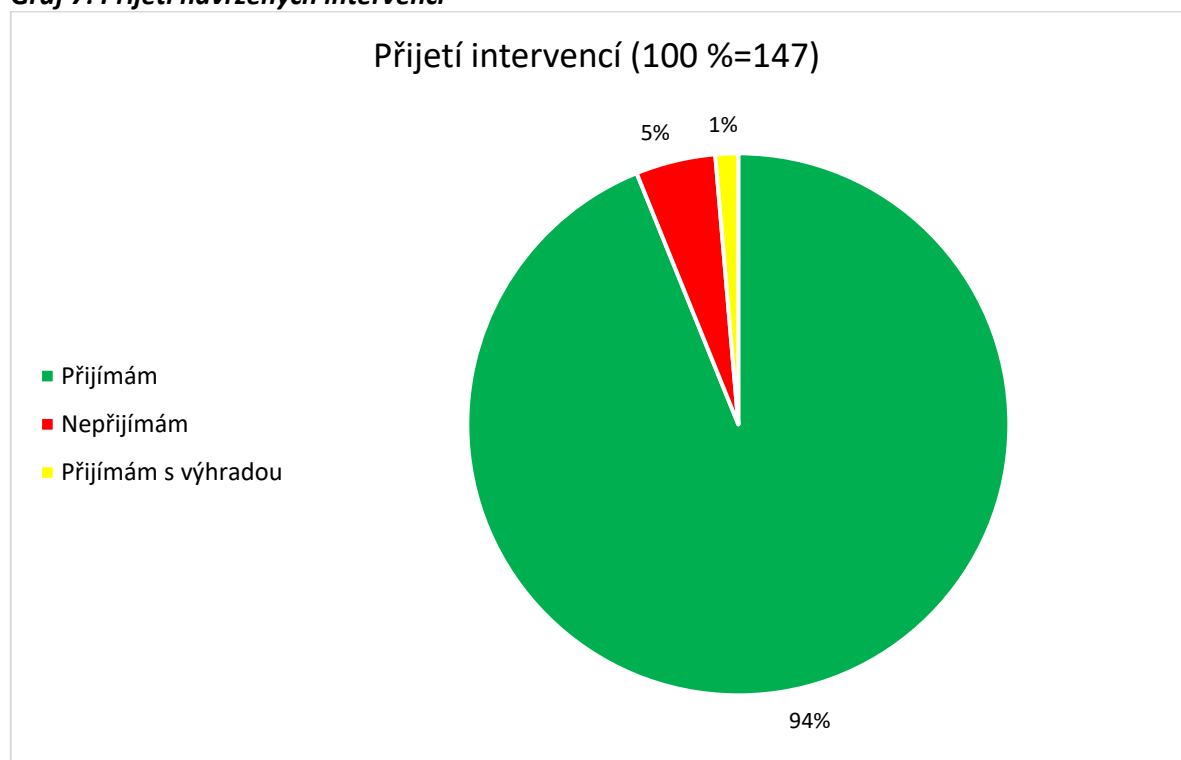
Graf 6: Hodnocení klinické závažnosti



PŘIJETÍ NAVRŽENÝCH INTERVENČÍ

Po zhodnocení revize farmakoterapie byla klinickým farmaceutem každému DRP navržena intervence. K přijetí intervencí došlo v 94 % případech, 1 % bylo přijato s výhradou a pouze 5 % navržených intervencí nebyl přijato. K přijetí navržených intervencí docházelo po konzultaci s lékařem během vizity, případně ze záznamu klinického farmaceuta ve zdravotnické dokumentaci.

Graf 7: Přijetí navržených intervencí



PŘÍKLADY KAZUISTIK

KAZUISTIKA 1 – ŽENA, 76 LET

Osobní anamnéza:

- plicní hypertenze
- fibrilace síní
- anemie
- parkinsonismus
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus II. typu
- deprese
- fraktura kotníku
- dnavá artritida

Rodinná anamnéza:

Matka zemřela na stáří ve věku 90 let, otec zemřel ve věku 51 let na anginu pectoris.

Pracovní a sociální anamnéza:

Pracovala jako dělnice, pobírá starobní důchod. Vdova, žije sama.

Abúzus:

Neguje.

Alergie:

Dle dokumentace jod – Ajatin – kožní reakce a nevolnost.

Gynekologická anamnéza:

2 porody, potraty 0

Farmakologická anamnéza před přijetím:

- Pradaxa 110 mg tbl. 1-0-1 momentálně ex, nyní Inhixa 0,4 ml s.c. 0-0-1
- Citalec 10 mg tbl. 1-0-0
- Furon 40 mg tbl. 1-0-0
- Betaserc 16 mg tbl. 1-0-0
- Siofor 1000 mg tbl. 1-1-1
- Esoprex 10 mg tbl. 1-0-0
- Gabanox 300 mg tbl. 1-0-1
- Helicid 20 mg tbl. 1-0-0
- Purinol 300 mg tbl. 1-0-0
- Rivocor 10 mg tbl. 1-0-0
- Digoxin 0,125 mg tbl. 1-0-0
- Dalacin 300 mg tbl. 1-0-1
- Analgetika dle potřeby
- Humulin R 14-6-4-0

- Toujeo 0-0-0-42 dle dokumentace neaplikováno

Nynější onemocnění:

Pacientka po fraktuře hlezna vlevo. Pro polymorbiditu rozhodnuto o konzervativním postupu, sádrová dlaha. Prevence tromboembolické nemoci (TEN). Pacientka kvůli diabetické gangréně přivezena rychlou zdravotnickou pomocí (RZP). Defekt kůže, sekrece, nasazen Dalacin 300 mg 1-0-1, rána sterilně ošetřena. Vertikalizace v chodítku nebo o berlích bez došlapu na končetinu.

