

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

**ANALÝZA LIEKOVÝCH INTERAKCIÍ U
PACIENTOV PRIJATÝCH K HOSPITALIZÁCIÍ (III.)**

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



Diplomová práca

Simona Tomašová

Vedúci diplomovej práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: PharmDr. Zuzana Juhásová, PhD.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2024

Prehlásenie

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom, ktoré som vypracovala samostatne (pod vedením konzultanta). Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola použitá na získanie iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Dňa:

Podpis:

Podakovanie

Chcela by som sa poďakovať svojmu školiteľovi prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za možnosť venovať sa tejto téme v mojej diplomovej práci a taktiež za jeho ústretovosť a trpezlivosť. Obrovská vďaka patrí aj mojej konzultantke PharmDr. Zuzane Juhásovej, PhD. za veľkú pomoc, ochotu a odborné vedenie pri vypracovávaní tejto práce. Taktiež jej ďakujem za čas, ktorý mi venovala a za to, že vždy so mnou komunikovala s úsmevom.

Abstrakt

Diplomová práca: **Analýza liekových interakcií u pacientov prijatých k hospitalizácii (III.)**

Autor: Simona Tomašová

Školiteľ: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: PharmDr. Zuzana Juhásová, PhD.

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

Úvod: Liekové interakcie sú bežnou súčasťou klinickej praxe, hlavne u pacientov s polyfarmakoterapiou. Ich význam môže byť na jednej strane pozitívny, kedy interakcia konkrétnych liečiv pomáha v dosahovaní cieľov liečby a zlepšuje stav pacienta. Na druhej strane však môže interakcia liečiv pacienta potenciálne, či reálne ohroziť alebo mu uškodiť.

Cieľ: Diplomová práca mala za cieľ identifikovať potenciálne liekové interakcie v liekovej anamnéze pacientov prijatých k hospitalizácii vo Fakultnej nemocnici v Hradci Králové pomocou interakčných databáz. Cieľom bolo určiť prevalenciu pacientov s aspoň jednou potenciálnou interakciou a tieto interakcie kategorizovať na základe mechanizmu, klinickej závažnosti a úrovne dokumentácie. Ďalším cieľom bolo identifikovať skupiny liečiv, ktoré sa podieľajú na potenciálnych liekových interakciách. V práci sú taktiež popísané manifestované liekové interakcie.

Metodika: Táto štúdia sa radí dizajnom medzi observačné prierezové štúdie. Údaje boli získané z predchádzajúcej štúdie (Očovská et al. 2022). Táto práca analyzuje vzorku 184 pacientov nadväzujúcu na diplomové práce Kateřiny Kukrálovej a Daniely Maškovej. Liekové interakcie boli identifikované v liekovej anamnéze pacientov pomocou troch interakčných databáz: Micromedex, UpToDate a Databáze lékových interakcí Drug Agency. Potenciálna lieková interakcia bola definovaná ako kombinácia dvoch liečiv identifikovaná aspoň jednou interakčnou databázou s minimálne strednou kategóriou závažnosti alebo celkového hodnotenia rizika.

Výsledky: Zo 184 pacientov analyzovaných v tejto diplomovej práci malo 167 aspoň jednu potenciálnu liekovú interakciu. Prevalencia pacientov s aspoň jednou identifikovanou potenciálnou interakciou teda činí 90,8 % (95% interval spoľahlivosti 87–95). Celkovo bolo identifikovaných 1400 interakcií u 167 pacientov, čo predstavuje priemerne 8,4 liekovej interakcie na jedného pacienta. Niektoré interakcie sa vyskytovali u viacerých pacientov, a preto z kumulatívneho počtu 1400 interakcií bolo 727 rozdielnych (unikátnych) interakcií. Väčšina interakcií bola farmakodynamická. Najčastejšia závažnosť interakcií bola „stredne závažná“ (*moderate*). Najčastejšími potenciálnymi dopadmi boli zvýšené riziko hypotenzie a krvácania. Najčastejšie skupiny liečiv podieľajúce sa na potenciálnych interakciách boli diuretiká (17,6 %) a antidiabetiká (7,9 %). Z potenciálnych interakcií sa klinicky manifestovalo 28 interakcií u 10 pacientov. Prevalencia manifestovaných liekových interakcií teda činí 5,4 % (95% interval spoľahlivosti 2–9). Na manifestovaných interakciách sa najčastejšie podieľali liečivá zo skupiny analgetík (20 %) a antitrombotík (18 %). Najčastejšie klinické manifestácie manifestovaných interakcií boli útlm centrálného nervového systému a krvácanie.

Záver: Výsledky ukázali vysokú prevalenciu potenciálnych liekových interakcií, pričom väčšina z nich bola stredne závažná a farmakodynamického charakteru. Na potenciálnych liekových interakciách sa najčastejšie podieľali liečivá zo skupiny diuretík a antidiabetík. Napriek veľkému počtu potenciálnych interakcií sa v praxi reálne prejavilo len malé percento (2 %), pričom najčastejšie boli manifestované interakcie spojené s analgetikami a antitrombotikami.

Abstract

Master's thesis: **Analysis of drug-drug interactions in patients admitted to hospital (III.)**

Author: Simona Tomašová

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Consultant: PharmDr. Zuzana Juhásová, PhD.

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

Introduction: Drug interactions are a common part of clinical practice, especially in patients with polypharmacy. On the one hand, the significance of these interactions can be positive, where the interaction between specific drugs helps to achieve treatment goals and improving the patient's condition. On the other hand, drug interactions can potentially or actually endanger or harm the patient.

Aim: The aim of this thesis was to identify potential drug interactions in the medication histories of patients admitted for hospitalization at the University Hospital in Hradec Králové using interaction databases. The objectives were to determine the prevalence of patients with at least one potential interaction and to categorize these interactions based on their mechanism, clinical severity, and level of documentation. Another aim was to identify medication classes involved in potential drug interactions. Manifested drug interactions are also described in this thesis.

Methodology: This study is classified by design as an observational cross-sectional study. The data were obtained from a previous study (Očovská et al. 2022). This thesis analyzes a sample of 184 patients, building on the theses of Kateřina Kukrálová and Daniela Mašková. Drug interactions were identified in the patients' medication histories using three interaction databases: Micromedex, UpToDate and Drug Agency drug interaction database. A potential drug interaction was defined as a combination of two drugs identified by at least one interaction database with a minimum of moderate severity or overall risk rating.

Results: Of the 184 patients analyzed in this thesis, 167 had at least one potential drug interaction. The prevalence of patients with at least one identified potential interaction was therefore 90.8% (95% confidence interval: 87–95). A total of 1,400 interactions were identified in 167 patients, which represents an average of 8.4 drug interactions per patient. Some interactions occurred in multiple patients, and therefore, out of the cumulative 1,400 interactions, 727 were distinct (unique) interactions. Most of the interactions were pharmacodynamic. The most common severity level of interactions was "moderate." The most frequent potential impacts were an increased risk of hypotension and bleeding. The most common medication classes involved in potential interactions were diuretics (17.6%) and drugs used in diabetes (7.9%). Of the potential interactions, 28 interactions were clinically manifested in 10 patients. The prevalence of manifested drug interactions was therefore 5.4% (95% confidence interval: 2–9). The most frequently involved drugs in the manifested interactions were from the classes of analgesics (20%) and antithrombotic agents (18%). The most common clinical manifestations of the manifested interactions were central nervous system depression and bleeding.

Conclusion: The results indicated a high prevalence of potential drug interactions, most of which were of moderate severity and pharmacodynamic in nature. The most frequently involved drugs in potential drug interactions were from the medication classes of diuretics and drugs used in diabetes. Despite the large number of potential interactions, only a small percentage (2%), were actually manifested in clinical practice, with the most common manifested interactions being associated with analgesics and antithrombotic agents.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
Zoznam skratiek.....	7
1. Úvod.....	8
2. Ciele.....	9
2.1 Ciele teoretickej časti	9
2.2 Ciele praktickej časti	9
3. Teoretická časť.....	10
3.1 Interakčné databáze	10
3.2 Prehľad publikovaných štúdií, ktoré porovnávali interakčné databáze	11
3.2.1 Metodika rešerše	11
3.2.2 Výsledky rešerše	12
3.3 Dopady liekových interakcií.....	16
3.3.1 Útlm centrálného nervového systému	16
4. Praktická časť.....	24
4.1 Metodika.....	24
4.1.1 Design štúdie, sledovaná populácia a zdroj dát.....	24
4.1.2 Identifikácia a kategorizácia potenciálnych liekových interakcií.....	25
4.1.3 Hlavné výstupy práce	27
4.1.4 Analýza dát.....	27
4.2 Výsledky.....	28
4.2.1 Demografické a klinické charakteristiky súboru	28
4.2.2 Hlavné výstupy	30
4.2.3 Vizualizácia potenciálnych liekových interakcií.....	40
4.2.4 Manifestované liekové interakcie	48
4.3 Diskusia.....	51
4.3.1 Sumarizácia výsledkov a porovnanie s literatúrou	51
4.3.2 Limitácie	54
4.3.3 Silné stránky	54
4.3.4 Limitácie interakčných databáz	55
4.4 Záver.....	56
Zoznam tabuliek.....	57
Zoznam grafov.....	58
Zoznam obrázkov	58
Zoznam literatúry	59

Zoznam skratiek

ACE	angiotenzín-konvertujúci enzým
ASA	kyselina acetylsalicylová
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická
CI	interval spoľahlivosti (confidence interval)
CNS	centrálny nervový systém
GIT	gastrointestinálny trakt
IQR	medzikvartilové rozpätie (interquartile range)
LI	lieková interakcia
NSAID	nesteroidné protizápalové liečivo
NÚ	nežiadúci účinok
OTC	voľnopredajné (over-the-counter)
RF	rizikový faktor

1. Úvod

Predpokladom každej úspešnej a bezpečnej terapie je nielen ovládať využitie jednotlivých liečiv, ale hlavne ich racionálne využívanie v kombináciách. Vzájomne kombinované liečivá medzi sebou vždy do určitej miery interagujú. Interakcie môžu byť žiaduce aj nežiaduce a pacient z nich môže profitovať, ale môžu ho aj ohrozovať. Práve preto je nesmierne dôležité mať o interakciách liečiv dostatočné vedomosti, vedieť ich včas rozoznať a zaujať správne stanovisko, ktoré pacientovi zabezpečí maximálne efektívnu a zároveň bezpečnú terapiu.

Liekové interakcie (LI) sú významným problémom vo všetkých oblastiach zdravotnej starostlivosti, najmä u starších pacientov.^{1,2} So starnutím populácie rastie morbidita a polyfarmakoterapia, čo vedie k častejšiemu výskytu LI. Niektoré LI vedú k nežiaducim udalostiam, ktoré môžu byť príčinou hospitalizácií^{3,4} a úmrtí pacientov.⁵ LI taktiež každoročne zvyšujú náklady systému zdravotnej starostlivosti.⁶

Interakcie delíme na potenciálne a manifestované. Potenciálnych interakcií môže byť hlavne v prípade polyfarmakoterapie mnoho, je však dôležité ich kategorizovať podľa závažnosti a rizika, ktoré by predstavovali pre pacienta v prípade, že by došlo k ich manifestácii.

Prevalencia LI sa pohybuje od 1 % do 100 % v závislosti na použitej metóde identifikácie a študovanej populácii.^{2,7} Väčšina štúdií identifikuje LI pomocou jednej interakčnej databázy⁸⁻²⁰ Niektoré štúdie využívajú na identifikáciu LI zoznamy potenciálne klinicky významných LI.²¹⁻²³

V literatúre je málo štúdií, ktoré by detegovali LI pomocou viacerých interakčných databáz. Preto bolo cieľom diplomovej práce identifikovať LI pomocou rôznych interakčných databáz.

2. Ciele

2.1 Ciele teoretickej časti

- 1) Charakterizácia interakčných databáz: UpToDate, Micromedex a Drug Agency.
- 2) Spracovať prehľad publikovaných štúdií, ktoré porovnávali interakčné databáze.
- 3) Spracovať útlm centrálného nervového systému (CNS) ako jednu z najčastejších príčin hospitalizácií z dôvodu LI pomocou Teórie troch pilierov.

2.2 Ciele praktickej časti

- 1) Identifikovať potenciálne LI pomocou interakčných databáz UpToDate, Micromedex, Drug Agency vo vybranej vzorke 184 pacientov prijatých k hospitalizácii.
- 2) Zistiť prevalenciu pacientov s aspoň jednou potenciálnou LI v anamnéze a prevalenciu pacientov s aspoň jednou manifestovanou LI.
- 3) Identifikované potenciálne interakcie kategorizovať podľa závažnosti, kvality dokumentácie a mechanizmu.
- 4) Identifikovať skupiny liečiv, ktoré sa najčastejšie podieľajú na potenciálnych a manifestovaných LI .

3. Teoretická časť

Prvá časť tejto diplomovej práce sa venuje popisu interakčných databáz, ktoré boli použité na identifikáciu LI z liekovej anamnézy pacientov v praktickej časti diplomovej práce.

V druhej časti bol vypracovaný prehľad štúdií, ktoré porovnávali vybrané databázy z hľadiska počtu nájdených interakcií a ich kategorizácie.

V tretej časti je rozobraný útlm CNS, ktorý patrí medzi časté nežiadúce dopady LI²⁴.

3.1 Interakčné databázy

Medzi interakčné databázy, pomocou ktorých boli v praktickej časti identifikované LI v liekových anamnézach vybraných pacientov patrí databáza UpToDate (Lexicomp), Micromedex a Drug Agency. Každá z nich hodnotí klinickú závažnosť a kvalitu dokumentácie. Lexicomp a Drug Agency navyše pridávajú aj celkové hodnotenie danej LI. Prehľad jednotlivých kategórií je zobrazený v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Prehľad kategórií interakčných databáz

Kategória	Micromedex	Lexicomp (UpToDate)	Drug Agency
Celkové hodnotenie		X, D, C, B, A	6, 5, 4, 3, 2, 1, 0
Závažnosť	contraindicated major moderate minor	contraindicated major moderate minor	veľmi závažná závažná stredne závažná málo závažná nezávažná neinteraguje
Kvalita dokumentácie	excellent good fair unknown	excellent good fair poor	veľmi dobrá dobrá kazuistika informácia výrobcu nepreukazná

Drug Agency popisuje celkové hodnotenie interakcie z hľadiska rizika pre pacienta číslami 0-6. Hodnotenie 0,1,2 znamená, že k interakcii nedochádza. Pri hodnotení 3 a 4 už dané liečivá môžu vykazovať interakciu, je potrebné vziať do úvahy, či dané liečivá, ktoré hodnotíme predpísal rovnaký lekár alebo nie. V prvom prípade lekár o interakcii pravdepodobne vie, alebo bola terapeuticky zamýšľaná. Ak je terapia od 2 rôznych lekárov, je potrebné aby bola obom lekárom táto kombinácia liečiv v anamnéze známa a taktiež pacient musí o tejto skutočnosti vedieť, aby na ňu vedel napríklad upozorniť lekárnika pri OTC (over-the-counter) liečivách. A napokon hodnotenie 5,6 znamená interakciu liečiv, o ktorej musia byť oboznámení všetci ošetrojúci lekári aj pacient a je zvlášť dôležité správne dávkovanie. Drug Agency určuje celkové hodnotenie ako kombináciu závažnosti a úrovne dokumentácie. Ak je úroveň dokumentácie nízka(kazuistika), tak sa zníži aj celkové hodnotenie interakcie.²⁵

Klinickú závažnosť posudzuje Drug Agency podľa zmien vo farmakokinetických parametroch, hlavne C_{max} a AUC, ktoré sa v dôsledku interakcie liečiv menia.

Dokumentácia sa hodnotí podľa stúpajúcej hierarchie od 1-5 začínajúc, pričom 1 odpovedá informácii z niekoľkých zdrojov, ktoré sa ale líšia. 2 vychádza z informácií od výrobcu, ktorý danú kombináciu považuje za kontraindikovanú alebo nevhodnú. 3 zodpovedá informáciám o interakcii z 1 alebo viacerých kazuistik. 4=dobrá, už odpovedá výsledkom aspoň 4 štúdií na najmenej 6 ľuďoch. A hodnotenie 5= veľmi dobrá odpovedá štúdiu na väčšom počte osôb, čo pre nás znamená najväčšiu výpovednú hodnotu.²⁵

V databáze Micromedex si môžeme bližšie priblížiť hodnotenie závažnosti danej LI. Unknown a minor nie sú klinicky významné. Avšak moderate už vyžaduje zvýšenie pozornosti pri terapii, pretože môže viesť k zhoršeniu stavu pacienta alebo vyžadovať úpravu terapie. Major už môže byť potenciálne život ohrozujúca interakcia pre pacienta a vyžaduje zásah do terapie, ako prevenciu nežiadúcich účinkov. Contraindicated znamená úplne sa danej kombinácií liečiv v terapii vyvarovať.²⁶

UpToDate hodnotí interakciu z pohľadu celkového rizika pre pacienta, ktoré vyplýva z kombinácie daných liečiv. Zároveň navrhuje odporúčanie ako postupovať v terapii. Hodnotenie A a B nevyžaduje žiaden zásah do terapie, C nabáda k monitorovaniu terapie, pretože daná interakcie môže byť klinicky významná. Hodnotenie D naznačuje, že interakcia je významná a je potreba zhodnotiť, či prínosy prevažujú riziká terapie a zároveň je potrebné dôkladné monitorovanie, úprava dávky alebo až zvolenie iného, bezpečnejšieho liečiva. Hodnotenie X znamená vyhnúť sa kombinácii daných liečiv, nakoľko väčšinou riziká prevažujú benefity.²⁷

Každá z jednotlivých vyššie predstavených databáz vychádza pri konečnom stanovovaní závažnosti interakcie z iných zdrojov, takže výsledky sa často mierne alebo aj výraznejšie môžu odlišovať. V niektorých prípadoch môžu na interakciu nazerať aj úplne odlišne/ poskytnúť odlišný manažment interakcie, či odlišné doporučenie do praxe.

