

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie



Analýza vybraných lékových problémů řešených klinickým farmaceutem -
vědecký přístup v klinickofarmaceutické činnosti

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hradec Králové, 2024

PharmDr. Martina Maříková

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

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlova v Praze (Projekt SVV 260 417, PROGRES Q42; Projekt EFSA-CDN, No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841) a projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FN HK, 00179906).

Poděkování

Za vedení, cenné rady a připomínky během doktorského studia děkuji svému školiteli prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a konzultantovi MUDr. Karlu Mackovi, CSc. Za vynikající spolupráci děkuji PharmDr. Zuzaně Očovské, Ph.D. Za možnost účasti v projektu podpořeném MZ ČR děkuji celému výzkumnému týmu FN HK pod vedením MUDr. Jakuba Víška, Ph.D. a za podporu a pomoc při finalizaci práce PharmDr. Juraji Martiškovi, Ph.D.

Na závěr bych chtěla poděkovat za velkou podporu a trpělivost manželovi a synovi.

Abstrakt

Úvod a cíle:

Léčiva přispívají jak prevenci a léčbě nemocí, ale je obecně známo, že kromě přínosů je jejich používání spojeno i s riziky a nežádoucími účinky, které mohou být jak předvídatelné, tak neočekávané. Díky rozvoji vědy a poznatkům v oblastech, které ovlivňují procesy při poskytování zdravotní péče, vlivem vysoké kvality zdravotní péče a její dostupnosti pro pacienty a díky rostoucímu počtu užívaných léčiv dochází k prodlužování průměrného věku populace a spolu s tím vzrůstá riziko spojené s farmakoterapií. Role klinického farmaceuta ve zdravotnickém zařízení je významná v různých oblastech zdravotní péče a bylo prokázáno, že zapojení klinického farmaceuta do procesu péče o pacienta zvyšuje bezpečnost a efektivitu této péče a současně snižuje náklady na léčbu. Cílem poskytování klinickofarmaceutické péče je minimalizace rizik spojených s farmakoterapií a maximalizace jejich účinku, identifikace lékových problémů, které mohou být příčinou přijetí pacienta do nemocnice. Je známo, že rizika spojená s podáváním léčiv a s nežádoucími účinky léčiv zvyšují náklady na léčbu a jejich vynaložení se dle publikovaných studií jeví jako zbytečné. V našem výzkumu jsme se zaměřili na tři druhy lékových problémů:

1. Hospitalizace související s léčivou,
2. lékové problémy nalezené při auditní činnosti v nemocnici,
3. způsob prevence katéetrové sepse novými přístupy.

Metodika:

1. Byla provedena průřezová studie zaměřena na analýzu hospitalizací pacientů přijímaných na Geriatrické oddělení, které je jednou z částí III. Interní gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Průřezová studie sledovala, zda hospitalizace na geriatrickém oddělení souvisela s DRPs.
2. Byla provedena analýza výsledků medikačních auditů ve FN HK za období 2017-2020. Průřezová studie byla rozdělena do dvou částí, obecná část (analýza auditních otázek dle auditního protokolu) a speciální část (hodnocení DRPs dle kritérií upravených dle PCNE klasifikace).

3. Byla provedena in vitro analýza účinnosti různých koncentrací taurolidinu na eradikaci biofilmu. Použity byly různé koncentrace taurolidinu: TauroSept 2%; TauroLock 1,35%; Taurolock poloviční koncentrace tj. 0,675% a 3,5% roztok taurolidinu (magistraliter příprava). Sledována byla přítomnost *Staphylococcus (S.) epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis*, meticilin rezistentní *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas (P.) aeruginosa* (PSAE), multirezistentní *P. aeruginosa* (MR PSAE), vankomycin rezistentní enterokoky, *Klebsiela pneumoniae* produkující rozšířené spektrum beta-laktamázy (KLPN ESBL), *Candida (C.) albicans* a *C. glabrata*.

Výsledky:

1. Do sledování bylo zahrnuto 366 akutní hospitalizací. Průměrný věk pacientů byl $85,9 \pm 4,8$ (71–103). Ženy byly starší ($86,2 \pm 5,2$) než muži ($85,4 \pm 4,1$). Většina detekovaných ADE byla u žen (n=240; 65,6 %). Průměrný počet léčiv užívaný před hospitalizací byl $7,16 \pm 3,37$ (0-16). Prevalence ADEs, které byla důvodem k hospitalizaci byla 11,75 % (95% CI 8,45-15,05). Přehled ADEs uvádí tabulka 3. Nejčastějšími ADEs (30,23 %) bylo krvácení do gastrointestinálního traktu a vznik vředu, dále hyponatrémie (23,26 %) a digitálová intoxikace (11,63 %). Minerálové dysbalance byly zjištěny v 30,23 % všech zjištěných ADEs. Antikoagulancia a antitrombotika vedla nejčastěji k polékové hospitalizaci. Antikoagulancia v 14 % případů a antitrombotika v 16,3 % případů. Projevem ADE bylo krvácení do GIT, ulcerace a hematomy. Diuretiky jako důvod ADE byla identifikována v 30,2 % případů a ADE se projevily jako hyponatrémie, hypokalémie a dehydratace. Léčiva, která nejfrekventněji způsobila polékové hospitalizace byla hydrochlorothiazid (n=6), digoxin (n=5), warfarin (n=5), kyselina acetylsalicylová (n=5) a furosemid (n=4). Z celkového počtu 43 polékových hospitalizací bylo 24 (55,8 %) hodnoceno jako potenciálně preventabilních.

2. V období 2017-2020 byly hodnoceny chorobopisy z většiny lůžkových pracovišť FN HK, vždy dva za každé pracoviště. V obecné části byla metodou shoda/neshoda (dle otázek auditního protokolu) hodnocena kvalita preskripce farmakoterapie a vedení dokumentace. Hodnocena byla míra shody s nastavenými vnitřními předpisy a dle platné legislativy. Jako pozitivní hodnocení resp. dosažení cíle byla shoda v minimálně 95 % otázek. V prvním roce projektu tohoto cíle nedosáhlo 10 z 22 (54,5 %) auditovaných pracovišť, naopak maximálního možného hodnocení, bez neshod, dosáhlo 5 pracovišť (22,7 %). V roce 2018 to bylo 10 z 23 (43,5 %), přičemž bez neshod bylo hodnoceno pouze jedno pracoviště. V roce 2019 došlo ke zlepšení hodnocení napříč FN HK, hodnoceno pod 95 % bylo pouze jedno pracoviště, bez neshod pracoviště tři (13 %). V roce 2020 nebyla žádná klinika hodnocena výsledkem pod 1,9 (95 %) a bez neshod bylo celkem 10 z 16 hodnocených pracovišť (62,5 %). K rizikovým skupinám léčiv patří (dle ATC klasifikace) analgetika, léčiva ovlivňující CNS, ATB, léčiva kardiovaskulárního systému a antikoagulancia a antiagregační léky.
3. Statisticky významný pokles CFU byl zaznamenán po 30, 60 a 120 minutách u kmenů *S. hominis*, *S. epidermidis*, PAE, KLPN ESBL, KPC, *C. albicans* a *C. glabrata*, po 60 a 120 minutách u multirezistentní PAE, po 120 minutách u *S. aureus*. U MRSA a VRE nedošlo ke statisticky významnému poklesu počtu CFU v žádném z testovaných časů.

Závěr:

DRPs a ADEs stále patří k rizikům spojeným s hospitalizací, stejně tak jsou v nemocničním prostředí běžné katérové infekce. Výsledky ukazují na význam správného a pravidelného hodnocení přínosů a rizik souvisejících s účinností a bezpečností především u některých lékových skupin. Z našeho výzkumu vyplývá, že k nejčastějším patří analgetika, CNS léčiva, léčiva kardiovaskulárního systému, antiagregancia, antitrombotika a ATB. ATB jsou nedílnou součástí prevence a léčby u pacientů se zavedeným žilním katérem. S ohledem na snižování rizik a předcházení katérových infekcí je obrácena pozornost na další léčiva a látky, které by mohly předcházet těmto rizikům. Jako velmi slibné se jeví používání katérových zámků s obsahem taurolidinu namísto antibiotických katérových zámků nebo katérových zámků s obsahem vysokoprocenního alkoholu.

Abstract

Introduction and objectives:

Drugs and vaccines contribute to the prevention and treatment of disease, but it is well known that in addition to their benefits, their use is associated with risks and adverse effects that may be both predictable and unexpected. Thanks to the development of science and knowledge in areas that influence the processes of healthcare delivery, the high quality of healthcare and its accessibility to patients, and the increasing number of medicines used, the average age of the population is increasing and with it the risks associated with pharmacotherapy. The role of the clinical pharmacist in a healthcare facility is important in different areas of healthcare delivery, and the involvement of the clinical pharmacist in the patient care process has been shown to increase the safety and efficiency of that care while reducing the cost of treatment. The risks associated with the administration of medicines and adverse drug reactions increase the cost of treatment and their expenditure appears to be excessive according to published studies:

1. Analysis of medication problems and their risk factors by a clinical pharmacist, which could be the cause of hospitalization of geriatric patients in the geriatric ward of the University Hospital in Hradec Kralove
2. Identification and analysis of medication problems in an accredited hospital identified during a medication audit
3. Analysis of the significance and possibilities of using catheter locks with a focus on taurolidine

Methodology:

1. A cross-sectional study was conducted to analyze the hospitalizations of patients admitted to the Geriatric Unit, which is one of the parts of the III. The study was conducted in the Geriatric Department, one of the units of the Internal Gerontometabolic Clinic of the University Hospital in Hradec Kralove. The cross-sectional study investigated whether hospitalization in the geriatric ward was related to DRPs.

2. An analysis of the results of medication audits in the HK Hospital for the period 2017-2020 was performed. The cross-sectional study was divided into two parts, a general part (analysis of audit questions according to the audit protocol) and a special part (evaluation of DRPs according to criteria adapted from the PCNE classification).
3. In vitro analysis of the efficacy of different concentrations of taurolidine on biofilm eradication was performed. Different concentrations of taurolidine were used: TauroSept 2%, TauroLock 1.35%, Taurolock half concentration i. e. 0.675% and 3.5% taurolidine solution (magistraliter preparation). The presence of *Staphylococcus (S.) epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis*, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas (P.) aeruginosa* (PSAE), multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MR PSAE), vancomycin-resistant enterococci, *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (KLPN ESBL), *Candida (C.) albicans* and *C. glabrata*.

Results:

1. 366 acute hospital admissions were included in the follow-up. The mean age of the patients was 85.9 ± 4.8 (71-103). Women were older (86.2 ± 5.2) than men (85.4 ± 4.1). The majority of detected ADEs were in females (n=240, 65.6%). The mean number of medications taken before hospitalization was 7.16 ± 3.37 (0-16). The prevalence of ADEs that were the reason for hospitalization was 11.75% (95% CI 8.45-15.05). The prevalence of ADEs is shown in Table 3. Gastrointestinal bleeding and ulcer formation were the most common ADEs (30.23%), followed by hyponatremia (23.26%) and digitalis intoxication (11.63%). Mineral imbalances were found in 30.23% of all ADEs. Anticoagulants and antithrombotics most often led to semi-medical hospitalization. Anticoagulants in 14% of cases and antithrombotics in 16.3% of cases. The manifestation of ADE was GIT bleeding, ulcerations and hematomas. Diuretics as the reason for ADE was identified in 30.2% of cases and ADEs manifested as hyponatremia, hypo-kalemia and dehydration. The drugs that most frequently caused the polypharmacy were hydrochlorothiazide (n=6), digoxin (n=5), warfarin (n=5), acetylsalicylic acid (n=5) and furosemide (n=4). Of the 43 polyp admissions, 24 (55.8%) were assessed as potentially preventable.

2. In the period 2017-2020, the medical records from most of the inpatient departments of the HCF were evaluated, two per department. In the general part, the quality of pharmacotherapy prescription and documentation was evaluated using the compliance/non-compliance method (according to the audit protocol questions). The level of compliance with the set internal regulations and according to the current legislation was assessed. Compliance in at least 95% of the questions was considered as a positive evaluation or achievement of the objective. In the first year of the project, 10 out of 22 (54.5%) audited workplaces did not achieve this goal; on the other hand, 5 workplaces (22.7%) achieved the maximum possible rating, with no non-conformities. In 2018, this number was 10 out of 23 (43.5%), with only one workplace rated with no non-conformities. In 2019, there was an improvement in the rating across the HK FN, with only one clinic rated below 95%, and three (13%) clinics with no disagreements. In 2020, no clinic was rated below 1.9 (95%), and a total of 10 out of 16 rated clinics (62.5%) had no disagreements. Drug risk groups include (according to ATC classification) analgesics, CNS-affecting drugs, ATBs, cardiovascular drugs, and anti-coagulants and anti-platelet drugs.
3. Statistically significant decreases in CFU were observed after 30, 60 and 120 minutes for *S. hominis*, *S. epidermidis*, PAE, KLPN ESBL, KPC, *C. albicans* and *C. glabrata* strains, after 60 and 120 minutes for multidrug-resistant PAE, and after 120 minutes for *S. aureus*. For MRSA and VRE, there was no statistically significant decrease in CFU counts at any of the times tested.

Conclusion:

DRPs and ADEs are still among the risks associated with hospitalization, as are catheter infections common in the hospital setting. The results indicate the importance of proper and regular assessment of benefits and risks related to efficacy and safety, especially for certain drug groups. Our challenge-ment shows that analgesics, CNS drugs, cardiovascular drugs, antiplatelet agents, antithrombotics and ATBs are among the most common. ATBs are an integral part of prevention and treatment in patients with venous catheter insertion. With regard to risk reduction and prevention of catheter infections, attention is turned to other drugs and agents that could prevent these risks. The use of catheter locks containing taurolidine instead of antibiotic catheter locks or catheter locks containing high percentage alcohol seems to be very promising.

Obsah

1	Úvod	13
2	Cíl práce	16
3	Teoretická část – současný stav poznání	17
3.1	Farmaceutická péče	17
3.2	Klinická farmacie	17
3.3	Klinický farmaceut, klinická farmacie, resp. KF péče v ČR	18
3.4	Vztah mezi klinickou farmacií a farmaceutickou péčí	19
3.5	Terminologie používaná k hodnocení rizik farmakoterapie	21
3.6	DRPs – Drug related problems	21
3.6.1	Adverse drug events (ADE)	22
3.6.2	Adverse drug reactions, adverse effect	24
3.6.3	Medication errors	26
3.7	Identifikace a hodnocení DRPs	26
3.7.1	Soap algoritmus	27
3.7.2	Algoritmus saze	28
3.7.3	Lékové interakce	30
3.8	Geriatrický pacient, Racionální farmakoterapie v geriatricii	31
3.9	Potenciálně nevhodná léčiva (potentially inappropriate medications, PIMs)	34
3.9.1	Hodnotící kritéria	34
3.9.2	Bersova kritéria	35
3.9.3	STOPP/START kritéria	35
3.9.4	Explicitní kritéria ČR	36
3.10	ADR a ADE jako důvod hospitalizace	37
3.10.1	Hodnocení kauzality	38
3.10.2	Naranjo algoritmus	38
3.10.3	Algoritmus dle WHO Uppsala Monitoring Centre	39
3.11	Medikační audity	39
3.11.1	Medical reconciliation (MR)	41
3.12	Katetrové infekce	41
3.12.1	Patofyziologie vzniku katérové sepse	43
3.12.2	Typy cévních vstupů	43
3.12.2.1	Periferní žilní katétr	44
3.12.2.2	Centrální žilní katétr	44

3.12.3	Prevence vzniku katérové infekce.....	45
3.12.4	Taurolidin	46
4	Praktická část.....	47
4.1	Projekt č. 1.....	47
4.1.1	Úvod a cíl.....	47
4.1.2	Metodika.....	47
4.1.3	Zdroje dat a hodnocení.....	48
4.1.4	Velikost souboru	49
4.1.5	Statistická metoda.....	49
4.1.6	Výsledky	50
4.1.7	Další analýza.....	53
4.1.8	Diskuze.....	53
4.1.9	Dílčí závěr.....	57
4.2	Projekt č. 2.....	58
4.2.1	Úvod.....	58
4.2.2	Cíl	58
4.2.3	Metodika.....	58
4.2.4	Výsledky	62
4.2.5	Diskuze.....	65
4.2.6	Dílčí závěr	69
4.3	Projekt č. 3.....	70
4.3.1	Úvod a cíl.....	70
4.3.2	Metodika.....	70
4.3.3	Diskuze.....	72
4.3.4	Dílčí závěr	74
5	Závěr.....	75
6	Seznam zkratk.....	77
7	Přehled publikační činnosti.....	79
7.1	Zahraniční časopisy	79
7.2	Abstrakta z mezinárodních konferencí	80
7.3	Abstrakta z národních konferencí.....	81
7.4	Ústní sdělení.....	81
7.5	Přehled další odborné činnosti.....	82
8	Literatura	83

1 Úvod

Klinická farmacie jako nový směr farmaceutických věd se začala rozvíjet v 60. letech minulého století ve Spojených státech na Univerzitě Michigan. Intenzivní pionýrská práce je ve svých počátcích dále spojena se jmény Davida Burkholdera, Paula Parkera a Charlese Waltona z Univerzity Kentucky.[1]

Průkopníkem klinické farmacie v České republice i v evropském měřítku se stal prof. Jaroslav Květina. Jeho zásluhou bylo v ČR vzdělávání v oboru klinické farmacie do roku 1989 součástí pregraduální výuky. Klinická farmacie byla jedním ze tří hlavních studijních oborů. Tomuto konceptu pregraduálního vzdělávání se blíží kurikulum současné, kde se klinická farmacie v posledním úseku studia stala povinným předmětem. Klinická farmacie je také oborem doktorandského studia a je pevně ukotvena v postgraduálním vzdělávání jako jeden ze specializačních farmaceutických oborů.

Léčiva přispívají k prevenci a léčbě nemocí, ale je obecně známo, že kromě přínosů je jejich používání spojeno i s riziky a nežádoucími účinky, které mohou být jak předvídatelné, tak neočekávané. Díky rozvoji vědy a novým poznatkům v oblastech, které mají vliv na procesy při poskytování zdravotní péče a díky vysoké kvalitě a dostupnosti zdravotní péče se prodlužuje průměrný věk populace. Moderní léčebné metody vedou k vyššímu počtu užívaných léčiv, což zvyšuje rizika s farmakoterapií spojená. Toto zjištění nabývá v posledních letech na významu, protože geriatrická část populace dosahuje 15%-20% z celkového počtu obyvatel. Průměrná délka života se dlouhodobě zvyšuje, v současnosti věk v ČR je 76,2 roku u mužů a 82,1 roku u žen.[2]

Bezpečnost pacientů se dostala do povědomí nejen zdravotnické veřejnosti po vydání zprávy „To Err is Human“ amerického Institute of Medicine v roce 1999. Podle které je ročně v USA spojováno až 98 tisíc úmrtí a 1 milion poškození pacientů. Většina lékových pochybení (ME, medical errors) a úmrtí s nimi spojená se považuje za preventabilní.[3]

Role klinického farmaceuta ve zdravotnickém zařízení je významná v různých rovinách poskytování zdravotní péče a bylo prokázáno, že zapojení klinického farmaceuta do procesu péče o pacienta zvyšuje bezpečnost a efektivitu této péče a současně snižuje náklady na léčbu.[4-6]

V ČR je tato role posilována ve vyšší míře v posledním desetiletí. Důvodem jsou požadavky na zvyšování bezpečnosti pacientů a zároveň snaha o snižování nákladů na péči. Stoupá počet ZZ, která v péči o pacienta upřednostňují multidisciplinární přístup a zřizují pozici klinického farmaceuta i počet KF

v jednotlivých ZZ napříč ČR, což v praxi znamená, že klinickofarmaceutická péče je poskytována stále většímu počtu pacientů hospitalizovaných na lůžcích akutní i následné péče.[7]

WHO již v roce 1966 definovala kvalitu péče jako souhrn výsledků dosažených v prevenci, diagnostice a léčbě, určeným potřebami obyvatelstva na základě lékařských věd a dosavadní praxe. Kvalita poskytované péče a bezpečnost pacientů stále zaujímá jedno z předních míst zájmu WHO.[8] V roce 2022 bylo za účasti přibližně 310 účastníků z 90 zemí formulováno společné prohlášení týkající se bezpečnosti pacientů – Globální akční plán bezpečnosti pacientů pro období 2021–2030 s cílem snížit míru a výskyt poškození pacientů na základě systematických změn a tím předcházet rizikům spojeným se zdravotní péčí. Bezpečnost pacientů by měla být prioritou nejen pro poskytovatele zdravotní péče, ale i pro zákonodárce, vedení resortů zdravotnictví na národní i mezinárodní úrovni.[9] Kvalita je relativní pojem, znamená to tedy, že stále můžeme a musíme usilovat o její zvyšování. Dalším důležitým nástrojem ke zvyšování kvality poskytované zdravotní péče je nástroj pro její měření, srovnávání výsledků a jejich analýzu. Již uskutečněnými analýzami bylo zjištěno, že většina pochybení jde na vrub nedokonalosti systému.[10]

Dalším ze způsobů, kromě poskytování klinickofarmaceutické péče, jak zvýšit bezpečnost pacientů, je pravidelné hodnocení rizik spojených se zdravotní péčí, resp. s farmakoterapií. V USA byla v roce 1951 založena The Joint Commission International (JCI), nezisková organizace se sídlem ve Spojených státech, která v současnosti akredituje více než 22 000 amerických zdravotnických organizací a programů. Mezinárodní pobočka akredituje lékařské služby z celého světa. Akreditační proces jako první v ČR a jako první nemocnice ve střední a východní Evropě podstoupila a splnila Ústřední vojenská nemocnice již v roce 2004.[11] V českém prostředí byla v roce 1998 založena Spojená akreditační komise (SAK). JCI i SAK usilují o podporu trvalého zvyšování kvality a bezpečí zdravotní péče pomocí akreditace zdravotnických zařízení. Součástí akreditačních standardů je i doporučení pro vytvoření předpisů a postupů upravujících zacházení s léčivými (objednávání, skladování, předepisování a podávání), včetně stanovení nepodkrýbitelných náležitostí ordinace léků pro hospitalizované pacienty a stanovení odpovědnosti za jejich dodržování.[12]

Klinický farmaceut se tak stává nedílnou a nepostradatelnou součástí při poskytování zdravotní péče. Klinická farmacie je klinickým oborem s multidisciplinárním rozsahem, orientovaným především na bezpečnost léčby, posouzení terapeutické hodnoty léčiv za různých klinických podmínek a na individualizaci lékových režimů. Rolí klinického farmaceuta je optimalizace farmakoterapie pacienta na základě

znalostí farmakologických vlastností léčiv, za použití nejnovějších vědeckých poznatků o léčbě v kontextu znalostí o aktuálním zdravotním stavu každého konkrétního pacienta, včetně znalostí laboratorních výsledků a dalších souvisejících vyšetření. Cílem je bezpečná, účelná a nákladově co nejefektivnější léčba s minimálními riziky.[13, 14]

2 Cíl práce

Práce si klade za cíl poskytnout přehled informací týkající se role klinického farmaceuta v multidisciplinárním týmu. Práce se skládá z těchto dílčích částí:

1. Analýza lékových problémů a jejich rizikových faktorů klinickým farmaceutem, které mohly být příčinou hospitalizace geriatrických pacientů na geriatrickém oddělení Fakultní nemocnice v Hradci Králové.
2. Identifikace a analýza lékových problémů ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové zjištěných při medikačním auditu.
3. Analýza významu a možností použití katéetrových zámků se zaměřením na taurolidin.

3 Teoretická část – současný stav poznání

3.1 Farmaceutická péče

První definice farmaceutické péče (FP) je z roku 1976, kde FP je péče, kterou daný pacient vyžaduje a dostává se mu, a která zaručí bezpečné a racionální užití léku.[15]

Nejnámější definice je Heplera a Strandové z roku 1990: FP je zodpovědné poskytování farmakoterapie za účelem dosažení konečných výsledků, které zlepšují kvalitu života pacienta.[16]

V roce 1994 vznikla Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), má 18 členských států včetně ČR. Prioritou je rozvoj farmaceutické péče se zaměřením na konkrétní projekty, které probíhají v zúčastněných zemích, jako jsou např. terapie astmatických pacientů, terapie seniorů, diabetických pacientů a problematika samoléčení. PCNE definuje FP jako účast farmaceutů při řešení a předcházení problémů souvisejících s užíváním léčiv u individuálního pacienta prostřednictvím monitorování, vyhodnocování, dokumentování procesu a výsledků a implementace ve spolupráci s dalšími zdravotnickými pracovníky.[17]

Na základě práce španělské pracovní skupiny složené ze členů španělské společnosti nemocniční farmacie a dalších farmaceutů z různých oblastí zdravotní péče byla upravena definice farmaceutické péče založená na modelu kapacita-motivace-příležitost (Capacity-Motivation-Opportunity). FP je jakákoli odborná činnost, při níž farmaceut spolupracuje s pacientem (a/nebo pečovatelem) a dalšími zdravotnickými pracovníky tak, aby se starali o pacienta podle jeho potřeb, stanovili strategie k dosažení krátkodobých, střednědobých a dlouhodobých cílů farmakoterapie za využití nových technologií a dostupných prostředků.[18]

3.2 Klinická farmacie

Klinická farmacie je samostatný vědecký obor, který se zaměřuje na racionální výběr a bezpečné a účinné používání léčiv. Cílem poskytování klinickofarmaceutické péče je optimalizace (minimalizace rizik a maximalizace terapeutického účinku) medikamentózní léčby, podpora zdraví a prevence nemocí. Poskytování klinickofarmaceutické péče spojuje orientaci na péči se specializovanými terapeutickými znalostmi, zkušenostmi a úsudkem za účelem zajištění optimálních výsledků léčby pacientů. Jako obor má klinická farmacie také povinnost přispívat k vytváření nových poznatků, které zlepšují zdraví a kvalitu života.