Laboratorní vyšetření – biochemie:

- glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 10,27; 8,70; 9,82
- sodík (137,0-145,0 mmol/l): 145,0
- draslík (3,6-4,9 mmol/l): 4,3
- chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 110,0
- osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 304,0
- urea (3,1-7,9 mmol/l): 4,9
- kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 63,0

Laboratorní vyšetření – krevní obraz:

- leukocyty (4,0-10,0x10⁹/l): 25,9
- erytrocyty 4,0-5,0x10¹²/l): 3,71
- hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 96,0
- hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,290

Farmakoterapie na ošetřovatelském oddělení:

- Citalec 10 mg tbl. 1-0-0
- Furon 40mg tbl. 1-0-0
- Inhixa 0,4 ml s.c. 0-0-1
- Betaserc 16 mg tb. 1-0-1
- Siofor 1000 mg tbl. 1-1-1
- Elicea 10 mg tbl. 1-0-0
- Gordius 300 mg tbl. 1-0-1
- Helicid 10 mg cps. 1-0-0
- Purinol 300 mg tbl. 1-0-0
- Rivocor 10 mg tbl. 1-0-0
- Digoxin 0,125 mg tbl. 1-0-0
- Zaldiar 37,5/325 mg tbl. 1-0-1
- Humulin R 10-6-4-0
- Toujeo 0-0-0-14
- Metamizol 500 mg tbl. 1-1-1-1
- Zolpinox 10 mg tbl. 0-0-0-1
- Dalacin 300 mg tbl 1-0-1

Lékové problémy:

1. Zvážit vysazení Citalecu
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.3 – duplicita v terapii
 - Navržená intervence: Vysadit Citalec, ponechat Eliceu.
 - Hodnocení: 5
2. Zvážit snížení dávky PPI
 - P3 – problém s dávkováním, P3.2 – vysoká dávka
 - Navržená intervence: Snížení dávky omeprazolu (20 mg) na 20 mg 1-0-0 pantoprazolu – dle dokumentace není důvod k vyšší dávce.
 - Hodnocení: 2
3. Zvážit podávání statinu
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.6 – LČ chybí i přes jasnou indikaci
 - Navržená intervence: Zvážit podávání statinu (ICHDK, DM), pacientka soběstačná – atorvastatin 10 mg 1-0-0, monitoring, případně dávku zvýšit.
 - Hodnocení: 3
4. Snížení dávky zolpidemu
 - P3 – problém s dávkováním, P3.2 – vysoká dávka
 - Navržená intervence: Zvážit snížení dávky zolpidemu na 5 mg – preferovaná geriatrická dávka pro akutní nespavost.
 - Hodnocení: 2

KAZUISTIKA 2 – ŽENA, 81 LET

Osobní anamnéza:

- chronická renální insuficience
- diabetes mellitus II. typu
- arteriální hypertenze
- cévní mozková příhoda
- varixy jícnu s krvácením
- hypotyreóza

Rodinná anamnéza:

Matka zemřela ve věku 84 let (plicní onemocnění), otec zemřel ve věku 84 let na stáří.

Pracovní a sociální anamnéza:

Pracovala jako školnice ve školce. Starobní důchodkyně, žije s dcerou a vnučkou.

Abúzus:

Neguje.

Alergie:

Ibuprofen, oxazepam – reakci neví.

Gynekologická anamnéza:

2 porody, abortus 1, umělé přerušování těhotenství 1

Farmakologická anamnéza před přijetím:

- Euthyrox 50 mcg tbl. 1-0-0
- Itoprid 50 mg tbl. 1-1-1
- Mirtazapin 15 mg tbl. 0-0-1
- Marixino 10 mg tbl. 0-0-1
- Isicom 250/25 mg tbl. 1-1-1-1
- Oprymeal 0,52 mg tbl. 1-0-0
- Acidum folicum 10 mg tbl. 1-0-0 obden
- Ursofalk 500 mg tbl. 0-0-1
- Sorvasta 15 mg tbl. 0-0-1
- Sorbifer Durules 320/60 mg tbl. 0-0-1
- Prestance 10/10 mg tbl. 1-0-0

Nynější onemocnění:

Pacientka přivezena RZP s anamnézou varixů jícnu. Provedena gastrokopie s nálezem akutního krvácení, provedena sklerotizace.

Laboratorní vyšetření – biochemie:

- glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 10,8; 8,2; 8,2; 6,8
- bilirubin (0,0-12, umol/l): 11,0; 9,0; 12,0
- sodík (137,0-145,0 mmol/l): 138,0; 139,0
- draslík (3,6-4,9 mmol/l): 5,4; 4,5
- chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 113,0; 110,0; 110,0
- osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 303,0; 314,0; 306,0
- urea (3,1-7,9 mmol/l): 14,9; 23,7; 24,2
- kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 210,0; 124,0; 132,0

Laboratorní vyšetření – krevní obraz:

- leukocyty (4,0-10,0x10⁹/l): 14,3; 9,7
- erytrocyty (4,0-5,0x10¹²/l): 3,48; 3,29
- hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 121,0; 110,0
- hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,352; 0,314

Farmakoterapie na ošetrovatelském oddělení:

- Dilatrend 6,25 mg tbl. 1/2-0-1/2
- Euthyrox 50 mcg tbl. 1-0-0
- Isicom 250/25 mg tbl. 8-12-16-20
- Oprymeia 0,52 mg tbl. 1-0-0
- Acidum folicum 10 mg tbl. 1-0-0 obden
- Ursofalk 250 mg tbl. 0-0-2
- Duphalac sol. 15 ml obden
- Zolpinox 10 mg tbl. 0-0-0-1
- Marixino 10 mg tbl. 0-0-1
- Famosan 40 mg tbl. 0-0-1
- Mirtazapin 15 mg tbl. 0-0-0-1
- Sorbifer Durules 320/60 mg tbl. 1-0-0
- Prestarium Neo 5 mg tbl. 1-0-0

Lékové problémy:

1. Zvážit vyšší dávku Dilatrendu
 - P3 – problém s dávkováním, P3.1 – nízká dávka
 - Navržená intervence: Zvážit zvýšení dávky Dilatrendu (doporučeno i gastroenterologem) na 6,25mg 1-0-1, případně snížit perindopril, pokud by netolerovala pro vysoký tlak krve.
 - Hodnocení: 4
2. Zvážit vysazení Zolpinoxu
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.3 – duplicita v terapii
 - Navržená intervence: Zvážit vysazení Zolpinoxu, v terapii nespavosti podáván Mirtazapin 15 mg.
 - Hodnocení: 3

3. Upravit timing Isicomu
 - P3 – problém s dávkováním, P3.3 – nevhodné dávkové schéma, časování LČ
 - Navržená intervence: Podávat isicom mimo jídla, změna na 7-11-15-19.
 - Hodnocení: 4
4. Zvážit nasazení Lactulozy
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.6 – LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci
 - Navržená intervence: Zvážit nasazení Lactulozy – prevence encefalopatie, alespoň 15ml denně (pacientka zmatená de záznamu sester).
 - Hodnocení: 3

KAZUISTIKA 3 – ŽENA, 82 LET

Osobní anamnéza:

- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus II. typu
- ischemická choroba dolních končetin

Rodinná anamnéza:

Bez sledovaných nemocí u příbuzných 1. řádu.

Pracovní a sociální anamnéza:

Pracovala v kanceláři. Nyní v důchodu, žije sama.

Abúzus:

Neguje.

Alergie:

Bodnutí včelou a hmyzem.

Gynekologická anamnéza:

2 porody

Farmakologická anamnéza před přijetím:

- Stadamet 850 mg tbl. 1-0-1
- Amaryl 2 mg tbl. 1-0-0
- Prestance 10/10 mg tbl. 1-0-0
- Cynt 0,2 mg tbl. 1-0-0
- Rivocor 5mg tbl. 1-0-0

Nynější onemocnění:

Pacientka přivezena po pádu pro celkové zhoršení stavu, stáří a demence. Dle rodiny zmatená, poruchy vyjadřování, proto doplněno neurologické vyšetření – negativní. Vyloučeno i krvácení do mozku.

Laboratorní vyšetření – biochemie:

- glukóza (3,9-5,6 mmol/l): 6,7
- bilirubin (0,0-12, umol/l): 25,0
- sodík (137,0-145,0 mmol/l): 138,0; 138,0
- draslík (3,6-4,9 mmol/l): 3,9; 3,8
- chloridy (97,0-108,0 mmol/l): 98,0
- osmolalita (275,0-295,0 mmol/l): 293,0
- urea (3,1-7,9 mmol/l): 10,7; 10,2
- kreatinin (53,0-97,0 umol/l): 87,0; 76,0

Laboratorní vyšetření – krevní obraz:

- leukocyty (4,0-10,0x10⁹/l): 15,5; 12,5
- erytrocyty 4,0-5,0x10¹²/l): 4,0; 3,85
- hemoglobin (135,0-175,0 g/l): 130,0; 122,0
- hematokrit (0,40-0,50 l/l): 0,377; 0,363

Farmakoterapie na ošetrovatelském oddělení:

- Stadamet 850 mg tbl. 1-0-1
- Furorese 40 mg tbl. 1-0-0
- Atoris 10 mg tbl. 0-0-1
- Vessel due 250 mg cps. 2-0-2
- Buronil 25 mg tbl. 0-0-0-1
- Metamizol 500 mg tbl. 1-1-1-1

Lékové problémy:

1. Zvážit vysazení Vessel due
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.3 – nejasná indikace užívaného LČ
 - Navržená intervence: Zvážit vysazení Vessel due z terapie pacientky – nejasná indikace, nyní téměř imobilní, malé doklady o účinku. Pokud stav pacientky dovolí, zvážit spíše ASA 100 mg 1-0-0.
 - Hodnocení: 3
2. Zvážit vysazení furosemidu
 - P3 – problém s dávkováním, P3.2 – vysoká dávka
 - Navržená intervence: Zvážit snížení Furorese 40 mg na 1/2-0-0. Není jasný důvod k jeho užívání, pacientka spíše hypotenzní, bez otoků a dušnosti.
 - Hodnocení: 3
3. Zvážit nasazení donepezilu/memantinu
 - P2 – problém s výběrem LČ, P2.6 – LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci
 - Navržená intervence: Stran kognice zvážit nasazení donepezilu a/nebo memantinu, s výhledem alzheimer centra.
 - Hodnocení: 3
4. Zvážit snížení metforminu
 - P3 – problém s dávkováním, P3.2 – vysoká dávka
 - Navržená intervence: Zvážit snížení Stadametu 850 mg na 1-0-0, glykemie v rozmezí 5,0-8,0 mmol/l. Vzhledem ke stavu pacientky spíše dávku snížit a držet glykemii mezi 7,0-10,0 mmol/l.
 - Hodnocení: 3
5. Zvážit zvýšení analgetik
 - P3 – problém s dávkováním, P3.1 – nízká dávka
 - Navržená intervence: Vzhledem k bolestivosti zvýšit dávku analgetik, podávat chronicky Metamizol 500 mg 1-1-1, případně navíc 2 tbl. dle potřeby.
 - Hodnocení: 2