3.2 Prehľad publikovaných štúdií, ktoré porovnávali interakčné databáze

3.2.1 Metodika rešerše

Druhým cieľom teoretickej časti diplomovej práce bolo formou rešerše spracovať prehľad štúdií, ktoré porovnávali interakčné databázy. Zamerali som sa hlavne na závery týchto štúdií, na ich špecifika. Taktiež na to, v čom jednotlivé štúdie videli výhody/prednosti, či nevýhody/nedostatky daných databáz. Ďalej sme porovnávali doporučenie pre využitie daných databáz do klinickej praxe u štúdií, ktoré ho obsahovali. Na vyhľadávanie štúdií sme používali bibliografickú databázu PubMed a Google Scholar. Vyhľadávali sme pomocou kľúčových slov a zamerali som sa na štúdie v anglickom jazyku v časovom období 2003-2024 (21 rokov). Ako kľúčové slová sme zvolili drug-drug interaction databases comparison, interaction databases.

3.2.2 Výsledky rešerše

V tabuľke 2 sa nachádza prehľad štúdií, ktoré porovnávali rôzne interakčné databázy.

Tabuľka 2: Prehľad štúdií a ich charakteristika

Autor, rok, krajina	Databázy	Predmet štúdie	Cieľ štúdie
Egger et al. ²⁸ 2003 Nemecko	Neboli spomenuté	Ozajstné NÚ (následok LI) identifikované farmakoepidemiológmi na geriatrickom oddelení sa porovnali s NÚ, ktoré predpovedali jednotlivé databázy.	Porovnať mieru NÚ predpokladanú databázami so skutočnosťou stanovenou pozorovaním 163 geriatrických pacientov.
Clauson et al. ²⁹ 2007 USA	Micromedex, Lexicomp, Epocrates, Clinical Pharmacology	Miera používania databázy v nemocniciach, klinickej praxi, akademických inštitúciách, online dostupnosť databáz, publikované reviews databáz.	Analýza databáz a ich relevantnosť pre klinické použitie.
Mountford et al. ³⁰ 2010 Kanada	Clinical Pharmacology, Micromedex, Lexicomp		Určiť celkové preferencie medzi najčastejšie používanými databázami na základe kvality dát, použiteľnosti databázy a užívateľskej preferencie databáz.
Bossaer, Thomas ³¹ 2017 USA	Lexicomp, Micromedex, Epocrates, Drugs.com, Facts & Comparisons	Zoznam 20 interakčných párov vytvorený onkologickými farmaceutmi, ktoré obsahovali orálne antineoplastikum a iné liečivo.	Porovnať citlivosť databáz pri detekcii interakcií orálnych antineoplastík s inými liečivami.
Muhič et al. ³² 2017 Slovinsko	Micromedex (=Complete Drug Interaction) , Lexicomp, Drug interaction checker(= Drugs.com)	Predmetom štúdie bolo 1006 akútne hospitalizovaných pacientov. 795 z nich užívalo aspoň 2 liečivá.	Zistiť prevalenciu pravdepodobne nežiaducich reakcií na liek (NÚ) súvisiacich s potenciálnymi LI klinickej závažnosti „major“ a „contraindicated“. Porovnať klinickú užitočnosť rôznych interakčných systémov, ktoré môžu slúžiť na prevenciu NÚ.
Schjøtt J, Schjøtt P, Assmus J ³³ 2019	Micromedex, Lexicomp, Stockley, Interaction Database for Norwegian Clinicians	2 a viac psychotropík (anxiolytiká, hypnotiká, antidepresíva, antiepileptiká)	Cieľom bolo preskúmať konsenzus interakčných databáz ohľadom kombinácie psychotropík.

Autor, rok, krajina	Databázy	Predmet štúdie	Cieľ štúdie
Nórsko		podávaných ľuďom nad 65 rokov v 3 domovoch seniorov v rokoch 2000 a 2016.	
Shariff et al. ³⁴ 2021 Spojené arabské emiráty	8 databáz = Micromedex, UpToDate, Medscape.com, Drugs.com, Stockley, Portable Electronic Physician Information Database (= PEPID), Drug Interaction Analysis & Management (=DIAM), British National Formulary (=BNF)	Ohodnotenie databázy z hľadiska jej rozsahu (výpočtom Scope skóre = % interakcií, ktoré zaznamenala každá z databáz), z hľadiska jej úplnosti (skóre úplnosti popisujúce závažnosť (severity), klinické účinky (outcome), mechanizmus a manažment LI), konzistentnosť informácií sa hodnotila pomocou skóre Fleiss Kappa (=k).	Preskúmať 8 rôznych databáz z hľadiska ich rozsahu, úplnosti a konzistentnosti informácií týkajúcich sa LI.
Armahizer et al. ³⁵ 2021 USA	Micromedex, Lexicomp	Identifikácia LI u 61 pacientov na oddelení kardiológie - jednotky intenzívnej starostlivosti.	Porovnať závažnosť LI v kontexte databáz na utvorenie názoru pre klinického lekára.
Drwiega et al. ³⁶ 2022 USA	Lexicomp, Clinical Pharmacology, Micromedex, Epocrates, University of Toronto and University of Liverpool (HIV specific databázy)	Interakcie 16 antiretrovirov a 100 najčastejšie predpisovaných liekov v USA.	Porovnať mieru identifikácie interakcií a ich klasifikáciu u 16 antiretrovirov s inými liekmi v 6 online databázach.
Alkhalid, Birand ³⁷ 2022 Severný Cyprus	Lexicomp, Drugs.com, Medscape	Vyhodnocovali sa interakcie liečiv z 558 receptov pomocou 3 interakčných databáz.	Identifikovať potenciálne liekové interakcie v lekárňach. Porovnať 3 databázy z hľadiska frekvencie, mechanizmu a závažnosti interakcií. Na vyhodnotenie miery zhody medzi databázami sa použil index Kappa(=k).
Tukukino et al. ³⁸ 2023 Švédsko	Micromedex, Lexicomp, Stockley, Janusmed	Klasifikácia interakcií u 101 pacientov (užívajúcich najmenej 2 liečivá), ktoré boli aspoň strednej kategórie závažnosti (=C,D) v databáze Janusmed. U týchto 101 pacientov bolo 109 interakcií vyhodnotených ako klinicky významných.	Porovnať klasifikáciu interakcií, manažment interakcie a odporúčanie do praxe v databáze Janusmed a databázach Micromedex, Lexicomp, Stockley.

LI: lieková interakcia, NÚ: nežiadúci účinok

Tabuľka č.3 sumarizuje výsledky vyššie uvedených štúdií.

Tabuľka 3: Prehľad štúdií a ich výsledky

Autor, rok, krajina	Výsledok
Egger et al. ²⁸ 2003 Nemecko	61% pacientov malo aspoň 1 NÚ. Farmakoepidemiológovia odhalili spolu 153 NÚ. Databáza odhalila 309 potenciálnych NÚ na jedného pacienta. Databáza odhalila mnoho falošných NÚ, ktoré neodpovedali skutočným.
Clauson et al. ²⁹ 2007 USA	Databázy sa líšia v schopnosti poskytovať odpovede na rôzne otázky (LI, mechanizmus, dávkovanie, NÚ). Micromedex zaznamenal celkové hodnotenie 83,5% a Lexicomp 82,9%.
Mountford et al. ³⁰ 2010 Kanada	Najpreferovanejšia databáza z hľadiska kvality a výkonu bola Lexicomp. Micromedex získal najnižšie hodnotenie.
Bossaer, Thomas ³¹ 2017 USA	Zo skúmaných 20 interakčných párov Lexicomp a Drugs.com odhalili 95% interakcií, Epocrates 90%, Micromedex a Facts & Comparisons 70%.
Muhič et al. ³² 2017 Slovinsko	U 37 zo 795 pacientov bolo zistených 50 potenciálne klinicky závažných NÚ. Najčastejšími skupinami liečiv podieľajúcich sa na potenciálne klinicky relevantných NÚ boli antitrombotiká, spironolaktón, ACE (angiotenzínkonvertujúci enzým) inhibítory, digoxín, betablokátoary, NSAIDs. Najčastejšími klinickými manifestáciami boli krvácanie, hyperkalémia, hypotenzia. Lexicomp identifikoval 638 potenciálne LI, z nich 25 vyústilo do potenciálne klinicky relevantných NÚ. Drugs.com identifikoval 295 potenciálne LI, z nich 20 vyústilo do potenciálne klinicky relevantných NÚ. Micromedex identifikoval 562 potenciálne LI, z nich 38 vyústilo do potenciálne klinicky relevantných NÚ. Najväčšiu citlivosť pre skutočné NÚ súvisiace s LI preukázal Micromedex (citlivosť 0,76), Lexicomp(0,50), Drug interaction checker (0,40).
Schjøtt J, Schjøtt P, Assmus J ³³ 2019 Nórsko	Najviac interakcií identifikoval Lexicomp. Konsenzus medzi databázami bol hlavne u farmakokinetických interakcií, kde sa navzájom zhodovali hlavne v odporúčanom manažmente interakcií (najčastejšie úprava dávky). Databázy sa prekvapivo nezhodovali v kontraindikovaných interakciách.
Shariff et al. ³⁴ 2021 Spojené arabské emiráty	Skóre úplnosti pre outcomes bolo 100% pre všetky databázy. Skóre úplnosti pre závažnosť mali všetky databázy 100%, BNF malo 76%. Micromedex a DIAM mali skóre úplnosti pre mechanizmus 100%. Skóre úplnosti pre manažment interakcie malo 100% PEPID, UpToDate, DIAM. Scope skóre bolo 100% pre PEPID a UpToDate.
Armahizer et al. ³⁵ 2021 USA	Zo 769 potenciálne LI Lexicomp identifikoval 688 a Micromedex 435. 353 interakcií našli obe databázy naraz. Hlavným zistením v tejto štúdií je konštatovanie, že závažnosť LI je často nadmerne interpretovaná databázami v porovnaní s názorom zdravotníckeho pracovníka.
Alkhalid, Birand ³⁷ 2022 Severný Cyprus	V 558 receptoch Drugs.com odhalil, že 32% receptov obsahovalo interakciu, Lexicomp určil 27% a Medscape určil 33%. Najviac interakcií odhalili Medscape a Drugs.com, najmenej Lexicomp. Bolo doporučené používať viac ako jednu databázu na hodnotenie a identifikáciu pLI v lekárenskej praxi.
Tukukino et al. ³⁸ 2023 Švédsko	Najčastejšie interagujúcimi liečivami boli diklofenak, warfarín, citalopram, levotyroxín a spironolaktón a najčastejšími skupinami NSAIDs, diuretiká, antikoagulanciá, SSRI. Zo 109 klinicky významných interakcií podľa Janusmed bolo klinicky významných podľa Lexicomp 89 (82%), podľa Micromedex 75 (69%), podľa Stockley 45 (41%). Odporúčanie do praxe v 3 databázach v porovnaní s Janusmed sa zhodovalo na približne 75-80%. Avšak celkovo len bola len 20% zhoda medzi databázami, čo sa týka manažmentu interakcií.

LI: lieková interakcia, pLI: potenciálna lieková interakcia, NÚ: nežiadúci účinok, NSAIDs: nesteroidné protizápalové liečivá, ACE: angiotenzínkonvertujúci enzým, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, PEPID: Portable Electronic Physician Information Database, DIAM: Drug Interaction Analysis&Management, BNF: British National Formulary

Z dôvodu heterogenity v metodológii vyššie uvedených štúdií (napr. rozdielne interakčné databázy) a rozdielnej populácie (napr. geriatrickí pacienti, pacienti s HIV, onkologickí pacienti) sme sa z uvedených výsledkov nesnažili vyvodzovať závery. Rôznorodosť v metodologických prístupoch a variabilita študovaných skupín totiž môžu významne ovplyvniť zistenia a ich interpretáciu, čo komplikuje zovšeobecnenie výsledkov.

3.3 Dopady liekových interakcií

Medzi nežiadúce dopady LI, ktoré boli predošlou diplomovou prácou ²⁴ identifikované ako časté príčiny hospitalizácií pacientov patria krvácanie, hyperkalémia, akútne poškodenie obličiek, bradykardia, útlm CNS, pády, tachykardia, hypertenzia, hypotenzia, poruchy elektrolytov. ^{32,39,40}

Krvácanie, ortostatická hypotenzia a hypoglykémia boli spracované v diplomovej práci Kateřiny Kukrálovej. ⁴¹

Hyperkalémia, akútne poškodenie obličiek a bradykardia boli spracované v diplomovej práci Daniely Maškovej. ²⁴

V tejto práci sme sa rozhodli rozobrať útlm CNS ako jednu z najčastejších príčin hospitalizácií, ktoré ešte neboli popísané v predošlých prácach. Taktiež v mojom súbore 184 analyzovaných pacientov bol útlm CNS najčastejšou klinickou manifestovanou LI.

Útlm CNS ako nežiadúci dopad je rozobraný pomocou Teórie 3 pilierov, ktorá nám pomáha komplexne analyzovať konkrétny nežiadúci účinok.

Prvý pilier predstavuje analýzu všetkých možných rizík= rizikových faktorov (RF) vo všeobecnosti, ktoré môžu byť predpokladom pre vznik nežiadúceho účinku, poprípade RF pre vznik komplikácií nežiadúceho účinku.

V druhom pilieri definujeme, ktoré z RF z prvého piliera sú prítomné u vybraného pacienta a ako ich môžeme merať. Taktiež pozorujeme symptómy typické pre konkrétny NÚ.

Tretí pilier odkazuje na možnosti, ktorými môžeme eliminovať riziko vzniku NÚ a eliminovať komplikácie NÚ. Snažíme sa minimalizovať rozvoj a vplyv samotných rizikových faktorov. Skúmame teda hlavne možnosti prevencie a liečby. Medzi ďalšie nástroje minimalizácie rizík patria aj úprava dávkovania, spôsob podania liečiva, monitorovanie pacienta, režimové opatrenia, revízia farmakoterapie, kontrola a podpora adherencie pacienta k liečbe.

3.3.1 Útlm centrálného nervového systému

Útlm CNS sa definuje ako spomalená funkcia nervového systému. Jedná sa o vystupňovanie inhibičnej neurotransmisie v mozgu. ⁽⁸⁾ Dochádza k nemu jedným alebo kombináciou nasledujúcich mechanizmov: liečiva pôsobiace cez GABA aminomaslovú kyselinu alebo ovplyvňujúce adrenergné, kanabinooidné, opioidné receptory, či receptory pre serotonín, dopamín a histamín. ⁽⁵⁾

3.3.1.1 Prvý pilier

Medzi faktory, ktoré môžu predstavovať riziko pre vznik útlmu CNS radíme:

RF liečiva (tlmiace liečivá a ich kombinácie, dĺžka liečby - krátkodobo/chronicky, dávka liečiva, časová závislosť, syndróm z vysadenia, nevhodný výber liečiv, nadužívanie a zneužívanie liečiv.)

RF organizmu/pacienta - vyšší vek, komorbidity, genetické polymorfizmy, užívanie alkoholu a iných drog.

Okrem RF pre vznik útlmu CNS je dôležité myslieť taktiež na RF komplikácie útlmu CNS, ktorou je napr. pád.

VPLYV LIEČIVA:

Tlmiace liečivá a ich kombinácie ako rizikový faktor (RF)

Hlavným rizikovým faktorom, ktorý do najväčšej miery vplýva na útlm CNS sú tlmiace liečivá a ich kombinácie. Radíme medzi nich nasledujúce skupiny liečiv: barbituráty, benzodiazepíny, Z-drugs, opioidy, antihistaminiká 1. generácie, niektoré antidepresíva (napr. tricyklické, trazodón, mirtazapín) myorelaxanciá, antipsychotiká, antiepileptiká, antiparkinsoniká a ďalšie⁴². Prehľad liečiv s rizikom útlmu CNS je znázornený v tabuľke 4.

Medzi najčastejšie indikácie tlmiacich liečiv patrí predovšetkým úzkosť, depresia, nespavosť a chronická bolesť.

V tabuľke číslo 4 sa nachádza prehľad liečiv a mechanizmus, ktorým spôsobujú útlm CNS.