Kliničtí farmaceuti pečují o pacienty ve zdravotnických zařízeních díky znalostem o léčivech, které jsou propojeny se základními znalostmi biomedicínských, farmaceutických, sociálně-behaviorálních a klinických věd na základě znalostí medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine; EBM), nových technologií a příslušných právních, etických, sociálních, kulturních, ekonomických a profesních zásad. V souladu s tím kliničtí farmaceuti přebírají odpovědnost za řízení farmakoterapie v rámci přímé péče o pacienty, ať už vykonávají svou praxi samostatně nebo formou konzultací/spolupráce s jinými zdravotnickými pracovníky. Výzkumní pracovníci v oblasti klinické farmacie vytvářejí, šíří a uplatňují nové poznatky, které přispívají ke zlepšení zdraví a kvality života.[19]

3.3 Klinický farmaceut, klinická farmacie, resp. KF péče v ČR

Poskytování klinickofarmaceutické péče koresponduje s trendy, které kladou důraz na účelnost a bezpečnost podávané farmakoterapie. Optimalizace farmakoterapie vede k dosažení lepších klinických výsledků v léčbě pacientů a v důsledku toho k efektivnějšímu využití finančních prostředků určených na zdravotní péči.

Klinický farmaceut se podílí na zdravotní péči o pacienty přímo. Cílem této péče je identifikace, řešení a předcházení problémů souvisejících s farmakoterapií. V evropských státech není systém poskytování klinickofarmaceutické péče jednotný, požadavky na vzdělávání i způsob začlenění a role klinického farmaceuta v systému zdravotní péče jednotlivých zemí se liší. Společným cílem je bezpečná a účelná farmakoterapie, v popředí stojí pacient. Klinická farmacie je reprezentována klinickou praxí a výzkumem, výsledky poskytování klinickofarmaceutické péče jsou zaměřené na zvýšení bezpečnosti pacienta a zlepšení zdravotního stavu populace obecně, zahrnuje všechny postupy a všechny stupně poskytování zdravotní péče včetně organizace zdravotní péče a legislativních procesů. Rolí klinického farmaceuta v multidisciplinárním týmu je identifikace rizik spojených s farmakoterapií na základě znalosti všech dostupných informací o pacientovi, jeho zdravotním stavu a plánu léčby lékaře a ve spolupráci s ním.[20]

V ČR je klinický farmaceut dle platných předpisů a legislativy farmaceut se specializací v oboru Klinická farmacie. Tato specializace je získávána dle zákona 67/2017 Sb., kterým se mění zákon č. 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, ve znění pozdějších předpisů a její získání podmínkou pro samostatný výkon v oboru.[21]

Klinickofarmaceutickou péči v ČR ukotvuje zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování. Účelem této péče je racionalizace a optimalizace farmakoterapeutických režimů pacientů klinickým farmaceutem – odborníkem vzdělaným v oblasti farmakologických, fyzikálně-chemických a dalších vlastností léčiv v kontextu znalostí terapeutického používání léčiv, postupů při jejich podávání, zdravotnické dokumentace pacientů, požadavků ošetřujícího lékaře a požadavků samotných pacientů; a to tak, aby bylo dosaženo maximálního terapeutického účinku medikace při minimalizaci rizik spojených s užíváním a/nebo podáváním léčiv u pacientů poskytovatelů zdravotních služeb zajišťujících lůžkovou a/nebo ambulantní péči. Klinickofarmaceutická péče je poskytována v kontextu evidence-based medicine a nejnovějších doporučení národních a mezinárodních odborných společností. Řeší již vzniklé lékové problémy a jejich následky, ale také jim předchází a minimalizuje dopady nežádoucího působení léčiv na pacienta.[22]

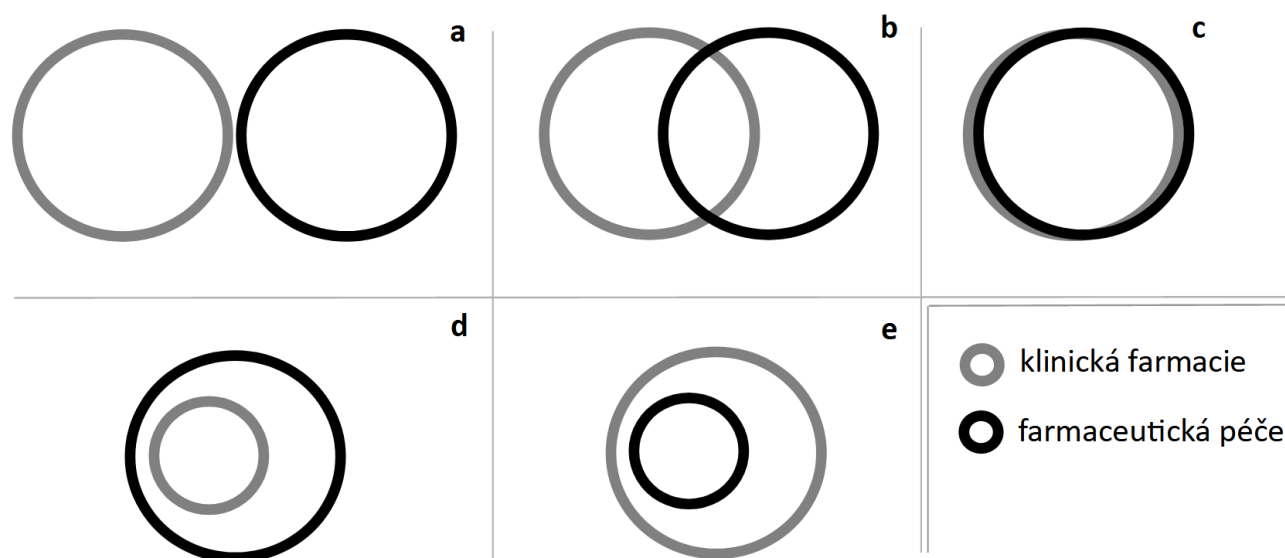
3.4 Vztah mezi klinickou farmacií a farmaceutickou péčí

Problematice současného vnímání pojmu klinická farmacie a jejího vztahu k farmaceutické péči se věnoval průzkum provedený mezi členy Evropské společnosti klinické farmacie. Definice, které se používají pro pojmy klinická farmacie a lékárenská/farmaceutická péče, se do jisté míry překrývají. Cílem šetření bylo zjistit současné neshody týkající se používání termínu klinická farmacie a jeho vztahu k termínu farmaceutická péče a posoudit, do jaké míry jsou farmaceuti se zájmem o klinickou farmacii ochotni přijmout odpovědnost za výsledky farmakoterapie.

Průzkum proběhl mezi aktivními členy Evropské společnosti klinické farmacie (ESCP). Celkem 1 285 členů ESCP bylo e-mailem vyzváno k účasti na online průzkumu, v němž měli účastníci uvést, zda určité profesní činnosti, poskytovatelé, prostředí, cíle a obecné deskriptory představují a) pouze klinickou farmacii, b) pouze farmaceutickou péči, c) obojí nebo d) ani jedno. Další otázky zjišťovaly ochotu farmaceutů přijmout etickou nebo právní odpovědnost za výsledky farmakoterapie za současných a ideálních pracovních podmínek. Odpovědělo 263 účastníků z 54 různých zemí. Většina respondentů byla z Evropy (90,1 %) a většina (97,3 %) byly specialisté v oboru klinická farmacie, 11,4 % respondentů pracovala ve veřejných lékárnách. Výsledkem šetření bylo zjištěno a) panovala silná shoda v tom, že termín klinická farmacie zahrnuje optimalizaci farmakoterapie u pacienta (93,2 %), hodnocení laboratorních výsledků souvisejících s farmakoterapií na úrovni pacienta (93,5 %) a individualizaci léčby (93,9 %), zahrnuje optimalizaci farmakoterapie pacienta (86,7 %), individualizaci farmakoterapie na úrovni

zdravotnického zařízení (87,5 %), podílí se na objektivizaci lékové historie a předávání informací (88,2 %) a poskytování informací o léčivech (87,1 %).

Shoda byla nalezena i v názoru, že následující činnosti s klinickou farmacií resp. poskytováním klinicko-farmaceutické péče nesouvisí: příprava léčivých přípravků (71,1 %), logistika léků (60,5 %), výdej léků (54,8 %), podávání léků (42,6 %) a podpora veřejného zdraví (43,5 %). Naopak neshoda panovala ohledně vztahu mezi oběma pojmy (obr. 1).



Obrázek 1. Znázornění možných vztahů mezi klinickou farmacií (KF) a farmaceutickou péčí (FP). a: KF se liší od FP; b: KF a FP se překrývají; c: KF a FP jsou totožné; d: KF je podmnožinou FP; e: FP je podmnožinou KF

Nicméně většina účastníků šetření (76,0 %) zastávala názor, že klinická farmacie a lékárenská/farmaceutická péče se částečně překrývají (obr. 1, možnost b). 11% účastníků se domnívalo, že farmaceutická péče je součástí klinické farmacie (možnost e), 6,8% respondentů odpovědělo, že klinická farmacie je součástí farmaceutické péče (možnost d), 5,7% respondentů, že klinická farmacie a lékárenská péče jsou synonyma (možnost c) a 0,3%, že klinická farmacie a farmaceutická péče spolu nijak nesouvisí (možnost a). Respondenti se shodovali v názoru, že klinická farmacie a farmaceutická péče resp. jejich činnosti se neliší s ohledem na poskytovatele péče nebo nastavení procesů. Více než 80 % respondentů bylo toho názoru, že za současných pracovních podmínek přijímají určitou formu zodpovědnosti (94,3% za bezpečnost, 89,7% za účinnost, 87,1% orientace na pacienta, 85,1% za nákladovou

efektivitu). Podíly účastníků ochotných přijmout právní odpovědnost za současných/ideálních pracovních podmínek byly nižší: bezpečnost (32,7 %/64,3 %), účinnost (17,9 %/49,2 %), orientace na pacienta (17,1 %/46,2 %), nákladová efektivita (20,3 %/44,0 %).[23]

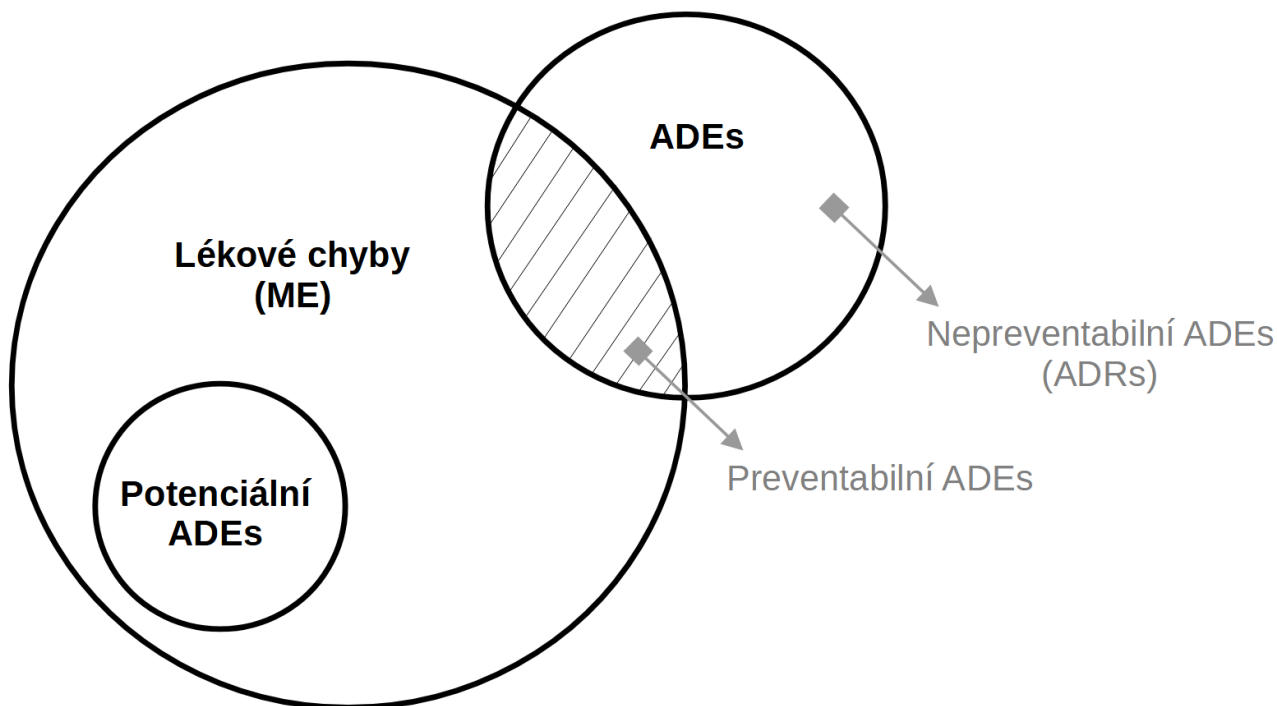
3.5 Terminologie používaná k hodnocení rizik farmakoterapie

Termíny používané v publikacích zabývajících se bezpečností léčby nejsou zcela jednotné, často se překrývají a používají se různým způsobem. Používání jednotné terminologie se zdá být esenciální pro snazší komunikaci mezi odborníky a pro jednodušší porozumění publikovaným datům. Nepřesnosti mohou být způsobeny i překladem anglických termínů do jiných jazyků.

Nejčastěji se pro popis rizik souvisejících s užíváním a podáváním léčiv používají termíny drug related problems („problémy“ asociované s farmakoterapií), adverse event (nežádoucí událost), adverse effect (nežádoucí účinek) adverse reaction (nežádoucí reakce), medication error (lékové pochybení).

3.6 DRPs – Drug related problems

DRPs jsou definovány jako jakékoli „problémy“ asociované s farmakoterapií, zejména ME, ADEs a ADRs, které mohou být příčinou zhoršení zdravotního stavu a mohou vést k hospitalizaci. Pro klasifikaci DRPs jsou dostupná mnohá klasifikační schémata. Většinou jsou schémata hierarchicky kategorizována do hlavních skupin a jejich podskupin, každá klasifikace obsahuje různý počet sledovaných proměnných a lze říct, že neexistuje ideální a jednotný klasifikační systém. Pro praktické využití je důležité, aby klasifikace jasně formulovala definici DRP, obsahovala jasnou hierarchickou strukturu hlavních skupin a podskupin DRPs, reflektovala postupy a procesy důležité pro výstupy a byla použitelná v běžné, každodenní farmaceutické praxi.[24-27]



Obrázek 2. Vztah mezi Adverse drug events (ADEs) a Medication errors (Lékové chyby, ME) adaptováno dle Gandhi et al. [28]

Pro pacienta je důležitá nejen identifikace, ale i následná intervence a návrh řešení, resp. doporučení pro pacienta a ošetřujícího lékaře a výsledek intervence. Nejblíže potřebám praxe je klasifikace PCNE a z toho důvodu i její modifikace jsou nejčastěji používanou klasifikací pro mnohé studie.

Nejaktuálnější je klasifikace DRPs dle PCNE, verze 9.1. Definuje DRP jako událost nebo okolnosti týkající se farmakoterapie, které zdraví již přímo ovlivňují nebo mohou potenciálně zdravotní stav ovlivnit. Základní klasifikace má nyní 3 primární oblasti DRPs, 9 primárních oblastí pro příčiny vedoucí k DRPs, 5 primárních oblastí pro plánované intervence, 3 primární oblasti pro míru akceptance provedených doporučení a 4 primární oblasti pro stav DRP, tj. pro výsledky intervencí. Podskupin DRP je v klasifikaci nyní 7, i podskupiny DRPs jsou dále detailněji děleny.[25]

3.6.1 Adverse drug events (ADE)

Termínem adverse event je míněn nepříznivý účinek či nepříznivá změna zdravotního stavu nebo poškození pacienta, ke kterému může dojít v době, kdy pacient užívá léčivo nebo v časové souvislosti po podání léčiva a který může/nemusí souviset s podáním léčiva. Je definován jako nežádoucí jev nebo událost, postižení/poškození pacienta související s určitou mírou pravděpodobnosti s podáním léčiv (pravděpodobné, možné).

ADEs jsou největší kategorií nežádoucích událostí u hospitalizovaných pacientů, dosahují asi 19 % všech poškození [29], jsou asociovány se zvýšením morbidit i mortality, prodloužením délky hospitalizace a vyššími náklady na poskytovanou léčbu. ADEs zahrnují fyzické poškození, mentální poškození či změny normálního – fyziologického funkčního stavu pacienta. K ADEs může dojít v kterémkoli zdravotnickém zařízení a kdekoli v rámci ZZ (standardní, intenzivní lůžka, operační sály, oddělení akutního příjmu), ale i bezprostředně po propuštění pacienta ze zdravotnického zařízení. V nejvyšším riziku vzniku lékových problémů jsou děti a geriatřičtí pacienti, důvodem je nutnost úpravy dávek léčiv s ohledem na věk, hmotnost, stav eliminačních orgánů. V případě geriatrických pacientů hraje roli navíc přítomnost komorbidit a nižších fyziologických rezerv organismu. S fyziologickým stárnutím organismu souvisí změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, obecně vyšší počet užívaných léčiv a s tím stoupající riziko vzniku lékových interakcí a v neposlední řadě křehkost a omezená soběstačnosti geriatrických pacientů. Dalšími faktory, které mohou vést ke vzniku ADEs a hospitalizaci je používání potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, nižší adherence pacientů, nedostatečný monitoring léčby a nedostatečné přehodnocování indikací k podávání léčiv, včetně jejich dávkovacích schémat a dalších procesů při maximalizaci účinku a minimalizaci rizika.[30, 31]

Starší pacienti jsou až 4-7krát častěji hospitalizováni z důvodu ADEs než pacienti mladšího věku. Prevalence hospitalizací souvisejících s ADEs dosahuje až 31 %. Heterogenitu získaných výsledků v jednotlivých studiích lze vysvětlit rozdílnou metodikou, typu zdravotnického zařízení, kde studie probíhala, charakteristikou studované části populace a použité definice ADEs.[32, 33] Nejčastěji k ADEs dochází ve zdravotnických zařízeních – jednotkách intenzivní péče, v průběhu víkendů a služeb (v noci) a je známo, že v identifikaci a prevenci vzniku ADEs může hrát farmaceut významnou roli, přičemž téměř až polovina identifikovaných ADEs byla označena jako závažné (47,8%) nebo významné (36,2%). K léčivům, která jsou nejčastěji identifikována jako riziková, patří antimikrobní léčiva, léčiva ovlivňující CNS, antikoagulantia a antitrombotika. Nejčastěji se chybuje v dávkování léčiv a nepodání resp. chybění léčiva v medikaci, dále ve výběru nevhodného dávkovacího schématu. Multidisciplinární přístup k prevenci a řešení lékových problémů patří k moderním přístupům v péči o pacienta a farmaceut je jedním z odborníků, který je schopen identifikovat potenciálně rizikovou a nebezpečnou medikaci a předcházet tak lékovým pochybením. Ke zvýšení rizika vzniku lékového pochybení přispívá i sám pacient a nedostatečně zajištěná kontinuita péče a kvalita vztahu mezi pacientem ošetřujícím lékařem. Dalším rizikem je převedení léčby z nemocnice do ambulantního sektoru, díky čemuž se také zvyšuje riziko lékových pochybení např. náhodnou intoxikací léčivy nebo biologickými preparáty, přičemž spektrum

rizikových léčiv se v čase mění. Poklesl počet lékových pochybení spojených s užíváním barbiturátů a vzrostl počet rizik spojených s podáváním analgetik, antipyretik a antirevmatik a psychotropních látek. Mezi lety 1983 a 1993 vzrostl v USA počet úmrtí z důvodu lékových pochybení 2,57krát.[22, 34-38]

3.6.2 Adverse drug reactions, adverse effect

Nejčastěji citovaná definice nežádoucí reakce na léčivo pochází od Světové zdravotnické organizace (WHO): „Reakce na léčivo, která je škodlivá a nezamýšlená a vyskytuje se v dávkách obvykle používaných u lidí pro profylaxi, diagnostiku nebo léčbu nemoci nebo pro modifikaci fyziologické funkce.“[39-41]

Definice dle zákona č. 378/2007 Sb. § 3 odst. 4 písm. a, vychází z definice WHO - nežádoucím účinkem léčiva se rozumí odezva organismu na podání léčiva, která je nepříznivá a nezamýšlená. Následkem závažných nežádoucích účinků o léčiv je smrt, ohrožení života pacienta, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Neočekávaným nežádoucím účinkem podle téhož zákona je takový účinek související s podáním léčiva, jehož povaha, závažnost jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.[37, 42]

Termíny adverse reaction a adverse effect jsou obvykle používány jako zaměnitelné, ale má se za to, že mezi nimi existuje důležitý rozdíl. Nežádoucí účinky léčiv vznikají, když se po podání léčiva projeví nepříznivý účinek, ať už fyziologický nebo patologický, což vede k nepříznivému výsledku. V této situaci pacient obvykle nepociťuje nepříznivý účinek jako zjevný příznak nebo symptom, zatímco v případě nežádoucí reakce ano. Nepříznivý účinek a nežádoucí reakce mají různé výsledky, které lze rozpoznat: nepříznivé účinky jsou obvykle detekovány laboratorními testy nebo klinickými vyšetřeními, zatímco nežádoucí reakce jsou rozpoznávány na základě jejich klinických projevů. Nežádoucí reakce mohou přímo vzniknout z nepříznivých účinků. Nicméně nepříznivé účinky nemusí vést k patrným nežádoucím reakcím a některé nežádoucí reakce mohou nastat bez předchozích detekovatelných nepříznivých účinků; nepříznivé účinky a reakce mohou spolu souviset, ale mohou být odděleny, zatímco nepříznivé účinky a nežádoucí reakce mohou společně tvořit syndromy.[43]

Rozeznáváme následující hlavní typy nežádoucích účinků – typy A, B, C, D, E, F, a I.

- Typ A (augmented) - farmakologicky předvídatelná reakce, závislá na farmakologických vlastnostech léčiva a přímo závislá na dávce
- Typ B (bizarre) – farmakologicky nepředvídatelná reakce, nezávislá na dávce podaného léčiva
- Typ C (chronic) – reakce související s dlouhodobým podáváním léčiva, včetně toxicity z důvodu kumulace
- Typ D (delayed) – reakce vznikající po delším časovém období po podání léčiva
- Typ E (end of treatment) – reakce, k níž dochází po vysazení léčiva, tzv. syndrom z vysazení
- Typ F (failure of therapy) – selhání terapie na základě nežádoucí změny účinku
- Typ I (immediate) – reakce k nimž dochází bezprostředně (v řádu minut až hodin) po podání léčiva

Reakce typu A, představuje cca 85 % všech nežádoucích účinků léčiv, může se projevit po podání správné dávky a správné expozici léčivu – vystupňovaný projev normálního farmakologického účinku, je předvídatelná, vychází z farmakologických vlastností léčiva. K nežádoucím reakcím typu A patří i reakce, které primárně nesouvisí se zamýšleným farmakologickým účinkem, tato reakce je na dávce závislá. Reakci typu B nelze odvodit z farmakologického účinku, je méně častá, vyskytuje se v cca 15 % všech ADRs. Dochází k nim u citlivých skupin pacientů a její projevy jsou odlišné od farmakologického účinku podávaného léčiva. Většinou se jedná o hypersenzitivní reakci způsobenou na imunologickém nebo zánětlivém podkladě. Reakce typu B mohou být i reakce idiosynkratické, prezentované symptomy, které nejsou na imunologickém podkladě ani nevznikají zapojením buněk zánětu. Alternativním způsobem klasifikace je schéma „DoTS“, které používá hodnocení závislé na dávce léčiva (**D**ose), času vzniku reakce (**T**ime of course reaction) a relevantním rizikovým faktorům (relevant **S**usceptibility factors) jakými jsou např. genetické predispozice a biologické rozdíly.[44-46]

Podle počtu výskytu hlášených NÚ dělíme nežádoucí účinky na velmi časté, časté, méně časté, vzácné, velmi vzácné viz tab. 1 [47, 48]

Tabulka 1. Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti

velmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
velmi vzácné	$< 1/10\ 000$

3.6.3 Medication errors

ME jsou chyby související s medikací – jsou jakákoli pochybení týkající se léčiv, která mohou vést k nevhodnému podání či použití léčiva a /nebo poškození pacienta, nebo s na něm mohou podílet. Vznikají kdykoli v procesu péče o pacienta – předepisování, distribuce, označování, uchovávání, přípravě, podávání, užívání, monitorování aj. Klíčovou roli hraje prevence, protože situacím vedoucím k lékovým pochybením lze předcházet. Na rozdíl od nežádoucích účinků léčiv nesouvisí ME přímo s vlastnostmi konkrétního léčiva, ale spíše s kvalitou poskytované zdravotní péče.[49, 50]

Souvislosti mezi ADEs, ME, ADRs graficky znázorňuje obrázek č. 3.