DISKUZE

Analýza DRP proběhla na ošetrovatelském úseku v nemocnici v Olomouckém kraji. Průměrný věk hospitalizovaných byl 80 let, jednalo se tedy převážně o pacienty seniorského věku. Polyfarmakoterapie, polymorbidita a pokročilý věk jsou rizikovými faktory zvýšeného výskytu DRP.[79]

Sběr dat byl prováděn ze zdravotnických dokumentací. K odhalení DRPs docházelo po revizi farmakoterapie, kterou prováděl klinický farmaceut při příjmu pacienta, případně krátce po něm. Také se účastnil lékařských vizit, kde mohl konzultovat stav pacientů přímo u lůžka a získat informace i od nich. Komunikace s některými pacienty ale nebyla jednoduchá, protože zde byli hospitalizováni i pacienti po cévní mozkové příhodě nebo trpící stařeckou demencí. Data byla přepsána do online databáze dle klasifikace PCNE verze 5.01, konkrétně její modifikace vytvořené pro potřeby této diplomové práce.

Bylo zjištěno relativně velké množství DRPs (147), kdy alespoň jeden problém byl odhalen u 87 % pacientů. Pouze u deseti hospitalizovaných pacientů (13 %) nebyl odhalen žádný DRP. Tyto výsledky se shodují s výsledky některých zahraničních studií.

Pro porovnání uvádím retrospektivní studii z let 2015 a 2016. Do studie byli zahrnuti pacienti starší 18 let, průměrný věk pacientů pak byl 72,8 let, průměrný počet užívaných léčiv činil 8,2, což odpovídá průměrnému počtu této studie. DRP byl odhalen ve 45,1 % případů, jedná se tedy o výrazně menší číslo než u této studie (87 %). Vyšší počet odhalených DRP mohl souviset s věkovým rozmezím pacientů, kterých se studie týkala. Průměrný počet užívaných léčiv byl však téměř totožný (8,21).[79]

Nejčastěji se vyskytujícím se problémem byl problém P2 „problém s výběrem léčiva“, který se týkal 44 % případů. Z této kategorie se jednalo nejčastěji o problém P2.6 „LČ chybí i přes jasnou indikaci“ a P2.5 „nejasná indikace LČ“, které tvořili přes tři čtvrtiny (83 %) problémů z této kategorie. Druhý nejčastější byl problém P3 „problém s dávkováním“ (31 %).

Častokrát se DRP týkaly léčiv IPP a vitamínu D. U vitamínu D byl problém, že nebyl podáván i přes jasnou indikaci. Především se jednalo o chybějící léčivo u pacientů trpících osteoporózou, nejednalo se však o závažný problém. Pacientům bylo vždy

doporučeno vitamin D užívat, nejčastěji 15 kapek přípravku Vigantol gtt. jednou týdně. Doporučení téměř vždy také zahrnovalo současné podávání s vápníkem, který se bere večer, kvůli lepší absorpci. U IPP se problém týkal jak nejasné indikace, tak i chybějícího léčiva. IPP jako gastroprotektiva byly často předepisovány bez důvodu, čímž mohly přispět k nežádoucím účinkům. Opačným případem byla např. absence IPP u pacienta s vředovou chorobou v anamnéze.

Subjektivní hodnocení klinické závažnosti bylo přiděleno každému DRP. Nejčastěji se jednalo o klinickou závažnost málo významnou (39 %) a středně významnou (41 %). Zásadní problém nastal pouze v 5 % případů, což je z pohledu klinického farmaceuta určitě pozitivní. Zde je ale potřeba říci, že v případě hodnocení závažnosti jinou osobou by mohly být výsledky klinické závažnosti odlišné.

K přijetí navržených intervencí docházelo po konzultaci s lékařem. Většina navržených intervencí byla přijata (94 %) a pouze 5 % bylo nepřijato. Zbylé 1 % bylo přijato s výhradou. Přijetí s výhradou se týkalo vysazení léčiva, kdy klinickým farmaceutem bylo navrženo vysazení bez náhrady, lékař však přistoupil pouze k snížení dávky léčiva. Vysoký počet přijatých intervencí mohl být dán délkou působení farmaceuta na oddělení, který zde pracuje již několik let. Také přímý kontakt s lékařem a ostatním zdravotnickým personálem mohl přispět k vyšší akceptaci navržených intervencí.

Svojí prací klinický farmaceut pomohl k snížení možných nežádoucích účinků, které mohly pacienty potenciálně ohrozit. Lze tedy předpokládat, že k snížení výskytu DRPs by došlo, pokud by byl klinický farmaceut součástí každého zdravotního zařízení, tomu tak v dnešní době ale není. Také může přispět ke snížení nákladů na léčbu. Mohlo by být zajímavé sledovat, jaký ekonomický dopad by měly intervence navržené klinickým farmaceutem v takovéto střední nemocnici.