Tabuľka 4: Prehľad liečiv s rizikom útlmu CNS

Skupina liečiv	Príklady liečiv	Mechanizmus
Opioidy	kodeín, fentanyl, metadón, morfín, oxykodón, tramadol, tapentadol	Cez opioidné receptory znižujú uvoľňovanie excitačných neurotransmiterov zodpovedných za prenos bolesti
Benzodiazepíny	alprazolam, oxazepam, klonazepam, diazepam, midazolam	GABA
Z-Drugs	zolpidém, zopiklón	GABA
Barbituráty	fenobarbital	GABA
Antihistaminiká 1. generácie	prometazín, hydroxyzín, ketotifén	Antagonizmus H1 receptorov
Niektoré Antidepresíva	tricyklické antidepresíva, trazodón, mirtazapín	Zvyšujú hladinu noradrenalínu a serotonínu
Antipsychotiká	amisulprid, risperidón, sulpirid, melperon, haloperidol, tiaprid, levomepromazín, flufenazín, olanzapín, kvetiapín, klozapín	Rôzne
Myorelaxanciá	baklofén, tizanidín	Baklofén je agonista GABA _B receptoru
Antiepileptiká	gabapentín, pregabalín, levetiracetam	Znižujú uvoľňovanie excitačných neurotransmiterov

Antiparkinsoniká	levodopa, ropinirol, rasagilín	Rasagilín je inhibítor MAO-B, Ropinirol je dopamínový agonista, Levodopa je prekursor dopamínu.
Centrálne antihypertenzíva	methyldopa, klonidín	Stimulácia alfa-2 adrenergných receptorov
Anestetiká	ketamín, ropivakaín, etomidát	Ketamín - blok NMDA receptorov
Antivertiginóza	betahistín, cinnarizín	Betahistín agonista H1 a antagonist H3, Cinnarizín blokuje H1 receptory a vápnikový kanál
Antimigreniká	sumatriptan	Agonista serotonínových receptorov
Kanabinoidy	dronabinol, kanabidiol	Kanabinoidné receptory
Ďalšie	melatonín, talidomid, metoklopramid, moxastin-teoklát <i>Valeriana officinalis, Melissa officinalis, Passiflora incarnata, Humulus lupulus</i>	

GABA: gabaaminomaslová kyselina, MAO: monoaminoxidáza, NMDA: N-metyl-D-aspartát

Dávka liečiva

Útlm CNS môžeme radiť medzi nežiadúce účinky typu A, teda závislé na dávke. V prípade benzodiazepínov je doporučované začínať najnižšou efektívnou dávkou⁴³ a postupne dávku titrovať, ak je potreba vyšších dávok. Po dosiahnutí terapeutického efektu by mala prebiehať kontrola stavu pacienta, vyhodnocovanie ďalšej potreby benzodiazepínu v terapii, poprípade nastavenie nižšej udržiavacej dávky.

Podobne je tomu aj v prípade opioidov, pri ktorých taktiež platí pravidlo, že liečba sa iniciuje najnižšou účinnou dávkou a dávka sa postupne navyšuje iba v prípade potreby.⁴⁴

Dĺžka užívania

Dĺžka užívania tlmivých liečiv sa spája hlavne so znižovaním účinku terapie a u niektorých aj s rizikom závislosti. Táto problematika je hlavne u benzodiazepínov, ktoré zároveň patria k jedným z najčastejšie užívaných liečiv. Je doporučené ich užívať krátkodobo(2-4 týždne), čo sa v praxi v značnej miere nedodržiava. Dlhodobé užívanie vedie k tolerancii a závislosti, čo ma za následok potrebu zvyšovania dávok pre udržanie rovnakého terapeutického efektu. Vo všeobecnosti sa odporúča vyhýbať sa dlhodobému užívaniu benzodiazepínov, ak existujú iné efektívne možnosti terapie.⁴³

VPLYV PACIENTA

Vyšší vek a zmeny v organizme ako RF

So stúpajúcim vekom dochádza v organizme k určitým zmenám, ktoré do značnej miery ovplyvňujú účinnosť a bezpečnosť terapie. Patria sem napríklad väčšia kumulácia liečiva v organizme (viac tuku v tele a menej vody), dlhší biologický polčas liečiva, receptorové zmeny (úbytok acetylcholinergných receptorov), sklony k ortostatickej hypotenzii, zvýšená citlivosť voči látkam ovplyvňujúcim centrálny nervový systém, náchylnosť k pádom a fraktúram, pokles renálnych a pečeneových funkcií, polyfarmakoterapia = interakcie. V prípade nevhodnej terapie sú starší ľudia viac ohrození nežiadúcimi účinkami, a preto má pre nich najväčší význam identifikácia potenciálnych interakcií ako dôležitý nástroj na predchádzanie liekových problémov a nežiaducich liekových udalostí.⁴⁵

Práve u tejto staršej skupiny pacientov nám môžu pri rozhodovaní a hľadaní vhodnej terapie pomôcť rôzne druhy explicitných kritérií, napríklad Beersove kritériá.

Beersove kritériá⁴⁶ vypracované Americkou geriatrickou spoločnosťou môžeme vnímať ako guidelines. Obsahujú informácie o potenciálne nevhodných liečivách, liečivách nevhodných pri určitých diagnózach, liečivách, ktoré je nutné používať s opatrnosťou, potenciálne nevhodných liekových interakciách a liečivách vyžadujúcich úpravu dávky pri renálnej insuficiencii.

Beersove kritériá okrem jednotlivých skupín liečiv približujú aj konkrétne kombinácie liečiv, ktoré sú vysoko rizikové v terapii pacientov nad 65 rokov. Jedná sa napríklad o kombináciu opioidu a gabapentínu/pregabalínu, ktoré by sa nemali podávať súčasne, môže to viesť až k útlmu dychu a smrti pacienta. Kombinácia viacerých látok s anticholinergným pôsobením zvyšuje hlavne riziko poruchy kognitívnych funkcií a pádov. Beersove kritériá považujú za zvýšené riziko užívanie 3 a viacerých CNS ovplyvňujúcich liečiv zo skupiny opioidov, antiepileptík, tricyklických antidepresív, antipsychotík, antidepresív, benzodiazepínov, Z-drugs a myorelaxancií. Odporúčanie „avoid“ však nemá byť chápané ako absolútna kontraindikácia, pokiaľ to tak nie je definované v SmPC konkrétnych prípravkov. K terapii viacerými ako 3 rizikovými liečivami z pohľadu útlmu CNS by sa malo pristúpiť až po dôkladnom zvážení prínosov a rizík terapie, ak navyše žiadna terapia doposiaľ nepriniesla želaný terapeutický efekt.

Zoznamy potenciálne nevhodných interakcií⁴⁷ upozorňujú na kombináciu opioidu (fentanyl) a IMAO (selegilin, moklobemid) vážne zvyšujúce riziko útlmu dychu, hypotenzie a kómy. Nemali by sa užívať naraz, rozstup by mal byť aspoň 14 dní pri zmene terapie. Za rizikovú z hľadiska kognitívnych NÚ tieto zoznamy považujú napríklad už kombináciu 2 anticholinergných liečiv a za celkové riziko považujú podobne ako Beersove kritériá kombináciu 3 a viacerých centrálnie pôsobiacich látok.

Podobných explicitných kritérií, ktoré stanovujú potenciálne nevhodné kombinácie liečiv, existuje viacero, napríklad Stop-Start kritériá. Porovnaním 5 explicitných kritérií vypracovaných v rôznych krajinách sa venovala štúdia zo Švédska.⁴⁵ Patrili medzi nich Beersove kritériá (USA), The Laroche list (Francúzsko), NORGEP (Nórsko), The Priscus List (Nemecko), Swedish National Board of Health and Welfare. Prevalencia užívania potenciálne nevhodných liečiv bola podľa jednotlivých kritérií 16-24%. Ako najrizikovejšia skupina liečiv boli vyhodnotené benzodiazepíny a Z-drugs a za nimi anticholinergné liečivá.

Alkohol a iné drogy ako RF

Alkohol má vo všeobecnosti tlmiaci účinok na CNS a v kombinácii s tlmiacimi liečivami dochádza k aditívnemu efektu na depresiu CNS. Samotná kombinácia alkoholu a liečiva nebýva nebezpečná, môže sa ňou stať, ak je jedno z toho podané v neprimeranom množstve. Najrizikovejšími skupinami liečiv sú barbituráty a benzodiazepíny, ktoré bývajú aj najčastejšie zámerne zneužívanými skupinami v kombinácii s alkoholom. Značné riziko predstavujú aj tricyklické antidepresíva a opioidy. Prípadná smrť by mohla nastať v dôsledku útlmu/zástavy dychu, vdýchnutí zvratkov a žalúdočného obsahu alebo v dôsledku kardiovaskulárneho zlyhania, či dopravnej nehody. Alkohol môže ovplyvňovať elimináciu samotného liečiva, ale taktiež aj jeho metabolitov, a to je problém hlavne pri benzodiazepínoch, ktorých metabolity sú taktiež farmakologicky aktívne. Z hľadiska farmakokinetiky môže byť absorpcia liečiv vplyvom alkoholu spomalená, ale aj zrýchlená. Zrýchlenie absorpcie môže byť spôsobené zlepšeným rozpúšťaním liečiva alebo zvýšeným prietokom krvi tkanivami. Na druhej strane alkohol inhibuje cytochróm P450 zodpovedný za metabolizmus väčšiny liečiv, čo vedie k ich spomalenému odbúraniu z organizmu a predĺženému plazmatickému polčasu liečiva. Keďže alkohol sa v tele metabolizuje prevažne pomocou enzýmu alkoholdehydrogenáza, treba mať v tejto súvislosti na pamäti aj možnosť niektorých liečiv tento enzým inhibovať a spôsobovať tzv. disulfirámovú reakciu, ktorá sa u pacienta prejavuje symptómami podobnými požitiu alkoholu. V kombinácii s alkoholom by to mohlo mať u pacienta aditívne toxický efekt a to z liečiv ovplyvňujúcich CNS napr. u fenytoínu, pentobarbitalu, amitriptilínu.⁴⁸

Komorbidity ako RF

Medzi najzávažnejšie komorbidity ovplyvňujúce účinok liečiva určite radíme poškodenie eliminačných orgánov, obličiek a pečene, resp. ich zníženú funkciu. Z liečiv pôsobiacich na CNS sa odporúča redukcia dávky hlavne u antiepileptík pregabalínu a gabapentínu, pretože by to mohlo viesť k ešte výraznejším nežiadúcim účinkom na CNS. Taktiež u tramadolu a kodeínu pri glomerulárnej filtrácii pod 30ml/min je potrebné buď znížiť dávku alebo napr. vynechať tramadol z terapie úplne. Taktiež baklofén vyžaduje úpravu dávky.⁴⁶ Problémovou skupinou sú taktiež benzodiazepíny, predovšetkým kvôli svojim aktívnym metabolitom, ktoré môžu u pacientov s poruchou eliminačných orgánov viesť k predĺženej sedácii.⁴⁹ Ďalšími liečivami, ktoré si vyžadujú úpravu dávky pri renálnej insuficiencii sú metoklopramid a mirtazapín.⁴⁹

Pri terapii opioidmi je okrem renálnych a hepatálnych funkcií potrebné zohľadňovať aj ochorenia pľúc a poruchy dychu v spánku kvôli tlmivému efektu opioidov na respiračný systém.⁴⁴

Ochorenia ako RF

Existujú niektoré ochorenia, ktoré môžu viesť k útlmu CNS. Patrí sem napríklad úraz hlavy, mŕtvica, infekcia, nádor, aneurizma, diabetes a ochorenie štítnej žľazy.

Genetické polymorfizmy ako RF

Jedná sa o genetický polymorfizmus enzýmov, ktoré zodpovedajú za metabolizmus liečiv, najčastejšie polymorfizmus cytochrómu P450. Spočíva v interindividuálnej variabilite klinickej odpovede pacienta na dané liečivo. Touto problematikou vplyvu genómu na

prípadné rozdiely v klinickej odpovedi a nežiadúce účinky u konkrétneho pacienta sa zaoberá vedný odbor farmakogenetika.

Cytochróm P450 je komplex biotransformačných enzýmov. Konkrétne sa jedná o enzýmy CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19, atď. Vo vzťahu k týmto enzýmom sú konkrétni jedinci metabolizátori: A) rýchli, B) ultrarýchli, C) stredne rýchli, D) pomalí, E) normálni. U pomalých metabolizátorov v dôsledku zníženého metabolizmu liečiv a ich kumulácie v organizme hrozí vysoké riziko nežiadúcich účinkov. Ultrarýchli metabolizátori sú ohrození úplným zlyhaním terapie, prípadne aj nežiadúcimi účinkami plynúcimi z vystupňovaného účinku liečiva v prípade aktívneho metabolitu pôvodného liečiva (napr. u kodeínu).

Z hľadiska liečiv potenciálne vplyvujúcich na útlm CNS, má pre nás význam polymorfizmus na enzýme CYP2D6. Nachádza sa hlavne v pečeni a v CNS. Práve u liečiv vo veľkej miere ovplyvňujúcich CNS, ako sú opioidy tramadol či kodeín, sa vyskytuje polymorfizmus vo forme ultrarýchlych metabolizátorov, ktorým hrozí zvýšené riziko útlmu CNS a hlavne útlmu dychu.⁵⁰

Samotný kodeín nevykazuje výrazne tlmiaci ani analgetický efekt, problém nastáva vo chvíli, keď je pacient jeho ultrarýchly metabolizátor, v dôsledku čoho nastáva zvýšená demetylácia kodeínu na morfín, a ten potom spôsobuje výrazný útlm dychu, dokonca aj pri nízkych dávkach kodeínu. Dochádza k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie morfínu až o 50%.⁵⁰

Ďalším príkladom je tramadol, ktorý je taktiež metabolizovaný CYP2D6 na jeho aktívnu formu O-desmethyltramadol. Vyššie hladiny tohto metabolitu u ultrarýchlych metabolizátorov spôsobujú pozitívne vyššiu odozvu na tlmenie bolesti, na druhej strane však zvyšujú riziko nauzey a zvracania ako NÚ terapie.⁵⁰

Genetický polymorfizmus a jeho znalosti nájdú uplatnenie hlavne v terapii chronickej bolesti (často spojenej aj s úzkosťami, depresiami a problémami so spánkom), kde sa vo veľkej miere okrem opioidov využívajú ešte ďalšie skupiny liečiv. Za zmienku stoja určite aj polymorfizmy u tricyklických antidepresív (napr. nortriptylín, imipramín). U pomalých metabolizátorov dochádza k zvýšenému riziku útlmu CNS.⁵¹

RIZIKOVÉ FAKTORY KOMPLIKÁCIE ÚTLMU CNS (PÁDU)

Hypoglykémia ako RF pádu

Glukóza predstavuje hlavný metabolický zdroj pre funkciu mozgu. Často sa opakujúce stavy hypoglykémie zvyšujú riziko poškodenia mozgu, vedú k útlmu mozgovej činnosti, poruche kognitívnych funkcií až demencii.⁵² Pri vážnych stavoch by dlhotrvajúca hypoglykémia mohla viesť až k mozgovej smrti, avšak u diabetikov bývajú stavy hypoglykémie väčšinou krátke a po stabilizácii hladín glukózy sa funkcia mozgu normalizuje.⁵³ Príkladom hypoglykemizujúcich liečiv sú deriváty sulfonylurey a inzulín.

Dehydratácia ako RF pádu

Najohrozenejšou skupinou sú deti a starší ľudia. Dehydratácia býva aj jednou z častých príčin hospitalizácií vo vyššom veku.⁵⁴ U mladších detí sa môže dehydratácia prejavovať hlavne ako ospalosť a znížená fyzická aktivita, u starších je často prítomná aj zmätenosť. V dôsledku dehydratácie bývajú pacienti nepokojní, unavení a hrozí im vyššie riziko pádu.⁵⁵ Príkladom liečiva s rizikom dehydratácie je furosemid.

Ďalšie RF pádu (porucha posturálnej stability, vestibulárneho systému, závrate, svalová slabosť, poruchy zraku, anémia, zmätenosť) sú k dispozícii v článku Vlček et al., 2000⁵⁶.

3.3.1.1.1 Druhý pilier

Klinická manifestácia - príznaky útlmu CNS

Existuje viacero spôsobov, ktorými sa môže útlm CNS prejavovať.

1. Sedácia, ospalosť, spavosť, únava
2. Nedostatočná fyzická aktivita, ktorá môže viesť k ochoreniam ako pneumónia, embolizácia, zvyšovanie tlaku, ochabnutie svalov, zhoršenie osteoporózy
3. Nekoordinovaný pohyb (ataxia), svalová slabosť
4. Pocit na odpadnutie, točenie hlavy
5. Pád, fraktúra
6. Útlm dychu, Kussmaulovo dýchanie
7. Znížená pozornosť, neschopnosť riadiť auto, ovládať stroje, mikrosprávky
8. Porucha vedomia, delírium, dezorientovanosť, zmätenosť
9. Porucha kognitívnych funkcií

Monitoring môžeme vykonávať pozorovaním spomenutých príznakov útlmu CNS. Na rozdiel od iných nežiadúcich účinkov, ktoré by sme mohli odmerať a kvantifikovať, či stanoviť pomocou laboratórnych výsledkov, v prípade útlmu CNS sa musíme riadiť hlavne odpozorovaním symptómov resp. ich nahlásením od samotného pacienta. Symptomatológia však býva často v diagnostike výhodou, pretože sa jedná o najrýchlejší spôsob.

3.3.1.1.2 Tretí pilier

V tomto pilieri sa zameriavame na elimináciu rizika vzniku určitého nežiadúceho účinku u pacienta, v tomto prípade útlmu CNS. Snažíme sa pomocou konkrétnych krokov predchádzať manifestácii nežiadúceho účinku, poprípade minimalizovať jeho dopady na zdravie pacienta, a to hlavne pomocou prevencie a liečby. Môžeme sem radiť nasledujúce kroky.

Jeden z prvých a najdôležitejších cieľov zdravotníka by malo byť minimalizovať počet tlmiacich liečiv v anamnéze a to hlavne elimináciou duplicitných liečiv, prebytočných liečiv, ktoré pacient užíva navyše, nemajú už v terapii indikáciu alebo žiadne racionálne odôvodnenie, prehodnocovaním prínosu a rizík daných liečiv, ich nutnosti alebo hľadanie vhodnejších terapeutických alternatív pro pacienta.

Druhým krokom je pomalá titrácia dávky, úprava/redukcia celkovej dávky a vhodná dávkovacia schéma a taktiež aj vhodný spôsob podávania. Pri stanovovaní správnej dávky je dôležité zohľadňovať ďalšie faktory a to predovšetkým vyšší vek pacienta, jeho komorbidity a monitorovať aj funkciu eliminačných orgánov.

Správny spôsob užívania liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním (nesmú sa drviť ani poliť), napríklad u tramadolu.

V rámci prevencie je dôležité vynechanie iných tlmiacich látok ako alkohol či drogy, ale napríklad aj občasné alebo sezónne užívanie antihistaminík, liečiv na kinetozy či analgetík. Dôležité sú aj OTC liečivá alebo čaje, napríklad na ukludnenie a na spanie, ktoré si pacient veľakrát kupuje sám, bez vedomia ošetrojúceho lekára.