3.7 Identifikace a hodnocení DRPs

Pro předcházení vzniku nežádoucích účinků je důležitá jejich znalost a porozumění jim, resp. jejich vnímání pacientem. Podle studie z roku 1996 může být projev nežádoucího účinku související s léčbou (zde konkrétně nežádoucí účinky při léčbě paroxetinem) vnímán, rozpoznán pacientem dříve až o 229 dní (95% CI 160-298). Toto sledování bylo založeno na možnosti pacientů anonymně a zdarma telefonicky konzultovat možné projevy nežádoucích účinků s farmaceutem. Porovnávány byly údaje zjištěné na základě telefonických konzultací s údaji aktivně nahlášenými lékaři Nizozemské nadace pro farmakovigilanci. Přičemž nahlášené potenciální nežádoucí účinky, jak známé (v souladu s informací v SPC) tak nové, neočekávané se v obou systémech shodovaly. Toto sledování ukazuje na fakt, že detekce nežádoucích účinků samotnými pacienty může být důležitým faktorem jejich identifikace.[51]

Vnímání projevů nežádoucích účinků se může lišit v různých věkových skupinách pacientů. Do studie z roku 2000 byli zařazení pacienti starší 70 let (průměrný věk byl 78 let) hospitalizovaní na interním oddělení. Pacienti byli dotazováni, zda se domnívají, že jejich hospitalizace, resp. potíže pro které byli přijati do nemocnice, souvisí s užívanými léčivými. Z celkového počtu 93 pacientů si 36 z nich stěžovalo na projev nežádoucích účinků. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky byli GIT potíže (42 %), 31% pacientů popisovalo potíže obecného charakteru, u 17% pacientů se projeví nežádoucí účinky související s krevním oběhem, 19 % pacientů bylo hospitalizováno s krvácivými projevy, 11 % pacientů popisovalo potíže urologické. Nejčastějšími léčivými, které mohly souviset s projevem nežádoucích účinků byly NSAIDs (17 % pacientů), preparáty s obsahem železa (8 % pacientů), kličková diuretika (11% pacientů). Autoři této studie našli shodu mezi popisovanými nežádoucími účinky a užívanými léčivými, resp. stížnostmi pacientů a objektivními nálezy u 73 (79 %) pacientů, 28 z nich objektivně popsalo projev nežádoucího účinku a 45 pacientů potvrdilo nepřítomnost nežádoucího účinku. Dva z hospitalizovaných pacientů, kteří své potíže dávali do souvislosti s užívanými léčivými přípravky, je přestali užívat.[52]

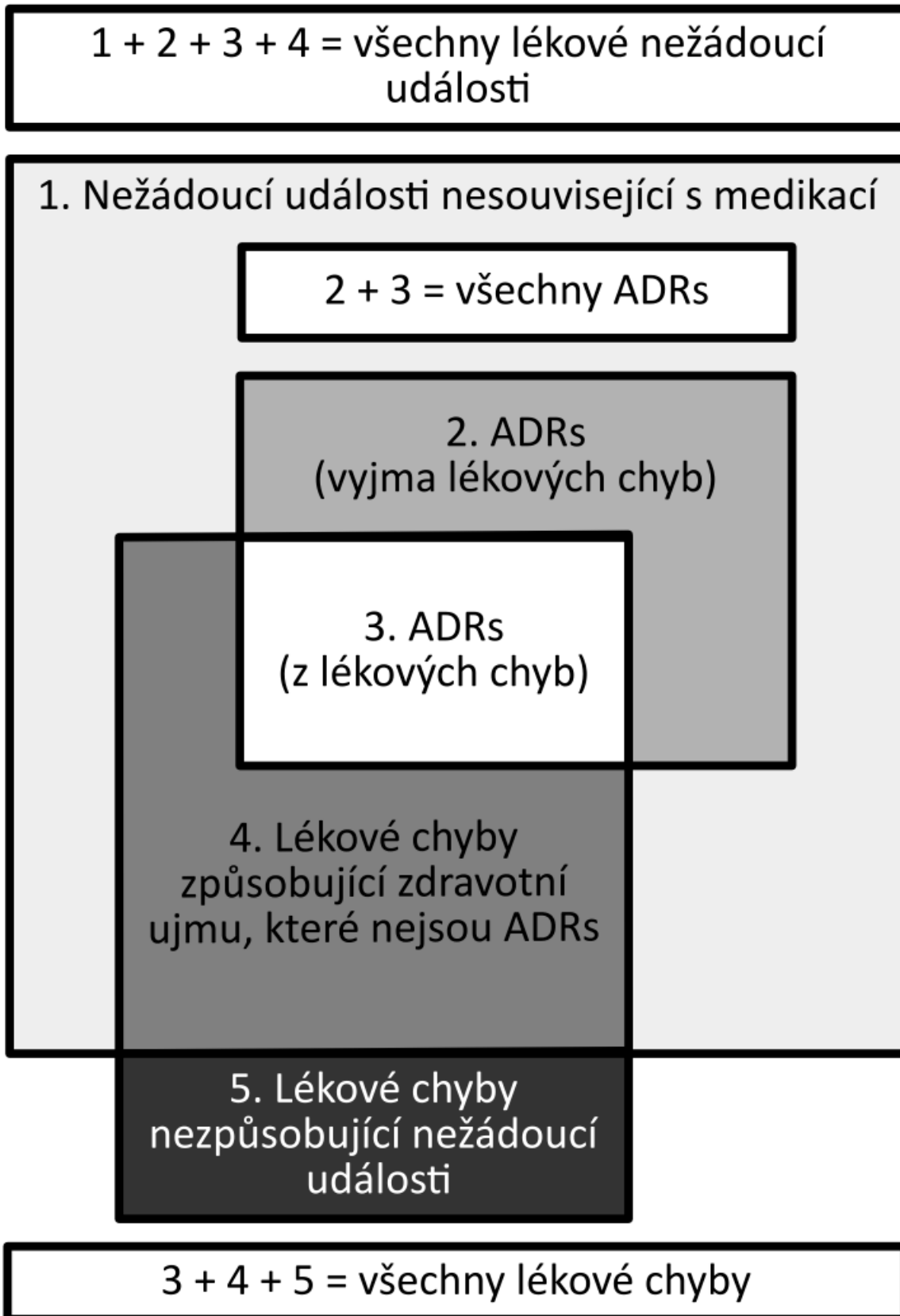
K hodnocení rizik farmakoterapie se používá vícero metod, cílem těchto procesů je identifikovat rizika spojená s farmakoterapií, určit nebo odhadnout jejich klinickou významnost a navrhnout způsoby minimalizace rizika, a to bez ohledu na to, zda se jedná o prevenci rizik nebo řešení rizik již přítomných. Teoretický základ pro úspěšnou minimalizaci rizik je v dostatečných znalostech o vztahu léčiva a hrozícího nebo klinicky se manifestujícího rizika. V České republice je struktura těchto znalostí publikována a vyučována jako Teorie tří pilířů.[53, 54]

3.7.1 Soap algoritmus

Jedním z prvních byl používán algoritmus SOAP zavedený před 50lety Larry Weedem. Zkratka SOAP z anglických slov subjektive (subjektivní – zkušenosti, osobní pohled na problém, pocity pacienta nebo kohokoli druhého), objektivní (objektivní nálezy - vitální funkce, fyzikální, laboratorní, RTG nálezy, atd.), assesment (posouzení – analýzy možných příčin vedoucích k problému), plan (plán řešení – další testy, změna terapie, konzultace specialistů aj.)[54]

3.7.2 Algoritmus saze

Metoda zavedená a používaná v ČR je používaný algoritmus celkového hodnocení rizik farmakoterapie SAZE (identifikace signálu, analýza signálu, změření benefit/risk a návrh eliminace rizika). Díky zavedení výkonů klinického farmaceuta v ČR a úhradě klinickofarmaceutické péče z veřejného zdravotního pojištění se začaly používat další termíny popisující hodnocení rizik farmakoterapie. Jedná se o termíny komplexní zhodnocení míry rizikovosti pacienta klinickým farmaceutem, stanovení plánu racionalizace pacienta klinickým farmaceutem a ověření účinnosti stanoveného plánu racionalizace farmakoterapie klinickým farmaceutem. Obsah těchto výkonů reflektuje výše uvedené principy a zároveň je použitelným nástrojem pro hodnocení, stanovení plánu, ověření či ověřování a kontrole provedených úkonů.[53, 55, 56]



Obrázek 3. Vztah mezi adverse drug events (nežádoucí událost), adverse drug reactions (Nežádoucí reakce na léčiva; ADRs) and medication errors (Lékové chyby) upraveno dle Batese et al.[41]

3.7.3 Lékové interakce

K ovlivnění výsledků léčby přispívají i lékové interakce, jejichž vlivem dochází ke změnám účinků léčiv. Z toho důvodu je nutné rozumět jejich mechanismům a potenciálním lékovým interakcím věnovat pozornost pro možné nebo existující riziko ovlivnění léčby jejich vlivem.

Nejvýznamnější systém, kde dochází k biotransformaci léčiv, je cytochrom P450. Pozornost je věnována především studiu lékových interakcí na úrovni subtypů 3A4, 2D6, 2C9 a 1A2, které jsou exprimovány převážně v játrech. Aktivita jednotlivých enzymů se z důvodu různých modifikujících faktorů liší mezi jednotlivci, mluvíme o genetickém polymorfizmu. Je snaha co nejlépe porozumět modifikujícím faktorům, abychom mohli predikovat změny farmakokinetiky pro daný genotyp a indukci nebo inhibici metabolismu současně podávaných léčiv. Rozhodující je tedy genetická výbava jedince, mutace v kódujících sekvencích genů podmiňují expresi nefunkčního enzymu a s tím spojené změny metabolické aktivity. Podle rychlosti biotransformace rozlišujeme pomalé metabolizátory (poor metabolisers), rychlé metabolizátory (extensive metabolisers), ultrarychlé metabolizátory (ultrarapid metabolisers). Rozdíly ve výskytu jednotlivých fenotypů závisí i na rase. Výsledná metabolická aktivita se projeví buď indukcí, nebo inhibicí biotransformace léčiva druhého. Důležitá pro vznik a klinický význam interakce na podkladě změny rychlosti biotransformace léčiva je existence i jiné metabolické cesty. Základním předpokladem pro vznik interakce na podkladě změny rychlosti metabolismu je to, že ovlivněný enzym je pro metabolizované léčivo jedinou nebo převažující cestou eliminace. Změna enzymové aktivity pak může podmínit statisticky významnou změnu plazmatické koncentrace léčiva. Ke klinicky významné interakci dochází, jestliže změna koncentrace léčiva má významný vliv na celkový účinek (mj. léčiva s úzkým terapeutickým oknem). Inhibice metabolismu se odehrává zejména na úrovni střevní sliznice a jater a podmiňuje pokles efektu prvního průchodu, což se projeví vyšší biologickou dostupností ovlivňovaného léčiva po podání. Inhibice a zpomalení vylučování prodlužuje biologický poločas látky, tím dochází buď k zvýšení účinku léčiva. Indukce metabolismu je obvykle jevem opačným a způsobí snížení účinku léčiva zrychlenou metabolizací.

Dalším významným systémem, který podmiňuje vznik lékové interakce, je P-glykoprotein. P-glykoprotein je ATP-dependentní refluxní pumpa, transmembránový přenašeč, který za spotřeby ATP zajišťuje přechod látek z buňky. P-glykoprotein je substrátově nespecifický, přenáší organické kationty a hydrofobní látky. Lokalizován je v luminální membráně buněk cylindrického epitelu tenkého a tlustého střeva, v luminální membráně endoteliálních buněk tvořící hematoencefalickou a hematotestikulární aktivitu, v placentě a v membráně hepatocytů. Z lokalizace vyplývá, že léčiva, která jsou jeho substráty,

mohou být omezeně absorbována ze střeva, omezen může být jejich prostup hematoencefalickou, testikulární a placentární bariérou. Je známa řada dalších enzymů, kde probíhá biotransformace léčiv nebo, které ji ovlivňují. Jako příklad lze uvést monoaminoxidázový systém nebo interakce na úrovni xantinoxidázy.

Z klinického hlediska není jednoduché výskyt interakcí predikovat. Je k tomu potřeba znát existenci konkrétní lékové interakce, její mechanismus a pravděpodobnost výskytu. Navíc vznik potenciální interakce je podmíněn celou řadou faktorů – citlivostí pacienta, komorbiditami, jeho zdravotním stavem dobou souběžného užívání vzájemně interagujících léčiv, účinností léčiva, genetickou dispozicí. Platí pravidlo, že klinicky významná interakce se objeví tím pravděpodobněji, čím je užší terapeutická šíře použitých látek. Lékové interakce zaujímají významnou část v nežádoucích účincích léčby, zvláště u starších nemocných vedou až k 10 % hospitalizací. Výskyt interakcí lék-lék a lék-choroba byl popsán v 47 %, resp. 21 % případů. Počet potenciálních interakcí signifikantně roste s počtem léčiv, která pacient užívá, přičemž se ukazuje, že počet potenciálních interakcí stoupá v průběhu hospitalizace. Zároveň se jistě dají identifikovat v terapii léčiva nevhodně předepsaná nebo léčiva v nevhodné dávce. Riziko vzniku interakcí je vyšší u polymorbidních pacientů, protože terapie musí být komplexní. Riziko zvyšují zejména tato přidružená onemocnění: diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie, hypertenze, koronární onemocnění, ale i akutní onemocnění a stres.[57-60]

3.8 Geriatrický pacient, Racionální farmakoterapie v geriatrii

Předpokládaná doba dožití se od roku 1900 téměř zdvojnásobila, v ČR za posledních deset let, od počátku roku 2011 do konce roku 2020, vzrostl počet seniorů ve věku 65 a více let celkem o více než půl milionu z 1,64 na 2,16 milionu a podle posledních dostupných údajů (k 31. prosinci 2020) tvořili senioři již (poprvé) více než jednu pětinu obyvatelstva ČR (20,2 %). V roce 2020 počet seniorů věku nad 65 let dále rostl a zvýšil se i jejich podíl v celé populaci, a to i přes vyšší úmrtnost v období pandemie Covid-19.[61]

Během stárnutí organismu dochází k involučním změnám orgánů, které jsou provázeny úbytkem adaptačních schopností a funkčních rezerv. Jedná se často o nemoci chronického charakteru, jejichž incidence roste věkem. K nejčastějším patří arteriální hypertenze, kdy v populaci nad 65 let dosahuje až prevalence 55%. Fibrilace síní je diagnostikována u až 20% seniorů. Velmi podobně je tomu u pacientů s diagnózou metabolického syndromu, diabetes mellitus II. typu a deprese. Farmakoterapie je nedílnou součástí zdravotní péče o geriatrické pacienty.

Fakt, že senioři trpí obvykle více nemocemi (polymorbidita), logicky vede k vyššímu počtu užívaných léčiv - polypragmázie (polyfarmakoterapie).

Rizika spojená s užíváním léčiv mohou zvyšovat morbiditu i mortalitu pacientů. Toto riziko stoupá s věkem a počtem užívaných léčiv. Alespoň jeden léčivý přípravek ve skupině pacientů ve věku 60-64 let užívá až 83%, ve skupině seniorů nad 75 let 91-98%. Průměrný počet užívaných léků je 4-6 v ambulantní sféře a 5-8 léků v dlouhodobé péči. Větší počet léčiv užívají ženy (4,2 vs 3,9 léků). Polypragmázie (polyfarmakoterapie) je definována jako užívání 5 a více léčiv, nejsou výjimkou senioři užívající více než 10 léčiv současně, v případě užívání léčiv v počtu nad 10 se můžeme setkat s termínem hyperpolyfarmacie. Polyfarmacie a užívání nevhodných léčiv vede ke zvýšení frekvence ambulantních návštěv a až k 30 % nárůstu nákladů na léčbu.[62-65]

Definice polyfarmakoterapie v publikovaných pracích není zcela jednotná. Dle systematické review z roku 2017 většina (80,4 %) prací definuje polyfarmakoterapii pouze počtem užívaných léčiv, 10,9 % definic zohledňuje kromě počtu užívaných léčiv také délku terapie nebo délku pobytu ve zdravotnickém zařízení a 8,7 % definic bylo popisných. Mezi deskriptivní definice patřily následující: pacient navštěvuje více lékáren, je předepsáno více léčiv, dlouhodobé užívání dvou a více léčiv, užívání potenciálně nevhodných léčiv aj. Nejčastěji je polyfarmacie definována jako užívání 5 a více léčiv. V publikovaných textech se kromě termínu polyfarmacie můžeme setkat i s pojmy minor-, moderate-, major-, hyper-, severe-, excessive- polypharmacy.[66]

K rizikovým faktorům polypragmázie patří zdravotní kondice nebo choroby, které jsou léčeny více různými specialisty, pobyt v sociálních zařízeních a zařízeních dlouhodobé péče, komplikovanost lékových režimů, samoléčení a užívání OTC přípravků.[67] Se zvyšujícím se počtem užívaných léčiv pak roste riziko projevu nežádoucích účinků léčiv a lékových interakcí. Je doloženo, že léčivé přípravky nebo jejich dávky používané u starších nemocných jsou často nevhodné, nejsou respektovány fyziologické i patologické změny související se stárnutím organismu. Se zvyšujícím se věkem dochází ke snížení absorpce léčiv vlivem sníženého prokrvení splanchniku a snížení motility GIT, snížení absorpční plochy a změně pH žaludku, důsledkem těchto změn je opoždění nástupu účinku léčiv. Další změnou související se zvyšujícím se věkem jsou změny poměru vody a tuku v organismu ve prospěch tuku. Důsledkem je snížení distribučního prostoru pro hydrofilní léčiva a zvýšení plazmatické koncentrace těchto léčiv a naopak zvýšení distribučního objemu pro lipofilní léčiva a vyšší riziko jejich kumulace vlivem opožděné eliminace. Na základě poklesu hladiny albuminu dochází ke zvýšení volné frakce léčiv kyselé povahy.

Ovlivněn je i metabolismus v játrech, dochází k poklesu hmotnosti jater, snižuje se průtok krve játry a dochází k poklesu aktivity enzymatického systému CYP 450. Totéž platí o změnách renálních funkcí, vlivem jejich snižování narůstá riziko renálně eliminovaných léčiv. Dochází i ke změnám na farmakodynamickém podkladě. Jedná se o změny počtu a citlivosti receptorů, změny přenosu signálu na post-receptorové úrovni, dochází k strukturálním a neurochemickým změnám v CNS.[68-70]

Přístup ke staršímu, často polymorbidnímu nemocnému, je odlišný od přístupu k léčbě mladších věkových kategorií. Projevy chorob u starších nemocných mají svá specifika v podobě oligosymptomatologie, mikrosymptomatologie či přenosu na jiný orgán. Farmakoterapeutické přístupy u seniorů je nutné přizpůsobit stupni polymorbidity, funkčnímu stavu jejich orgánových soustav a také schopnosti compliance. Také samotný výsledek léčení se liší od mladších věkových skupin – u seniorů většinou není hlavním cílem úplné vyléčení všech chorob nemocného, ale minimalizace funkčních důsledků probíhající choroby, dosažení maximálního možného zachování stupně soběstačnosti a schopnosti setrvat ve vlastním prostředí. S prodlužující se střední délkou života se nemocní dožívají i stavů, které obvykle nelze jednoznačně pojmenovat a u kterých je nutno zvažovat více příčin vzniku. Mluvíme tedy nikoli o chorobách, ale o syndromech, které mají obvykle mnohostranný dopad na celkový zdravotní stav i sociální situaci staršího nemocného.[71]

Přesto, že je známé, že stárnutí organismu je nutné podřídit a upravit léčbu, není systém individualizace farmakoterapie plně podchycen. Je a bude nutné se zaměřit na zlepšení péče a vytvoření multidisciplinárních týmů pečujících o geriatrického pacienta. Důležitým projektem zaměřeným na problémy týkající se polymorbidity a polyfarmakoterapie v různých prostředích zdravotní péče zemí střední a východní Evropy byl evropský projekt EUROAGEISM H2020 z období 2017-2021.[2, 72, 73]

Z publikovaných dat vyplývá, že 20% - 40% pacientů geriatrického věku užívá alespoň jeden nevhodný lék pro tuto věkovou kategorii a užívání potenciálně nevhodného léčiva pro se častěji vyskytuje ve skupině pacientů užívajících více léčiv (0,4 při průměrném počtu užívaných léčiv 5-6; 1,1 při užívání 7-9 léčiv a 1,9 při užívání více než 10 léčiv). Existují rozdíly v různých částech Evropy. V ČR bylo nevhodné léčivo podáváno u 41,1 % seniorů na rozdíl od průměrných 15,8 % výskytu v západní části Evropy (5,8 % v Dánsku, 26,5 % v Itálii). Užívání potenciálně nevhodných léčiv je v souvislosti s nižší ekonomickou silou, polyfarmakoterapií a u pacientů s depresí. Rizikovými faktory jsou věk nad 85 let a pacienti žijící osaměle. Situace v USA a v Kanadě je obdobná, data potvrzují používání potenciálně nevhodných léčiv až u 40% rezidentů domů s pečovatelskou péčí a 14%-37% u pacientů žijících doma. Ukazuje se, že pro

optimalizaci léčby geriatrických pacientů je důležitá multidisciplinární spolupráce, kde důležitou roli hraje i pozice klinického farmaceuta.[74-79]

Metaanalýza z roku 2019, která zahrnula 4725 publikovaných článků, ze kterých se 14 věnovalo i analýze intervencí klinických farmaceutů, kteří byli součástí multidisciplinárních týmů na JIP. Publikovaná data ukazují, že v případě, kdy byly zohledněny intervence klinického farmaceuta, který byl součástí multidisciplinárního týmu, došlo ke snížení pravděpodobnosti mortality. Ve srovnání se skupinou pacientů, kde intervenováno nebylo. Rozdíl v délce pobytu na JIP byl -1,33 dne. Také počet ADEs byl signifikantně snížen ve skupině, kde členem týmu byl klinický farmaceut.[79, 80] Pozdější data z roku 2021 potvrdila, že klinický farmaceut může hrát esenciální roli v bezpečnosti léčby pacienta. Systematické review a metaanalýza z období 2000–2018, zahrnující randomizované klinické studie, dospěla k závěrům, že intervence multidisciplinárního týmu snížila pravděpodobnost rehospitalizace o 32 % a zvýšila kvalitu života pacientů.[81]

Ke zlepšení povědomí o racionálním přístupu k terapii seniorů vznikají mnohá doporučení a skórovací systémy. V České republice byly vypracovány Doporučené diagnostické a léčebné postupy pro všeobecné praktické lékaře, např. Geriatrie, Diabetes mellitus u starších pacientů v ČR. Doporučené postupy reflektují nejnovější poznatky a postupy v terapii seniorské generace se zaměřením na individuální přístup, pravidelné hodnocení a přehodnocení léčby a podávaných léčiv, na úpravy dávek s ohledem na aktuální stav eliminačních orgánů, vše se zohledněním aktuálního zdravotního stavu konkrétního pacienta-seniora.[82, 83]

3.9 Potenciálně nevhodná léčiva (potentially inappropriate medications, PIMs)

Potenciálně nevhodná léčiva, jsou taková léčiva, která není vhodné podávat geriatrickým pacientům z důvodu vysokého rizika vzniku nežádoucích účinků a/nebo z důvodu nedostatečného množství důkazů o jejich přínosu k léčbě v případě, že jsou dostupné takové léky, které jsou bezpečnější a mají stejný nebo vyšší terapeutický přínos.[84, 85]

3.9.1 Hodnotící kritéria

K hodnocení potenciálně rizikových či nevhodných léčiv se používají dva přístupy. Jako implicitní přístup neboli kritéria je označováno individuální hodnocení podávaných léčiv, jejich dávek a rizik spojených s užíváním, včetně komplexního hodnocení dalších faktorů, k nimž patří přidružené choroby, potenciální lékové interakce, zdravotní stav pacienta a jeho prognóza, compliance s léčbou, přítomné

rizikové faktory, nedostatečný monitoring léčby, neschopnost selfmonitroingu pacientem samotným aj. Postup používá informace o konkrétním pacientovi a zahrnuje i jeho postoj k léčbě. Nástrojem použitelným pro implicitní hodnocení je The Medication Appropriateness Index, obsahující 10 otázek týkajících se potřeby podávaného léčiva, trvání léčby, interakce lék - lék a lék - nemoc, a cesty podání.[86-88]

Pro běžnou vědeckou praxi se takovýchto přístupů z důvodu časové náročnosti nepřístupuje, ale s výhodou se využívá kritérií explicitních, tedy řešení podle pravidel, hodnocení předem stanovených konkrétních informací o hodnoceném subjektu, vzniklých na základě dostupných dat a publikovaných studií, dle konsenzu odborníků.