Retrospektivní studie se zaměřila na ekonomický dopad spojený s intervencemi klinického farmaceuta. Ekonomický přínos byl pak vypočítán jako snížení nákladů na farmakoterapii. Zaznamenáno bylo celkem 852 intervencí u 340 pacientů s průměrným věkem 51 let. Studie byla provedena v nemocnici v Kataru, pacienti byli tedy nejčastěji Arabové a Asiaté. Celkový ekonomický přínos činil 457 amerických dolarů na pacienta za rok. Celkový předpokládaný přínos za rok pak byl odhadnut na 621 106 dolarů.

Intervence navržené klinickým farmaceutem byly bezesporu spojeny s pozitivním ekonomickým dopadem na péči. Ukázalo se, že k chybám dochází nejčastěji při předepisování a podávání léčiv. Tomu by se dalo předejít větším zapojení klinických farmaceutů.[80]

Problémem v budoucnu může být také stárnutí populace. Jedná se o celosvětový problém. Vyšší věk je spojen s vyšším počtem užívaných léků, tím pádem i vyšší možností výskytu DRPs, kterými je třeba se zabývat. Vztah mezi polyfarmakoterapií a výskytem negativních důsledků z ní plynoucí potvrdilo několik studií. Vhodný management proto může tyto problémy minimalizovat a omezit plýtvání léky, které rovněž představuje velký problém, zejména pak ekonomickou zátěž.[81]

Výsledky této studie mohly být limitovány několika faktory, jako jsou malý vzorek pacientů s podobnými diagnózami nebo relativně vysoký věk, případně doba sběru dat. Pro vypovídající hodnotu je důležitý velký vzorek pacientů. V případě většího vzorku pacientů mohly být odhaleny různé DRPs s menším výskytem. Pokud by se studie týkala pacientů v širším věkovém rozmezí, např. starší 18 let, dá se předpokládat, že by průměrný počet DRPs na pacienta byl výrazně nižší. S ohledem na toto oddělení lze však považovat vzorek za reprezentativní. Při provedení dlouhodobější studie by byl počet odhalených DRPs jednoznačně vyšší, zda by zvýšil i průměrný počet DRPs na pacienta není jisté.

Další ovlivnění výsledků a rozdíl mezi DRPs a jejich procentuálním zastoupením v ostatních studiích mohl být dán nejednotnou klasifikací DRPs. Bylo by vhodné vytvořit jednotnou klasifikaci vhodnou pro všechny studie prováděné ve zdravotnických zařízeních, které by rozdělení DRPs sjednotily a jejichž výsledky by se mezi sebou dali lépe porovnat.

ZÁVĚR

Studie se týkala odhalení, revize a hodnocení DRPs klinickým farmaceutem. DRPs byly odhaleny po revizi farmakoterapie, následně byla klinickým farmaceutem navržena intervence a hodnocení klinické závažnosti.

Bylo odhaleno celkem 147 DRPs, které se týkaly 87 % hospitalizovaných pacientů. Nejčastěji se jednalo o problém s výběrem léčiva (44 %) a problém s dávkováním (31 %). Ve většině (80 %) případů se jednalo o problémy málo a středně závažné.

Ukázalo se, že výskyt DRPs je u pacientů relativně vysoký. V některých případech se může jednat i o DRP zásadní. Tato studie ukázala, že klinický farmaceut jako specializovaný zdravotnický personál má ve zdravotnictví velké uplatnění. Jeho přínos je hlavně v optimalizaci farmakoterapie a prevenci lékových problémů, díky které přispívá k bezpečné, efektivní a kvalitní léčbě pacientů.

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Základní klasifikace dle PCNE verze 9.1	15
Tabulka 2: Klasifikace problémů dle PCNE verze 9.1	16
Tabulka 3: Základní klasifikace dle PCNE verze 5.01	18
Tabulka 4: Klasifikace problémů dle PCNE verze 5.01	19
Tabulka 5: Rozdělení diuretik	21
Tabulka 6: Zástupci ACEi	37
Tabulka 7: Modifikace klasifikace dle PCNE V5.01	Chyba! Záložka není definována.

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Hlavní diagnózy	43
Graf 2: Užívaná léčiva.....	44
Graf 3: Lékové problémy.....	45
Graf 4: Problém P2.....	46
Graf 5: Problém P3.....	49
Graf 6: Hodnocení klinické závažnosti	53
Graf 7: Přijetí navržených intervencí	54