Z režimových opatrení je dôležité aby mal pacient dostatočný pitný režim a predišlo sa riziku dehydratácie.

V prípade, že sa pacientovi motá hlava a má problémy s ortostatickou hypotenziou je dôležité aby pomaly vstával.

Dôležitá je primeraná fyzická aktivita, aby sa predišlo atrofii svalov.

Ďalším krokom by malo byť upozornenie pacienta na možnosť výskytu útlmu CNS a doprevádzajúcich symptómov, s ktorých prípadným výskytom musí byť pacient oboznámený, musí ich vedieť rozoznať, poprípade ich neočakávaný výskyt hlásiť zdravotníkovi. Taktiež by mal vedieť ako im predchádzať. Riziko hrozí hlavne pri činnostiach, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť (obsluhovanie strojov, šoférovanie).

Ďalej je podstatné kontrolovať adhérenciu pacienta k liečbe. Práve u liečiv ovplyvňujúcich CNS najčastejšie dochádza k zneužívaniu a nadužívaniu, užívaniu vysokých dávok. Skupiny liečiv ako benzodiazepíny či Z-drugs, ktoré by mali pacienti užívať iba krátkodobo, sú najčastejšie tie, u ktorých pozorujeme nesprávne každodenné a dlhodobé užívanie.

Častokrát sa stretávame aj s chybou na strane lekára, keď pacient užíva duplicitné liečivá predpísané od rôznych lekárov bez toho, aby o tom boli medzi sebou navzájom informovaní. Dnes už máme dostupný liekový záznam, ktorý môže pomôcť takéto pochybenia eliminovať a súčasne eliminovať možnosť nadužívania u pacienta.

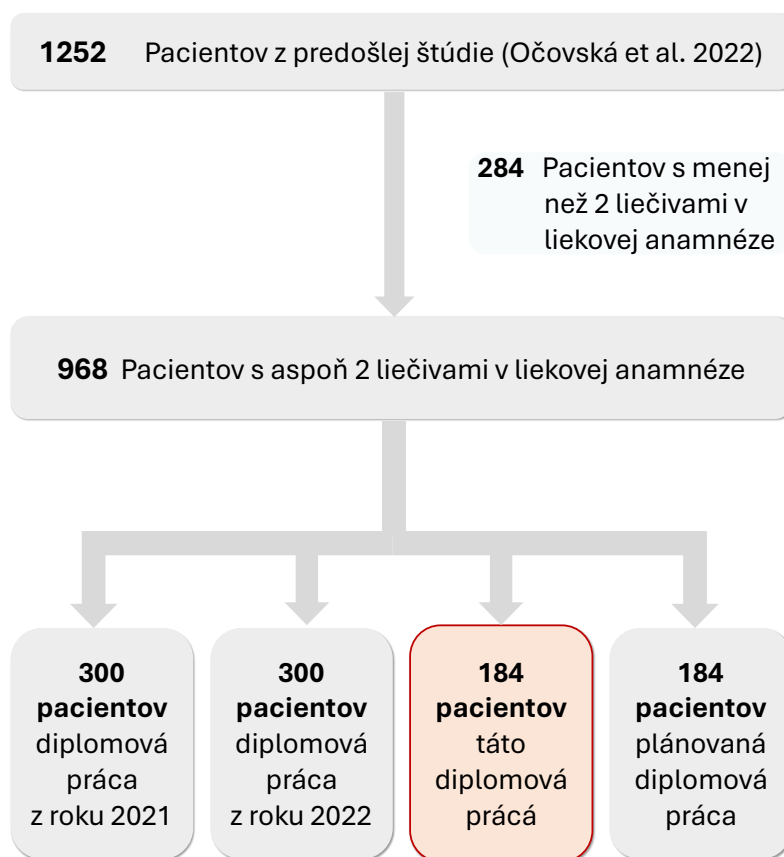
4. Praktická časť

4.1 Metodika

4.1.1 Design štúdie, sledovaná populácia a zdroj dát

Táto štúdia sa radí dizajnom medzi observačné priereznové štúdie. Observačná znamená pozorovacia, teda, že nebola z našej strany prítomná žiadna intervencia.

Dáta pre praktickú časť tejto diplomovej práce boli získané zo štúdie PharmDr. Zuzany Juhásovej(Očovskej).⁵⁷ V štúdii bolo celkovo vyhodnotených 1252 neplánovaných hospitalizácií vo Fakultnej nemocnici v Hradci Králové. Niektorí pacienti boli hospitalizovaní viackrát. V diplomovej práci sú však tieto hospitalizácie pre zjednodušenie označované ako pacienti. Na účely identifikácie liekových interakcií boli z predchádzajúcej štúdie vylúčení pacienti s menej než dvoma liekmi v liekovej anamnéze. V predošlých 2 diplomových prácach^{24,41} už bola vyhodnocovaná časť pacientov, viď obrázok 1. Zo 968 pacientov s minimálne dvoma liečivami v liekovej anamnéze bol pre túto diplomovú prácu vybraný súbor 184 pacientov.



Obrázok 1: Vývojový diagram znázorňujúci výber vzorky pacientov analyzovaných v diplomovej práci.

Zdrojom údajov bola databáza Access, ktorá obsahovala dáta z predchádzajúcej štúdie. Tieto dáta tvorili údaje o veku, pohlaví, diagnózach, laboratórnych hodnotách, osobnej anamnéze, liekovej anamnéze a údaje o hospitalizácii. Údaje z liekovej anamnézy boli použité na identifikáciu liekových interakcií.

4.1.2 Identifikácia a kategorizácia potenciálnych liekových interakcií

Potenciálna lieková interakcia bola definovaná ako kombinácia dvoch liečiv identifikovaná aspoň jednou interakčnou databázou s minimálne strednou kategóriou závažnosti alebo celkového hodnotenia rizika (viď zvýraznené kategórie v tabuľke 5).

Identifikácia potenciálnych liekových interakcií prebiehala pomocou 3 vybraných interakčných databáz – Micromedex, UpToDate(Lexicomp), Databáze liekových interakcií Drug Agency, ktorých charakteristiky som stručne predstavila v teoretickej časti tejto práce. Do interakčných databáz boli zadávané jednotlivé liečivá z liekovej anamnézy pacientov. Každá z nich klasifikovala interakciu dvoch daných liečiv na základe jej klinickej závažnosti a kvality dokumentácie. Databáze liekových interakcií Drug Agency a UpToDate uvádzali navyše aj celkové hodnotenie interakcie.

Pre účel identifikácie a kategorizácie potenciálnych LI bola vytvorená databáza Access. Novo identifikované potenciálne LI boli pridané do zoznamu LI v databáze Access. Táto databáza Access už obsahovala LI identifikované v predošlých diplomových prácach.

U novo identifikovaných LI boli zaznamenané kategórie závažnosti a kvality dokumentácie, prípadne celkového hodnotenia, ktoré boli uvedené v interakčných databázach Micromedex, UpToDate a Databáze liekových interakcií Drug Agency.

Taktiež bol zaznamenaný mechanizmus LI, potenciálny dopad, odporúčaný manažment, poprípade rizikové faktory, ak sa nejaká z databáz o menovaných veciach zmienila.

Tabuľka 5: Kategórie interakčných databázach, ktoré sme používali k definícii potenciálnej interakcie a klasifikácii identifikovaných interakcií

Kategória	Micromedex	UpToDate (Lexicomp)	Drug Agency
Celkové hodnotenie		X (avoid combination)	6,5
		D (consider therapy modification)	4
		C (monitor therapy)	3
		B (no action needed)	2
		A (no known interaction)	1,0
Závažnosť	contraindicated	contraindicated	veľmi závažná
	major	major	závažná
	moderate	moderate	stredne závažná
	minor	minor	málo závažná
			nezávažná neinteraguje
Kvalita dokumentácie	excellent	excellent	veľmi dobrá
	good	good	dobrá
	fair	fair	kazuistika
	unknown	poor	informácia výrobcu
			nepreukazná

Na obrázku 2 sa nachádza náhľad formulára databáze Access použitého k identifikácii potenciálnych liekových interakcií a na obrázku 3 náhľad formulára databáze Access použitého ku kategorizácii potenciálnych liekových interakcií.

ID 783		age 85		sex male		No. drugs 11		comorbidities 9		Add new DDI pair	
amiodarone	finasteride	insulin									
melperone	tamsulosin	levetiracetam									
amoxicillin	nadroparin										
lactulose	furosemide										
metoprolol	omeprazole										

pDDI 12		Hospitalisation		Medical history		Medication History		LAB		ADE	
DDI pair						DDI_potential_outcome					
amiodarone + metoprolol						bradycardia					
tamsulosin + furosemide						hypotension					
metoprolol + tamsulosin						hypotension					
melperone + metoprolol						hypotension					
furosemide + tamsulosin						hypotension					
furosemide + metoprolol						hypotension					
amiodarone + tamsulosin						hypotension					
amiodarone + furosemide						hypotension					
insulin + metoprolol						masking the symptoms of hypoglycemia					
furosemide + melperone						QT- prolongation					
amiodaron + levetiracetam						QT- prolongation					
furosemide + insulin						reduced effect of antidiabetic agents					

Obrázok 2: Náhľad formulára databáze Access použitého k identifikácii potenciálnych liekových interakcií

Add new drug-drug interaction	
NEW	Select DDI perindopril + spironolactone SAVE
<p>perindopril + spironolactone</p> <p>perindopril spironolactone</p> <p>PK/PD pharmacodynamic NA synergistic effect</p> <p>Mechanism description: additive risk of hyperkalemia</p> <p>Advised management description: Monitor potassium and renal function closely, especially in patients with renal dysfunction or diabetes and the elderly. These agents are often, and appropriately so, used concomitantly in the treatment of severe CHF.</p> <p>Advised management strategies Add new</p> <p>Potassium monitoring</p> <p>Kidney function monitoring</p>	<p>Micromedex severity major documentation good</p> <p>UpToDate rating C (monitor therapy) severity major documentation good</p> <p>Databáze liekových interakcií overall rating 3 severity rating závažná documentation veľmi dobrá</p> <p>Severe Monitor Study</p> <p>Potential outcome ADE Add</p> <p>hyperkalemia</p> <p>increases the risk of hyperkalaemia, which if severe may be life-threatening, especially in those with diabetes and/or renal impairment. Severe arrhythmias and death have been reported from hyperkalemia with such combinations.</p> <p>risk factors reduced kidney function diabetes mellitus</p> <p>dependency</p>

Obrázok 3: Náhľad formulára databáze Access použitého ku kategorizácii potenciálnych liekových interakcií

4.1.3 Hlavné výstupy práce

Prevalencia hospitalizácií s potenciálnou liekovou interakciou bola vypočítaná ako podiel počtu hospitalizácií s najmenej 1 potenciálnou liekovou interakciou v anamnéze k celkovému počtu hospitalizácií a ako podiel počtu hospitalizácií s najmenej jednou potenciálnou liekovou interakciou v anamnéze k počtu hospitalizácií s aspoň dvoma liečivami v liekovej anamnéze.

Prevalencia hospitalizácií s manifestovanou liekovou interakciou bola vypočítaná ako podiel počtu hospitalizácií s najmenej jednou manifestovanou LI, ktorá svojím klinickým prejavom odpovedala nežiadúcej liekovej udalosti, ktorá bola hlavnou príčinou hospitalizácie (alebo sa na hospitalizácii podieľala) k celkovému počtu hospitalizácií.

Výstupom práce bola taktiež identifikácia najčastejších ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická) skupín liečiv podieľajúcich sa na LI.

4.1.4 Analýza dát

Kategorické premenné boli vyjadrené ako absolútna početnosť (počtom), prípadne relatívna početnosť (percentami). Numerické premenné boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie (IQR). Prevalencia bola vyjadrená v percentách a zároveň bol uvedený 95% interval spoľahlivosti (CI).

Analýza dát bola uskutočnená v programe Microsoft Excel. Vizualizácia potenciálnych LI bola znázornená pomocí chord diagramu a bola uskutočnená v programe Python. Chord diagram je kruhový diagram. Jednotlivé segmenty na obvode kruhu predstavujú rôzne ATC skupiny a spojenia medzi nimi znázorňujú interakcie medzi ATC skupinami liečiv.

4.2 Výsledky

4.2.1 Demografické a klinické charakteristiky súboru

V tabuľke číslo 6 sú zobrazené demografické a klinické charakteristiky súboru pacientov, ktorý sme analyzovali. Medzi tieto charakteristiky patrí vek, počet užívaných liečiv v anamnéze, Charlsonovej komorbidity index a pohlavie.

Tabuľka 6: Demografické a klinické charakteristiky súboru

Charakteristika	Hodnota
Vek	
• medián	77
• IQR	69–85
• rozmedzie	29–97
Počet liečiv v liekovej anamnéze	
• medián	7
• IQR	2–11
• rozmedzie	2–21
Charlsonovej komorbidity index	
• medián	5
• IQR	4–6
• rozmedzie	0–12
Pohlavie	
• muž (%)	48%
• žena (%)	52%

Denominátor: N=184 (100 %), IQR: medzikvartilové rozpätie

V tabuľke číslo 7 sú zobrazené jednotlivé ATC skupiny liečiv a ich percentuálne zastúpenie v anamnéze pacientov. ATC skupiny sú zoradené zostupne od najčastejšie sa vyskytujúcich.

Tabuľka 7: ATC skupiny liečiv v anamnéze a ich percentuálne zastúpenie

ATC názov skupiny	ATC kód	%
Diuretiká	C03	9,2
Antitrombotiká	B01	8,7
Beta-blokátory	C07	6,2
Antidiabetiká	A10	6,0
Antiastmatiká	R03	5,7
Liečivá pri poruchách acidity	A02	5,7
Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzínový systém	C09	5,5
Hypolipidemiká	C10	5,3
Psycholeptiká	N05	4,9
Analgetiká	N02	4,5
Psychoanaleptiká	N06	3,9
Blokátory kalciových kanálov	C08	3,6
Minerálne doplnky	A12	2,9
Antiuratiká	M04	2,3
Vitamíny	A11	2,3
Liečivá na liečbu štítnej žľazy	H03	2,2

Urologiká	G04	2,1
Protizápalové a protireumatické liečivá	M01	1,8
Kardiaká	C01	1,8
Vazoprotektíva, venofarmaká	C05	1,6
Antiepileptiká	N03	1,5
Liečivá k terapii funkčných porúch gastrointestinálneho traktu	A03	1,3
Antianemiká	B03	1,2
Antihypertenzíva	C02	1,0
Antihistaminiká na systémovú aplikáciu	R06	0,9
Cytostatiká	L01	0,8
Kortikosteriody na systémovú aplikáciu	H02	0,8
Liečivá proti zápche	A06	0,7
Antiparkinsoniká	N04	0,6
Liečivá na nachladenie a kašeľ	R05	0,6
Antidiaroidiká, črevné protizápalové a protiinfekčné liečivá	A07	0,5
Oftalmologiká	S01	0,5
Liečivá k terapii ochorení kostí	M05	0,5
Imunosupresíva	L04	0,5
Hormonálne liečivá používané v onkológii	L02	0,5
Digestíva vrátane enzýmových prípravkov	A09	0,4
Iné liečivá nervového systému	N07	0,4
Periférne vazodilatanciá	C04	0,3
Antibakteriálne liečivá pre systémovú aplikáciu	J01	0,3
Imunostimulanciá	L03	0,1
Liečivá k terapii ochorení pečene a žlčových ciest	A05	0,1
Hypofyzárne a hypotalamické hormóny a analógy	H01	0,1
Antiprotozoiká	P01	0,1
Nosné liečivá	R01	0,1

Denominátor: N=1463 (100 %) – celkový počet liečiv v liekovej anamnéze v našom vzorku 184 pacientov, ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

V tabuľke číslo 8 je zobrazený prehľad komorbidít a ich relatívna početnosť, s ktorou sa vyskytovali v anamnéze pacientov.

Tabuľka 8: Komorbidity v anamnéze pacientov

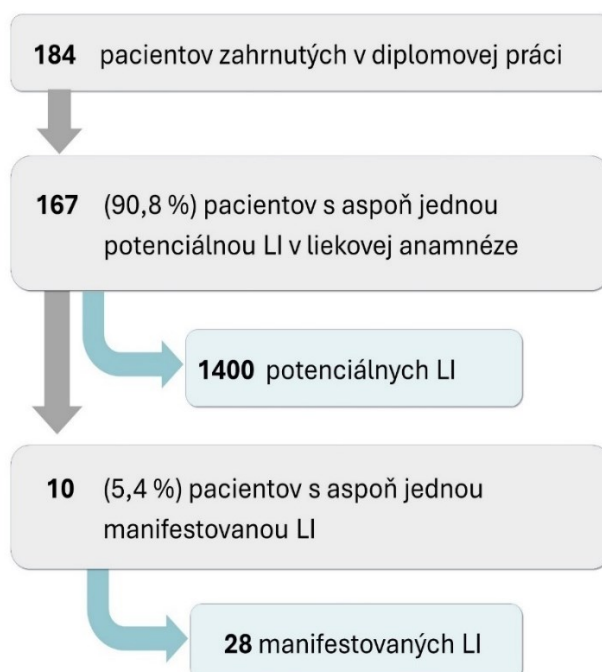
Komorbidity v anamnéze	Relatívna početnosť
Arteriálna hypertenzia	71,2 %
Dyslipidémia	40,2 %
Diabetes mellitus	40,2 %
Ochorenie chlopní	26,1 %
Fibrilácia siení	25,0 %
Vertebrogénny algický syndróm	25,0 %
Ischemická choroba srdca	23,9 %
Tumor	20,7 %
Chronické ochorenie obličiek	18,5 %
Chronické srdcečné zlyhávanie	17,4 %
Dna/hyperurikémia	15,8 %
Chronická žilná insuficiencia	15,2 %
Osteoartróza	14,7 %

Anémia	13,6 %
Demencia	13,0 %
Hypotyreóza	13,0 %
Po cievnej mozgovej príhode	12,5 %
Benígna hyperplázia prostaty	12,0 %
Ochorenie pečene	10,9 %
Chronická obštrukčná pľúcna choroba	10,3 %
Osteoporóza	10,3 %
Ischemická choroba dolných končatín	9,8 %
Vredová gastroduodenálna choroba	9,8 %
Depresia/úzkosť	8,7 %
Astma bronchiale	6,5 %
Tromboembolická choroba	6,5 %
Refluxná choroba pažeráka	4,9 %
Epilepsia	2,7 %
Parkinsonova choroba	2,2 %
Schizofrénia	1,1 %

Denominátor: N=184 (100 %)

4.2.2 Hlavné výstupy

Hlavné výstupy práce sú znázornené na obrázku 4. Zo 184 pacientov analyzovaných v tejto diplomovej práci malo 167 aspoň jednu potenciálnu liekovú interakciu. Prevalencia pacientov s aspoň jednou identifikovanou potenciálnou interakciou teda činí 90,8 % (95% interval spoľahlivosti 87–95).