3.9.2 Bersova kritéria

Beersova kritéria (The American Geriatrics society Beers criteria®) jsou explicitní kritéria poprvé publikována v roce 1991, poté opakovaně aktualizována, naposledy v roce 2023. Poslední aktualizace člení kritéria do pěti sekcí:

1. Léčiva, jejichž použití není vhodné u pacientů nad 65 let v hospicové nebo paliativní péči.
2. Léčiva, která nejsou vhodná pro pacienty s některými onemocněními.
3. Léčiva, která nejsou vhodná pro geriatrické pacienty z důvodu významného potenciálu vzniku lékových interakcí.
4. Léčiva nevhodná pro jejich potenciál ke vzniku nežádoucích účinků.
5. Léčiva, u kterých je nutné upravit dávku s ohledem na aktuální renální funkce.[89]

3.9.3 STOPP/START kritéria

V roce 2008 byla publikována irská kritéria STOPP/START (STOPP = Screening Tool od Older People's Prescriptions; START = Screening Tool to Alert to Right Treatment). Na rozdíl od kritérií Beersových zohledňují STOPP/START kritéria kromě léčiv potenciálně nevhodných i léčiva, která jsou ve farmakoterapii seniorů přínosná a často nepodávaná. Kritéria byla validována mezinárodním týmem odborníků. Dle jejich názoru odhalují více potenciálně nevhodných léčiv a jsou v praxi použitelnější než výše zmíněná Beersova kritéria. Přestože oba screeningové nástroje vznikly odděleně (STOPP kritéria a START kritéria), je doporučováno a pro praxi výhodné používat je společně.[90-92]

V posledních letech bylo publikováno mnoho prací, které potvrdily, že potenciálně nevhodná léčiva (PIMs, potentially inappropriate medicines) jsou geriatrickým multimorbidním pacientům předepisována často. Díky použití STOPP/START explicitních kritérií lze odhalit potenciálně nevhodná léčiva a rovněž léčiva, která by vhodné podat bylo, a podávána nejsou. Díky používání STOPP/START kritérií v praxi se signifikantně snížil počet potenciálně nevhodných léčiv, snížily se náklady na léčbu, snížil se počet pádů a nežádoucích účinků léčiv a ve srovnání s jinými nástroji (Beersova kritéria, australské preskripční indikátory ve stáří) nejlépe odhalují počet a rozsah DRPs. STOPP/START kritéria se díky tomu stala v běžné praxi i vědecké sféře důležitou pomůckou k odhalování DRPs. Kritéria STOPP/START původně publikovaná v roce 2008 byla aktualizována (obsahuje 114 kritérií, což znamená navýšení počtu kritérií o 31 % oproti první verzi) a zdá se, že STOPP/START verze 2 nabízí další benefity pro prevenci ADEs/ADRs u starších pacientů. I díky tomu byl zahájen vývoj software pro použití širokou odbornou veřejností v běžné praxi.[93]

3.9.4 Explicitní kritéria ČR

Explicitní kritéria v ČR byla publikována v roce 2012 na základě konsenzu multidisciplinární expertní komise. Publikovaná zahraniční explicitní kritéria jsou vždy specifická pro farmaceutický trh dané země a nereflektují lékovou politiku v ČR. Zahrnují řadu v ČR neregistrovaných léčiv a některé lékové postupy, které jsou v českých podmínkách užívány, nejsou uvedeny. Cílem bylo vytvořit explicitní kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří pro využití v podmínkách ČR (v lékové politice, klinické praxi a epidemiologických studiích). Kritéria byla vytvořena standardní tříkolovou Delfi metodou (nejčastěji užívanou k tvorbě explicitních kritérií) výzkumným týmem Geriatrické kliniky 1. LF UK Praha (2008–2011) ve spolupráci s 15člennou multidisciplinární expertní komisí z oborů geriatry, interní medicíny, všeobecného praktického lékařství, klinické farmacie a klinické farmakologie. Kritéria k hodnocení byla expertním týmem získána literární rešerší explicitních kritérií publikovaných v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech v období 1997–2011. Na základě konsenzu expertní skupiny bylo do českých explicitních kritérií zařazeno 121 kritérií – 74 kritérií z oblasti léčiv/lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (Oddíl I.) a 46 kritérií z oblasti základních interakcí lék-nemoc u geriatrických nemocných (oddíl II.).[88]

3.10 ADR a ADE jako důvod hospitalizace

ADR jsou častým důvodem pro návštěvu oddělení emergency a důvodem k hospitalizaci. Jako ADR bylo hodnoceno možné, pravděpodobné nebo určitě související s užíváním léčiv. Ve čtyřech nemocnicích bylo během 30 dnů hodnoceno procentní zastoupení případů ADR ze všech návštěv oddělení emergency, které mohly souviset s užíváním léčiv. Celkově se jednalo o 10 174 návštěv, u 6,5 % z nich byl jako důvod identifikován ADR. Prevalence ADR u všech pacientů, kteří užívali léčiva, byla 11,6 %. 89 % pacientů, u kterých bylo formulováno podezření na výskyt ADR, bylo hospitalizováno. Většina ADR (82 %) byla hodnocena jako možný důvod návštěvy, 16 % jako pravděpodobný a v pouze 2 % jistý důvod návštěvy emergency. Mezi léčiva, která s vysokou pravděpodobností nejčastěji vedla k projevu ADR, patří antitrombotika a antihypertenziva, dále ATB, antidepressiva a antineoplastika. Pacienti ve věku nad 65 let byli ve srovnání se skupinou pacientů ve věku 18-64 let více ohroženi (92,5 % vs. 77,9 %). U pacientů s dokumentovanou lékovou historií byl výskyt ADRs přibližně dvakrát vyšší (12 %) a až 70 % podezření na ADRs bylo u pacientů geriatrického věku (nad 65 let).[94]

Australská studie z roku 2014 sledovala frekvenci ADEs a hospitalizací související s projevem ADEs prospektivně. Většina ADEs byla hodnocena jako preventabilní (54,2 %). Nejčastějšími léčivy, která vedla k projevu ADEs byla antineoplastika a antidiabetika. 16 % pacientů bylo z důvodu ADEs hospitalizováno, z toho bylo 4,1 % ADEs závažných a zároveň preventabilních.[95]

Otázka ADEs jako důvodu hospitalizace je diskutována dlouhodobě. Současné retrospektivní studie probíhající na odděleních akutního příjmu (odděleních emergency) nebo studie analyzující ADEs jako důvod k přijetí do nemocnice ukazují, že 5-30 % návštěv anebo hospitalizací je právě z důvodu ADEs. Na základě známých dat ze systematických review a metaanalýz se odhaduje, že asi 19 % pacientů hospitalizovaných je vystaveno ADEs a až třetina z nich se považuje za preventabilní. Německá studie publikována v roce 2022 sledovala ADEs jako důvod k návštěvě oddělení emergency (hodnoceno panelem odborníků 1) a výskyt ADEs v průběhu hospitalizace (hodnoceno panelem odborníků 2). V hodnotících panelech expertů byli lékaři a farmaceuti (6 lékařů a 7 farmaceutů, resp. 6 lékařů a 6 farmaceutů). K hodnocení ADEs byla použita hodnotící číselná škála od 1 do 4 (1= nevýznamné, 4 = velmi významné). Do výsledného hodnocení byly zahrnuty ADEs s mediánem hodnocení ≥ 3 a u kterých došlo ke shodě všech hodnotících expertů. Panel expertů 1 takto hodnotil 38 z 65 ADEs, panel 2 vyhodnotil 34 z 63 ADEs. Jako nejvyšší riziko bylo hodnoceno akutní renální selhání a hypoglykémie a to oběma panely expertů.[96]

Naproti tomu německá práce publikována v roce 2012 analyzující data z německé DRG-statistické databáze za rok 2006 s využitím specifických kódů MKN -10 klasifikace uvádí, že z celkového počtu (n=16 230 407) hospitalizací bylo ADEs primárním důvodem hospitalizace v 0,92 % případů. Průměrný věk pacientů byl 53,48 let u žen a 48,38 let u mužů. Průměrná doba pobytu v nemocnici byla u pacientů, kteří byli hospitalizováni pro ADEs kratší, u žen o 1,3 dne (6,26 dne vs. 7,55 dne) a u mužů o 1,5 dne (5,91 vs. 7,42 dne).[97]

3.10.1 Hodnocení kauzality

To, že podání léčiva vedlo k nežádoucímu účinku je obvykle založeno na klinickém úsudku a vyhodnocení aktuálního zdravotního stavu pacienta, resp. jeho změny. Postup přesného a reprodukovatelného hodnocení kauzality chybí. Existuje však několik nástrojů, které pomáhají v hodnocení kauzality, samozřejmě s jistou mírou nedokonalosti a neúplnosti.

3.10.2 Naranjo algoritmus

Tento algoritmus definuje čtyři kategorie pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků léčiv – jednoznačná souvislost, pravděpodobná souvislost, možná souvislost a nepravděpodobná souvislost. Hodnocení je založené na vyhodnocení odpovědí na deset otázek. Jako podklad definice ADRs byla použita definice WHO (každý škodlivý nežádoucí účinek, který se vyskytne po podání dávek léčiv, které se běžně podávají k profylaxi, diagnostice či terapii). Vyloučeny jsou intoxikace, zneužití léčiva a selhání léčby. Algoritmus vznikl jako nástroj pro identifikaci ADRs v klinických hodnoceních léčiv pro hodnocení ADRs u nerizikových pacientů a jeho použití u pacientů v intenzivní péči má limity (nemožnost rechallenge, nemožnost administrace placeba, nemožnost vždy kontrolovat plazmatické koncentrace léčiva a nemožnost objasnit ADRs změřením). Hodnocení dle uvedených kritérií je následující: počet bodů nad 9: jistá souvislost, 5-8: pravděpodobná souvislost, 1-4 možná souvislost, 0: nepravděpodobná souvislost.[98, 99]

Tabulka 2. Naranjo algoritmus pravděpodobnosti výskytu ADRs, dle Son, Myoung Kyun et al. "Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions." (2008).

	Ano	Ne	Není známo
Jsou k dispozici předchozí závěry týkající se této reakce?	1	0	0
Projevil se nežádoucí účinek po podání léčiva?	2	-1	0
Zlepšila se nežádoucí reakce po vysazení léčiva?	1	0	0
Objevila se reakce po znovu nasazení léčiva?	2	-1	0
Jsou přítomny další důvody ke vzniku reakce?	-1	2	0
Objevila se reakce po podání placeba?	-1	1	0
Byla plazmatická koncentrace léčiva v hodnotách nad normu (toxická)?	1	0	0
Byla reakce závislá na dávce? (závažnější při vyšší dávce a méně závažná při snížení dávky)	1	0	0
Měl pacient podobnou reakci na stejné nebo podobné léčivo v minulosti?	1	0	0
Byla ADRs potvrzena nějakým objektivním hodnocením?	1	0	0

Pozn.: ADRs: Adverse drug reactions

3.10.3 Algoritmus dle WHO Uppsala Monitoring Centre

Vznikl za účelem postmarketingového hodnocení kauzality ADRs s cílem sjednotit reprodukovatelnost a kauzalitu. Tento systém pracuje s termíny kauzality: jistá souvislost, pravděpodobná souvislost, možná souvislost, nepravděpodobná souvislost, podmíněná/neklasifikovaná souvislost a nehodnotitelná/neklasifikovatelná souvislost.

Pro určení jisté souvislosti je potřeba, aby laboratorní hodnoty byly mimo doporučené rozmezí a testování bylo v časové souvislosti s podáním léčiva, reakci není možné objasnit nemocí nebo jiným léčivem, po vysazení došlo k vymizení nežádoucího účinku.[100]

3.11 Medikační audity

Medikační audity jsou běžnou součástí a bezpečnostním prvkem v akreditovaných zařízeních nejen v ČR. Jednotný postup a metodika stanoveny nejsou. Frekvence a rozsah se mohou lišit.

Akreditaci lze charakterizovat jako formální proces, jehož cílem je poskytování bezpečné zdravotní péče na co možná nejvyšší úrovni kvality. Tento proces vychází ze standardů zdravotní péče vypracovaných odborníky ve zdravotnictví. K hodnocení míry shody těchto standardů s postupy jednotlivých zdravotnických zařízení využívá kvalifikovaných a nezávislých auditorů.[10]

Celosvětově je přibližně 6% pacientů přijatých do nemocnic způsobena újma během poskytování zdravotní péče. Až 12% těchto poškození bylo závažných nebo vedlo k úmrtí pacienta. Počet poškození

způsobených léčiv se pohyboval v rozmezí 16% - 34%. K nejčastějším nežádoucím událostem patří chyby při podávání léčiv, chirurgická pochybení, diagnostické chyby a infekce spojené se zdravotní péčí. Ministerstvo zdravotnictví postupně zavádí systémová opatření, která vedou k zajištění vyšší bezpečnosti pacientů i kvalitě poskytované zdravotní péče. Jedním z opatření je i vyhlášení Resortních bezpečnostních cílů, které jsou součástí Akčního plánu kvality a bezpečnosti zdravotní péče, poprvé byl tento akční plán na období 2010–2012 schválen vedením ministerstva v březnu 2010.

Resortní bezpečnostní cíle, které vychází z Doporučení rady Evropské komise o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01) a jednotlivých doporučení WHO iniciativy pro bezpečnost pacientů byly modifikovány na národní podmínky.[101, 102]

Resortní bezpečnostní cíle se vyhláší formou doporučených postupů vedoucích ke snížení rizik poškození pacientů i jiných osob v procesu poskytování zdravotní péče. Jsou závazné pro přímo řízené organizace ministerstva a zároveň slouží jako doporučení pro ostatní zdravotnická zařízení bez ohledu na jejich typ. Ve smyslu ustanovení § 47 odst. 3 písm. (b) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, je poskytovatel rovněž povinen v rámci zajištění kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb zavést interní systém hodnocení kvality a bezpečí. MZ vypracovalo pro zavedení tohoto systému tzv. „Minimální požadavky“, které jsou a aktualizovaném znění uveřejněny ve Věstníku MZ. Ve vazbě na potřeby praxe a na metodickou činnost Ministerstva zdravotnictví byla vydána aktualizace Minimálních požadavků pro zavedení interního systému hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb, které rozšiřují minimální standardy pro plnění zákonné povinnosti dle § 47 odst. 3 písm. (b) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění, a upravují též resortní bezpečnostní cíle.[103]

V českém prostředí proběhl v období 2015-2018 Projekt senior – lékový audit v domovech pro seniory. Cílem projektu „SENIOR“ je obrátit pozornost jednak na problémy samotné účelné a bezpečné farmakoterapie, ale také na systémový rámec, ve kterém jsou léky v domovech pro seniory předepisovány. Současně jde o představení a navázání spolupráce klinických farmaceutů s praktickými lékaři, ošetřovatelským personálem i managementem těchto zařízení a zvýšení celospolečenského povědomí o dalších možnostech uplatnění klinických farmaceutů na pomezí sociální a zdravotní péče. V prosinci 2017 byly ukončeny první tři roky tohoto celonárodního projektu. Ze zdravotnické dokumentace bylo ve 13 domovech pro seniory v různých regionech auditováno užívání léků u 846 klientů, průměrný věk byl

78 let, průměrný počet užívaných léků byl 8,2. Realizováno bylo 1763 klinickofarmaceutických hodnocení s průměrným počtem 2,4 doporučení na jednoho klienta. Pouze u 14 % (n=122) klientů byla medikace bez jakéhokoli doporučení klinického farmaceuta. U 18 % problémů (n=321) chyběla diagnóza pro dané léčivo (nadléčenost), naopak u 14 % (n=255) pacientů chybělo léčivo s prokázaným účinkem na jejich onemocnění, které by zlepšilo jeho prognózu a celkovou kvalitu života. 68 % doporučení upozornilo na další významná rizika spojená s užívanou léčbou. K těmto rizikům patřily nevhodně vysoké dávky léčiva, neadekvátní délka ATB terapie, léčiva s klinicky významnými lékovými interakcemi, nevhodná léková forma, kontraindikace, duplicity, manifestované nežádoucí účinky a chybějící monitorace léčby. Ve sledovaném souboru byla nalezena velmi úzká korelace mezi podáváním neadekvátních dávek a nedostatečnou monitorací léčby a rozvojem nežádoucího účinku.[104, 105]

3.11.1 Medical reconciliation (MR)

Jako preventivní kroky pro optimalizaci nákladů na léčbu a snížení rizik farmakoterapie je sledování chyb souvisejících s poskytováním zdravotní péče (medical errors) a pravidelné přehodnocování počtu a spektra užívaných léčiv (medication reconciliation). MR je definováno jako proces, který sestavuje co nejpřesnější seznam pacientem užívaných léčiv a to porovnáním a ověřením všech dostupných informací o užívání a předepsání léčiv, řeší nesrovnalosti a následně komunikuje v multidisciplinárním týmu. Tato role může být svěřena farmaceutům, ale i dalším vyškoleným zdravotnickým pracovníkům. Cílem je snížit počet lékových pochybení, zvýšit bezpečnost pacienta a klinických komplikací souvisejících s ME.[106-108]

WHO v kontextu mezinárodně koordinované iniciativy „Opatření pro bezpečnost pacientů“ (WHO Action on patient safety) známé jako „High5s“ vyvinula a testovala a na základě zjištěných informací vylepšila standardizované protokoly, jejichž použití potvrdilo zvýšení bezpečnosti pacientů. Pro zvýšení bezpečnosti pacientů je důležitá nejen léková historie konkrétního pacienta, ale i její verifikace a její aktualizace v čase, stanovení plánu léčby při propouštění pacienta nemocnice a pravidelné přehodnocování po propuštění. Zaměřit se na geriatrické pacienty je důležité z toho důvodu, že je známo, že až 77% geriatrickým pacientům je předepsáno a pravděpodobně užívá PIMs.[109, 110]

3.12 Katetrové infekce

K rizikům při používání katétrů s potenciálně významnými následky patří tzv. katetrové infekce krevního řečiště (CRBSI – catheter related blood stream infection). Tyto infekce jsou významnou zdravotní,

život ohrožující komplikací, dochází k nim u rizikových pacientů, převážně na JIP, a kromě nárůstu mortality vedou ke zvyšování nákladů na léčbu. V případě hodnocení katéetrových infekcí souvisejících se zavedením centrálního žilního katétru se můžeme setkat i s termínem infekce krevního řečiště spojená se zavedením centrálního katétru (CLABSI – central line associated bloodstream infection). Riziko vzniku katéetrové infekce se zvyšuje s délkou zavedení katétru a závisí jeho lokalizací. Pro sledování a hodnocení rizika infekcí spojených s použitím katétru se používají i jednotky katétr/den. Jedná se o počet dnů, po které byl zaveden katétr. Nejnižší riziko vzniku CRBSI je u midline katétrů (0,2 epizod na 1000 katétr/dní), vyšší u periferních žilních katétrů (0,5 epizod na 1000 katétr/dní) a nejvyšší u centrálních žilních katétrů (2,7 epizod na 1000 katétr/dní).

Ve studiích je absolutní počet katéetrových infekcí uváděn 30–250 tisíc za rok, z toho cca 1/3 na JIP. V USA je počet katétr/dnů uváděn na JIP v počtu 15 milionů ročně i přesto, že je známo, že v USA v období 2008-2013 klesl jejich počet o 46 % vlivem zavedení preventivních opatření.[111, 112] Na katéetrovou infekci myslíme vždy v případě zavedení žilního katétru a klinické manifestace infekce jako jsou horečka, známky probíhajícího zánětu, významného zarudnutí a/nebo přítomnosti hnisu v okolí místa zavedení CŽK.

U některých pacientů se katéetrová infekce krevního řečiště se projeví hemodynamickou nestabilitou, alterovaným stavem vědomí, nefunkčností katétru a/nebo známkami probíhající sepse. Přičemž diagnostika se vždy opírá o výsledky kultivace. Při podezření na katéetrovou sepsi se odběr pro kultivaci provádí z katétru a z periferní žíly, vždy před zahájením antimikrobiální léčby. V případě nemožnosti odebrat vzorek pro kultivaci z periferní žíly, je doporučen odběr alespoň dvou vzorků z různých lumen katétru. Definitivní diagnóza se zakládá na kultivaci stejného agens z periferní žíly a hrotu katétru nebo z krve odebrané z katétru a z periferní žíly. Při podezření na katéetrovou sepsi je často nutné přistoupit k extrakci katétru, s cílem zabránit závažným komplikacím jako je prohloubení septického stavu nebo endokarditida. *In situ* lze katétr ponechat pouze v klinicky nejlehčích případech, zároveň je nutné jeho lumen uzamknout antimikrobním zámkem. Použití antibiotik může selhat z důvodu nejistého nebo nedostatečného průniku do bakteriálního biofilmu. K nejčastějším patogenům, které způsobují katéetrové infekce jsou *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*. Výběr antimikrobiální terapie odpovídá spektru nejčastějších mikrobů, kteří způsobují katéetrové infekce. Pro empirickou léčbu ve zdravotnických zařízeních, kde je zvýšený výskyt MRSA je doporučeno podání vankomycinu, v případě vysokého výskytu rezistentních kmenů, kdy minimální inhibiční koncentrace (MIC) je nad 2 mg/l, je alternativou daptomycin. K pokrytí gram-negativních patogenů pro empirickou

léčbu je doporučeno podání cefalosporinů 4. generace, karbapenemů nebo betalaktamů v kombinaci s inhibítorem betalaktamázy s/nebo bez kombinace s aminoglykosidy. Kombinaci ATB k pokrytí multi-rezistentních gram pozitivních bakterií (např. *Pseudomonas aeruginosa*) je doporučeno použít u pacientů neutropenických, septických a/nebo se známou kolonizací těmito patogeny, ideálně do obdržení výsledků kultivace, na základě kterých lze ATB léčbu deskalovat. K empirické léčbě s podezřením na kandidémii související se zavedením katétru je doporučeno přidat antimykotikum. Flukonazol je lékem volby u pacientů bez předchozí léčby azolovými antimykotiky a pacientů, kteří jsou léčeni v zařízeních s nízkým výskytem kmenů *Candida crusei* a *Candida glabrata*, v ostatních případech se podává echinokandin. ATB zámek má být použit všude tam, kde chceme nebo potřebujeme předejít extrakci katétru. V případě, že nelze katétr z použití vyřadit, připouští se podání ATB via kolonizovaný katétr. Obvyklá délka ATB léčby je až 6–8 týdnů, především u pacientů s persistující fungémií nebo bakteriémií přetrvávající nebo vyskytující se >72 hod. po extrakci katétru, u pacientů s infekční endokarditidou nebo osteomyelitidou. Použití ATB zámku je běžnou součástí léčby.[113-115]

Definice pro katérové infekce používaná pro výzkum a doporučení z ní vycházející pro vyšetření k potvrzení katérové infekce nemusí být všechna a vždy dostupná ve všech zdravotnických zařízeních, v praxi proto dochází ke zjednodušení definice a pojem katérová seps je používán u pacientů v septickém stavu, kteří mají zavedený CŽK.

3.12.1 Patofyziologie vzniku katérové sepse

Ke kontaminaci katétru může dojít z vnějšího prostředí buď migrací mikroorganismů z kůže, nebo přímým přenosem při jeho používání zdravotnickým personálem, nedostatečném dodržování antiseptických postupů, případně může být katétr infikován hematogenní cestou infekcí jiné lokalizace.

Krátce po implantaci katétru dochází na jeho povrchu i v jeho lumen k usazování fibrinu, dalších krevních proteinů a buněčných elementů. Na tomto podkladu se mohou usazovat bakterie, které ho kolonizují a produkují specifické proteiny. Vzniká tak komplikovaná struktura bakterií, jejich produktů a lidských bílkovin – biofilm, k jeho vzniku může dojít již za 24 hodin. Mikroorganismy se v katétru vyskytují i ve volné formě, k rizikům patří jejich uvolnění a rozšíření hematogenní cestou.[111, 116-120]

3.12.2 Typy cévních vstupů

Žilní katetry a jejich používání v různých medicínských situacích (při nutnosti podávat léčiva dlouhodobě nebo opakovaně parenterálně, při podávání parenterální výživy, při podávání cytotoxických látek iritujících žilní stěnu, při použití mimotělních eliminačních metod, k monitorování hemodynamických

parametrů u pacientů se septickým šokem, kardiogenním šokem, u pacientů s dekompenzací srdečního selhání aj.) v dnešní době neoddělitelně patří k moderním postupům léčby a péče o pacienta, a to nejen v intenzivní péči. Odhaduje se, že až 8 % hospitalizovaných pacientů potřebuje v průběhu hospitalizace žilní vstup. Pro různé medicínské situace jsou k dispozici různé typy CŽK. Žilní katétr se zavádějí buď do periferního nebo centrálního cévního řečiště.[117, 118]

3.12.2.1 Periferní žilní katétr

Periferní žilní katétr se nejčastěji zavádějí do *v. basilica* a *v. cephalica*. Rizika související se zavedením a používáním periferních katétrů se komplikace vyskytují v nižší míře v porovnání s používáním CŽK a jedná se ve většině případů o relativně banální situace zahrnující zarudnutí, zánět měkkých tkání a flebitidu v místě vpichu. Péče o katétr a prevence komplikací spočívá především v dezinfekci místa vpichu, krytí vstupu, pravidelném převazování a hodnocení vzhledu žilního vstupu. Pro sjednocení postupů za účelem minimalizace rizik MZ ČR s ohledem na rizika související s žilními vstupy zavedlo v roce 2020 do praxe Národní ošetřovatelský postup péče o periferní žilní katétr.[121] Obvyklá doba zavedení periferního žilního katétru je 72 – 96 hodin. Pro krátkodobé použití se jedná o tzv. netunelizované katétr. Do periferních katétrů je možné podat léčiva a roztoky s osmolalitou pod 600 mOsm/l. Při nutnosti zajistit přístup do periferního žilního řečiště na dobu delší je alternativou Midline katétr, který je určen pro použití na dobu 14 dní až 3 měsíce a lze jej využívat i k odběrům vzorků krve. Pro střednědobé a dlouhodobé použití potom PICC (peripheral inserted catheter) zaváděný do periferní žíly předloktí např. *v. mediana cubiti*, který je zaváděn pod ultrazvukovou kontrolou do cavoatriální junkce, je možné ponechat i několik měsíců. Podávat lze léky a roztoky s osmolalitou od 600 do 800 mOsm/l.[121]

3.12.2.2 Centrální žilní katétr

Centrální žilní katétr se zpravidla zavádí do *v. subclavia* a *v. jugularis externa* nebo interna pod ultrazvukovou kontrolou, přičemž konec katétru obvykle ústí do horní nebo dolní duté žíly. Další možností je použití tzv. tunelizovaného katétru (katétru zaváděného do žíly) jehož část je vedena podkožím, jedná se prodloužení kanálu průběhu kanyly, resp. katétru. Tento způsob byl vyvinut pro snížení rizika vzniku infekce krevního řečiště, jeho používání je možné v řádu jednotek let. Pro nejdelší použití je určen centrální žilní port, katétr napojený na port, který je implantován do podkoží na hrudi. Pro úplnost je třeba zmínit, že v současné době jsou na trhu dostupné dva a více cestné katétr, tyto katétr umožňují oddělit podání např. inkompatibilních léčiv, výživy aj. Existují i katétr impregnované antibiotiky nebo antiseptiky.[122]

3.12.3 Prevence vzniku katérové infekce

Z důvodu znalosti rizik spojených se zavedením katétrů se v posledních letech klade důraz na prevenci vzniku infekcí spojené se zavedením katétrů. Na prvním místě je pravidelné přehodnocování nutnosti zavedení/přítomnosti katétru a jeho včasná extrakce v případě, že pominul důvod pro jeho používání. Dodržování aseptických postupů při zavádění katétrů a standardizace péče o ně je klíčovou součástí minimalizace rizik. Ke standardní péči o zavedený katétr patří překrytí výstupu kanyly (exit site) sterilním krytím a jeho výměna minimálně jednou za týden, pakliže není důvod dříve. Vhodné je použití průhledných semipermeabilních folií. K lokální dezinfekci pak používat například roztok 2% chlorhexidinu v 70% isopropylalkoholu.[123] Katétr by měly sloužit k jednosměrnému použití, neměly by se do nich aplikovat krevní deriváty a nemají být používány k odběru krve.