SEZNAM LITERATURY

- [1] PCNE „Classification for Drug related problems" V9.1, 2020. [Online]. [cited 2024 April 15]. Available from: <http://www.pcne.org/>
- [2] K. Deawjaroen, J. Sillabutra, N. Poolsup et al., „Characteristics of drug-related problems and pharmacist's interventions in hospitalized patients in Thailand: a prospective observational study", *Sci Rep*, roč. 12, č. 1, s. 17107, říj. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-21515-7.
- [3] L. Robert, E. Cuvelier, Ch. Rousseliere *et al.*, „Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team", *Healthcare*, roč. 11, č. 6, s. 827, bř. 2023, doi: 10.3390/healthcare11060827.
- [4] H. Ylä-Rautio, S. Siissalo, S. Leikola, „Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications", *Int J Clin Pharm*, roč. 42, č. 2, s. 786–795, dub. 2020, doi: 10.1007/s11096-020-00984-8.
- [5] L. Kjeldsen, T. Nielsen, C. Olesen, „Investigating the Relative Significance of Drug-Related Problem Categories", *Pharmacy*, roč. 5, č. 4, s. 31, čer. 2017, doi: 10.3390/pharmacy5020031.
- [6] R. Movva, A. Jampani, J. Nathani et al., „A prospective study of incidence of medication-related problems in general medicine ward of a tertiary care hospital", *J Adv Pharm Technol Res*, roč. 6, č. 4, s. 190, 2015, doi: 10.4103/2231-4040.166502.
- [7] I. K. Björkman, M. A. Sanner, C. B. Bernsten, „Comparing 4 classification systems for drug-related problems: Processes and functions", *Research in Social and Administrative Pharmacy*, roč. 4, č. 4, s. 320–331, pro. 2008, doi: 10.1016/j.sapharm.2007.10.006.
- [8] D. O'Mahony, A. Cherubini, A. R. Guiteras *et al.*, „STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3", *Eur Geriatr Med*, roč. 14, č. 4, s. 625–632, kvě. 2023, doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.
- [9] M. N. O'Connor, D. O'Sullivan, P. F. Gallagher et al., „Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial", *J Am Geriatr Soc*, roč. 64, č. 8, s. 1558–1566, srp. 2016, doi: 10.1111/jgs.14312.
- [10] D. O'Mahony, P. Gallagher, A. Lavan, „Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity", *Clin Interv Aging*, s. 857, čer. 2016, doi: 10.2147/CIA.S80280.
- [11] H. Drástová a R. Krombholz, „Rizika polypragmázie v gerontopsychiatrii", 2013. [Online]. [cited 2024 May 3]. Available from: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/>
- [12] D. Fialová, E. Topinková, A. Ballóková et al., „Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří", 2013. [Online]. [cited 2024 May 3]. Available from: <https://www.klinickafarmakologie.cz/>
- [13] J. Švihovec et al., „*Farmakologie*". Grada Publishing, a.s., 2018. ISBN: 978-80-247-5558-8

- [14] M. C. A. Kehrenberg a H. S. Bachmann, „Diuretics: a contemporary pharmacological classification?“, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, roč. 395, č. 6, s. 619–627, čer. 2022, doi: 10.1007/s00210-022-02228-0.
- [15] J. Martínková et al., „*Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*“. Grada Publishing, a.s., 2018. ISBN: 978-80-247-4157-4
- [16] P. G. Robinson, D. Newman, C. L. Reitz et al., „A large drawing of a nephron for teaching medical students renal physiology, histology, and pharmacology“, *Adv Physiol Educ*, roč. 42, č. 2, s. 192–199, čer. 2018, doi: 10.1152/advan.00022.2017.
- [17] R. Morizane, A. Q. Lam, B. S. Freedman et al., „Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury“, *Nat Biotechnol*, roč. 33, č. 11, s. 1193–1200, lis. 2015, doi: 10.1038/nbt.3392.
- [18] C. Huxel, A. Raja, M. D. Ollivierre-Lawrence, „*Loop Diuretics*“, 2023. [Online]. [cited 2023 November 11]. Available from: PMID: 31536262
- [19] L. Carone, S. G. Oxberry, R. Twycross et al., *J Pain Symptom Manage*, roč. 52, č. 1, s. 144–150, čvc. 2016, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004.
- [20] S. W. Oh a S. Y. Han, „Loop Diuretics in Clinical Practice“, *Electrolytes & Blood Pressure*, roč. 13, č. 1, s. 17, 2015, doi: 10.5049/EBP.2015.13.1.17.
- [21] D. A. Sica, B. Carter, W. Cushman et al., „Thiazide and Loop Diuretics“, *The Journal of Clinical Hypertension*, roč. 13, č. 9, s. 639–643, zář. 2011, doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
- [22] P. Akbari a A. Khorasani-Zadeh, „*Thiazide Diuretics*“, 2023. [Online]. [cited 2023 December 12]. Available from: PMID: 30422513
- [23] L. L. Herman, P. Weber, K. Bashir, „*Hydrochlorothiazide*“, 2023. [Online]. [cited 2023 December 12]. Available from: PMID: 28613517
- [24] V. Barrios a C. Escobar, „Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension?“, *Integr Blood Press Control*, s. 35, čvc. 2014, doi: 10.2147/IBPC.S40248.
- [25] Y. Y. Syed, „Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use“, *American Journal of Cardiovascular Drugs*, roč. 22, č. 2, s. 219–230, bře. 2022, doi: 10.1007/s40256-022-00521-0.
- [26] M. Chaffman, R. C. Heel, R. N. Brogden et al., „Indapamide A Review of its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy in Hypertension“, *Drugs*, roč. 28, č. 3, s. 189–235, zář. 1984, doi: 10.2165/00003495-198428030-00001.
- [27] D. Wile, „Diuretics: a review“, *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, roč. 49, č. 5, s. 419–431, zář. 2012, doi: 10.1258/acb.2011.011281.
- [28] Q. Sun a P. Sever, „Amiloride: A review“, *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, roč. 21, č. 4, s. 147032032097589, říj. 2020, doi: 10.1177/1470320320975893.