Obrázok 4: Vývojový diagram znázorňujúci výsledky diplomovej práce

LI: lieková interakcia

4.2.2.1 Potenciálne liekové interakcie

Celkovo bolo identifikovaných 1400 interakcií u 167 pacientov, čo predstavuje priemerne 8,4 liekovej interakcie na jedného pacienta. Niektoré interakcie sa vyskytovali u viacerých pacientov, a preto z kumulatívneho počtu 1400 interakcií bolo 727 rozdielnych (unikátnych) interakcií.

Počet pacientov

Celkový počet pacientov: **184**

Počet pacientov s aspoň 1 interakciou: **167**

Prevalencia pacientov s aspoň 1 potenciálnou interakciou: **90,8 %** (95 % CI 87–95)

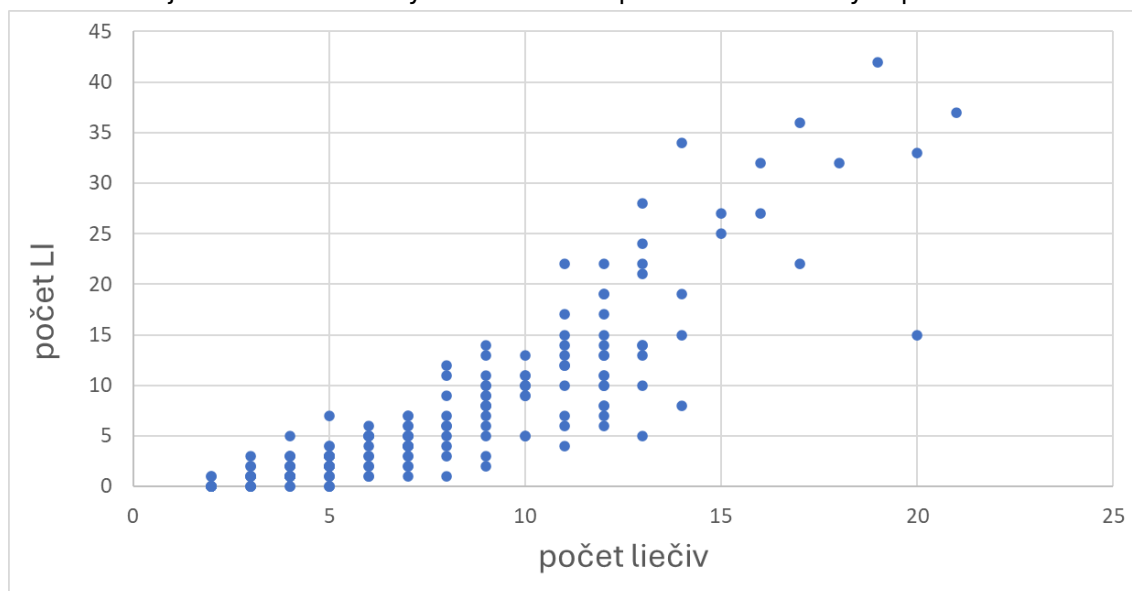
Počet potenciálnych LI

Celkový počet potenciálnych LI: **1400**

Celkový počet interagujúcich liečiv: **2800**

Počet unikátnych potenciálnych LI **727**

Graf zobrazujúci závislosť liekových interakcií na počte liečiv užívaných pacientom



Graf 1: Závislosť počtu liekových interakcií na počte liečiv v anamnéze
LI: lieková interakcia

Medzi najčastejšie potenciálne dopady potenciálnych LI v našom súbore pacientov patrili hypotenzia, krvácanie, útlm CNS a hypoglykémia.

V tabuľke číslo 9 je znázornená klasifikácia potenciálnych liekových interakcií na základe mechanizmu LI. Mechanizmus väčšiny potenciálnych LI bol farmakodynamický.

Tabuľka 9: Klasifikácia potenciálnych liekových interakcií podľa mechanizmu

Mechanizmus potenciálnej interakcie	n	%
Farmakodynamický	1057	75,5
Farmakokinetický	264	18,9
Neznámy	61	4,4
Kombinovaný	18	1,3
	1400	100,0

V tabuľke číslo 10 sú zobrazené počty potenciálnych LI pre jednotlivé kategórie celkového hodnotenia, kategórie závažnosti a kvality dokumentácie v interakčných databázach.

Tabuľka 10: Porovnanie jednotlivých databáz z hľadiska celkového hodnotenia, kategórie závažnosti a kvality dokumentácie

	Micromedex	N	%	Lexicomp	N	%	Drug Agency	N	%
Celkové hodnotenie				6	1	0,1	5	34	2,4
				X	36	2,6	4	87	6,2
				D	161	11,5	3	299	21,4
				C	988	70,6	2	118	8,4
				B	66	4,7	1	19	1,4
				A	11	0,8	0	21	1,5
				duplicita				4	0,3
			nenájdená	138	9,9	nenájdená	817	58,3	
Kategórie závažnosti	contraindicated	2	0,1	contraindicated			veľmi závažná	49	3,5
	major	347	24,8	major	161	11,5	závažná	184	13,1
	moderate	327	23,4	moderate	1022	73,0	stredne závažná	256	18,3
				minor	68	4,9	málo závažná	57	4,1
	minor	11	0,8				nezávažná	12	0,9
	nenájdené	713	50,9	nenájdená	149	10,6	neinteraguje	21	1,5
Kvalita dokumentácie	excellent	92	6,6	excellent	59	4,2	veľmi dobrá	187	13,4
	good	230	16,4	good	322	23,0	dobrá	214	15,3
	fair	365	26,1	fair	861	61,5	kazuistika	38	2,7
				poor	20	1,4	informácia výrobcu	133	9,5
							nepreukazná	7	0,5
	nenájdená	713	50,9	nenájdená	138	9,9	nenájdená	821	58,6

LI: lieková interakcia

Modrou farbou je vyznačená najpočetnejšia kategória

V tabuľke číslo 11 sú uvedené počty LI identifikovaných v jednotlivých databázach a senzitivita databáz.

Tabuľka 11: Počet interakcií identifikovaných v jednotlivých databázach a senzitivita databáz

	celkom	Micromedex	Lexicomp	Drug Agency
Počet potenciálnych LI - kumulatívne	1400	676	1185	425
Počet potenciálnych LI - unikátne	727	382	600	233
Počet manifestovaných LI	28	25	27	18
Senzitivita definovaná ako schopnosť odhaliť potenciálne LI	-	48% (676/1400)	85% (1185/1400)	30% (425/1400)
Senzitivita definovaná ako schopnosť odhaliť manifestované LI	-	89% (25/28)	96% (27/28)	64% (18/28)

LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 12 sú zobrazené ATC skupiny liečiv, ktoré sa najčastejšie podieľali na potenciálnych LI.

Tabuľka 12: ATC skupiny liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI

ATC názov skupiny	ATC kód	N	%
Diuretiká	C03	492	17,6
Antidiabetiká	A10	222	7,9
Antitrombotika	B01	205	7,3
Analgetiká	N02	197	7,0
Beta-blokátory	C07	187	6,7
Psychoanaleptiká	N06	170	6,1
Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzinový systém	C09	152	5,4
Antiastmatická	R03	140	5,0
Psycholeptiká	N05	138	4,9
Kardiaká	C01	113	4,0
Liečivá k terapii ochorení spojených s poruchou acidity	A02	87	3,1
Urologiká	G04	75	2,7
Protizápalové a protireumatické liečivá	M01	66	2,4
Minerálne doplnky	A12	59	2,1
Liečivá k terapii ochorení štítnej žľazy	H03	56	2,0
Hypolipidemiká	C10	54	1,9
Blokátory kalciových kanálov	C08	54	1,9
Liečivá k terapii dny	M04	47	1,7
Antiepileptiká	N03	43	1,5
Kortikosteriody pre systémovú aplikáciu	H02	34	1,2
Vitamíny	A11	31	1,1
Antihistaminiká pre systémovú aplikáciu	R06	25	0,9
Antihypertenzíva	C02	24	0,9
Imunosupresíva	L04	20	0,7
Antiparkinsoniká	N04	18	0,6
Liečivá k terapii funkčných porúch gastrointestinálneho traktu	A03	18	0,6
Cytostatiká	L01	13	0,5
Antianemiká	B03	10	0,4
Liečivá k terapii ochorení kostí	M05	9	0,3
Liečivá proti nachladeniu a kašľu	R05	9	0,3
Antibakteriálne liečivá pre systémovú aplikáciu	J01	8	0,3
Periférne vazodilatanciá	C04	6	0,2
Antidiaroidiká, črevné protizápalové a protiinfekčné liečivá	A07	5	0,2
Antiemetiká	A04	2	0,1
Pankreatické hormóny	H04	2	0,1
Oftalmologiká	S01	2	0,1

Denominátor: N=2800 (100 %), ATC: anatomickeo-terapeuticko-chemická, LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 13 sú zobrazené konkrétne liečivá z jednotlivých ATC skupín, ktoré sa najčastejšie podieľali na potenciálnych LI.

Tabuľka 13: Liečivá podieľajúce sa na potenciálnych LI

Liečivo	ATC kód	N	%
Furosemid	C03CA01	251	9,0
Hydrochlorotiazid	C03AA03	120	4,3
Metamizol	N02BB02	106	3,8
Warfarín	B01AA03	86	3,1
Bisoprolol	C07AB07	76	2,7
Inzulín	A10A	75	2,7
Metformín	A10BA02	73	2,6
Amiodarón	C01BD01	65	2,3
Tamzulosín	G04CA02	65	2,3
Spirolaktón	C03DA01	64	2,3
ASA (acetylsalicylová kyselina)	B01AC06	61	2,2
Metoprolol	C07AB02	58	2,1
Perindopril	C09AA04	57	2,0
Levotyroxín	H03AA01	52	1,9
Tramadol	N02AX02	52	1,9
Omeprazol	A02BC01	50	1,8
Alopurinol	M04AA01	47	1,7
Ramipril	C09AA05	46	1,6
Formoterol	R03AC13	40	1,4
Glimepirid	A10BB12	39	1,4
Trazodón	N06AX05	39	1,4
Escitalopram	N06AB10	37	1,3
Amlodipín	C08CA01	32	1,1
Fenoterol	R03AC04	32	1,1
Atorvastatín	C10AA05	31	1,1
Uhličitan vápenatý	A12AA04	31	1,1
Pantoprazol	A02BC02	29	1,0
Kvetiapín	N05AH04	29	1,0
Betaxolol	C07AB05	28	1,0
Sertralín	N06AB06	28	1,0
Amilorid	C03DB01	25	0,9
Cholekalciferol	A11CC05	24	0,9
Digoxín	C01AA05	23	0,8
Chlorid draselný	A12BA01	23	0,8
Indapamid	C03BA11	22	0,8
Ipratropium	R03BB01	21	0,8
Zolpidém	N05CF02	21	0,8
Dabigatran etexilát	B01AE07	20	0,7
Nebivolol	C07AB12	20	0,7
Klopidogrel	B01AC04	19	0,7
Meloxicam	M01AC06	19	0,7
Alprazolam	N05BA12	18	0,7
Teofylín	R03DA04	18	0,7
Trandolapril	C09AA10	18	0,7
		18	3,8

Denominátor: N=2800 (100 %), ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická, LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 14 sú zobrazené najčastejšie interakčné páry, ich počet a % zastúpenie, v akom sa podieľali na potenciálnych LI.

Tabuľka 14: Najčastejšie potenciálne LI

Najčastejšie potenciálne LI	N	%
alopurinol + furosemid	20	1,4
bisoprolol + furosemid	20	1,4
furosemid + spironolaktón	19	1,4
furosemid + inzulín	16	1,1
uhličitan vápenatý + cholekalciferol	14	1,0
furosemid + tamzulosín	12	0,9
ASA + metamizol	11	0,8
ASA + warfarín	10	0,7

Denominátor: N=1400 (100 %), LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 15 sú zobrazené najčastejšie závažné interakčné páry, ktoré sa podieľali na potenciálnych LI, ich počet a % zastúpenie.

Tabuľka 15: Najčastejšie závažné potenciálne LI

Najčastejšie závažné potenciálne LI	N	%
ASA + warfarín	10	15,6
amiodarón + warfarín	6	9,4
chlorid draselný + spironolaktón	6	9,4
oxazepam + tramadol	3	4,7
perindopril + spironolaktón	3	4,7
bromazepam + tramadol	2	3,1
klopidogrel + warfarín	2	3,1
escitalopram + fentanyl	2	3,1
ramipril + spironolaktón	2	3,1
tramadol + zolpidém	2	3,1
trazodón + venlafaxín	2	3,1

Denominátor: N=64 (100 %), LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 16 sa nachádzajú najčastejšie LI, ktoré boli v Databáze Micromedex vyhodnotené s minimálne strednou kategóriou závažnosti, čiže moderate, major alebo contraindicated.

Tabuľka 16: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze Micromedex

Potenciálna LI	N	%	Kategória závažnosti
furosemid + inzulín	16	2,4	moderate
ASA + metamizol	11	1,6	major
ASA + warfarín	10	1,5	major
furosemid + ramipril	9	1,3	moderate
indapamid + perindopril	8	1,2	moderate
bisoprolol + inzulín	7	1,0	moderate
bisoprolol + metamizol	7	1,0	moderate
metformín + perindopril	7	1,0	moderate
omeprazol + warfarín	7	1,0	moderate
amiodarón + warfarín	6	0,9	major
furosemid + perindopril	6	0,9	moderate
levotyroxín+ omeprazol	6	0,9	moderate
chlorid draselný + spironolaktón	6	0,9	major
amiodarón + atorvastatín	5	0,7	moderate
escitalopram + omeprazol	5	0,7	major
furosemid + glimepirid	5	0,7	moderate
hydrochlorotiazid + inzulín	5	0,7	moderate
hydrochlorotiazid + ramipril	5	0,7	moderate
inzulín + metoprolol	5	0,7	moderate
inzulín + perindopril	5	0,7	moderate
ipratrópium + tiotrópium	5	0,7	major
levotyroxín + pantoprazol	5	0,7	moderate
metformín + ramipril	5	0,7	moderate

Denominátor: N=676 (100 %), LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 17 sa nachádzajú najčastejšie LI, ktoré mali v databáze UpToDate uvedené aspoň stredné celkové hodnotenie, to znamená ich celkové hodnotenie bolo C (monitor therapy), D (consider therapy modification) alebo X (avoid combination).

Tabuľka 17: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze UpToDate

Potenciálna LI	N	%	Kategória závažnosti	Kategória celkového hodnotenia
alopurinol + furosemid	20	1,7	moderate	C (monitor therapy)
bisoprolol + furosemid	20	1,7	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + spironolaktón	19	1,6	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + inzulín	16	1,4	moderate	C (monitor therapy)
uhlíčitán vápenatý + cholekalciferol	14	1,2	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + tamzulosín	12	1,0	moderate	C (monitor therapy)
tamzulosín + furosemid	12	1,0	moderate	C (monitor therapy)
ASA + metamizol	11	0,9	moderate	D (consider therapy modification)
ASA + warfarín	10	0,8	major	D (consider therapy modification)
furosemid + levotyroxín	10	0,8	moderate	C (monitor therapy)
alopurinol + hydrochlorotiazid	9	0,8	major	C (monitor therapy)
amiodarón + furosemid	9	0,8	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + hydrochlorotiazid	9	0,8	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + ramipril	9	0,8	moderate	C (monitor therapy)
fenoterol + formoterol	8	0,7	moderate	C (monitor therapy)
formoterol + furosemid	8	0,7	moderate	C (monitor therapy)
furosemid + metoprolol	8	0,7	moderate	C (monitor therapy)
indapamid + perindopril	8	0,7	moderate	C (monitor therapy)
bisoprolol + inzulín	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)
bisoprolol + metamizol	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)
hydrochlorotiazid + metformín	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)
levotyroxín + warfarín	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)
metformín + perindopril	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)
omeprazol + warfarín	7	0,6	moderate	C (monitor therapy)

Denominátor: N=1185 (100 %), LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 18 sa nachádzajú najčastejšie LI, ktoré mali v databáze Drug Agency uvedené minimálne stredné celkové hodnotenie, čiže boli hodnotené ako 3,4,5,6.