Jednou z možností pro snížení rizika vzniku katérových infekcí je i použití dvou a více cestných katétrů. Vícecestné katétrů mohou snížit riziko komplikací spojených s opakovaným zaváděním a v případě jejich použití odpadá nutnost zavedení více katétrů. Jejich výhoda spočívá i v tom, že v případě nutnosti podávání více léčiv a další infuzní léčby usnadňuje použití vícecestného katétru jejich podání. Odbornou veřejností je diskutována i možnost, že se jejich používáním riziko infekce může i zvýšit, avšak data pro potvrzení jsou omezená. V tomto ohledu může být zváženo použití katétrů impregnovaných antibiotiky (minocyclin/rifampin) či antiseptiky (chlorhexidin/sulfadiazin). Tyto katétrů jsou cenově náročnější a jejich použití zvyšuje náklady na léčbu. To je i důvodem, proč použití vícecestných katétrů není paušálně doporučováno pro všechny typy klinických zařízení, ale je rezervováno pro pracoviště s vyšším rizikem vzniku katérových infekcí, např. JIP. Další možností prevence vzniku katérové infekce je použití katérových zámků.[111, 120]

Katérovým zámkem se rozumí injekce roztoku o objemu cca 2 ml do lumen katétru, jedná se o injekci antimikrobiálních látek, které brání vzniku biofilmu v lumen katétru, resp. jeho kolonizaci patogeny. K často používaným katérovým zámkům patří heparinové zámků, katérové zámků s fyziologickým roztokem a jako katérový zámek se používá také vysokoprocentní etanol. Novější možností prevence vzniku katérových infekcí je použití katérového zámků s taurolidinem. Ze studií věnujících se hemodialyzovaným pacientům vyplývá, že riziko vzniku katérových infekcí se při použití antimikrobiálního zámků snížilo o 69 % a riziko vzniku infekce v místě vpichu/zavedení katétru o 32 % ve srovnání se zámkem heparinovým. Porovnání efektivity použití jednotlivých dostupných katérových zámků mezi sebou není dostupné, publikované práce porovnávají antimikrobiální zámků s placebem nebo zámkem

heparinovým. Díky těmto výsledkům nahradily zámky s obsahem taurolidinu zámky s heparinem, případně se s heparinem kombinují. Tato kombinace je výhodná při riziku trombotizace a udržuje průchodnost katétru.[124, 125]

3.12.4 Taurolidin

Taurolidin, chemicky 4-[(1,1-dioxo-1,2,4-thiadiazinan-4-yl)methyl]-1,2,4-thiadiazinane 1,1-dioxide (IUPAC), je derivát taurinu se strukturálním původem v aminokyselině cysteinu. Syntetizován byl v roce 1972, použití v medicíně se datuje od roku 1975, kdy začalo klinické testování v léčbě pacientů se závažnou peritonitidou. V používaných koncentracích je taurolidin považován za látku bezpečnou a netoxickou, jejíž výhodou je, že na ni dosud nebyla zjištěna bakteriální rezistence. Taurolidin má široké antibakteriální a antimykotické účinky. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, včetně kmenů rezistentních k meticilinu a vankomycinu, dále proti mykobakteriím a některým klinicky relevantním houbám. Byly popsány jeho imunomodulační a protinádorové účinky. Inhibuje TNF (tumor necrosis factor) a I-1 (interleukin 1). Antineoplastický efekt je způsoben urychlením apoptózy, inhibicí angiogeneze, snížením rizika vzniku metastatických postižení. Pravěpodobný mechanismus účinku je kromě inhibice protizánětlivých cytokinů a stimulace protinádorové imunitní reakce i vliv na snížení přilnavosti cirkulujících nádorových buněk. Pro své vlastnosti našel místo i v prevenci vzniku katérových infekcí. Taurolidin se váže na hydroxymetylové skupiny buněčné stěny a tím ji ireverzibilně poškozuje. Dále pak ovlivňuje schopnost adherence bakterií k lidským epiteliálním buňkám, a tak působí preventivně na vznik biofilmu uvnitř katétru. Taurolidin se metabolizuje přes taurultam a methyl taurinamid na taurin, oxid uhličitý a vodu, a proto není při jeho používání nutné zámek s taurolidinem aspirovat, což je jeho další výhoda. Nejnověji je taurolidin studován pro jeho antivirové účinky. Výsledky studií ukazují na inhibici růstu influenza virů a koronavirů, výzkum je zaměřen i na prevenci poškození plic výše uvedenými mechanismy. Na základě zjištění a současných doporučení je vhodné použít taurolidinový zámek všude tam, kde je riziko recidivy nebo k recidivě katérové infekce došlo.[126-131]

Použití taurolidinu bylo posuzováno i s ohledem na bezpečnost a nežádoucí účinky, a to s příznivými výsledky. V minulosti byla testována i dávka 20 g taurolidinu za den bez nálezu nežádoucích účinků.[132] Potenciálně hepatotoxické účinky byly zaznamenány experimentálně (samci potkana Lewis) u vysokodávkového taurolidinu (290 mg/kg) ve srovnání s podáním nízkých dávek taurolidinu (140 mg/kg) a kontrol, u kterých bylo použito ekvivalentní množství fyziologického roztoku.[133]

4 Praktická část

4.1 Projekt č. 1

Hospitalizace na geriatrickém oddělení FN HK související s nežádoucími účinky léčiv.

Klíčová slova: stárnutí, geriatric, Česká republika, nežádoucí účinky léčiv, polékové nežádoucí reakce, hospitalizace

Key words: aging, geriatrics, Czech Republic, drug related side effects, drug related adverse reactions, hospitalization

4.1.1 Úvod a cíl

Rizika spojená s podáváním léčiv a jejich nežádoucí účinky dle dostupných studií signifikantně zvyšují náklady na léčbu a prodlužují dobu hospitalizace. Protože rizikovější je z toho pohledu geriatrická populace, studovali jsme tuto problematiku na geriatrickém oddělení. Na bezpečnost pacientů související s poskytovanou zdravotní péčí se v posledních letech zaměřila i WHO.[134] Jedním z cílů je sledování preventabilních a odstranitelných rizik souvisejících s podávanými léčivy, jejich struktura a povaha, které mohou být příčinou hospitalizace. Data z českého prostředí dostupná nejsou, publikována byla pouze jedna práce zaměřená na pediatriickou populaci. Prevalence hospitalizací souvisejících s užívanými léčivy na pediatriických odděleních je relativně nízká.[135, 136] Díky zvyšování věku populace dochází i nárůstu počtu geriatrických pacientů. Senioři jsou zvláště náchylní k nežádoucím účinkům léčiv a potvrzuje se, že jsou až 4krát častěji hospitalizováni z důvodů ADRs než mladší jedinci.[137, 138] Metaanalýza observačních studií z roku 2005 to potvrzuje. Kromě vyššího počtu hospitalizací geriatrických pacientů je podstatně vyšší i preventabilita těchto hospitalizací.

Cílem studie bylo určit prevalenci a preventabilitu ADEs, které potenciálně mohly vést k hospitalizaci, identifikovat která léčiva nejčastěji vedla k projevům ADEs a popsat potenciální hlediska prevence hospitalizací z důvodu ADEs.

4.1.2 Metodika

V pravidelných časových intervalech byla prováděna analýza hospitalizací pacientů přijímaných na Geriatrické oddělení, které je jednou z částí III. Interní gerontometabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Průřezová studie sledovala, zda důvod hospitalizace na geriatrickém oddělení souvisel s ADEs. Na toto oddělení jsou přijímáni pacienti ve věku 78 let a více, průměrná délka hospitalizace je 7,6 dne. Lůžková stanice má 21 lůžek a přijímáno je přibližně 800 pacientů ročně.

Do sledování byly zahrnuty hospitalizace za období duben-prosinec 2017. Data byla sbírána na Oddělení klinické farmacie Fakultní nemocnice v Hradci Králové prospektivně. Hospitalizace pacientů, kteří za toto období byli hospitalizováni více než 1krát, byla hodnocena jako další případ. Do sledování nebyly zahrnuty plánované hospitalizace.

Studie byla schválena Etickou komisí FN HK. Z důvodu designu studie (observační) nebyl požadován informovaný souhlas pacientů.

4.1.3 Zdroje dat a hodnocení

Do sledování byly zahrnuti všichni pacienti přijatí k hospitalizaci na geriatrické oddělení. Ke sběru dat byl využit nemocniční informační systém (NIS), resp. elektronické chorobopisy v NIS, případně informace ošetřujícího lékaře a pacienta. Ke sběru dat byl použit Microsoft Excel a sbíraná data byla: diagnózy uvedené jako důvod hospitalizace, věk, pohlaví, relevantní laboratorní výsledky. Užívaná léčiva byla zaznamenána v případě podezření na hospitalizaci z důvodu ADEs.

ADE byl definován jako poškození pacienta s určitou mírou pravděpodobnosti způsobené užitím léčiva. Hospitalizace byla hodnocena jako hospitalizace související s užívanými léčivy v případě, že přítomné symptomy byly asociovány s ADE. Chybějící léčivo v medikaci pacienta hodnoceno jako ADE nebylo.

U identifikovaných ADE byla zjišťována kauzalita pomocí kritérií WHO-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). Klasifikace ADEs používá pro hodnocení termíny: jistá souvislost, pravděpodobná souvislost, možná souvislost, nepravděpodobná souvislost, podmíněná/neklasifikovaná souvislost a nehodnotitelná/neklasifikovatelná souvislost. Případy s jistou souvislostí jsou takové případy, kdy po vysazení projev ADE odezní, souvisí s farmakologickým účinkem léčiva a nemůže být v souvislosti s jiným léčivem nebo nemocí. Případy s pravděpodobnou souvislostí jsou ty případy, jejichž výskyt časově souvisí s podáním léčiva a není vysvětlitelný podáním jiného léčiva nebo nemocí. Jako případy s možnou souvislostí jsou hodnoceny takové případy, které mají příčinnou souvislost s podáním léčiva, ale také mohou být vysvětleny jiným léčivem nebo nemocí, nebo informace o vysazení léčiva nebyla k dispozici.

Zaznamenány a hodnoceny byly pouze ADEs označeny jako jistá souvislost, pravděpodobná souvislost, možná souvislost.

Pro sledování preventability byl použit Schumock-Thorntonův algoritmus, modifikovaný Schmiedem. Tento algoritmus zohledňuje následující hlediska preventability: nevhodné léčivo tj. takové léčivo, pro které chybí indikace, doba užívání je delší než odpovídá doporučením, projev ADR nebo alergická reakce po podání léčiva v minulosti, nevhodné léčivo s ohledem na věk pacienta, tělesnou hmotnost, komorbidity a kontraindikace, nevhodná dávka s ohledem na věk, tělesnou hmotnost, komorbidity nebo alterované renální funkce, relevantní interakce lék-lék, chybějící prevence ADR (na léku závislá i na léku nezávislá). Aby bylo možné ADE považovat za potenciálně preventabilní, musel být přítomen alespoň jeden hodnocený aspekt. Pokud byla v NIS uvedena/známa informace o nonadherenci, byla tato skutečnost hodnocena.

Zvýšení objektivity výsledků

Z důvodu minimalizace zkreslení výsledků a systematických chyb byl každý případ ADEs hodnocen dvěma investigátory, v případě neshody prvních dvou hodnotících, hodnotil případ za účelem dosažení shody třetí odborník.

4.1.4 Velikost souboru

Na základě prevalence 8,7 % získané z metaanalýzy [139], přesnosti 2,9 % (vybrané jako jedna třetina prevalence) a 95 % CI byla vypočtena minimální velikost vzorku (n). Studovaný soubor pacientů by dle výpočtu měl zahrnovat alespoň 363 hospitalizací.

4.1.5 Statistická metoda

Kategoriální proměnné byly vyjádřeny četností a procenty. Spojité proměnné byly uvedeny jako aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka (SD). Pro srovnání kontinuálních hodnot byl použit Mann-Whitney test. Pro srovnání kategoriálních proměnných byl použit zobecněný lineární model. Pro hodnocení měření vztahu mezi proměnnými a připuštěním souvislostí s ADE byl stanoven poměr šancí (odds ratio, OR) a 95% konfidenční interval (CI). P-hodnota (p-value) menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou. Statistická analýza byla provedena pomocí software Wolfram Mathematica (verze 11.3).

4.1.6 Výsledky

Do sledování bylo zahrnuto 366 akutních hospitalizací. Průměrný věk pacientů byl $85,9 \pm 4,8$ (71–103). Ženy byly starší ($86,2 \pm 5,2$) než muži ($85,4 \pm 4,1$). Většina detekovaných ADE byla u žen ($n=240$, 65,6 %). Průměrný počet léčiv užívaný před hospitalizací byl $7,16 \pm 3,37$ (0-16). Demografické údaje a průměrný počet léčiv před přijetím a počet ADE viz tabulka č. 3

Tabulka 3. Demografické údaje, průměrný počet léčiv, průměrný počet ADEs

	Hospitalizace celkem (n=366)	Bez projevu ADE (n= 323)	Projev ADE (n=43)	p-value
ženy	240	205 (63,47 %)	35 (81,40 %)	0,0238 *
průměrný věk	85,9	$85,9 \pm 4,8$	$86,1 \pm 4,8$	0,7985
počet užívaných léčiv	7,17	$7,08 \pm 3,37$	$7,84 \pm 3,40$	0,4190
polyfarmacie	287	247 (76,47 %)	40 (93,02 %)	0,0213*

Pozn.: * statisticky významné ADE; ADEs: nežádoucí lékové problémy

Prevalence ADEs, které byla důvodem k hospitalizaci byla 11,75 % (95% CI 8,45-15,05). Přehled ADEs uvádí tabulka 3. Nejčastějšími ADEs (30,23 %) bylo krvácení do gastrointestinálního traktu a vznik vředu, dále hyponatrémie (23,26 %) a digitalisová intoxikace (11,63 %). Minerálové dysbalance byly zjištěny v 30,23 % všech zjištěných ADEs.

Tabulka 4. ADEs vedoucí k hospitalizaci a nejčastější léčiva vedoucí k ADEs

ADE	léčivo	počet
Krvácení do GIT, ulcerace (n=13)	ASA (nízké dávky)	3
	warfarin	2
	ASA (nízké dávky), warfarin, ibuprofen	1
	klopidogrel, ASA (nízké dávky)	1
	diklofenak	1
	ketoprofen, nimesulid	1
	dabigatran, sertralin	1
	ASA (nízké dávky), citalopram	1
	ASA (nízké dávky), warfarin	1
	ASA (nízké dávky), pentoxyfyllin	1
Intoxikace digoxinem (n=5)	digoxin	5
Hyperkalémie (n=2)	perindopril	2
Hypokalémie (n=2)	furosemid	2
Hematom (n=2)	warfarin	1
	nadroparin	1
Hyperglykémie (n=2)	prednison	2
Bradykardie (n=2)	betaxolol	1
	betaxolol, amiodaron, methyldopa	1
Dehydratace (n=2)	furosemid	2
Synkopa (n=1)	metoprolol, isisobid mononitrát	1
Hypoglykémie (n=1)	insulin	1
Ortostatická hypotenze (n=1)	doxazosin	1
	celkem	43

Pozn.: ADEs: nežádoucí lékové problémy

Při použití WHO-MC algoritmu byl identifikovaný počet pravděpodobných ADEs 33 (76,7 %), možných 10 (23,3 %). V tabulce 4 je souhrn léčiv nejčastěji vedoucích k hospitalizaci (třídění dle ATC klasifikace). Protože nebylo přistoupeno k opětovnému podání léčiva v případě výskytu ADE a o opětovném výskytu ADE tudíž nemáme informace, jistá souvislost hospitalizace s užívaným léčivem nebyla nalezena.

Tabulka 5. Zastoupení jednotlivých léčiv, která vedla k hospitalizaci z důvodu ADEs dle ATC klasifikace léčiv

ATC kód	Název ATC skupiny	N (celkem)	léčivo	N
B01A	Antikoagulancia, Antithrombotika	13	warfarin	5
			kyselina acetylsalicylová	5
			nadroparin	1
			klopidogrel	1
			dabigatran etexilát	1
C01A	Kardioglykosidy	5	digoxin	5
C03C	Diuretika s vysokým účinkem	4	furosemid	4
C03E	Diuretika a kalium šetřící diuretika v kombinaci	4	hydrochlorothiazid, amilorid	4
C03B	Jiná diuretika s nižším účinkem, kromě thiazidů	3	indapamid	3
C07A	Betablokátory	3	metoprolol	1
			betaxolol	2
M01A	Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva	2	diklofenak	1
			ketoprofen	1
C03A	Diuretika s nižším účinkem, thiazidy	2	hydrochlorothiazid	2
A10A	Inzuliny a analoga	1	inzulin	1
H02A	Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, samotné	2	prednison	2
C09A	ACE inhibitory, samotné	2	perindopril	2
C02C	Antiadrenergní látky, periferně působící	1	doxazosin	1
C09C	Blokátory receptorů pro angiotensin II, samotní	1	losartan	1

Pozn.: N: počet, ADEs: nežádoucí lékové problémy, ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická skupina léčiv dle Světové zdravotnické organizace

Z celkového počtu případů vedlo k polékové hospitalizaci nejčastěji užívání antikoagulancií (14 %) a antitrombotik (16,3 %). Projevem ADE bylo krvácení do GIT, ulcerace a hematomy. Diuretika jako důvod ADE byla identifikována v 30,2 % případů a k projevům patřila hyponatrémie, hypokalémie a dehydratace.

Konkrétní léčiva, která nejfrekventněji způsobila polékové hospitalizace byla hydrochlorothiazid (n=6), digoxin (n=5), warfarin (n=5), kyselina acetylsalicylová (n=5) a furosemid (n=4).

Z celkového počtu 43 polékových hospitalizací bylo 24 (55,8 %) vyhodnoceno jako potenciálně preventabilních. V tabulce 6 je uveden přehled preventabilních případů hodnocených dle Schmiedla et al.[140]

Tabulka 6. Klasifikace preventabilních ADEs

Hledisko preventability	N	Léčivo	N
Nevhodné užití léčiva			
Před vznikem ADR	3	prednison	1
		klopidogrel	1
		furosemid	1
Nevhodné léčivo ve vztahu k věku a komorbiditám	2	doxazosin	1
		diklofenak	1
Nevhodná dávka léčiva			
Nedostatečná úprava dávky renálně eliminovaného léčiva	7	digoxin	4
		perindopril	2
		nadroparin	1
Interakce lék-lék			
Relevantní interakce léčiv	5	ketoprofen, nimesulid	1
		warfarin, ASA (nízké dávky), ibuprofen	1
		betaxolol, amiodaron, methyldopa	1
		ASA (nízké dávky), citalopram	1
		ASA (nízké dávky), pentoxifyllin	1
Chybějící prevence vzniku ADR			
Chybějící gastroprotektce	2	ASA (nízké dávky)	2
Nedostatečný monitoring	3	warfarin	3
Jiné			
Nonadherence	2	digoxin	1
		inzulin	1

Pozn.: N: počet, ADEs: nežádoucí lékové problémy, ASA: kyselina acetylsalicylová

4.1.7 Další analýza

Dle analýz vedly statisticky významně k vyššímu počtu polékových hospitalizací polypragmazií ≥ 5 léčiv (OR=2,52; 95% CI 1,13-5,61; p -hodnota=0,0238) a ženské pohlaví (OR=4,1; 95% CI 1,23-13,64; p -hodnota=0,0213).

4.1.8 Diskuze

Studie byla zaměřena na pacienty přijímané na geriatrické oddělení. Senioři jsou věkovou skupinou, která je více náchylná ke vzniku ADE. Pacienti zařazení do studie měli často komorbidity odpovídající věku, které také predisponují ke vzniku ADE vedoucím k hospitalizaci. Alterace renálních funkcí je rizikovým faktorem pro vznik hyperkalémie a zvýšení toxicity renálně vylučovaných léčiv např. digoxinu. Léčiva používaná v terapii srdečního selhání vedla k výskytu minerálových dysbalancí. U pacientů s diagnózou ischemické choroby srdeční a fibrilace síní byly častou součástí léčby antikoagulantia a protidiagnostické léky. Nejčastějšími diagnózami uvedenými při přijetí byly srdeční selhání (I500) a dušnost

(R060). Počet polékových hospitalizací v našem souboru byl procentálně nižší, než uvádí publikace z roku 2018.[141] Důvodem může být fakt, že ADR u seniorů se často projevují atypicky, a proto nemusí být rozpoznány. Mezi běžně uváděné důvody hospitalizace patřily mdloby, malátnost, nevolnost, zhoršení soběstačnosti.

Prevalence 11,75 % (95 % CI 8,45-15,05) je téměř shodná s publikovanými výsledky studie italských autorů (11,1 %) [142], ve které se autoři studie zaměřili také na rizikovou a křehkou populaci a která probíhala na geriatrickém oddělení, průměrný věk v obou studiích byl více než 80 let, použitá metodika se odlišovala mírně. Rozdíly oproti výsledkům publikovaným v metaanalýze [139], kde byla prevalence polékových hospitalizací 8,7 %, lze vysvětlit odlišnou metodikou studie. ADE v této studii byly shromažďovány prospektivně a do odhadu prevalence bylo zahrnuto i hodnocení kauzality ADE. ADE zahrnují kromě ADR i poškození pacienta způsobené ME, to může být důvodem, že zjištěná prevalence je vyšší. Ve studiích zaměřených na sledování polékových hospitalizací byla nalezena prevalence až 24 %. Důvodem je velmi pravděpodobně nejednotná metodika publikovaných studií.[143, 144] V roce 2018 byla publikována standardizovaná metoda identifikace a hodnocení ADE souvisejících s léčiv, která zohledňuje i podužívání léčiv. V případě zahrnutí této veličiny do sledování v naší studii lze předpokládat, že zjištěná prevalence by se zvýšila.[145]

Pro zjištění preventability ADE souvisejících s hospitalizací jsme použili Schumock-Thorntonův algoritmus modifikovaný Schmiedlem a kol.[140] Tento algoritmus je v souladu s obecně uznávanými kritérii, která jsou používána ke klasifikaci ME a ADR, kterým lze předejít i ADR nepreventabilním. 62,8 % hospitalizací bylo dle nalezených výsledků možné předejít. 23 % polékových hospitalizací bylo v souvislosti s užíváním potenciálně nevhodných léčiv. Předpokládá se, že teoreticky by preventabilních ADR mohlo být nalezeno ještě více, a to v případě, že nebyl identifikován žádný případ ADR typu B (hodnoceno dle WHO klasifikace).[146]

Přestože v naší studii bylo možné použít pro hodnocení preventability více hledisek, pro přehlednost byl použit pouze nejvýznamnější aspekt. Potenciálně nevhodných léčiv jsme identifikovali pět. Z důvodu dříve dokumentované hyperglykémie, GIT ulcerace a pádů byla zařazena mezi potenciálně nevhodná léčiva prednison, klopidogrel a furosemid. K hospitalizacím souvisejícím s užíváním potenciálně nevhodných léčiv hodnoceným jako preventabilní patřila ortostatická hypotenze při užívání doxazosinu a GIT ulcerace způsobená diklofenakem. Dalšími identifikovanými rizikovými léčivy byl ibuprofen a ketoprofen a jimi způsobené krvácení do GIT a to přesto, že rizika spojená s užíváním

NSAIDs obecně a zvláště u geriatrických pacientů jsou dobře známa a je doporučováno se jejich podávání u seniorů vyhnout. Ke krvácení do GIT a vzniku vředů mohla vést chybějící gastroprotektice při současném podávání ASA a nedostatečné monitorování výše INR při terapii warfarinem.

Nedostatečná kontrola účinku a rizik spojených s užívanými léčivými vedla k intoxikaci digoxinem, hyperkalémii v průběhu léčby perindoprilem a vzniku hematomů při léčbě nadroparinem. K riziku projevu toxicity při léčbě digoxinem mohly přispět zhoršené renální funkce a opoždění eliminace digoxinu, léková interakce s užívaným furosemidem a množství svalové hmoty pacientů. V pěti případech byly pravděpodobně příčinou hospitalizace lékové interakce při užívání kombinační léčby antikoagulancii, protidestičkovými léčivými a již zmíněnými NSAIDs.

K léčivům nejvíce přispívajícím k polékovým hospitalizacím byly v našem souboru digoxin, warfarin a ASA. Toto zjištění koresponduje s nálezy studie provedené na geriatrickém oddělení publikované v roce 2008. Ke snížení rizika ADEs a rizika následné hospitalizace je potřeba pravidelně monitorovat efekt a případné nežádoucí účinky související s podáváním renálně eliminovaných léčiv u pacientů s alterovanými renálními funkcemi, pečlivě vyhodnocovat poměr přínosů a rizika v případě souběžné léčby antikoagulancii a protidestičkovými léčivými. V neposlední řadě je nutné věnovat zvýšenou pozornost kontrole farmakoterapie při podávání léčiv s úzkým terapeutickým spektrem (digoxin, warfarin).[147]

Nalezeny byly dva případy nonadherence, jeden z nich vedl k intoxikaci digoxinem a druhý ke vzniku hypoglykémie při inzulínové léčbě.

Mezi skupiny léčiv, která nejčastěji přispěly k hospitalizacím z důvodu ADE patřila diuretika (n=13), antikoagulancia (n=7), protidestičková léčiva (n=6), kardioglykosidy (n=5), betablokátoři (n=3), NSAIDs (n=2), kortikosteroidy (n=2) a ACE inhibitory (n=2).

Diuretika byla příčinou 30 % hospitalizací souvisejících s ADEs, v 69,2 % vedlo jejich podání ke vzniku hyponatremie, v 15,4 % případů ke vzniku hypokalémie a v 15,4 % případů k dehydrataci pacienta. Hyponatremie byla způsobena nejčastěji hydrochlorothiazidem a amiloridem (kombinovaný preparát), indapamidem a hydrochlorothiazidem v monoterapii. K symptomům hyponatremie patřila zmatečnost, slabost, únava, nevolnost a pády. Námi zjištěné výsledky korelují se zjištěními z jiných studií [148-151], kde se také na ADEs vedoucích k hospitalizacím podílela diuretická léčba (minerálové dysbalance, dehydratace, selhání ledvin). Antikoagulační a protidestičková léčba byla důvodem pro 16 %, resp. 14

% hospitalizací. ADEs způsobené těmito léčivými bylo krvácení, vznik hematomů a krvácení do GIT. Tato zjištění opět korelují se zjištěními z jiných studií.[152-156]

Digoxin v našem souboru pacientů zapříčinil 11 % hospitalizací, důvodem přijetí bylo zvracení a GIT dyskomfort (nevolnost, nadýmání aj.). I digoxin je léčivem, které je v některých studiích uváděno jako léčivo nejčastěji vedoucí k ADE a následné hospitalizaci [140, 157]. Na rozdíl od některých publikovaných dat, se v našem souboru pacientů nevyskytly arytmie související s podáním. Betablokátory vedly k 7 % hospitalizací, ADEs byly prezentovány bradykardií a ortostatickou hypotenzí. Podobná zjištění opět nalezneme i v jiných studiích. [140, 146, 157]

Publikované studie uvádějí vyšší prevalenci hypoglykémie související s antidiabetickými léčivými a také vyšší prevalenci akutních renálních selhání připisovaných terapii NSAIDs a diuretiky. Možným důvodem pro nižší počet takových případů v našem souboru je fakt, že ve FN HK jsou oddělení diabetologie a nefrologie zřízena jako samostatná oddělení a pacienti s těmito diagnózami jsou preferenčně hospitalizováni právě tam. [140, 153, 157]

K nejčastějším skupinám léčiv, která mohou způsobit ADEs a vést k hospitalizaci dle ATC klasifikace patří léky skupiny C (kardiovaskulární systém) a skupiny B (krev a krvetvorné orgány).