- [29] J. C. Hughes a M. Cassagnol, „Eplerenone“, 2023. [Online]. [cited 2023 December 19]. Available from: PMID: 31971740
- [30] L. Carone, S. G. Oxberry, R. Twycross et al., „Spironolactone“, *J Pain Symptom Manage*, roč. 53, č. 2, s. 288–292, úno. 2017, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.320.
- [31] A. N. Almajid a M. Cassagnol, „Amiloride“, 2024. [Online]. [cited 2023 March 6]. Available from: PMID: 31194443
- [32] S. Patibandla, J. Heaton, H. Kyaw, „Spironolactone“, 2024. [Online]. [cited 2024 March 6]. Available from: PMID: 32119308
- [33] Ø. Mathisen, M. Raeder, F. Kiil, „Mechanism of osmotic diuresis“, *Kidney Int*, roč. 19, č. 3, s. 431–437, bře. 1981, doi: 10.1038/ki.1981.36.
- [34] A. R. Nissenson, R. E. Weston, C. R. Kleeman, „Mannitol.“, *West J Med*, roč. 131, č. 4, s. 277–84, říj. 1979, PMID: 388867.
- [35] D. Berezcki, M. Liu, G. Fernandes do Prado et al., „Mannitol for acute stroke“, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, čvc. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD001153.pub2.
- [36] S. Tenny, R. Patel, W. Thorell, „Mannitol“, 2023. [Online]. [cited 2023 December 12]. Available from: PMID: 29262205
- [37] D. E. Leaf a D. S. Goldfarb, „Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness“, *J Appl Physiol*, roč. 102, č. 4, s. 1313–1322, dub. 2007, doi: 10.1152/jappphysiol.01572.2005.
- [38] A. A. Shukralla, E. Dolan, N. Delanty, „Acetazolamide: Old drug, new evidence?“, *Epilepsia Open*, roč. 7, č. 3, s. 378–392, zář. 2022, doi: 10.1002/epi4.12619.
- [39] W. Mullens, J. Dauw. P. Martens et al., „Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload trial (<sc>ADVOR</sc>): baseline characteristics“, *Eur J Heart Fail*, roč. 24, č. 9, s. 1601–1610, zář. 2022, doi: 10.1002/ejhf.2587.
- [40] Y. Izumi, K. Miura, H. Iwao, „Therapeutic Potential of Vasopressin-Receptor Antagonists in Heart Failure“, *J Pharmacol Sci*, roč. 124, č. 1, s. 1–6, 2014, doi: 10.1254/jphs.13R13CP.
- [41] R. W. Schrier, P. Gross, M. Gheorghide et al., „Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V₂ - Receptor Antagonist, for Hyponatremia“, *New England Journal of Medicine*, roč. 355, č. 20, s. 2099–2112, lis. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa065181.
- [42] C. S. Wilcox, J. M. Testani, B. Pitt, „Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure“, *Hypertension*, roč. 76, č. 4, s. 1045–1054, říj. 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
- [43] R. Gupta, J. Testani, S. Collins, „Diuretic Resistance in Heart Failure“, *Curr Heart Fail Rep*, roč. 16, č. 2, s. 57–66, dub. 2019, doi: 10.1007/s11897-019-0424-1.

- [44] E. J. Hoorn a D. H. Ellison, „Diuretic Resistance", *American Journal of Kidney Diseases*, roč. 69, č. 1, s. 136–142, led. 2017, doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.027.
- [45] L. Guo, B. Fu, Y. Liu et al., „Diuretic resistance in patients with kidney disease: Challenges and opportunities", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, roč. 157, s. 114058, led. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2022.114058.
- [46] S. Mishra, „Diuretics in primary hypertension – Reloaded", *Indian Heart J*, roč. 68, č. 5, s. 720–723, zář. 2016, doi: 10.1016/j.ihj.2016.08.013.
- [47] H. M. Abdel-Qadir, J. V. Tu, L. Yun et al., „Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization", *Am Heart J*, roč. 160, č. 2, s. 264-271.e1, srp. 2010, doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.032.
- [48] I. Hamrick, D. Norton, J. Birstler et al., „Association Between Dehydration and Falls", *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, roč. 4, č. 3, s. 259–265, čer. 2020, doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.01.003.
- [49] H. Nakazawa, Y. Naruse, M. Mori et al., „Hyperosmolar hyperglycemic syndrome induced by diazoxide and furosemide in a 5-year-old girl", *Clinical Pediatric Endocrinology*, roč. 30, č. 3, s. 2021–0003, 2021, doi: 10.1297/cpe.30.139.
- [50] R. Raja, F. Kavita, F. Amreek et al., „Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults", *Cureus*, srp. 2019, doi: 10.7759/cureus.5457.
- [51] B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme et al., „The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure", *New England Journal of Medicine*, roč. 341, č. 10, s. 709–717, zář. 1999, doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
- [52] S. Veeregowda, J. Krishnamurthy, B. Krishnaswamy et al., „Spironolactone-induced unilateral gynecomastia", *Int J Appl Basic Med Res*, roč. 8, č. 1, s. 45, 2018, doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_399_16.
- [53] J. L. Izzo Jr a M. R. Weir, „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors", *The Journal of Clinical Hypertension*, roč. 13, č. 9, s. 667–675, zář. 2011, doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
- [54] J. M. Turner a R. Kodali, „Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension?", *Curr Cardiol Rep*, roč. 22, č. 9, s. 95, zář. 2020, doi: 10.1007/s11886-020-01352-8.
- [55] I. Caputo, G. Bertoldi, G. Driussi et al., „The RAAS Goodfellas in Cardiovascular System", *J Clin Med*, roč. 12, č. 21, s. 6873, říj. 2023, doi: 10.3390/jcm12216873.
- [56] M. K. Ames, C. E. Atkins, B. Pitt, „The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression.", *J Vet Intern Med*, roč. 33, č. 2, s. 363–382, bře. 2019, doi: 10.1111/jvim.15454.
- [57] J. H. Fountain, J. Kaur, S. L. Lappin, „*Physiology, Renin Angiotensin Systém*", 2023. [Online]. [cited 2024 January 1]. Available from: PMID: 29261862