Tabuľka 18: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze Drug Agency

Potenciálna LI	N	%	Kategória závažnosti	Kategória celkového hodnotenia
ASA + warfarín	10	2,4	veľmi závažná	5
amiodarón + furosemid	9	2,1	stredne závažná	3
atorvastatín + warfarín	8	1,9	stredne závažná	3
hydrochlorotiazid + omeprazol	8	1,9	stredne závažná	3
bisoprolol + insulin	7	1,6	stredne závažná	3
hydrochlorotiazid + metformín	7	1,6	závažná	3
levothyroxín + warfarín	7	1,6	stredne závažná	3
amiodarón + warfarín	6	1,4	stredne závažná	4
amlodipín + metamizol	6	1,4	závažná	4
levotyroxín + omeprazol	6	1,4	stredne závažná	3
chlorid draselný + spironolaktón	6	1,4	závažná	4
amiodarón + atorvastatín	5	1,2	závažná	3
atorvastatín + metamizol	5	1,2	stredne závažná	3
escitalopram + omeprazol	5	1,2	stredne závažná	3
furosemid + sertralín	5	1,2	závažná	3
hydrochlorotiazid + insulin	5	1,2	závažná	3
hydrochlorotiazid + pantoprazol	5	1,2	stredne závažná	3
indapamid + metformín	5	1,2	veľmi závažná	3
insulin + metoprolol	5	1,2	stredne závažná	3
levotyroxín + pantoprazol	5	1,2	stredne závažná	3
metamizol + zolpidém	5	1,2	veľmi závažná	5
bisoprolol + dabigatran etexilát	4	0,9	závažná	3

Denominátor: N=421 (100 %), LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 19 sú zobrazené najčastejšie potenciálne LI, ktoré boli v databáze UpToDate vyhodnotené podľa celkového hodnotenia ako X (avoid combination). Celkovo to bolo 36 interakcií, z čoho 25 unikátnych.

Tabuľka 19: Najčastejšie LI s celkovým hodnotením X (avoid combination) podľa UpToDate

Potenciálna LI	N	Kategória celkového hodnotenia	Kategória závažnosti
ipratrópium + chlorid draselný	5	X (avoid combination)	moderate
ipratrópium + tiotrópium	5	X (avoid combination)	moderate
cetirizín + ipratrópium	3	X (avoid combination)	moderate
kalcitriol + cholekalciferol	2	X (avoid combination)	major
alfakalcidol + cholekalciferol	1	X (avoid combination)	major
amilorid + spironolaktón	1	X (avoid combination)	major
amiodarón + kvetiapín	1	X (avoid combination)	major
cefuroxim + pantoprazol	1	X (avoid combination)	moderate
cetirizín + chlorid draselný	1	X (avoid combination)	moderate
cetirizín + tiotrópium	1	X (avoid combination)	moderate
cholekalciferol + parikalцитol	1	X (avoid combination)	moderate
fluórouracil + metamizol	1	X (avoid combination)	major
chlorprotixén + metoklopramid	1	X (avoid combination)	major
ipratrópium + kvetiapín	1	X (avoid combination)	moderate
irinotekan + metamizol	1	X (avoid combination)	major
ketoprofén + metamizol	1	X (avoid combination)	major
meloxicam + metamizol	1	X (avoid combination)	major
meloxicam + nimesulid	1	X (avoid combination)	major
metamizol + metotrexát	1	X (avoid combination)	major
metamizol+ tiamazol	1	X (avoid combination)	major
metoprolol + rivastigmín	1	X (avoid combination)	moderate
olanzapín + ipratrópium	1	X (avoid combination)	moderate
olanzapín + tiotrópium	1	X (avoid combination)	moderate
chlorid draselný + kvetiapín	1	X (avoid combination)	moderate
tiotrópium + chlorid draselný	1	X (avoid combination)	moderate

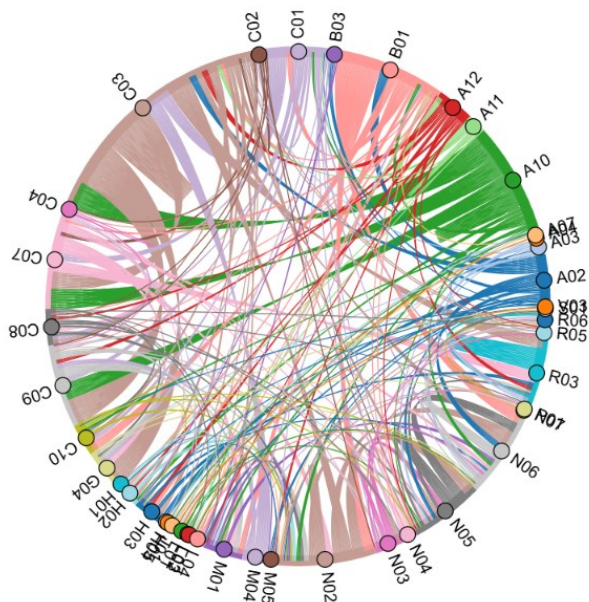
Denominátor: N=36 (100 %), LI: lieková interakcia

Databáza Drug Agency vyhodnotila podľa celkového hodnotenia 6 len jednu LI: amiodarón + kvetiapín.

Databáza Micromedex vyhodnotila ako kontraindikované „contraindicated“ dve LI: metoklopramid + venlafaxín a metoklopramid + chlorprotixén.

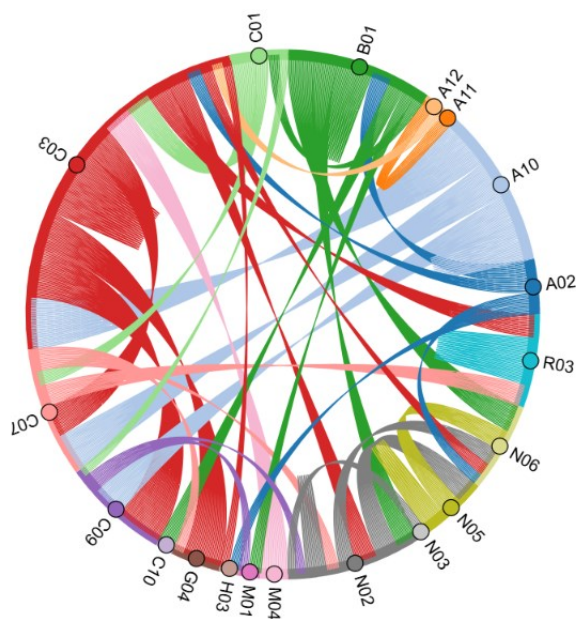
4.2.3 Vizualizácia potenciálnych liekových interakcií

Na nasledujúcich grafoch sa nachádzajú vizualizácie vzťahov ATC skupín podieľajúcich sa na potenciálnych LI pomocí chord diagramu. Graf 2 ukazuje vizualizáciu všetkých vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI. Zvýraznený obvod na kružnici odpovedá počtu LI medzi ATC skupinami.



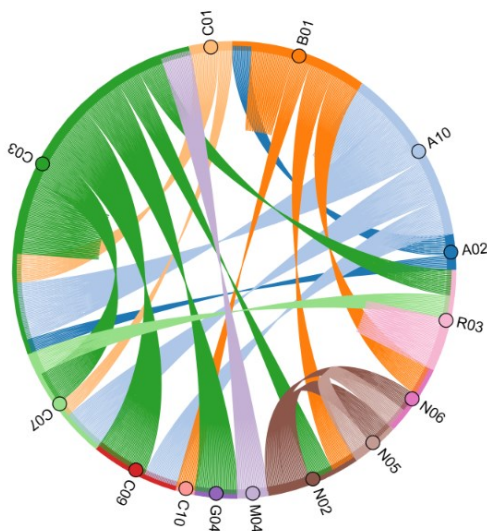
Graf 2: Vizualizácia všetkých vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI

Graf 3 zobrazuje vizualizácie vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 15.



Graf 3: Vizualizácia vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 15

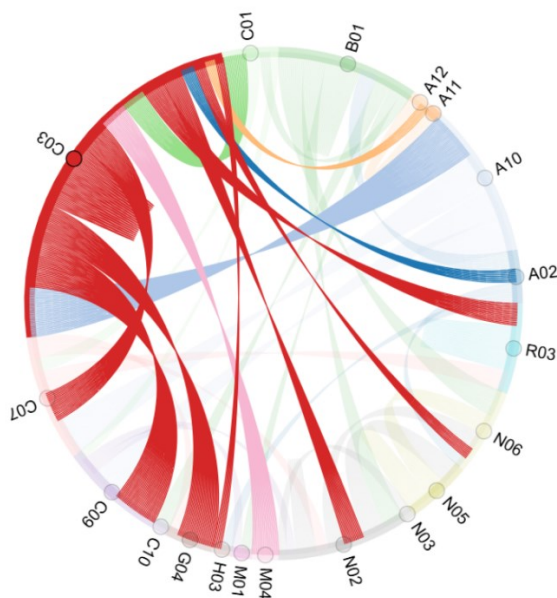
Graf 4 zobrazuje vizualizácie vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 20.



Graf 4: Vizualizácia vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 20

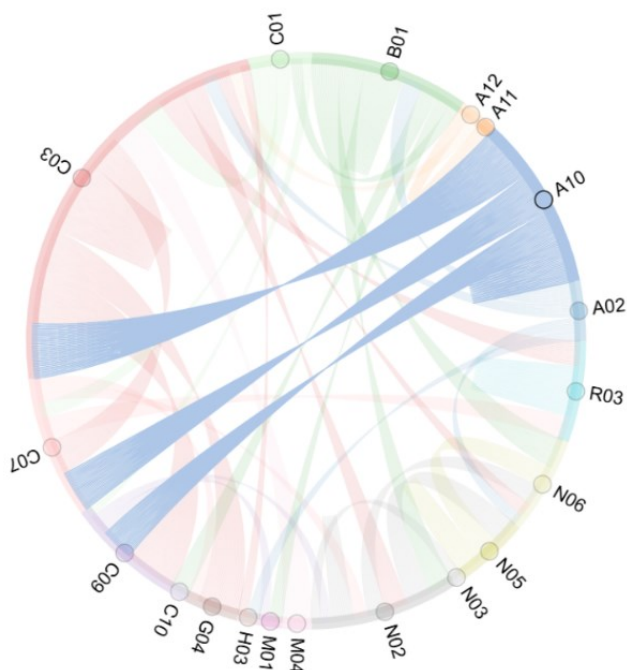
Grafy 5-17 zobrazujú vizualizáciu potenciálnych LI pre najčastejšie interagujúce ATC skupiny.

Diuretiká (C03) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Antidiabetiká (A10), Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09), Urologiká (G04), Diuretiká (C03), Beta-blokátory (C07), Antiuratiká (M04), Kardiaká (C01), Antiastmatiká (R03), Analgetiká (N02).



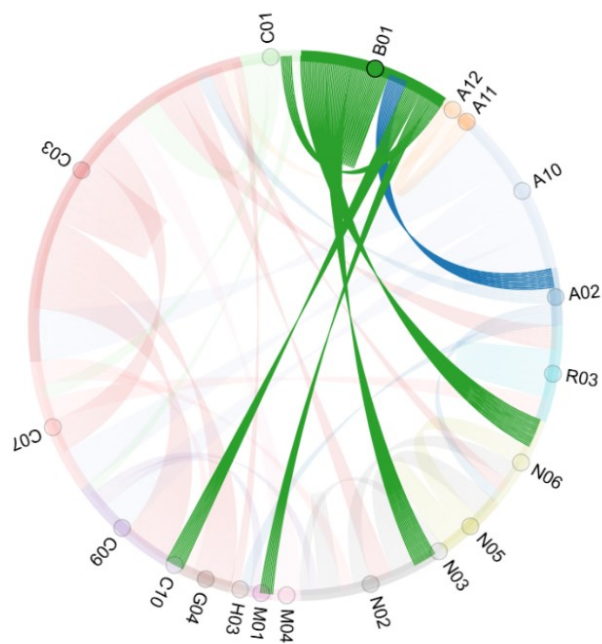
Graf 5: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Diuretiká (C03)

Antidiabetiká (A10) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Diuretiká (C03), Beta-blokátory (C07), Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09) a Antidiabetiká (A10).



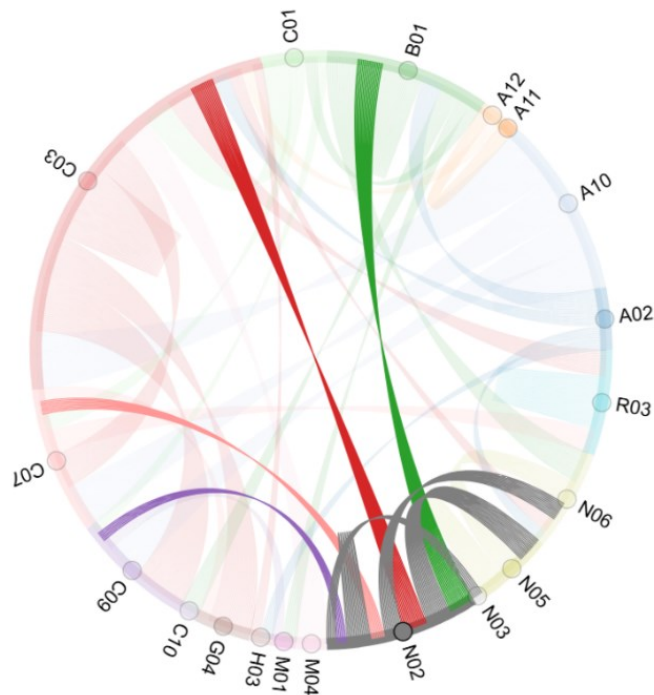
Graf 6: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antidiabetiká (A10)

Antitrombotiká (B01) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Psychoanaleptiká (N06), Analgetiká (N02), Antitrombotiká (B01), Hypolipidemiká (C10), Liečivá pri poruchách acidity (A02) a Protizápalové a protireumatická liečivá (M01).



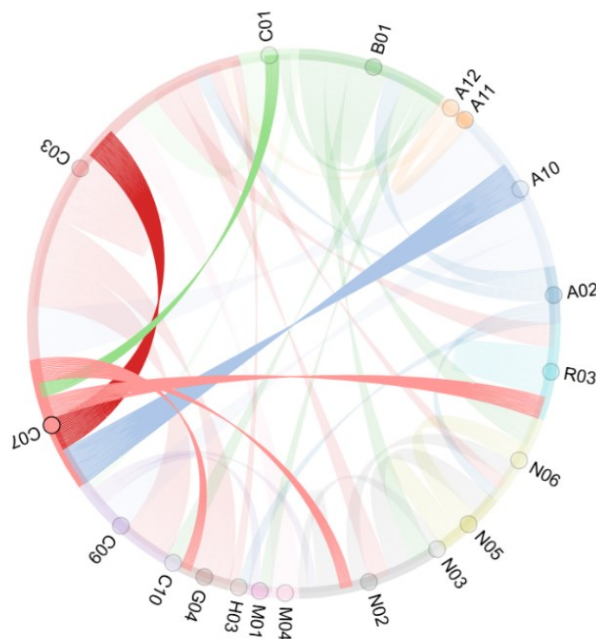
Graf 7: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antitrombotiká (B01)

Analgetiká (N02) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Psycholeptiká (N05), Antitrombotiká (B01), Diuretiká (C03), Psychoanaleptiká (N06), Beta-blokátory (C07) a Analgetiká (N02).



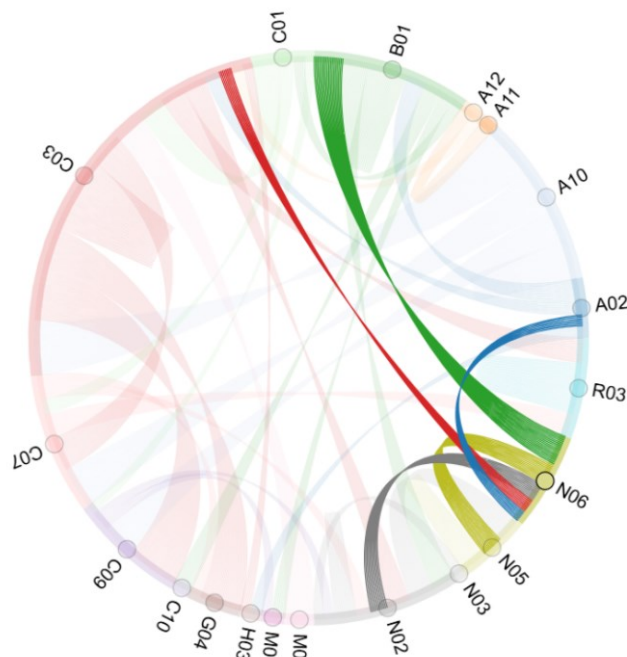
Graf 8: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Analgetiká (N02)

Beta-blokátory (C07) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Antidiabetiká (A10), Diuretiká (C03), Antiastmatiká (R03), Kardiaká (C01) a Analgetiká (N02).



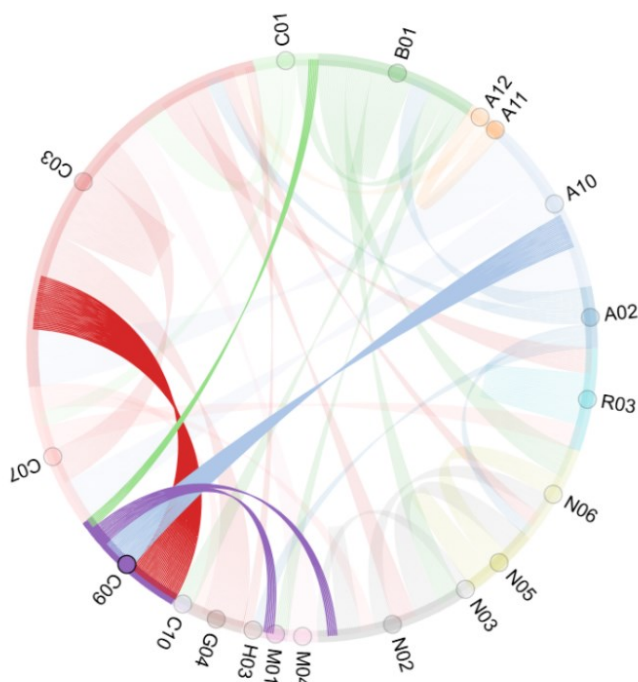
Graf 9: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Beta-blokátory (C07)

Psychoanaleptiká (N06) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Antitrombotiká (B01), Psycholeptiká (N05), Analgetiká (N02), Diuretiká (C03) a Liečivá pri poruchách acidity (A02).