K potenciálně nevhodným léčivům identifikovaným v námi sledovaném souboru pacientů patří digoxin, NSAIDs a doxazosin. Stejně tak výsledky metaanalýzy řadí digoxin a NSAIDs k nejčastěji používaným potenciálně nevhodným léčivům.[139] Kromě výše uvedených patří k často používaným potenciálně nevhodným léčivům také benzodiazepiny.[155]

Rizikovými faktory ADEs, které vedou k následným hospitalizacím patří polypragmatie definovaná jako pět a více užívaných léčiv před příjmem do nemocnice (OR 4,1) a ženské pohlaví (OR 2,52). Věk nebyl hodnocen jako signifikantní příčina hospitalizace, toto zjištění je ve shodě s dalšími publikovanými výsledky studií, které sledovaly populaci pacientů ve věku nad 65 let.[152, 155, 158]

Srdeční selhání a renální insuficience jsou podle některých autorů dalšími rizikovými faktory, které mohou vést ke vzniku ADEs a k hospitalizaci z těchto důvodů.[155, 156, 159, 160]

4.1.9 Dílčí závěr

Naše studie je první studií v ČR zabývající se ADEs jako příčinou hospitalizace na geriatrickém oddělení. Přesto, že sledovaný soubor pacientů nebyl velký, výsledky potvrzují, že k hospitalizacím z důvodu ADEs dochází a velká část z nich je preventabilních. Riziková léčiva a důvody vedoucí k hospitalizaci potvrzují data z jiných studií a díky jejich znalosti mohou být nástrojem pro předcházení ADEs a následným hospitalizacím.

Projekt podpořen z grantu UK (Projekt SVV 260 417, PROGRES Q42; Projekt EFSA-CDN, No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841)

4.2 Projekt č. 2

Medikační (lékové) audity ve FN HK

Klíčová slova: lékové chyby, lékový audit, monitorování lékových hladin

Keywords: medication errors, medical audit, therapeutic drug monitoring

4.2.1 Úvod

Na základě zvyšování kvality farmakoterapie a bezpečnosti pacientů ve zdravotnických zařízeních (ZZ) se dle doporučení WHO i v ČR přistoupilo k zahájení akreditačních procesů. K doporučením akreditačních autorit mimo jiné oblasti patří i kontrola bezpečnosti farmakoterapie. V případě ČR bylo v prvních zdravotnických zařízeních postupováno podle doporučení Joint Commission International (JCI), po vzniku Spojené akreditační komise o.p.s (SAK) přibyla i ZZ, která ke zvýšení bezpečnosti farmakoterapie použila doporučení SAK. Tato doporučení se u obou akreditačních autorit různí. JCI je ve svých doporučeních přísnější, doporučuje, aby k hodnocení pacientovy medikace došlo ve velmi krátkém časovém úseku od zahájení hospitalizace, a to u všech hospitalizovaných pacientů. Doporučení SAK jsou odlišná, přestože cílem a výsledkem má být totéž, zvyšování úrovně poskytované zdravotní péče a bezpečí pacienta.

4.2.2 Cíl

Cílem zavedení a provádění pravidelného lékového auditu byla identifikace možných lékových pochybení a přehledu četnosti jednotlivých problémů v terapii, četnosti lékových pochybení podle lékových skupin a identifikace výskytu formálních chyb v auditovaných chorobopisech a sledování trendů v čase. Projekt předkládá a hodnotí výsledky za období 2017-2020.

4.2.3 Metodika

Medikační audity probíhaly podle nastaveného plánu na každém lůžkovém pracovišti FN HK. Analýzu prováděla vždy dvojice auditorů proškolených v rámci vnitřního systému FN HK, z nichž byl vždy jeden klinický farmakolog a jeden klinický farmaceut. Zvolená metodika vychází ze standardů Spojené akreditační komise pro zavádění prvků ke zvýšení bezpečnosti léčby a snížení rizik pro pacienty. Auditovány byly jedenkrát ročně vždy dva chorobopisy, resp. medikace dvou pacientů aktuálně hospitalizovaných na jednotlivých lůžkových odděleních s počtem užívaných léčiv 5 a více.

Medikační audit byl rozdělen na dvě související části – obecná část, hodnocena byla compliance k vnitřním předpisům nemocnice – 12 auditních otázek (tab. 7), ze které vycházela druhá speciální část, která analyzovala bezpečnost a účinnost farmakoterapie. Hodnoceny byly DRPs a stanoveny ATC skupin léčiv, které byly nejčastěji identifikované jako rizikové, způsobující DRPs. Hodnocení DRPs probíhalo podle kritérií upravených za použití PCNE mezinárodní klasifikace - 17 otázek (kategorií). Uvedeno v tabulce 8. Hodnocení DRPs bylo provedeno pomocí frekvenční analýzy. Klinika měla za úkol pro audit vybrat každoročně dva pacienty na základě kritérii (viz zahrnovací kritéria). Fakultní nemocnice má 23 klinik. Audit každého pacienta probíhal ve dvou kolech. Při prvním kole auditu byla hodnocena medicína pacienta ordinovaná při hospitalizaci. Tato část probíhala prospektivně, druhá navazující část auditu probíhala retrospektivně po propuštění pacienta do domácího ošetřování. Hodnoceny byly formální chyby zápisu, doplněna byla délka hospitalizace a počet užívaných léčiv. Formální chyba zápisu byla započítána jedenkrát i v případě, že k jejímu výskytu došlo jedním ordinujícím opakovaně např. kopírováním elektronického zápisu. Skupina léčiv označena jako ostatní byla skupinou velmi heterogenní, četnost takových léčiv byla 1.

Kritéria v obecné části na jednotlivých lůžkových odděleních byla hodnocena metodou shoda/částečná shoda/neshoda, kdy shoda byla hodnocena hodnotou 2, částečná shoda hodnotou 1 a neshoda hodnotou 0. Výsledky za jednotlivá období byly srovnány a hodnoceny v čase. Cílem bylo výsledné hodnocení 1,9 resp. 95% shoda.

Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí deskriptivní statistiky (frekvenční analýza).

Tabulka 7. Hodnotící kritéria medikačního auditu - obecná část

Plán auditu – I.			
I. Medikační audit – obecná část			
Hodnotí se 2 chorobopisy – v průběhu hospitalizace první návštěva auditora nad otevřeným chorobopisem, druhá návštěva po ukončení hospitalizace – uzavřený chorobopis.			
Čísla chorobopisu:			
		Hodno- cení	Komen- tář
Kritéria	1. Při přijetí je zapsána dlouhodobá terapie pacienta		
	2. Při přijetí je zaznamenán údaj o alergiích		
	3. Lék je racionálně indikován – diagnóza v dokumentaci		
	4. Farmakoterapie je srozumitelně dokumentována v denním dekurzu		
	5. Lék je podáván ve správné dávce – dodržení dávkového rozmezí, věk, poruchy vylučovacích orgánů		
	6. Je efektivně kontrolován efekt léku, laboratorně a klinicky, včetně TDM		
	7. Zachycený nežádoucí účinek je dokumentován a řešen, jsou adekvátně kontrolována rizika léku.		
	8. Prevence možných důsledků klinicky významných interakcí je součástí péče		
	9. Z chorobopisu je zřejmé vyloučení zbytných a neúčinných léků		
	10. Při propuštění je zachována kontinuita farmakoterapie, včetně doporučené doby užívání		
	11. Použití léku off-label je odůvodněno ve zdravotnické dokumentaci. a) Pacient či zákonný zástupce je s touto skutečností seznámen a zdravotnická dokumentace obsahuje zápis o použití léků off-label. b) Na pracovišti je znám postup pro použití léku off label.		
	12. Neregistrovaný léčivý přípravek je předepsán prostřednictvím on-line formuláře. a) Pacient či zákonný zástupce je s touto skutečností seznámen a zdravotnická dokumentace obsahuje zápis o použití neregistrovaného léčivého přípravku. b) Neregistrované léčivo je výrazně označeno nápisem "Neregistrovaný lék". c) Použití neregistrovaného léčiva je nahlášeno SÚKL do 7 dnů ode dne předpisu/podání prostřednictvím on-line formuláře. d) Na pracovišti je znám postup pro použití neregistrovaného léčiva		

Pozn.: 2=shoda, 1=částečná shoda, 0= neshoda

Tabulka 8. Hodnotící kritéria medikačních auditů speciální část, upraveno dle PCNE klasifikace verze 8.01

Lékový audit dělení podle problému		n	%
1.	Formální chyba zápisu		
2.	Chyba dávkování - dávka je vyšší než maximální jednotlivá či maximální denní; nevhodný dávkový interval (dle SmPC), nevhodná délka podávání; dávka je nižší než terapeutická; dávka není upravena dle LI, poruchy eliminačních orgánů		
	- z toho překročení max. dávky		
3.	Nejasná indikace		
4.	Zachování kontinuity léčby		
5.	Způsob podání - nevhodné podávání vzhledem k vlastnostem lékové formy a účinné látky		
6.	Alergie - podávání léčiva i v případě, že je v alergické anamnéze uveden záznam o alergii		
7.	TDM - nebylo ordinováno kde to bylo nutné		
8.	Nedostatečná laboratorní kontrola - nebyla ordinována laboratorní kontrola pro maximalizaci účinku či minimalizaci rizik		
9.	Lékové interakce		
10.	Nevhodné dávkování u seniorů - dávkování neodpovídá dávkování doporučenému pro seniorskou populaci		
11.	Nevhodně užívané léčivo - chybí diagnóza/indikace pro podávání léčiva		
12.	Léková forma - nevhodná manipulace s lékovou formou při podání		
13.	Edukace pacienta - nebyla ordinována edukace pacienta jak užít léčivo a/nebo chybělo doporučení režimových opatření k maximalizaci účinku a minimalizaci rizik		
14.	Chybějící léčivo - chybí léčivo dle EBM		
15.	Duplicita - jsou ordinovány dvě a více léčiv se stejnou účinnou látkou a/nebo se stejným mechanismem účinku		
16.	Zbytné léčivo - podávání léčiva není v souladu s EBM		
17.	Nežádoucí účinky - manifestované nebo i potenciální, kde chybí aplikace minimalizace rizik		

Pozn.: TDM: therapeutic drug monitoring, terapeutické monitorování hladin; EMB: medicína založená na důkazech, PCNE: Pharmaceutical care network of Europe

4.2.4 Výsledky

V roce 2017 bylo auditováno 43 chorobopisů z 22 pracovišť fakultní nemocnice. Na jednom z lůžkových pracovišť byl v době auditu hospitalizován pouze jeden pacient a auditováno nebylo jedno lůžkové pracoviště z důvodu chyby auditního týmu. Průměrný počet dnů hospitalizace u pacientů, jejichž chorobopisy byly auditovány, byl 13,14. Průměrný počet denně užívaných léčiv v auditovaných chorobopisech byl 6,14 na jeden auditovaný chorobopis.

V roce 2018 bylo auditováno 46 chorobopisů z 23 pracovišť fakultní nemocnice. Lékový audit pokryl všechna lůžková pracoviště fakultní nemocnice. Průměrný počet dnů hospitalizace u pacientů, jejichž chorobopisy byly auditovány byl 19,85. Průměrný počet denně užívaných léčiv v auditovaných chorobopisech byl 9,54 na jeden auditovaný chorobopis.

V roce 2019 bylo auditováno 46 chorobopisů z 23 pracovišť fakultní nemocnice. Lékový audit pokryl všechna lůžková pracoviště. Průměrný počet dnů hospitalizace u pacientů, jejichž chorobopisy byly auditovány, byl 11,87. Průměrný počet denně užívaných léčiv v auditovaných chorobopisech byl 8,28 na jeden auditovaný chorobopis.

V roce 2020 bylo auditováno 32 chorobopisů z 16 pracovišť fakultní nemocnice. Průměrný počet dnů hospitalizace 14,4 a průměrný počet denně užívaných léčiv byl 9,06 na jeden auditovaný chorobopis.

K rizikovým skupinám léčiv z hlediska možného výskytu DRPs patří (dle ATC klasifikace) analgetika, léčiva ovlivňující CNS, ATB, léčiva kardiovaskulárního systému a antikoagulancia a antiagregační léky, detailně uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9. Hodnocení lékového auditu dle frekvence zastoupení léčiv, podle ATC skupin

ATC (název)	n (%) $\Sigma=112$ 2017	n (%) $\Sigma=105$ 2018	n (%) $\Sigma=79$ 2019	n (%) $\Sigma=38$ 2020
N02 (analgetika)	33 (29,5%)	48 (45,7%)	31 (39,2%)	22 (57,8%)
N05 (psycholeptika, CNS léky)	22 (19,6%)	14 (13,4%)	4 (5,0%)	2 (5,3%)
J01 (protiinfekční léčiva pro systémové použití, ATB)	18 (16,0%)	8 (7,6%)	17 (21,5%)	5 (13,2%)
C 03-08 (léčiva kardiovaskulárního systému)	14 (12,5%)	12 (11,4%)	7 (8,8%)	3 (7,9%)
B01 (antikoagulancia, antiagregancia)	14 (12,5%)	7 (6,6%)	5 (6,3%)	0
Ostatní	11 (9,8%)	16 (15,2%)	15 (19,0%)	6 (15,7%)

Pozn.: ATC: anatomicko-terapeuticko-chemický systém klasifikace léčiv

Z hlediska hodnocení výsledků auditu podle lékového problému byla nejčastěji nalezena formální chyba zápisu, nejasná indikace a nezajištění kontinuity léčby. Detailně uvedeno v tabulce 10.

Tabulka 10: Hodnocení výsledků auditu podle lékového problému

	2017 n (%) $\Sigma=176$	2018 n (%) $\Sigma=155$	2019 n (%) $\Sigma=105$	2020 n (%) $\Sigma=51$
Formální chyba zápisu	70 (39,7 %)	81 (52,2 %)	54 (51,4 %)	34 (66,7%)
Chyba dávkování	32 (18,2 %)	16 (10,3 %)	14 (13,3 %)	7 (13,7 %)
-> z toho překročení max. dávky	9 (28,1 %)	7 (43,8 %)	1 (7,1 %)	5 (71,4 %)
Nejasná indikace	26 (14,7 %)	6 (3,8 %)	5 (4,7 %)	-
Kontinuita léčby	9 (5,1 %)	7 (4,5 %)	3 (2,8 %)	3 (5,8 %)
Způsob podání	7 (3,9 %)	15 (9,6 %)	12 (11,4 %)	-
Alergie	4 (2,2 %)	-	1 (0,9 %)	-
TDM	4 (2,2 %)	2 (0,6 %)	3 (2,8 %)	-
Nedostatečná laboratorní kontrola	3 (1,7 %)	5 (3,2 %)	4 (3,8 %)	-
Lékové interakce	3 (1,7 %)	3 (1,9 %)	4 (3,8 %)	2 (3,9 %)
Nevhodné dávkování u seniorů	3 (1,7 %)	2 (0,6 %)	-	-
Chybějící/zbytný lék	1 (0,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9%)	-
Léková forma	2 (1,7 %)	4 (2,6 %)	-	-
Edukace	2 (1,7 %)	1 (0,6%)	-	-
Chybí lék	1 (0,5%)	2 (1,2 %)	1 (0,9 %)	-
Zbytné léky	-	2 (1,2 %)	2 (1,9 %)	-
Nežádoucí účinky	-	2 (1,2 %)	1 (0,9%)	-

Pozn.: TDM: terapeutické monitorování léčiv

Na základě hodnocení auditu shoda/neshoda/částečná shoda je hodnocena adherence k předpisům (vnitřní směrnice, SPC, EBM). V prvním roce sledovaného období byla 95% shoda nalezena v nejnižším počtu auditovaných chorobopisů. V rámci hodnoceného období došlo v čase ke zlepšení výsledků, v roce 2020 byla shoda nalezena ve všech hodnocených případech.

Tabulka 11: Výsledky hodnocení shoda/neshoda/částečná shoda

pracoviště	Rok 2017 ø (%) Σ=22	Rok 2018 ø (%) Σ=23	Rok 2019 ø (%) Σ=23	Rok 2020 ø (%) Σ=16
1	1,50 (75,0%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	1,90 (95,0%)
2	1,80 (90,0%)	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	-
3	1,55 (77,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)	-
4	1,85 (92,5%)	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	1,90 (95,0%)
5	1,80 (90,0%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
6	1,70 (85,0%)	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
7	2,00 (100%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (95,0%)
8	-	2,00 (100%)	2,00 (100%)	1,95 (97,5%)
9	2,00 (100%)	1,80 (90,0%)	1,90 (95,0%)	-
10	2,00 (100%)	1,80 (90,0%)	1,90 (95,0%)	-
11	1,90 (95,0%)	1,75 (87,5%)	1,90 (95,0%)	2,00 (100%)
12	1,85 (92,5%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
13	1,95 (97,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)	-
14	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)	2,00 (100%)
15	1,65 (82,5%)	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	-
16	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)	-
17	1,90 (95,0%)	1,85 (92,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
18	1,95 (97,5%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
19	2,00 (100%)	1,70 (85,0%)	1,90 (95,0%)	2,00 (100%)
20	1,95 (97,5%)	1,95 (97,5%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
21	1,90 (95,0%)	1,60 (80,0%)	1,95 (97,5%)	2,00 (100%)
22	1,85 (92,5%)	1,85 (92,5%)	1,75 (87,5%)	1,95 (97,5%)
23	2,00 (100%)	1,90 (95,0%)	1,95 (97,5%)	1,95 (97,5%)

Pozn.: Shoda=2, částečná shoda=1, neshoda=0

4.2.5 Diskuse

V rámci akreditace nemocnice je audit doporučován a požadován akreditačními autoritami a vychází z Akreditačních standardů Spojené akreditační komise.

Medikační audity jsou prvkem ke zvyšování bezpečnosti a zajištění kontinuity léčby, resp. přispívají ke zvyšování kultury bezpečnosti farmakoterapie. Jejich provádění a výsledky umožňují sledovat trendy na auditovaném pracovišti a nastavit nebo zlepšit procesy k zajištění a zvyšování bezpečnosti pacientů.

V roce 2011 proběhl pilotní projekt, podle kterého byla nastavena hodnotící kritéria pro následující období. Do roku 2016 byly lékové audity prováděny retrospektivně, podle plánu auditů ve FN HK a za jasně stanovených pravidel. Konkrétně se jednalo o audit dvou chorobopisů vybraných klinikou. Dalším kritériem byl audit chorobopisu s počtem užívaných léčiv nad pět a současně s antibiotickou léčbou. Na základě nálezů lékových auditů z předchozího období, diskuze s kliniky a nemožnosti ovlivnit bezpečnost pacientů (audit uzavřeného chorobopisu) bylo přistoupeno v roce 2016 ke změně přístupu, resp. metodiky z výhradně retrospektivního hodnocení na hodnocení prospektivní (první část auditu) a retrospektivní (druhá část auditu). Hodnotící kritéria medikačních auditů jsou uvedena v tab. 7 a tab. 8. Při hodnocení výsledků auditu byl vždy kladen důraz na přímou komunikaci s vedoucími auditovaných pracovišť. Díky vyššímu počtu specialistů v oboru klinická farmacie mohlo v čase dojít k rozšíření týmu auditorů, což umožnilo zvýšit prostor pro diskuzi.

Cílem auditů bylo provést auditní šetření na všech lůžkových pracovištích fakultní nemocnice. V roce 2017 tomu tak nebylo, důvodem byl lidský faktor (chyba), audit nebyl omylem naplánován. V roce 2020 vzhledem k náročné epidemiologické situaci vedení FN rozhodlo o přerušení auditní činnosti. K přerušení auditní činnosti došlo 13. 3. 2020 a k obnovení došlo od 1. 6. 2020. Další přerušení auditní a interní kontrolní činnosti, včetně auditů týkajících se hodnocení klinik bylo od 8. 10. 2020 do odvolání. Z důvodů přerušení auditní činnosti nebyly medikační audity provedeny na 7 pracovištích.

V námi sledovaném souboru auditovaných chorobopisů byla průměrná doba hospitalizace pacientů a průměrný počet užívaných léčiv variabilní. Rozdíly v nalezených výsledcích jsou pravděpodobně ovlivněny výběrem auditovaného chorobopisu resp. specifiky, která jsou jedinečná u každého pacienta (závažnost chorob a s tím související počet a spektrum ordinovaných léčiv u daného pacienta v době konání auditu). Dalším důvodem je pravděpodobně velikost hodnoceného souboru. V roce 2020 byla další proměnnou probíhající pandemie onemocnění COVID 19 a mírně odlišné spektrum hospitalizo-

vaných z důvodu zastavení hospitalizací plánovaných. Kritéria v obecné části auditu, hodnocení metodou shoda/částečná shoda/neshoda, představuje použitelný orientační údaj pro hodnocení vývoje kvality preskripce a dokumentace týkající se farmakoterapie v čase. Jedná se o průměrný ukazatel pro celý lékový audit. Průměrné hodnocení v roce 2017 bylo nejnižší za sledované období a to pouze u části klinických pracovišť. V dalším sledovaném období bylo průměrné hodnocení většiny pracovišť přibližně 1,9. Sledování tohoto průměrného ukazatele pro celý lékový audit – průměr pro nemocnici umožňuje sledovat vývoj kvality preskripce v čase. Jako přijatelné hodnocení se považuje výsledek 1,9, resp. 95% shoda nalezena při auditu. V prvním roce projektu tohoto cíle nedosáhlo 10 z 22 auditovaných pracovišť, naopak maximálního možného hodnocení, bez neshod dosáhlo 5 z 22 auditovaných pracovišť. V roce 2018 to bylo 10 z 23, přičemž bez neshod bylo hodnoceno pouze jedno pracoviště. V roce 2019 došlo ke zlepšení hodnocení napříč FN HK, hodnoceno pod 95% bylo pouze jedno pracoviště, bez neshod pracoviště 3. V roce 2020 nebyla žádná klinika hodnocena výsledkem pod 1,9 (95% shoda) a bez neshod bylo celkem 10 z 16 hodnocených pracovišť. Lze říci, že postupně se průměr hodnocení shoda/částečná shoda/neshoda se v čase zlepšoval. Tímto způsobem nelze hodnotit kvalitu konkrétního pracoviště jako celku, ale hodnocení a jeho vývoj v čase ukazuje na udržování či zlepšování míry a kvality bezpečí pacientů na jednotlivých pracovištích i v nemocnici jako celku. Sledování umožňuje vedení nemocnice i pracovištím analyzovat chování zdravotnického personálu a hledat nástroje pro zlepšení.

Je nutné konstatovat, že zjištěné rozdíly ve srovnání jednotlivých let jsou podmíněny celou řadou faktorů, a to nejen malým počtem hodnocených chorobopisů, ale i tím, že hodnocená dokumentace byla vedena různými ošetřujícími lékaři. Kvalitu vedení zdravotnické dokumentace může ovlivnit kromě osobnosti ošetřujícího lékaře a jeho vyšší či nižší compliance k dodržování vnitřních předpisů i to, že do FN HK každoročně nastupuje mnoho nových lékařů a některé nedostatky mohou souviset s postupným seznamováním se s předpisy. Také změna ošetřujícího lékaře, resp. odlišný postoj ošetřujících lékařů v průběhu hospitalizace u jednoho pacienta může vést k ovlivnění výsledku hodnocení dokumentace. Během celého projektu nedošlo k žádným změnám ve vedení klinických pracovišť. To znamená, že řízení postupů ze strany vedoucích lékařů zůstalo beze změn. Dokumentováno bylo nedodržení kontinuity léčby, dále byla např. nalezena nepřesná ordinace léčiv takzvaně s podmínkou (při bolesti, při teplotě aj.) u jednoho pacienta pouze některé dny v průběhu hospitalizace na základě ordinace jednoho ze dvou ošetřujících lékařů.

V celém hodnoceném období zaujímají velmi významnou procentuální část formální chyby zápisu, které však v našich podmínkách nezpůsobily závažné lékové problémy a k jejich odhalení docházelo velmi snadno. V případě používání elektronické zdravotnické dokumentace dochází v řadě případů k formálním chybám kopírováním předchozího formuláře s formální chybou, aniž by došlo k její opravě v nakopírovaných formulářích. Slabou stránkou projektu bylo nepřesné hodnocení formálních chyb. Při uzavírání jednotlivých auditů bylo s vedením klinik opakovaně diskutováno, zda opakující se formální chyba se má počítat jako chyba jedna nebo započítat stejná chyba tolikrát, kolikrát byla v daném chorobopisu identifikována. Přestože bylo metodikou stanoveno, že se taková chyba bude počítat pouze jedenkrát a zároveň bude kladen důraz na sdělení tohoto faktu při závěrečném hodnocení auditu s vedením jednotlivých klinik, je možné, že docházelo k odlišnému hodnocení a přístupu k této problematice jednotlivými auditory. Opakovaný nepřesný zápis nemusí způsobit lékové pochybení (ME) a poškodit pacienta, ale stejně tak se může stát, že k ME nebo poškození pacienta dojde opakovaně. To je důvodem, proč formální chyby nelze podceňovat, a i nadále je nutné této problematice věnovat pozornost a pracovat na formalizaci ordinací a unifikaci zápisů v rámci zdravotnického zařízení. [49]

Přestože jedním z hodnotících kritérií je sledování výskytu duplicit, za celé sledované období nebyla při hodnocení odhalena ani jedna.

Hodnocení DRPs je jedním z hlavních výstupů lékového auditu, dělení je převzato z mezinárodní klasifikace PCNE a pro účely auditu z důvodu proveditelnosti zjednodušeno.