- [58] F. Schweda, U. Friis, C. Wagner et al., „Renin Release“, *Physiology*, roč. 22, č. 5, s. 310–319, říj. 2007, doi: 10.1152/physiol.00024.2007.
- [59] A. Hall, L. W. Busse, M. Ostermann, „Angiotensin in Critical Care“, *Crit Care*, roč. 22, č. 1, s. 69, pro. 2018, doi: 10.1186/s13054-018-1995-z.
- [60] F. Fyhrquist a O. Saijonmaa, „Renin-angiotensin system revisited“, *J Intern Med*, roč. 264, č. 3, s. 224–236, zář. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x.
- [61] F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi et al. „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension“, *J Am Coll Cardiol*, roč. 71, č. 13, s. 1474–1482, dub. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
- [62] L. L. Herman, S. A. Padala, I. Ahmed et al., „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)“, 2023. [Online]. [cited 2024 January 1]. Available from: PMID: 28613705
- [63] B. S. Heran, M. M. Wong, I. K. Heran et al. „Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension“, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, říj. 2008, doi: 10.1002/14651858.CD003823.pub2.
- [64] S. P. Karunathilake a G. U. Ganegoda, „Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis“, *Biomed Res Int*, roč. 2018, s. 1–9, 2018, doi: 10.1155/2018/5767864.
- [65] E. Olvera Lopez, M. Parmar, V. S. Pendela et al., „Lisinopril“, 2024. [Online]. [cited 2024 March 4]. Available from: PMID: 29489196
- [66] M. Chauhan, J. B. Patel, F. Ahmad, „Ramipril“, 2024. [Online]. [cited 2024 March 4]. Available from: PMID: 30725804
- [67] A. Faruqi a A. Jain, „Enalapril“, 2024. [Online]. [cited 2024 March 4]. Available from: PMID: 32491640
- [68] Y. Y. Syed, „Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use“, *American Journal of Cardiovascular Drugs*, roč. 22, č. 2, s. 219–230, bře. 2022, doi: 10.1007/s40256-022-00521-0.
- [69] S. K. Sharma, P. Ruggenti, G. Remuzzi, „Managing hypertension in diabetic patients--focus on trandolapril/verapamil combination.“, *Vasc Health Risk Manag*, roč. 3, č. 4, s. 453–65, 2007, PMID: 17969376.
- [70] F. Marte, P. Sankar, M. Cassagnol, „Captopril“, 2024. [Online]. [cited 2024 March 4]. Available from: PMID: 30571007
- [71] M. Viana, O. Laszczynska, S. Mednes et al., „Medication Adherence to Specific Drug Classes in Chronic Heart Failure“, *Journal of Managed Care Pharmacy*, roč. 20, č. 10, s. 1018–1026, říj. 2014, doi: 10.18553/jmcp.2014.20.10.1018.

- [72] Z. Majd, A. Mohan, M. L. Johnson *et al.*, „Patient-Reported Barriers to Adherence Among ACEI/ARB Users from a Motivational Interviewing Telephonic Intervention", *Patient Preference Adherence*, roč. Volume 16, s. 2739–2748, řij. 2022, doi: 10.2147/PPA.S360461.
- [73] C. M. Roe, B. R. Motheral, F. Teitelbaum *et al.*, „Compliance with and dosing of angiotensin-converting-enzyme inhibitors before and after hospitalization", *American Journal of Health-System Pharmacy*, roč. 57, č. 2, s. 139–145, led. 2000, doi: 10.1093/ajhp/57.2.139.
- [74] C. Borghi a M. Veronesi, „Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo", *Clin Pharmacol Ther*, roč. 105, č. 3, s. 550–552, bře. 2019, doi: 10.1002/cpt.1040.
- [75] A. Overlack, „ACE Inhibitor-Induced Cough and Bronchospasm", *Drug Saf*, roč. 15, č. 1, s. 72–78, čvc. 1996, doi: 10.2165/00002018-199615010-00006.
- [76] W. J. Kostis, M. Shetty, Y. S. Chowdhury *et al.*, „ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review", *Curr Hypertens Rep*, roč. 20, č. 7, s. 55, čvc. 2018, doi: 10.1007/s11906-018-0859-x.
- [77] S. J. Leon, R. Whitlock, C. Rigatto *et al.*, „Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study", *American Journal of Kidney Diseases*, roč. 80, č. 2, s. 164-173.e1, srp. 2022, doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.002.
- [78] M. A. Raebel, „Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers", *Cardiovasc Ther*, roč. 30, č. 3, čer. 2012, doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x.
- [79] N. Garin, N. Sole, B. Lucas *et al.*, „Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions", *Sci Rep*, roč. 11, č. 1, s. 883, led. 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80560-2.
- [80] D. Abushanab, M. Atchan, R. Elajez *et al.*, „Economic impact of clinical pharmacist interventions in a general tertiary hospital in Qatar", *PLoS One*, roč. 18, č. 6, s. e0286419, čer. 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0286419.
- [81] V. W. Lee a F. W. Cheng, „Multidisciplinary care for better clinical outcomes: role of pharmacists in medication management", *Hong Kong Medical Journal*, s. 96–97, dub. 2018, doi: 10.12809/hkmj175076.