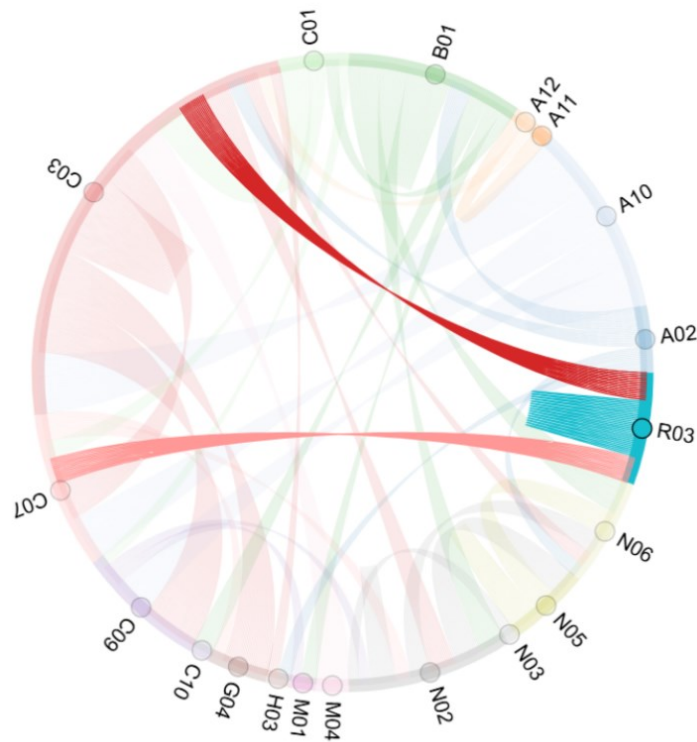
Graf 10: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Psychoanaleptiká (N06)

Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Diuretiká (C03), Antidiabetiká (A10), Kardiaká (C01), Protizápalové a protireumatické liečivá (M01) a Analgetiká (N02).



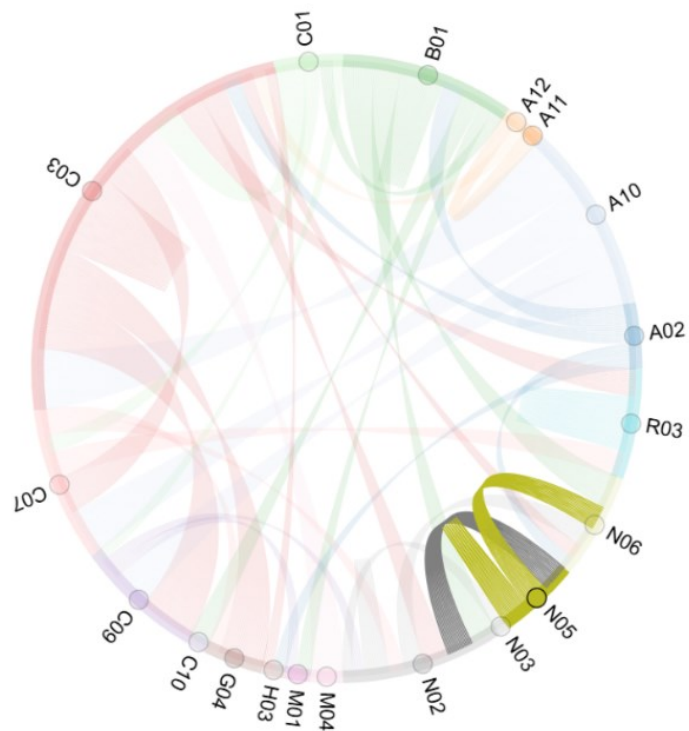
Graf 11: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09)

Antiastmatiká (R03) najčastejšie interagovali s ATC skupinou Diuretiká (C03), medzi sebou a Beta-blokátory (C07)



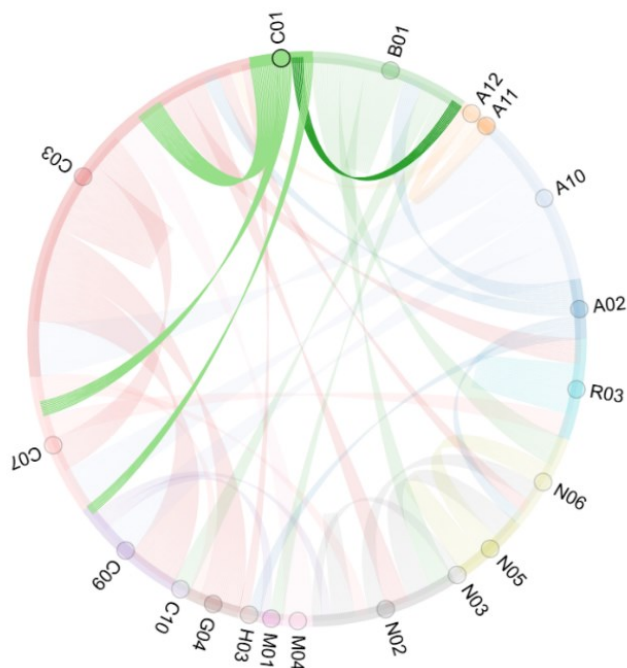
Graf 12: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antiastmatiká (R03)

Psycholeptiká (N05) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Analgetiká (N02). Psychoanaleptiká (N06) a samy so sebou.



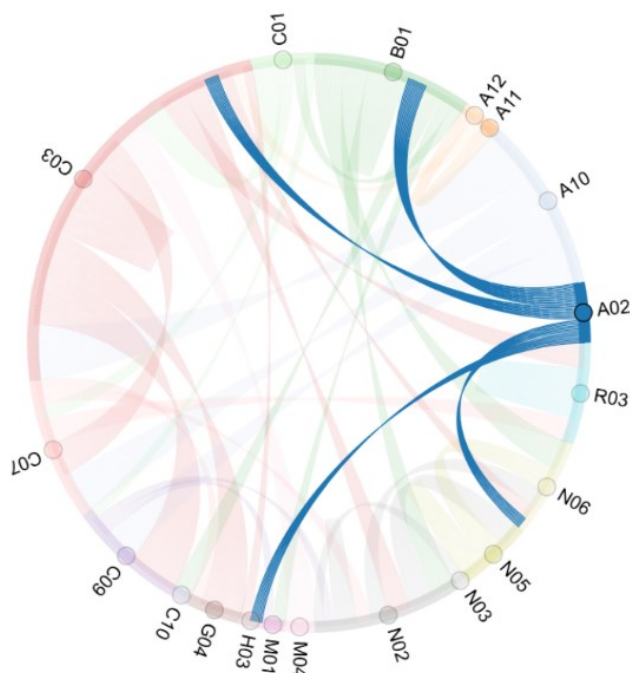
Graf 13: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Psycholeptiká (N05)

Kardiaká (C01) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Diuretiká (C03), Beta-blokátory (C07), Antitrombotiká (B01), Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09).



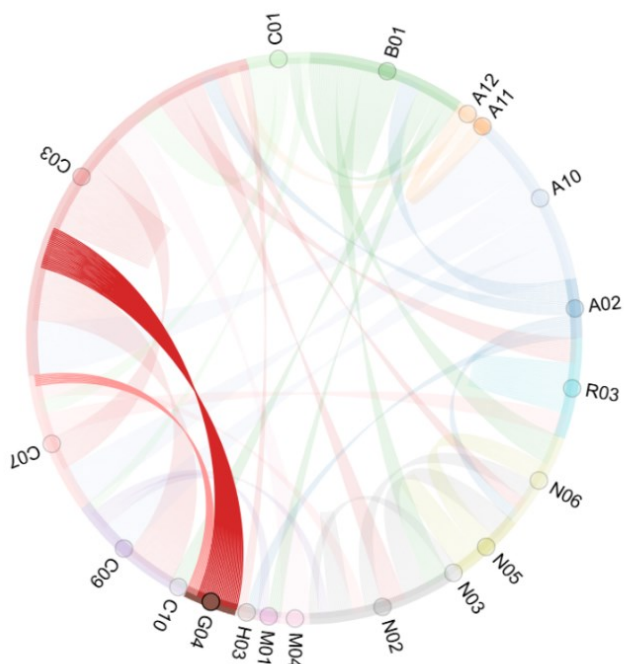
Graf 14: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Kardiaká (C01)

Liečivá pri poruchách acidity (A02) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Antitrombotiká (B01), Diuretiká (C03), Liečivá k terapii ochorení štítnej žľazy (H03) a Psychoanaleptiká (N06).



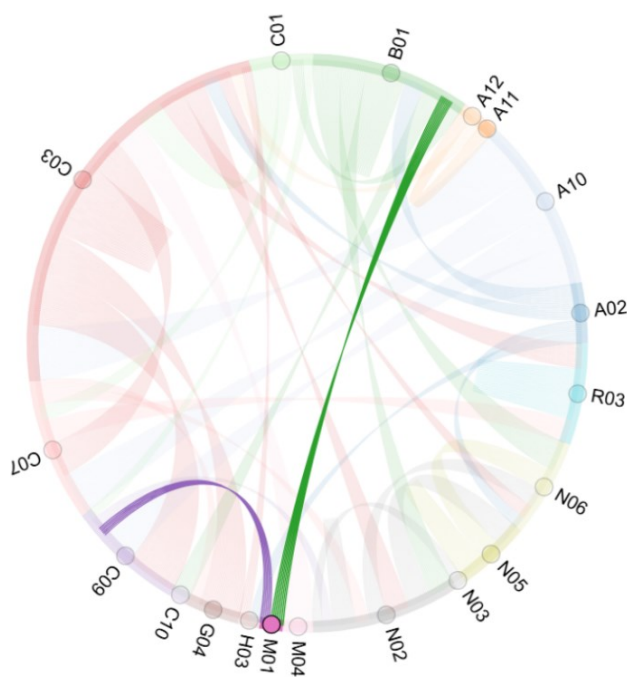
Graf 15: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Liečivá pri poruchách acidity (A02)

Urologiká (G04) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Diuretiká (C03), Beta-blokátory (C07).



Graf 16: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Urologiká (G04)

Protizápalové a protireumatické liečivá (M01) najčastejšie interagovali s ATC skupinami Antitrombotiká (B01) a Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09).



Graf 17: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Protizápalové a protireumatické liečivá (M01)

4.2.4 Manifestované liekové interakcie

Z celkového počtu 1400 potenciálnych interakcií bolo 28 manifestovaných (2%).

Zo súboru 184 analyzovaných pacientov bola manifestovaná LI identifikovaná u 10 pacientov. Prevalencia výskytu hospitalizácií s manifestovanou liekovou interakciou v celkovom súbore 184 pacientov bola 5,4% (95% CI 2-9).

U všetkých manifestovaných interakcií sa jednalo o farmakodynamickú interakciu, konkrétne o synergizmus. Najčastejšími dopadmi boli útlm CNS a krvácanie.

V tabuľke číslo 20 je zoznam pacientov s manifestovanou LI a taktiež so súvisiacou nežiadúcou liekovou udalosťou.

Tabuľka 20: Zoznam pacientov s manifestovanými LI a ich klinickými manifestáciami

Pacient (vek, pohlavie)	Manifestovaná lieková interakcia	Nežiadúca lieková udalosť
62, muž	oxazepam + oxykodón	Zmätenosť
	klonazepam + oxykodón	
	pregabalín + tramadol	
	oxykodón + pregabalín	
	oxazepam + pregabalín	
	midazolam + tramadol	
	midazolam + oxykodón	
	klonazepam + tramadol	
	klonazepam + pregabalín	
	oxazepam + tramadol	
82, žena	ASA + nadroparín	Duodenálna perforácia
87, žena	dosulepín + trazodón	Útlm CNS
	dosulepín + tapentadol	
	pregabalín + tapentadol	
	pregabalín + tramadol	
78, muž	ASA + warfarín	Hematúria
84, muž	perindopril + spironolaktón	Hyperkalémia
	chlorid draselný + spironolaktón	
	perindopril + chlorid draselný	
85, muž	klopidogrel + warfarín	GIT krvácanie
88, muž	digoxín + nebivolol	Bradykardia
	bromazepam + trazodón	Útlm CNS
	trazodón + zopiklón	
66, žena	furosemid + perindopril	Hypotenzia
	perindopril + spironolaktón	
93, žena	ASA + warfarín	GIT krvácanie
71, muž	amilorid + telmisartan	Hyperkalémia

ASA: acetylsalicylová kyselina, GIT: gastrointestinálny trakt, CNS: centrálny nervový systém, LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 21 je prehľad nežiadúcich liekových udalostí, ktoré sa manifestovali u pacientov a liekové interakcie, ktoré sa na manifestácii podieľali.

Tabuľka 21: Najčastejšie nežiadúce liekové udalosti a manifestované interakcie, ktoré sa na nich podieľali

Nežiadúca lieková udalosť	N LI	Manifestované liekové interakcie
Krvácanie (n=4)	5	ASA + warfarín (3), klopidogrel + warfarín, ASA + nadroparín
Útlm CNS / zmätenosť (n=3)	16	oxykodón + pregabalín + oxazepam + tramadol + klonazepam + midazolam, dosulepín + trazodón + tapentadol + tramadol + pregabalín, bromazepam + trazodón + zopiklón
Hyperkalémia (n=2)	4	chlorid draselný + spironolaktón + perindopril, amilorid + telmisartan
Hypotenzia (n=1)	2	furosemid + perindopril + spironolaktón
Bradykardia (n=1)	1	digoxín + nebivolol

ASA: acetylsalicylová kyselina, LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 22 je prehľad a ATC kód konkrétnych liečiv, ktoré sa najčastejšie podieľali na manifestovaných LI.

Tabuľka 22: Prehľad liečiv podieľajúcich sa na manifestovaných LI

Liečivo	ATC kód skupiny	N	%
Pregabalín	N03AX16	6	10,7
Tramadol	N02AX02	5	8,9
Oxykodón	N02AA05	4	7,1
Warfarín	B01AA03	4	7,1
ASA	B01AC06	4	7,1
Perindopril	C09AA04	4	7,1
Klonazepam	N03AE01	3	5,4
Oxazepam	N05BA04	3	5,4
Spironolaktón	C03DA01	3	5,4
Trazodón	N06AX05	3	5,4
Chlorid draselný	A12BA01	2	3,6
Tapentadol	N02AX06	2	3,6
Midazolam	N05CD08	2	3,6
Dosulepín	N06AA16	2	3,6
Zopiklón	N05CF01	1	1,8
Amilorid	C03DB01	1	1,8
Nadroparín	B01AB06	1	1,8
Furosemid	C03CA01	1	1,8
Digoxín	C01AA05	1	1,8
Klopidogrel	B01AC04	1	1,8
Telmisartan	C09CA07	1	1,8
Bromazepam	N05BA08	1	1,8
Nebivolol	C07AB12	1	1,8

Denominátor: N=56 (100%), ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická, LI: lieková interakcia

V tabuľke číslo 23 je prehľad jednotlivých ATC skupín liečiv, ktoré sa najčastejšie podieľali na manifestovaných LI.

Tabuľka 23: Prehľad ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na manifestovaných LI

ATC názov skupiny	ATC kód skupiny	N	%
Analgetiká	N02	11	19,6
Antitrombotiká	B01	10	17,9
Antiepileptiká	N03	9	16,1
Psycholeptiká	N05	7	12,5
Diuretiká	C03	5	8,9
Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzinový systém	C09	5	8,9
Psychoanaleptiká	N06	5	8,9
Minerálne doplnky	A12	2	3,6
Beta-blokátory	C07	1	1,8
Kardiaká	C01	1	1,8

Denominátor: N=56 (100%), ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická, LI: lieková interakcia

4.3 Diskusia

Táto diplomová práca je súčasťou výskumného projektu PharmDr. Zuzany Juhásovej, PhD. a nadväzuje na predošlé dve diplomové práce Kateřiny Kukrálovej⁴¹ a Daniely Maškovej²⁴. Projekt analyzuje liekové interakcie u pacientov urgentne hospitalizovaných vo Fakultnej nemocnici v Hradci Králové. Cieľom bolo určenie prevalencie potenciálnych a manifestovaných liekových interakcií na hospitalizáciách, za súčasného získavania poznatkov o konkrétnych interagujúcich kombináciách liečiv, najrizikovejších ATC skupinách a jednotlivých liečivách, ktoré sa najčastejšie na interakciách podieľali.

Informácie, ktoré sa v rámci tohto projektu využívali, boli získané z databáze Access, ktorá obsahovala údaje z predošlej štúdie. Tieto informácie okrem liekovej anamnézy zahŕňali aj osobnú anamnézu pacienta, komorbiditu, laboratórne výsledky a údaje o hospitalizácii. Celkovo je v tomto projekte analyzovaných 1252 pacientov. Pre túto diplomovú prácu bola vybratá vzorka 184 pacientov, ktorí mali minimálne 2 liečivá v anamnéze a ktorí doposiaľ neboli analyzovaní v predošlých dvoch diplomových prácach.

U každého z vybraných 184 pacientov sme postupne analyzovali liekovú anamnézu s cieľom identifikovať LI pomocou 3 interakčných databáz – UpToDate (Lexicomp), Micromedex a Drug Agency. V rámci teoretickej časti sme preto v skratke predstavili spomínané 3 interakčné databázy. Každá z databáz na základe vlastných kritérií zhodnotila interakciu liečiv z pohľadu závažnosti, úrovne dokumentácie, poprípade celkového hodnotenia.