Publikovaná data pro porovnání našich výsledků jsou k dispozici pouze ve velmi omezeném množství a s nejednotnou metodikou práce. Australští autoři se zaměřili na hodnocení užívání léčiv používaných v léčbě akutní pooperační bolesti. Hodnocení užívání léčiv probíhalo ve čtyřech krocích:

1. ověření adherence k doporučením analgetické léčby na podkladě medicíny založené na důkazech (evidence based medicine; EBM)
2. sběr dat
3. zpětná vazba
4. následná opatření vedoucí ke zlepšení praxe

Hodnocení probíhalo na dobrovolné bázi v 62 nemocnicích různého typu. K realizaci projektu byla použita mnohostranná intervenční strategie a byla vypracována doporučení dle EBM. Klíčovým postupem

byla příprava a školení hodnotitelů, v každé nemocnici se jednalo o dva hodnotitele (auditory), kteří se zúčastnili dvoudenního workshopu zaměřeného na terapii bolesti. Šetřením bylo zjištěno, že došlo díky provádění auditů ke zlepšení preskripce analgetik, ke zvýšení používání skórovacích škál bolesti a záznamů hodnocení bolesti a ke zlepšení informovanosti pacientů.[161] Naše zkušenosti ukazují na podobný trend.

Dalším nástrojem, resp. přístupem pro jištění bezpečnosti a zvyšování kvality péče je tzv. medication reconciliation. Z dostupných dat vyplývá, že k chybám může docházet při předávání pacienta z akutní do následné péče či do domácího ošetřování. Na základě retrospektivního hodnocení informací o léčivech v propouštěcí zprávě pacientů bylo sledováno, zda jsou informace o léčivech pro pacienty dostatečně srozumitelné, zda je zaznamenán údaj o alergiích, zda jsou vyznačeny změny ve skladbě užívaných léčiv, zda je dodržen tzv. minimální preskripční standard (uvedení síly, dávky, cesty podání léčiva, uvedena informace o délce trvání léčby). Výsledkem bylo zjištění, že většina informací o léčivech byla v souladu s doporučeními s výjimkou indikace podání léčiva (11,7% shoda), 60,3 % shoda byla nalezena v případě uvedení lékové formy ordinovaného léčiva, 72,5% shoda pro poskytnutí informací o délce užívání léčiva. Informace týkající se změn v užívaných léčivech byly nedostatečné. Pouze ve 49 % případů byla uvedena informace o nově nasazeném léčivu, v 57 % byla uvedena informace o důvodu vedoucím ke změně dávky nebo vysazení léčiva. Týden po propuštění nebyly doporučené změny implementovány u 12,5 % pacientů.[162] Naše uspořádání studie však nedovolovalo sledovat kontinuitu v ambulantní péči, ale bylo by vhodné tento aspekt implementovat do budoucí studie. V námi sledovaném souboru bylo sledováno zachování kontinuity po dobu hospitalizace tj. příjmová léková anamnéza a doporučená léčba při dimisi. Nedodržení kontinuity léčby bylo v jednotlivých letech variabilní (viz. Tab. č. 11) a spočívalo v nedostatečném doporučení délky léčby v případě pokračování ATB terapie po propuštění a v neuvedení chronicky užívaných léčiv, která nebyla podávána po dobu hospitalizace (např. vysazení antihypertenziv pro hypotenzi, vysazení antiagregační terapie pro krvácení). V případě antibiotické terapie byl pacientům vystaven recept na antibiotika na dobu potřebnou pro dokončení léčby. Nalezené případy nebyly časté a ve všech případech bylo součástí propouštěcí zprávy doporučení navštívit do 3 dnů po propuštění z nemocnice praktického lékaře, který je zodpovědný za kontrolu a vedení chronické terapie. Z těchto důvodů by toto riziko mohlo být hodnoceno jako nízké, ale v případě non-compliance pacienta a nedodržení doporučení při propuštění z nemocnice by se mohlo stát velmi závažným, a v krajním případě vést k opětovné hospitalizaci.

Přesto, že nebyla publikována naprosto srovnatelná studie, výsledky ze širších publikovaných studií jsou v některých oblastech podobná či shodná. V námi sledovaném souboru patří k nejvíce rizikovým léčivům analgetika, CNS léky, antibiotika a léčiva kardiovaskulárního systému, dále antikoagulancia a protidestičková léčiva. V publikovaných studiích jsou jako riziková identifikována stejná léčiva, resp. ATC skupiny jako v našem souboru. K rizikovým léčivům patří léčiva ovlivňující CNS – analgetika, antiepileptika, opioidy, benzodiazepiny, dále antibiotika, cytostatika, antitrombotika a antikogulancia NSAID. Celkový počet nalezených případů a zastoupení jednotlivých lékových skupin v publikovaných studiích se liší pravděpodobně podle místa, kde studie probíhala, trvání sledování a počtu zařazených subjektů a/nebo vybrané metodiky.[27, 163]

Nevýhodou tohoto projektu je malý soubor pacientů (n=167) a použitá metodika práce. Výběr pacienta mohl být ovlivněn počtem a spektrem aktuálně hospitalizovaných pacientů (věk, morbidita, pohlaví, počet užívaných léčiv) a stejně tak osobou auditora, resp. výběrem konkrétního chorobopisu pro medikační audit.

4.2.6 Dílčí závěr

Mechanismy vedoucí k jištění kvality považují publikované práce i akreditační autority za esenciální, vedoucí k minimalizaci rizik s léčbou spojených. Naše výsledky toto tvrzení podporují. Výsledky této studie se také částečně shodují s výsledky prvního projektu, kde k rizikovým patřil digoxin, NSAIDs, antitrombotika a antikoagulancia.

Pozitivem celého projektu je ucelený soubor informací o chování předepisujících lékařů a evidence DRPs v čase. Díky provádění medikačních auditů vzrostla potřeba (a požadavky) na spolupráci klinických pracovišť s klinickým farmaceutem, došlo k rozšíření pracovních pozic klinických farmaceutů a byla zahájena transformace jištění bezpečnosti farmakoterapie z retrospektivní (edukativní s nemožností minimalizovat rizika spojená s farmakoterapií) na postupy prospektivní. Do budoucna bude nutná standardizace metodiky, především zpřesnění definic/auditních otázek a sjednocení hodnotících kritérií např. vypracování směrnice pro provádění medikačních auditů a pravidelné školení auditorů.

4.3 Projekt č. 3

Využití taurolidinu v prevenci a léčbě katérových infekcí

Klíčová slova: antimikrobiální zámek, katérové infekce krevního řečiště, parenterální výživa, Taurolidin, žilní katetr

Keywords: antimicrobial lock, catheter-related bloodstream infection, parenteral nutrition, Taurolidine, venous catheter

4.3.1 Úvod a cíl

Žilní katétr se používá k celé řadě léčebných procedur. Esenciální je používání centrálního katétru pro podávání parenterální výživy u pacientů, kteří z důvodu selhání funkce střeva tj. poškození či syndromu krátkého střeva nejsou dostatečně živeni a/nebo nejsou schopni si udržet pozitivní a elektrolytovou rovnováhu bez parenterální podpory. Nebezpečnou komplikací implantovaného katétru s potenciálně velmi závažnými následky je katérová infekce. Vzhledem k minimu nežádoucích účinků, širokému antimikrobiálnímu spektru a absenci rezistencí taurolidin v prevenci i léčbě katérových infekcí postupně nahrazuje dříve používané katérové zámky s etanolem nebo antibiotiky. Mechanismem účinku je vazba hydroxymetylové skupiny na buněčnou stěnu mikroorganismu, čímž dojde k jejímu ireverzibilnímu poškození. Preventivní použití taurolidinu je spojeno s čtyřnásobnou redukcí rizika vzniku katérové infekce.

Cílem práce bylo hodnocení účinnosti různých koncentrací roztoku taurolidinu v prevenci a léčbě mikrobiálních katérových infekcí u pacientů dostávajících parenterální výživu.

4.3.2 Metodika

Eradikace biofilmu byla testována *in vitro* za použití katérových zámků. 1 cm Broviacova katétru byl ponořen do lidské plasmy a přes noc udržován při teplotě 37 °C, poté byl katétr inkubován v tryptososójevé půdě (TSB; Bio-Rad) inokulované kmeny (viz dále) při stejné teplotě po dobu 18-24 hodin. Segmenty byly následně 3krát propláchnuty fyziologickým roztokem pufrovaným fosfátem a inkubovány v testovaném roztoku po stanovenou dobu s odlišnými koncentracemi taurolidinu: TauroSept 2%; TauroLock 1,35%; Taurolock poloviční koncentrace a 3,5% roztok taurolidinu (magistraliter příprava). Sledována byla přítomnost *Staphylococcus (S.) epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis*, meticilin rezistentní *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas (P.) aeruginosa* (PSAE), multirezistentní *P. aeruginosa* (MR PSAE), vancomycin rezistentní enterokoky, *Klebsiela pneumoniae* produkující rozšířené spektrum beta-laktamázy

(KLPN ESB), *Candida (C.) albicans* a *C. glabrata*. Broviacovy katétry byly inkubovány pro růst každého organismu a poté inkubovány v katéetrových zámčích. Po 30 minutách, 60 minutách a 120 minutách byly spočítány jednotky tvořící kolonie (CFU).

Statistická metoda:

Za použití software STATISTICA 12 byly výsledky testovány na normalitu, použity byly neparametrické testy. Významnost rozdílů byla stanovena Kruskal-Wallisovou jednosměrnou analýzou rozptylu, $p \leq 0,05$ byla považována za významnou.

Experimentální část projektu byla provedena v kooperaci s Ústavem klinické mikrobiologie FN HK a je detailně popsána ve studii č. 2 uvedené v podkapitole 7.1.

Výsledky:

S. epidermidis

Po 30 minutách nedošlo k signifikantnímu poklesu CFU v porovnání s kontrolní skupinou, po 60 a 120 minutách byl statisticky významný pokles zaznamenán. 3,5% roztok taurolidinu byl testován pouze po 120 minutách.

S. hominis

Po 30 minutách byl zaznamenán statisticky významný pokles CFU v porovnání s kontrolou a ve stejném čase byla statisticky významný rozdíl mezi v účinnosti 1,35% a 2% Taurolidinu oproti 0,675% roztoku taurolidinu, přičemž koncentrovanější roztoky byly účinnější. Statisticky významný rozdíl byl zaznamenán i po 60 a 120 minutách. Po 120 minutách nebyl zaznamenán rozdíl v účinnosti 3,5% roztoku taurolidinu ve srovnání s ostatními testovanými koncentracemi.

S. aureus

Po 30 a 60 minutách nedošlo ke statisticky významnému poklesu CFU, po 120 minutách došlo ke statisticky významnému poklesu CFU v porovnání s kontrolní skupinou. 3,5% roztok taurolidinu nebyl testován.

MRSA a VRE

Nedošlo ke statisticky významnému poklesu CFU v porovnání s kontrolou v žádném s testovaných časů, 3,5% taurolidin byl testován pouze pro MRSA, též bez nalezení statisticky významného rozdílu.

P. aeruginosa

Po 30,60, a 120 minutách došlo ke statisticky významnému poklesu v počtu CFU, netestovali jsme 3,5% taurolidin.

Multirezistentní *P. aeruginosa*

Po 30 minutách nebyl v porovnání s kontrolou zaznamenán statisticky významný pokles CFU, po 60 a 120 minutách došlo ke statisticky významnému poklesu CFU u všech testovaných koncentrací, netestovali jsme 3,5% roztok taurolidinu.

***K. pneumoniae* ESBL**

Po 30,60 a 120 minutách byl zaznamenán statisticky významný pokles v počtu CFU. Nebyl testován 3,5% roztok taurolidinu. Po 120 minutách byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi koncentracemi 1,35%, 2% oproti 0,675% roztoku taurolidinu. 2% a 1,35% roztoky měly vyšší účinnost. Nebyl rozdíl mezi účinnostmi roztoků o koncentraci 1,35% a 2%.

KPC

Byl statisticky významný rozdíl ve všech testovaných časech, nebyla testována koncentrace taurolidinu 3,5%. po 30 a 60 minutách byl statisticky významný rozdíl mezi účinnostmi roztoků o koncentraci 2% oproti koncentracím 1,35% a 0,675%. 2% roztok byl účinnější.

C. albicans

Po 30, 60 a 120 minutách došlo k statisticky významnému poklesu CFU, nebyl testován taurolidin koncentrace 3,5%. Po 120 minutách byl statisticky významný rozdíl mezi roztoky o koncentraci 1,35% a 2% oproti roztoku 0,675%. 2% a 1,35% taurolidin byl účinnější, zároveň se nelišila účinnost těchto dvou koncentrací.

C. glabrata

Po 30,60 a 120 minutách došlo ke statisticky významnému poklesu CFU v porovnání s kontrolami u všech testovaných roztoků, nebyl testován roztok o koncentraci 3,5%.

4.3.3 Diskuze

Katérová infekce je závažný zdravotní problém, k uzávěru katétrů se používají antibiotika (gentamycin, gentamycin a citrát, gentamycin a vancomycin, gentamycin a cefazolin, cefotaxim a minocyclin s EDTA), dále alkohol 70% a 90%, nově je v prevenci a léčbě katérových infekcí používán taurolidin.

V naší práci jsme se zaměřili na porovnání komerčně dostupných preparátů s obsahem taurolidinu a magistraliter připraveného roztoku. V roce 2008 byla publikována metaanalýza (z 16 hodnocených randomizovaných studií za období 1998 - 2006), která sledovala výskyt katérových infekcí u hemodialyzovaných pacientů. Ve všech hodnocených studiích zařazených do této metaanalýzy byly katérové zámky použity až v případě vzniku infekce. Zařazeno bylo 661 pacientů s 63 345 katétr/dnů. Všechny

studie použily jako komparátor heparinový zámek. Sledované období bylo 6-16 měsíců. Metaanalýza prokázala, že použití antibiotického katérového zámku ve srovnání se zámkem heparinovým signifikantně snížilo počet CRBSI. Nutnost extrakce katétru byla signifikantně nižší u intervenované skupiny pacientů. Závěrem šetření bylo, že použití katérových zámků by mělo být zavedeno do běžné praxe a jeho použití zváženo u pacientů, kteří nemají alternativní cévní vstup. Zámky s obsahem gentamycinu a minocyklinu s EDTA jsou účinné díky širokému antibakteriálnímu spektru použitých ATB. Tato metaanalýza nepotvrdila účinnost samotného citrátového nebo citrát-taurolidinového zámku bez použití dalších preventivních opatření.[164]

Aplikace katérových zámků je kromě hemodialyzovaných pacientů doporučována především u pacientů s parenterální výživou a zároveň s opakujícími se katérovými infekcemi. V případě vzniku katérové infekce je katétr vyřazen z použití a uzamčen tzv. katérovým zámkem. Katérový zámek je měněn po 24 hodinách. V případě preventivního použití roztoku taurolidinu není expozice katétru jasně stanovena. V praxi závisí na okolnostech např. na způsobu podávání (kontinuálně versus bolusově), resp. časech, kdy je parenterální výživa podávána, na výměně jednotlivých vaků s výživou a podání léčiv (perfusory, lineomaty) v případě aplikace na jednotce intenzivní péče. Vhodné je podávání léčiv nepřerušovat nebo přerušování podávání minimalizovat. Naše výsledky ukazují, že čas, po který je vhodné katétr taurolidinem uzavřít je 120 minut, ale pro některé kmeny nebyla tato doba dostačující (MRSA, VRE).[165] S ohledem na to, že většina katérových infekcí je způsobena koaguláza negativními stafylokoky, dominantně *S. epidermidis*, je možné považovat dobu uzamčení katétru 120 minut za dostatečnou. Avšak některé studie doporučují minimální čas expozice 4 hodiny.[166]

Metaanalýza z roku 2014 potvrdila, že používání katérových zámků s obsahem taurolidin–citrátu signifikantně snížilo riziko vzniku CRBSI a infekcí způsobených gramnegativními mikroby. Používání taurolidinu nevedlo k adaptaci mikroorganismů.[167, 168]

Komerčně vyráběný roztok taurolidinu je dostupný v koncentracích 1,35% a 2%. Naše výsledky naznačují, že použití nižší koncentrace roztoku taurolidinu oproti komerčně dostupným koncentracím roztoků (Taurolock 1:1 tj. 0,675% roztok) nesnížilo signifikantně účinnost takového katérového zámku. Kromě toho další vědecké studie potvrdily účinnost nižších koncentrací taurolidinu. Výsledky z dalších studií prokázaly že 12,5krát zředěné roztoky přípravků obsahujících taurolidin zcela zabránily růstu

Escherichia coli, *S. aureus* a *C. glabrata*. [125] Avšak účinnost nižších koncentrací bude zapotřebí potvrdit. Použití roztoku taurolidinu o koncentraci 3,5% nevedlo ke statisticky významně vyššímu efektu ve srovnání s komerčně vyráběnými roztoky nižších koncentrací.

Taurolidin je účinný proti širokému spektru mikrobů a hub, naše výsledky ukazují, že většího efektu je dosaženo po 30 minutách expozice u gramnegativních bakterií. V našem sledování byl pro grampozitivní bakterie taurolidin po 30 minutách účinný pouze na *S. hominis* a na druhé straně gramnegativní bakterie ovlivnil, kromě MR PSAE po 30 minutách. Zároveň víme, že nejčastějšími původci katérových infekcí jsou grampozitivní mikroorganismy. Rozdíly se snižují s rostoucí délkou expozice. Potenciální rozdíl v účinnosti taurolidinu na grampozitivní a gramnegativní bakterie není znám. Za možný důvod rozdílného účinku je považováno různé složení bakteriální stěny např. rozdíl v tloušťce lipidové membrány nebo peptidoglykanové vrstvy. Důvodem by mohl být i rozdíl v tloušťce a složení biofilmu.

4.3.4 Dílčí závěr

Použití katérových zámků s obsahem taurolidinu je účinné pro prevenci a léčbu grampozitivních, gramnegativních a kvasinkových infekcí. Větší efekt byl prokázán po 30 minutové expozici u gramnegativních mikroorganismů. Rozdíl v použití nižší koncentrace taurolidinu oproti koncentracím komerčně vyráběným snížil účinnost nevýznamně, ale pro podporu použití nižších koncentrací bude potřeba dalších sledování. Pro dosažení dostatečného antimikrobiálního efektu musí být katétr uzamčen po dobu alespoň 2 hodin.

5 Závěr

Předkládaná práce podává přehled problémů souvisejících s podávanou medikací u hospitalizovaných pacientů z pohledu klinického farmaceuta. V první projektu byla provedena analýza lékových problémů a jejich rizikových faktorů klinickým farmaceutem, které mohly být příčinou hospitalizace geriatrických pacientů na geriatrickém oddělení Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Na základě nalezených výsledků je možné konstatovat, že k hospitalizacím z důvodů ADEs dochází a velká část z nich je preventabilních. Riziková léčiva a důvody vedoucí k hospitalizaci potvrzují data z jiných studií. Díky jejich znalosti je možné předcházet ADEs i následným hospitalizacím. Nalezené výsledky tak mohou sloužit k edukaci pacientů před propuštěním do domácího ošetřování, k přesnější formulaci doporučení pro praktického lékaře a/nebo jiného dalšího ambulantního specialisty. Stejně tak jsou výsledky práce důležité pro edukaci lékárníků a farmaceutů ve specializační přípravě i farmaceutů a lékařů postgraduálního studia. Lze předpokládat, že zavedením hodnocení rizik a identifikace DRPs v ambulantní sféře by mohla vést ke snížení hospitalizací a zátěže lůžkových zařízení.

V druhém projektu byla provedena identifikace a analýza lékových problémů v akreditované nemocnici zjištěných při medikačním auditu. Výsledky druhého projektu ukazují roli KF na zajištění kvality farmakoterapie v nemocničním zařízení formou auditu. Při hodnocení auditní činnosti v nemocnici bylo zjištěno, že klinický farmaceut je důležitou součástí multidisciplinárního týmu, který je schopen identifikovat lékové problémy a upozornit na formální chyby preskripce. Přesto, že akreditovaná ZZ mají zavedený systém jistění bezpečnosti, nedosahuje compliance s těmito opatřeními stanovené cíle. K naplnění sledovaných auditních ukazatelů v dochází ke zlepšování v čase a auditní činnost je stále více vnímána pozitivně. Zároveň se díky pravidelné a systematické komunikaci posílila roli klinického farmaceuta na jednotlivých odděleních. Z pohledu výzkumného a pro dlouhodobější hodnocení bude nutná změna metodiky započítávání DRPs.

Třetí projekt se věnuje analýze významu a možnosti použití katérových zámků se zaměřením na tauro-
lidin u pacientů se zavedeným žilním katérem a možného zapojení farmaceuta do snižování rizik sou-
visejících se zavedením žilních katétrů. Výsledky práce potvrzují, že použití taurolidinu představuje
účinnou prevenci katérových sepsí u pacientů se zavedeným žilním katérem. Jako efektivní doba pro
dosažení dostatečného antimikrobiálního efektu bylo uzamčení katétru po dobu alespoň 2 hodin. Po-
tvrzení účinnosti a bezpečnosti používání katérových zámků s obsahem taurolidinu a zvýšení jeho uží-
vání může vést ke snížení počtu katérových sepsí a nutnosti podávání antibiotik, což v konečném dů-
sledku může snížit antibiotickou zátěž pro pacienta i nemocnici a tak preventovat vznik rezistentních
kmenů bakterií.

Na těchto třech projektech je vidět efektivní zapojení klinického farmaceuta do multidisciplinárního
týmu nemocnice v různých procesech, které vedou k maximalizaci účinku zvolené léčby a minimalizaci
rizik s ní spojených.

6 Seznam zkratk

ACE	angiotenzin konvertující enzym
AE	nežádoucí účinek
ADR	nežádoucí účinek léku
ATB	Antibiotika
ATC	klasifikace anatomicko-terapeuticko-chemický systém klasifikace
CNS	centrální nervová soustava
CFU	jednotky tvořící kolonie
CRBSI	katéetrové infekce (catheter related blood stream infection)
CŽK	centrální žilní katétr
DRG	klasifikační systém Diagnosis Related Group
DRPs	problemy související s léky (drug related problems)
EBM	evidence based medicine
ESCP	European Society of Clinical Pharmacy
FP	farmaceutická péče
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
JCI	Joint Commission International
JIP	jednotka intenzivní péče
KLPN	<i>Klebsiela pneumoniae</i>
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
ME	chyba při podávání léku (medication error)
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MRSA	Meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky

NIS	nemocniční informační systém
NÚ	nežádoucí účinky
NSAID	nesteroidní protizánětlivé léky
OR	poměr šancí (odds ratio)
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PICC	peripheral inserted catheter
PIMs	potenciálně nevhodné léky (potentially inappropriate medications)
PSAE	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SAK	Spojená akreditační komise
SPC	souhrn údajů o léku
TDM	terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring)
TNF	tumor necrosis faktor
WHO	Světová zdravotnická organizace

7 Přehled publikační činnosti

7.1 Zahraniční časopisy

1. Očovská Z, Procházková J, Maříková M, Vlček J.
Renal drug dosage adjustments and adverse drug events in patients with chronic kidney disease admitted to the hospital: A cross-sectional study.
Expert Opin Drug Saf. 2024; 23(4):457-467. doi: 10.1080/14740338.2023.2295980
2. Víšek J, Ryšková L, Macháčová A, Maříková M, Blaha V.
In vitro comparison of the effectiveness of various antimicrobial locks with taurolidine in the treatment and prevention of catheter-related bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition.
Nutrition. 2023 Oct;114:112115. doi: 10.1016/j.nut.2023.112115.
AIS 2022: 0.871 (Q3 dle AIS), JIF 2022: 4.4 (Q2 dle JIF)
3. Očovská Z, Maříková M, Vlček J.
Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older Patients Admitted to the Hospital: A Cross-sectional Study.
Frontiers in Pharmacology. 2023;14:1088900. doi: 10.3389/fphar.2023.1088900
AIS 2022: 0.992 (Q1 dle AIS), JIF 2022: 5.6 (Q1 dle JIF)
4. Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J.
Drug-related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-sectional Study from the Czech Republic.
Frontiers in Pharmacology. 2022; 13: 899151. doi: 10.3389/fphar.2022.899151
AIS 2021: 1.059 (Q1 dle AIS), JIF 2021: 5.988 (Q1 dle JIF)
5. Maříková M, Očovská Z, Nerad V, Kuběna AA, Blaha V, Vlček J.
Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic.
International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(5):1218-1226.
doi: 10.1007/s11096-021-01237-y
AIS 2020: 0.574 (Q3 dle AIS), JIF 2020: 2.054 (Q4 dle JIF)

7.2 Abstrakta z mezinárodních konferencí

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3 Abstrakta z národních konferencí

- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potenciálně klinicky významné lékové interakce u starších pacientů přijatých do nemocnice. XXIV. symposium klinické farmacie René Macha, 25–26.11. 2022; Mikulov, Sborník str. 88, ISBN 978-80-908308-1-3
(poster)
- Očovská Z, Maříková M, Holmanová K, Vlček J. Lékové interakce u pacientů přijatých k hospitalizaci přes oddělení urgentní medicíny. XXIII. symposium klinické farmacie René Macha, 26–27.11.2021; Hradec Králové, Sborník str. 78, ISBN 978-80-908308-0-6
(poster + posterová prezentace)
- Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Polékové hospitalizace u pacientů přijatých přes oddělení urgentní medicíny: průřezová studie. XXII. symposium klinické farmacie René Macha, 20–21. 11. 2020; Hradec Králové, Sborník str.65, ISBN 978-80-906644-6-3
(poster)
- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací. XXI. symposium klinické farmacie René Macha; 22–23.11.2019; Mikulov, Sborník str. 14, ISBN 978-80-906644-5-6
(poster)
- Maříková M, Očovská Z, Vlček J. Exposure to anticholinergic and fall-risk increasing drugs in older patients admitted to University Hospital Hradec Kralove [abstract PP139]. Int J Clin Pharm. 2022; 44: 1542. doi: 10.1007/s11096-022-01521-5 50th ESCP (European Society of Clinical Pharmacy) Symposium (poster)

7.4 Ústní sdělení

- Maříková M.; Výkony klinického farmaceuta – finanční přínos nebo zátěž pro zdravotnické zařízení? XXI. Symposiolum klinické farmacie René Macha, 2019; Mikulov
- Maříková M.; ATB léčba u obézní pacientky; Hradec Králové, 22. Kongres nemocničních lékárníků, 2018; Univerzita Hradec Králové
- Maříková M.; Metodika práce klinického farmaceuta - přednáška pro specializační
- kurzy IPVZ Praha, 2015, 2017
- Maříková M., Financování zdravotnictví v ČR, výkony klinického farmaceuta přednáška pro specializační kurz IPVZ Praha, 2018
- Maříková M.; Antikoagulace pro lékárníky- přednáška pro specializační kurzy IPVZ periodicky (ročně)
- Maříková M.; Specifika léčby geriatrického pacienta - přednáška pro specializační
- kurzy IPVZ periodicky (ročně)
- Maříková M.; Laboratorní vyšetření - přednáška pro specializační kurzy IPVZ Praha, periodicky, ročně
- Očovská Z, Procházková J, Maříková M, Vlček J. Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. 23. Česká konference klinické farmakologie, 2023; Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Olomouc
- Očovská Z, Mašková D, Holmanová K, Maříková M, Vlček J. Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to university hospital hradec králové. 13th Postgraduate & Postdoc Conference, 2023; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

- Očovská Z, Mašková D, Holmanová K, Maříková M, Vlček J. Drug-drug interactions in patients admitted to the hospital via the emergency department: Preliminary results of a cross-sectional study. *12th Postgraduate & Postdoc Conference, 2022*; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Drug-related hospital admissions via emergency department: a cross-sectional study. *11th Postgraduate & Postdoc Conference, 2021*; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Drug-related hospital admissions following emergency department visit: a cross-sectional study. *10th Postgraduate & Postdoc Conference, 2020*; Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

7.5 Přehled další odborné činnosti

- Maříková M.: Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice v Hradci Králové – pracoviště poskytující lékárenskou a klinickofarmaceutickou péči, akreditované pracoviště pro tři farmaceutické obory, společné pracoviště s Farmaceutickou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové. *Praktické lékárenství 2019*; 15(3):181-185
- Maříková M., Gregorová J.: Specializační a kontinuální vzdělávání v oboru klinická farmacie. *Čas. Lék. Čes.* 2019;15(3) 181-185
- Vedení specializačních stáží na Odd. Klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN HK, periodicky (ročně)
- Výuka klinické farmacie - vedení seminářů „Rizika farmakoterapie“ - výuka studentů 4. ročníku studia v oboru farmacie FAF UK v HK – Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN HK, periodicky (ročně)
- konzultace diplomové práce: Analýza liekových problémů potenciálně vedoucích k hospitalizaci u geriatrických pacientů. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie. 2018 Vedoucí práce Vlček, Jiří.
- Grantové projekty – spoluřešitel: Název projektu: Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací; Poskytovatel: Grantová agentura Univerzity Karlovy; Číslo: GAUK 14120 ; Období: 1.1.2020–31.12.2022; Hlavní řešitel: PharmDr. Zuzana Očovská; další spoluřešitelé: Mgr. Kateřina Holmanová (roz. Kukrálová), Mgr. Daniela Mašková; školitel: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
- školitel specializovaného výcviku v oboru Klinická farmacie

8 Literatura

1. Miller, R.R., *History of clinical pharmacy and clinical pharmacology*. J Clin Pharmacol, 1981. 21(4): p. 195-7.
2. Fialová, D., *Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie: role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří*. 2018, Vnitř Lek. p. 1028-1037.
3. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000. NBK225182
4. Monson, R., C.A. Bond, and A. Schuna, *Role of the clinical pharmacist in improving drug therapy. Clinical pharmacists in outpatient therapy*. Arch Intern Med, 1981. 141(11): p. 1441-4.
5. Dunn, S.P., et al., *The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2015. 66(19): p. 2129-2139.
6. Rychlíčková, J., J. Šaloun, and J. Gregorová, *Evaluation of Clinical Pharmacists' Interventions in the Czech Republic*. Pharmacotherapy, 2016. 36(7): p. 766-73.
7. Národní zdravotnický informační systém - ambulantní péče: NZIS report č. K/3 (08/2021). *Stručný přehled činnosti oboru klinická farmacie za rok 2015-2020*.
8. World Health Organization, *Quality of care*. Online. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab_1. [citováno 2024-02-21]
9. World Health Organization, *Role of policy-makers and health care leaders in implementation of the Global Patient Safety Action Plan 2021–2030: consensus*, 2022. Geneva. WHO reference number: WHO/UHL/IHS/PSF/2022.3
10. Staněk J., *Co znamená kvalita a bezpečnost zdravotní péče*. 2011, Medical Tribune.
11. Ústřední vojenská nemocnice Praha, *Mezinárodní akreditace JCI*. Online. Dostupné z: <https://www.uvn.cz/cs/mezindnkreditace-jci-dit34>. [citováno 2023-10-17].
12. Spojená akreditační komise, *O spojené akreditační komisi*. Online. Dostupné z: <https://www.sakcr.cz/page/default/5> [citováno 2024-01-17]
13. Vlček J. and Fialová, D., *Klinická farmacie I*. 2009, Praha: Grada Publishing a.s., ISBN: 978-80-247-3169-8
14. Gregorová, J. and Langmeierová, K., *Klinickofarmaceutická péče v České republice: popis aktuálního stavu a stanovení cílů*. 2019, Maxdorf: Praha. ISBN 978-80-7345-622-1
15. Mikeal RL, B.T., Lazarus HL, Vinson MC., *Quality of pharmaceutical care in hospitals*. . 1991 Mar, Am J Hosp Pharm. . p. 547-50.
16. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Perrier DG. *Levels of pharmaceutical care: a needs-based approach*. Am J Hosp Pharm. 1991 Mar;48(3):547-50.
17. The Pharmaceutical Care Network Europe, *About Us*. Online. Dostupné z: www.pcne.org/public-documents/4/about-us. [citováno 2023-05-29].
18. Morillo-Verdugo, R., et al., *A new definition and refocus of pharmaceutical care: the Barbate Document*. Farm Hosp, 2020. 44(4): p. 158-162.
19. American College of Clinical Pharmacy., *Standards of practice for clinical pharmacists*. J Am Coll Clin Pharm. 2023; 6(10): 1156-1159
20. Dreischulte, T., et al., *European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper*. Int J Clin Pharm, 2022. 44(4): p. 837-842.
21. Česká odborná společnost klinické farmacie., *Klinickofarmaceutická péče v České republice - Popis aktuálního stavu a stanovení cílů*. Maxdorf, 2019. ISBN 978-80-7345-622-1
22. Česká republika, *Zákon č. 372/2011 Sb. Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, Částka č. 131/2011 Sb., ISSN 1211-1244*.
23. Dreischulte, T. and F. Fernandez-Llimos, *Current perceptions of the term Clinical Pharmacy and its relationship to Pharmaceutical Care: a survey of members of the European Society of Clinical Pharmacy*. Int J Clin Pharm, 2016. 38(6): p. 1445-1456.
24. van Mil, J.W., et al., *Drug-related problem classification systems*. Ann Pharmacother, 2004. 38(5): p. 859-67.
25. The Pharmaceutical Care Network Europe., *The PCNE Classification V 9.1*. Online. Dostupné z: www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf. [citováno 2023-01-30]
26. Manesse, C.K., et al., *Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients*. Age Ageing, 2000. 29(1): p. 35-9.
27. Krähenbühl-Melcher, A., et al., *Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature*. Drug Saf, 2007. 30(5): p. 379-407.
28. Gandhi, T.K., D.L. Seger, and D.W. Bates, *Identifying drug safety issues: from research to practice*. Int J Qual Health Care, 2000. 12(1): p. 69-76.

29. Leape, L.L., et al., *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II*. N Engl J Med, 1991. 324(6): p. 377-84.
30. Classen, D.C., et al., *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA, 1997. 277(4): p. 301-6.
31. Bates, D.W., et al., *The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group*. JAMA, 1997. 277(4): p. 307-11.
32. Panagioti, M., et al., *Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2019. 366: p. l4185.
33. Salvi, F., et al., *Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults*. Drug Saf, 2012. 35 Suppl 1: p. 29-45.
34. Pham, J.C., et al., *National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors*. J Emerg Med, 2011. 40(5): p. 485-92.
35. Rothschild, J.M., et al., *Medication errors recovered by emergency department pharmacists*. Ann Emerg Med, 2010. 55(6): p. 513-21.
36. Kozler, E., et al., *Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine*. Pediatrics, 2002. 110(4): p. 737-42.
37. Croskerry, P., et al., *Profiles in patient safety: medication errors in the emergency department*. Acad Emerg Med, 2004. 11(3): p. 289-99.
38. Phillips, D.P., N. Christenfeld, and L.M. Glynn, *Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993*. Lancet, 1998. 351(9103): p. 643-4.
39. Aronson, J.K. and R.E. Ferner, *Clarification of terminology in drug safety*. Drug Saf, 2005. 28(10): p. 851-70.
40. Malý, J., *Analýza možností aplikovat klinickou farmácii do farmaceutické péče*. Disertační práce. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie. 2013.
41. Bates, D.W., et al., *Relationship between medication errors and adverse drug events*. J Gen Intern Med, 1995. 10(4): p. 199-205.
42. Česká republika, *Zákon o léčivech 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů*, Částka č. 115/2007 Sb., ISSN 1211-1244.
43. Aronson, J.K., *Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions : implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring*. Drug Saf, 2013. 36(3): p. 147-53.
44. Aronson, J.K. and R.E. Ferner, *Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions*. BMJ, 2003. 327(7425): p. 1222-5.
45. Coleman, J.J. and S.K. Pontefract, *Adverse drug reactions*. Clin Med (Lond), 2016. 16(5): p. 481-485.
46. Stone, S.F., et al., *Immediate-type hypersensitivity drug reactions*. Br J Clin Pharmacol, 2014. 78(1): p. 1-13.
47. Malá, J., *Nežádoucí účinky léčiv – proč se jimi zabývat?* Urolog. pro Praxi, 2010; 11(2): 108-109.
48. Calman, K.C., *Cancer: science and society and the communication of risk*. BMJ, 1996. 313(7060): p. 799-802.
49. Aronson, J.K., *Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them*. QJM, 2009. 102(8): p. 513-21.
50. Leape, L.L., et al., *Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group*. JAMA, 1995. 274(1): p. 35-43.
51. Egberts, T.C., et al., *Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals*. BMJ, 1996. 313(7056): p. 530-1.
52. Mannesse, C.K., et al., *Do older hospital patients recognize adverse drug reactions?* Age Ageing, 2000. 29(1): p. 79-81.
53. Vlček J. et al., *Minimalizace rizik a teorie tří pilířů*. Klin Farmakol Farm 2019; 33(4): 30–34.
54. Podder, V. et al., *SOAP Notes*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. NBK482263
55. Česká republika. *Vyhláška č. 421/2016 Sb., kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů*. Částka č. 171/2016 Sb., ISSN 1211-1244.
56. Česká odborná společnost klinické farmacie., *Metodika vykazování výkonů klinického farmaceuta*. Maxdorf, 2022. ISBN 978-80-7345-711-2
57. Köhler, G.I., et al., *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000. 38(11): p. 504-13.
58. Bjerrum, L., et al., *Exposure to potential drug interactions in primary health care*. Scand J Prim Health Care, 2003. 21(3): p. 153-8.
59. Maříková M., *Sledování potenciálních lékových interakcí na vybraných pracovištích FN HK*, Rigorózní práce, Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie 2015, str. 16-22.
60. Goldberg, R.M., et al., *Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population*. Am J Emerg Med, 1996. 14(5): p. 447-50.
61. Český statistický úřad, *Odbor statistiky trhu práce a rovných příležitostí. Senioři v ČR v letech 2021*. 2022. ISBN 978-80-250-3190-2

62. Bhagavathula, A.S., et al., *Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older Individuals with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gerontology, 2022. 68(10): p. 1081-1090.
63. Delafuente, J.C., editor. *Introduction to the Aging Process*. Therapeutics in the elderly. 3rd edition., 2000. WHITNEY - HARVEY BOOKS: Cincinnati (USA). ISBN-13: 978-0929375229
64. Nobili, A., et al., *Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database*. J Clin Pharm Ther, 2009. 34(4): p. 377-86.
65. Fialová, D. and Karetová, D., *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří*. Remedia, 2002. 12(6): p. 434-440.
66. Masnoon, N., et al., *What is polypharmacy? A systematic review of definitions*. BMC Geriatr, 2017. 17(1): p. 230.
67. Chui, M.A., J.A. Stone, and R.J. Holden, *Improving over-the-counter medication safety for older adults: A study protocol for a demonstration and dissemination study*. Res Social Adm Pharm, 2017. 13(5): p. 930-937.
68. Švihovec, J., et al., *Farmakologie*. 2008, Praha: Grada Publishing. ISBN: 978-80-247-5558-8
69. Edukafarm s.r.o., *Topinková Eva: Zvláštnosti farmakoterapie ve stáří*. 2005. Online. Dostupné z: www.edukafarm.cz/c548 [citováno 2023-06-02]
70. Zrubáková, K., Krajčík, Š., *Farmakoterapie v geriatrici*. 2016, Praha: Grada Publishing. ISBN-13: 978-80-247-5229-7
71. Hana, M.K., *Specifika komplexního přístupu k nemocnému vyššího věku – multimorbidní senior*. 2013, Med. praxi 2013; 10(6, 7): 242–245
72. Topinková, E. *Geriatric pro praxi*. 2005, Galén. ISBN: 8072623656
73. Zadák, Z., *Geriatric a gerontologie*. 2004, Grada: Praha. ISBN: 80-247-0548-6
74. Fialová, D., et al., *Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe*. JAMA, 2005. 293(11): p. 1348-58.
75. Steinman, M.A., et al., *Polypharmacy and prescribing quality in older people*. J Am Geriatr Soc, 2006. 54(10): p. 1516-23.
76. Zhan, C., et al., *Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey*. JAMA, 2001. 286(22): p. 2823-9.
77. Hanlon, J.T., et al., *Inappropriate medication use among frail elderly inpatients*. Ann Pharmacother, 2004. 38(1): p. 9-14.
78. Maher, R.L., J. Hanlon, and E.R. Hajjar, *Clinical consequences of polypharmacy in elderly*. Expert Opin Drug Saf, 2014. 13(1): p. 57-65.
79. Blix, H.S., et al., *Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams*. Pharm World Sci, 2006. 28(3): p. 152-8.
80. Lee, H., et al., *Impact on Patient Outcomes of Pharmacist Participation in Multidisciplinary Critical Care Teams: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2019. 47(9): p. 1243-1250.
81. Ruiz-Ramos, J., et al., *The Impact of Pharmaceutical Care in Multidisciplinary Teams on Health Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc, 2021. 22(12): p. 2518-2526.
82. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro praktické lékaře: Diabetes mellitus, léčba u starších pacientů*. 2019. ISBN 978-80-88280-12-5
83. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro praktické lékaře: Geriatric*. 2010. ISBN: 9788086998374
84. Renom-Guiteras, A., G. Meyer, and P.A. Thürmann, *The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. 71(7): p. 861-75.
85. Zhang, X., et al., *Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria*. Clin Interv Aging, 2017. 12: p. 1697-1703.
86. Hamilton, H., et al., *Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients*. Arch Intern Med, 2011. 171(11): p. 1013-9.
87. Endsley, S., *Deprescribing Unnecessary Medications: A Four-Part Process*. Fam Pract Manag, 2018. 25(3): p. 28-32.
88. Fialová, D., et al., *Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří*. 2013, Klin. Farmakol. Farm. p. 18-28.
89. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. *American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*. J Am Geriatr Soc, 2023. 71(7): p. 2052-2081.
90. Holmerová, I., et al., *Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života*. 2013, Prakt. Lékárenství. p. 114-117.
91. Ubeda, A., et al., *Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria*. Pharm Pract (Granada), 2012. 10(2): p. 83-91.
92. Pala, E., et al., *Effectiveness of STOPP/START criteria in primary prevention of polypharmacy and under-treatment in older patients*. Therapie, 2022. 77(3): p. 361-369.
93. Lavan, A.H., P.F. Gallagher, and D. O'Mahony, *Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity*. Clin Interv Aging, 2016. 11: p. 857-66.
94. Schurig, A.M., et al., *Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies*. Dtsch Arztebl Int, 2018. 115(15): p. 251-258.

95. Phillips, A.L., et al., *Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study*. Aust Health Rev, 2014. 38(1): p. 51-7.
96. Haerdtlein, A., et al., *Prioritisation of Adverse Drug Events Leading to Hospital Admission and Occurring during Hospitalisation: A RAND Survey*. J Clin Med, 2022. 11(15).
97. Amann, C., J. Hasford, and J. Stausberg, *[Hospital admission due to adverse drug events (ADE): an analysis of German routine hospital data of 2006]*. Gesundheitswesen, 2012. 74(10): p. 639-44.
98. Varallo, F.R., et al., *Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals*. PLoS One, 2017. 12(2): p. e0171470.
99. Seger, D., K. Barker, and C. McNaughton, *Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale in toxicology*. Clin Toxicol (Phila), 2013. 51(6): p. 461-6.
100. World Health Organization. *The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment*. 2013. Online. Dostupné z: www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment [citováno 2023-03-12]
101. Rada Evropské Unie. *Doporučení rady o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí*. (2009/C 151/01). Úř. věst. L 34, 5.2.2002, s. 13. (přepis)
102. World Health Organization. *Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care*. 2021. ISBN 978-92-4-003270-5
103. Ministerstvo Zdravotnictví České republiky. *1. Minimální požadavky pro zavedení interního systému hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb*. Věstník 2021, částka 13
104. Česká republika, Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Farmakoterapeutické informace 7-8/2018 - Farmakoterapie v domovech pro seniory*. ISSN 1211-0647
105. Medical Tribune. *Projekt Senior – lékový audit v domovech pro seniory*. Online. Dostupné z: www.tribune.cz/archiv/projekt-senior-lekovo-audit-v-domovech-pro-seniory/ [citováno 2023-03-14]
106. Stawicki, S. and A. Gerlach, *Polypharmacy and medication errors: Stop, Listen, Look, and Analyze*. 2008, OPUS 12 Scientist. p. 6-10. Corpus ID: 11984273
107. Petry, N.J., et al., *The effect of medication reconciliation on generating an accurate medication list in a pharmacogenomics practice*. Ann Transl Med, 2022. 10(23): p. 1259.
108. MacLaren, R., *Resolving Medication Reconciliation*. Can J Hosp Pharm, 2022. 75(3): p. 155-156.
109. World Health Organization. *The High 5s Project standard operating protocol Assuring medication accuracy at transitions of care: medication reconciliation*. 2023. Online. Dostupné z: www.who.int/docs/default-source/patient-safety/high5s/h5s-sop.pdf?sfvrsn=594d8e49_2 [citováno 2023-06-24]
110. Gallagher, P., et al., *Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals*. Eur J Clin Pharmacol, 2011. 67(11): p. 1175-88.
111. Yoshida, T., et al., *Incidence of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: Evaluation of Bundle Prevention in Two Intensive Care Units in Central Brazil*. ScientificWorldJournal, 2019. 2019: p. 1025032.
112. Klevens, R.M., et al., *Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002*. Public Health Rep, 2007. 122(2): p. 160-6.
113. Michael, C., *Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: Clinical manifestations and diagnosis*.
114. Bustos, C., et al., *Long-term catheterization: current approaches in the diagnosis and treatment of port-related infections*. Infect Drug Resist, 2014. 7: p. 25-35.
115. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. 49(1): p. 1-45.
116. Víšek, J. et al., *Péče o tunelizované žilní katétry u nemocných na domácí parenterální výživě podle současných doporučení*. 2012, Vnitr Lek 2012, 58(12):955-957
117. Charvát, J et al., *Žilní vstupy: dlouhodobé a střednědobé*. 2016, Grada: Praha. str. 183., ISBN: 8024756218
118. Early, T.F., et al., *Increased infection rate in double-lumen versus single-lumen Hickman catheters in cancer patients*. South Med J, 1990. 83(1): p. 34-6.
119. Templeton, A., et al., *Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study*. Infection, 2008. 36(4): p. 322-7.
120. Bell, T. and N.P. O'Grady, *Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections*. Infect Dis Clin North Am, 2017. 31(3): p. 551-559.
121. Ministerstvo Zdravotnictví České republiky. *Národní ošetrovatelský postup zavedení a péče o periferní žilní katétr*. Věstník 2020, částka 5
122. Kolikof, J., Peterson, K. and A.M. Baker, *Central Venous Catheter*. StatPearls Publishing. 2023. NBK557798
123. Mimoz, O., et al., *Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients*. Crit Care Med, 1996. 24(11): p. 1818-23.
124. Dang, F., et al., *What is the best catheter lock solution in preventing catheter-related blood infections? A protocol for a Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ Open, 2019. 9(6): p. e030019.

125. Olthof, E.D., et al., *Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions*. PLoS One, 2014. 9(11): p. e111216.
126. Gong, L., et al., *The pharmacokinetics of taurolidine metabolites in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol, 2007. 47(6): p. 697-703.
127. Swift, L., et al., *Dual functionality of the antimicrobial agent taurolidine which demonstrates effective anti-tumor properties in pediatric neuroblastoma*. Invest New Drugs, 2020. 38(3): p. 690-699.
128. Braumann, C., et al., *Taurolidine reduces the tumor stimulating cytokine interleukin-1beta in patients with resectable gastrointestinal cancer: a multicentre prospective randomized trial*. World J Surg Oncol, 2009. 7: p. 32.
129. Liu, Y., et al., *Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One, 2013. 8(11): p. e79417.
130. Morales-Borges, R.H. et al., *Taurine as Anticancer and Antiviral: Case Report and Prospective Update*. 2020, Glob J Cancer Case Rep. p. 1-14.
131. Pironi, L., et al., *ESPEN guideline on home parenteral nutrition*. Clin Nutr, 2020. 39(6): p. 1645-1666.
132. Blenkharn, J.I., *Prevention of septic complications associated with TPN*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1986. 10(4): p. 436-7.
133. Fahrner, R., et al., *Short-term treatment with taurolidine is associated with liver injury*. BMC Pharmacol Toxicol, 2017. 18(1): p. 61.
134. World Health Organization, *Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*. 2017, Geneva. WHO/HIS/SDS/2017.6
135. Langerová, P., J. Vrtal, and K. Urbánek, *Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014. 115(6): p. 560-4.
136. Leendertse, A.J., et al., *The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis*. Drug Saf, 2010. 33(3): p. 233-44.
137. Fialová, D., et al., *Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies)*. Eur J Clin Pharmacol, 2019. 75(4): p. 451-466.
138. Beijer, H.J. and C.J. de Blaey, *Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies*. Pharm World Sci, 2002. 24(2): p. 46-54.
139. Oscanoa, T.J., F. Lizaraso, and A. Carvajal, *Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis*. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(6): p. 759-770.
140. Schmiendl, S., et al., *Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients*. Expert Opin Drug Saf, 2018. 17(2): p. 125-137.
141. Parameswaran Nair, N., et al., *Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: A comparative analysis*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018. 27(11): p. 1281-1285.
142. Conforti, A., et al., *Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study*. Drug Healthc Patient Saf, 2012. 4: p. 75-80.
143. Sevilla-Sanchez, D., et al., *Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission*. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(1): p. 79-89.
144. Laatikainen, O., et al., *Hospitalizations Due to Adverse Drug Events in the Elderly-A Retrospective Register Study*. Front Pharmacol, 2016. 7: p. 358.
145. Thevelin, S., et al., *Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people*. Br J Clin Pharmacol, 2018. 84(11): p. 2600-2614.
146. Wawruch, M., et al., *Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients*. Arch Gerontol Geriatr, 2009. 48(2): p. 186-90.
147. Franceschi, M., et al., *Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients*. Drug Saf, 2008. 31(6): p. 545-56.
148. Parameswaran Nair, N., et al., *Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals*. Drug Saf, 2017. 40(7): p. 597-606.
149. Ognibene, S., et al., *Hospitalisation and morbidity due to adverse drug reactions in elderly patients: a single-centre study*. Intern Med J, 2018. 48(10): p. 1192-1197.
150. Rogers, S., et al., *Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study*. Drugs Aging, 2009. 26(11): p. 951-61.
151. Onder, G., et al., *Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc, 2002. 50(12): p. 1962-8.
152. Bayoumi, I., et al., *Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults*. Can Fam Physician, 2014. 60(4): p. e217-22.
153. Olivier, P., et al., *Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey*. Drugs Aging, 2009. 26(6): p. 475-82.

154. Pedrós, C., et al., *Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features*. Eur J Clin Pharmacol, 2016. 72(2): p. 219-26.
155. Ruiter, R., et al., *Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands*. Drugs Aging, 2012. 29(3): p. 225-232.
156. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med, 2011. 365(21): p. 2002-12.
157. Marcum, Z.A., et al., *Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans*. J Am Geriatr Soc, 2012. 60(1): p. 34-41.
158. Cabré, M., et al., *Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients*. Med Clin (Barc), 2018. 150(6): p. 209-214.
159. Leendertse, A.J., et al., *Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands*. Arch Intern Med, 2008. 168(17): p. 1890-6.
160. Parameswaran Nair, N., et al., *Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score)*. PLoS One, 2016. 11(10): p. e0165757.
161. Pulver, L.K., et al., *Implementation and evaluation of a multisite drug usage evaluation program across Australian hospitals - a quality improvement initiative*. BMC Health Serv Res, 2011. 11: p. 206.
162. Shah, C., J. Hough, and Y. Jani, *Medicines reconciliation in primary care: a study evaluating the quality of medication-related information provided on discharge from secondary care*. Eur J Hosp Pharm, 2020. 27(3): p. 137-142.
163. Ayalew, M.B., H.G. Tegegn, and O.A. Abdela, *Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures*. Bull Emerg Trauma, 2019. 7(4): p. 339-346.
164. Yahav, D., et al., *Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials*. Clin Infect Dis, 2008. 47(1): p. 83-93.
165. Visek, J., et al., *In vitro comparison of efficacy of catheter locks in the treatment of catheter related blood stream infection*. Clin Nutr ESPEN, 2019. 30: p. 107-112.
166. Schlicht, A.F., Gudrun & Herdeis, C. & Simon, Arne. (2009). In vitro investigation of the exposure time necessary to yield a 5 log reduction of clinically relevant bacteria by a taurolidine containing antimicrobial catheter lock solution. Hygiene + Medizin. 34. 343-345.
167. Liu, H., et al., *Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis*. Blood Purif, 2014. 37(3): p. 179-87.
168. Olthof, E.D., et al., *Absence of microbial adaptation to taurolidine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter related bloodstream infections and use taurolidine locks*. Clin Nutr, 2013. 32(4): p. 538-42.