4.3.1 Sumarizácia výsledkov a porovnanie s literatúrou

Prevalencia výskytu potenciálnej liekovej interakcie u pacientov, ktorí užívali aspoň 2 liečivá, bola 90,8%. Pre porovnanie s predchádzajúcimi 2 diplomovými prácami, ktoré sú súčasťou tohto projektu, boli zistené takmer totožné % potenciálnych LI - Kukrálová 86%, Mašková 87%. Štúdia Fokter et al., 2010⁴⁰ uvádza prevalenciu 51%, Bucsa et al., 2013³⁹ uvádza prevalenciu 78%, Kovačević et al., 2019⁵⁸ uvádza prevalenciu 83%.

Avšak naša štúdia sa líšila od zmienených zahraničných štúdií v definícii potenciálnej LI. Fokter et al., Bucsa et al. a Kovačević et al. používali na detekciu potenciálnych LI iba jednu interakčnú databázu, zatiaľ čo v našej štúdii bola potenciálna LI definovaná ako interakcia detegovaná aspoň v jednej interakčnej databáze.

Z hľadiska mechanizmu bola väčšina potenciálnych interakcií farmakodynamických (synergizmus). Prevalu farmakodynamických interakcií zaznamenali aj Alkhalid a Birand, 2022³⁷ a Schjøtt et al., 2020.³³ Konzistencia v kategóriách bola sledovaná taktiež v štúdiách Shariff et al., 2021.³⁴

V súbore pacientov vybraných pre túto diplomovú prácu boli najčastejšími dopadmi potenciálnych LI hypotenzia, krvácanie, útlm CNS a hypoglykémia, čo sa zhoduje s najčastejšími potenciálne klinicky relevantnými NÚ podľa Muhič et al., 2017³².

Najčastejšími ATC skupinami liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI boli diuretika, antidiabetiká, antitrombotiká a analgetiká. Štúdia zo Švédska Tukukino et al., 2023³⁸ podobne označila za najčastejšie interagujúce skupiny liečiv podieľajúce sa na potenciálnych LI diuretiká, antikoagulanty a NSAIDs. A najčastejšími liečivami boli furosemid, hydrochlorotiazid, metamazol a warfarín.

Pokiaľ ide o závažné potenciálne LI v našom súbore, najčastejšie sa vyskytovala kombinácia ASA a warfarínu. Toto pozorovanie sa zhoduje s výsledkom štúdie z Írska Hughes et al., 2021.⁵⁹ Táto interakcia predstavovala tiež najčastejšie sa vyskytujúcu manifestovanú LI. Nejde však o nevhodnú kombináciu, pretože napríklad u pacientov po infarkte myokardu s fibriláciou predsiení väčšinou existuje indikácia pre obe liečivá.

Čo sa týka úrovne dokumentácie, zahraničné štúdie sa nezameriavali na kategorizáciu identifikovaných LI podľa úrovne dokumentácie. V našom súbore pacientov mala väčšina identifikovaných interakcií priemernú (fair) úroveň dokumentácie. Niektoré interakcie sú podložené len kazuistikami, informáciami od výrobcu, alebo dokonca úplne chýbajú klinické dôkazy, pričom interakcia je odvodená len z mechanizmu účinku. Tieto zistenia poukazujú na potrebu ďalšieho výskumu v reálnej klinickej praxi, ktorý by priniesol lepšie informácie o klinickej významnosti liekových interakcií.

Z celkového počtu 1400 potenciálnych interakcií bolo 28 z nich klinicky manifestovaných (2%). V našom súbore 184 pacientov bola zaznamenaná manifestovaná lieková interakcia u 10 pacientov. Prevalencia výskytu manifestovaných liekových interakcií v našom súbore teda bola 5,4%. V porovnaní so štúdiami Fokter et al., 2010⁴⁰ (1,2%), Bucsa et al., 2013³⁹ (1,6%), Muhič et al., 2017³² (1,6%) a systematickým prehľadom Dechanont et al., 2014³ (1,1%) je to vyššie percento. Naopak štúdia Kovačević et al., 2019⁵⁸ uvádza až 9,7% prevalenciu a systematický prehľad Santos et al., 2020⁴ 9.1% prevalenciu.

Najčastejšími klinickými manifestáciami v našej vzorke pacientov boli útlm CNS a krvácanie. Nedávna štúdia z Írska Hughes et al., 2024⁶⁰ zistila, že výskyt LI významne zvyšuje riziko krvácania. Predovšetkým interakcia ASA+ warfarín je spojená so zvýšeným rizikom nežiadúcich liekových udalostí.^{60,61} V nedávnej štúdii Simal et al., 2024²³, ktorá analyzovala LI z projektu SENATOR, boli avšak zaznamenané odlišné klinické manifestácie LI – konkrétne pády, zápcha a elektrolytové poruchy.

Medzi najčastejšie liečivá podieľajúce sa na manifestovaných liekových interakciách patrili pregabalín, tramadol, oxykodón, warfarín, ASA, perindopril. Prvé 3 odpovedajú útlmu CNS a ďalšie 2 odpovedajú krvácaniu. Všetky manifestované LI sa vyskytli u starších pacientov (≥62 rokov). Niektoré z liečiv podieľajúcich sa na manifestovaných LI sa nachádzajú aj v Explicitných zoznamoch potenciálne klinicky významných liekových interakcií a nevhodných liečiv v geriatrickej (napr. dosulepín, benzodiazepíny, Z-drugs).

Niektoré z manifestovaných LI sa taktiež nachádzajú aj v Explicitných zoznamoch potenciálne klinicky významných liekových interakcií a nevhodných liečiv v geriatrickej (napr. kombinácia opioidov s benzodiazepínmi, opioidov s gabapentinoïdmi a kombinácie min. 3 liečiv pôsobiacich na CNS).

Ako sme spomínali v teoretickej časti, rizikovým faktorom pre manifestáciu útlmu CNS v prípade renálne eliminovaných liečiv (napr. pregabalín, gabapentín, tramadol) môžu byť aj znížené renálne funkcie, ktoré sú typické práve vo vyššom veku. Liečivá ako napr. pregabalín, tramadol, oxykodón, ktoré sa v našom súbore pacientov podieľali na manifestovaných LI vyžadujú úpravu dávky⁶². Asi najdôležitejším faktorom prispievajúcim k manifestácii je polyfarmakoterapia. Vymenované liečivá sa často vyskytovali ešte v kombináciách s ďalšími tlmiacimi liečivami ako napr. oxazepam, trazodón, midazolam. Ani v našom súbore pacientov nie je výnimkou, že užívali 4-5 tlmiacich liečiv súčasne. Goldberg et al., 1996⁶³ upozorňuje, že riziko nežiadúcej liekovej udalosti pri užívaní 2 konkurenčných liečiv predstavuje 13%, pri užívaní 4 liečiv až 38%, pri 7 a viacerých liečivách

až 82%, riziko je preto ešte väčšie, ak sa jedná o látky s rovnakým účinkom. Pri hodnotení miery rizika, ktorému môže byť pacient vystavený, však treba brať do úvahy aj čas, v ktorom sa dané liečivá užívajú, pretože napríklad trazodón a zopiklon sa užívajú večer pred spaním a nebudú predstavovať z hľadiska útlmu CNS až také riziko, ako liečivá, ktoré sa užívajú cez deň (pregabalín, gabapentín, opioidy, benzodiazepíny).

Krvácanie sa v našom súbore prejavilo ako GIT perforácie/krvácanie a hematúria a podieľali sa na ňom kombinácie ASA + klopidogrel/nadroparín/warfarín. Krvácanie ako najčastejší klinický dopad popísala aj Mašková, 2024²⁴ Kukrálová, 2021⁴¹ a Dechanont et al., 2014³

Pri porovnaní databáz je zrejmé, že databázy sa medzi sebou pomerne značne odlišujú v odpovediach na klasifikáciu interakcií aj v počte nájdených interakcií, s čím sa zhoduje aj štúdia Clauson et al., 2007²⁹ a štúdia Shariff et al., 2021³⁴, ktorá upozorňuje aj na zásadné rozdiely v hodnotení databáz ohľadom mechanizmu, manažmentu a klinických dopadov.

Z celkového počtu 1400 interakcií u našich pacientov najväčší počet interakcií zaznamenal Lexicomp. Lexicomp ako databázu s najvyšším počtom nájdených potenciálnych interakcií vyhodnotili aj štúdie Muhič et al., 2017³², Bossaer a Thomas, 2017³¹, Armahizer et al., 2013⁽³²⁾ Tukukino et al., 2023⁽³⁴⁾. Naopak, štúdia Clauson et al., 2007²⁹ uvádza, že Micromedex a Lexicomp sa takmer zhodujú v počte nájdených interakcií.

Z hľadiska užívateľskej preferencie jednotlivých databáz do praxe sme vyhodnotili Lexicomp ako najvhodnejšiu. V tomto sa zhodujeme aj so záverom štúdie Mountford et al., 2010³⁰. Lexicomp v našom súbore pacientov identifikoval najväčší počet interakcií. Avšak väčšina interakcií bola závažnosti moderate, čo nemusí bezpodmienečne znamenať riziko pre terapiu, naopak môže viesť k tzv. *alert fatigue*. *Alert fatigue* (únava z výstrah) nastáva, keď zdravotnícki pracovníci ignorujú časté upozornenia na klinicky nevýznamné liekové interakcie z automatizovaných systémov na podporu rozhodovania. V dôsledku toho môže dôjsť k prehliadnutiu klinicky významných interakcií a ohrozeniu bezpečnosti pacienta. Minimalizácia rizika *alert fatigue* by mohla spočívať v obmedzení výstrah len na závažné liekové interakcie. Štúdia Armahizer et al., 2013³⁵ zistila, že databázy často nadmerne interpretujú závažnosť liekových interakcií v porovnaní s názorom lekára alebo klinického farmaceuta, čo môže zvyšovať riziko *alert fatigue*.

Databáza Micromedex identifikovala v našom súbore významne nižší počet LI v porovnaní s databázou Lexicomp. Podobný trend bol pozorovaný i v štúdiu Tukukino et al., 2023³⁸, Bossaer a Thomas, 2017³¹, Drwiera et al., 2022³⁶ Armahizer et al., 2013³⁵. Ďalšou nevýhodou databázy Micromedex je, že neposkytuje celkové hodnotenie interakcie. Na rozdiel od Lexicomp, ale v tejto databáze bola väčšina interakcií v kategórii závažnosti major. Zaznamenali sme však veľmi nízku citlivosť databázy, pretože detegovala iba polovicu zo všetkých interakcií, čo je výrazný rozdiel oproti Lexicomp.

Drug Agency ako českú interakčnú databázu sme nenašli v žiadnej z našich analyzovaných zahraničných štúdií, ale už sa jej vo svojej diplomovej práci venovala Kukrálová, 2021⁴¹. Naše výsledky sa zhodujú s touto štúdiou, kde taktiež rovnako ako nám vyšlo najviac interakcií s kategóriou závažnosti „stredne závažná“, kvalitou dokumentácie „dobrá“ a celkovým hodnotením „3“. Celkovo táto databáza identifikovala iba 41% potenciálnych interakcií, čo je prekvapivo málo, ale zároveň porovnateľné s Micromedexom. Limitáciou databázy Drug Agency je, že pri zadávaní interakcie do databázy sa musí niekedy zadať konkrétne liečivo obsahujúce danú liečivú látku. Avšak pracovalo sa mi s ňou oveľa príjemnejšie ako s Micromedexom a mala navyše prídavnú hodnotu v pokrytí liečiv vyskytujúcich sa na

českom trhu (napr. melperon, tiaprid), ktoré nie sú uvedené v databázach UpToDate a Micromedex, na čo už upozorňovala Mašková²⁴.

4.3.2 Limitácie

Limitácie diplomovej práce vychádzajú z limitácii pôvodnej štúdie Očovská et al., 2022.⁵⁷ Diplomová práca vychádzala z nazbieraných údajov, ktorú už boli získané v pôvodnej štúdií Očovská et al., 2020. Spôsob zberu údajov v tejto štúdií bol retrospektívny a vychádzal z informácií uvedených v nemocničnom informačnom systéme, v dobe keď nebol k dispozícii liekový záznam pacienta. Z toho vyplýva, že nebolo možné overiť, či si pacienti liečivá uvedene v liekovej anamnéze vyzdvihujú v lekárni. Taktiež neboli s pacientami konzultované žiadne doplňujúce informácie, ktoré by nám mohli pomôcť dotvoriť kompletný obraz. Patrí sem napríklad užívanie OTC liečiv, ktoré väčšinou nie sú uvedené v liekovej anamnéze a pacienti ich často nepovažujú za dôležité uvádzať, ale môžu prispievať aj k liekovým interakciám (napr. NSAIDs). Ďalej sem patrí správny postup užívania liečiv/správna aplikácia, adherencia pacienta k liečbe, režimové opatrenia a užívanie predpísaných liečiv, ktoré nie sú v anamnéze.

Ako už spomínala Mašková, ďalšou limitáciou bol prierezový design, kde sa jav aj expozícia sledujú súčasne, čo znemožňuje získanie časových údajov, napríklad o začiatku podávania liečiva. Časové údaje sú dôležité najmä pri farmakokinetických interakciách, prebiehajúcich na úrovni metabolizmu. Z tohto dôvodu, pre absenciu informácií o nasadení interagujúcich liečiv v tejto štúdií, nebolo možné hodnotiť kauzalitu niektorých farmakokinetických interakcií, ktoré mohli byť spojené s klinickými manifestáciami.

Ďalšou limitáciou je skutočnosť, že nebola hodnotená vhodnosť interagujúcich liečiv. Diplomová práca nesledovala u jednotlivých liečiv/kombinácii liečiv či dochádza k dosahovaniu cieľov terapie alebo k minimalizácii rizík. Taktiež nebolo hodnotená klinická významnosť pre konkrétnych pacientov (napr. na základe veku, komorbidít a iných RF).

Ďalšie limitácie už spomínala Mašková – práca nepoužívala štandardizovanú definíciu potenciálnych LI, čo sťažuje porovnanie so zahraničnými štúdiami. Zlatý štandard pre definíciu LI zatiaľ neexistuje. Neexistujú ani odporúčania týkajúce sa výberu interakčných databáz, počtu databáz, ktoré by sa mali použiť, ani kategórií závažnosti, ktoré by sa mali zohľadniť.

Medzi limitácie patrí i nadhodnotenie počtu interakcií, pretože databázy neumožňujú analyzovať interakcie zahŕňajúce viac ako dve liečivá.

4.3.3 Silné stránky

Medzi silné stránky môžeme radiť to, že táto štúdia sa zameriavala na širokú škálu pacientov, nie iba na konkrétne skupiny (napr. starí ľudia) ako v štúdií Egger et al., 2003²⁸. Výskum nebol zameraný ani na žiadnu konkrétnu skupinu liečiv, napríklad pacienti užívajúci antivirotiká ako v štúdií Drwiega et al., 2022³⁶ alebo antipsychotiká v štúdií Schjøtt et al., 2020.³³ Výskum sa neodohrával na jednom konkrétnom oddelení nemocnice, napríklad kardiologickom ako v štúdií Armahizer et al., 2013.³⁵ Silnou stránkou štúdie je použitie minimálneho počtu vylučovacích kritérií (na rozdiel od iných štúdií nie je práca obmedzená na jedno oddelenie, konkrétne komorbidity, určité skupiny liečiv ani vek pacientov). Všetky tieto faktory prispievajú k dobrej reprezentatívности tejto štúdie a interpretácii výsledkov do praxe.

Zdroj dát o pacientoch predstavovala zdravotnícka dokumentácia obsahujúca komplexný zdravotný stav v dobe hospitalizácie. Niektoré štúdie (Sánchez-Valle et al., 2024⁶⁴) používajú ako zdroj údajov administratívne databázy, ktoré neobsahujú klinické údaje a nie je možné sledovať či sa interakcie manifestovali.

Silnou stránkou je aj použitie 3 interakčných databáz a porovnanie výsledkov s inými štúdiami, ktoré taktiež porovnávali viacero databáz.

Ďalšou silnou stránkou je štandardizované reportovanie prevalence LI podľa Hughes et al.² Podľa Hughes et al. majú štúdie, ktoré sledujú prevalenciu LI uvádzať metódu identifikácie LI a použité kategórie závažnosti. Ako denominátor pre výpočet prevalence sa má uvádzať počet pacientov s minimálne 2 liečivami. V práci sú prezentované charakteristiky súboru pacientov. Prevalencia LI vyjadruje podiel pacientov, ktorí mali v anamnéze aspoň jednu LI a výsledná prevalencia je reportovaná spolu s 95 % intervalom spoľahlivosti.

4.3.4 Limitácie interakčných databáz

Z hľadiska limitácií interakčných databáz je prvým problémom identifikácia interakcie na základe kombinácie 2 liečiv. Databázy nie sú schopné hodnotiť interakcie viacerých liečiv súčasne, čo vedie k nadhodnocovaniu interakcií a tzv. „alert fatigue,“ ktorý v praxi môže viesť až k ignorovaniu daných interakcií. Taktiež žiadna z databáz nie je schopná vnímať liečbu pacienta komplexne. Príkladom môže byť ak pacient užíva viacero liečiv s rizikom hyperkalémie, zároveň však užíva diuretiká, ktoré kalémiu znižujú, čo v konečnom dôsledku môže viesť k optimalizácií hladín a nepredstavuje až tak výrazné riziko.

Pri identifikácii LI je mimoriadne dôležité zohľadniť faktory, ktoré ovplyvňujú klinickú významnosť u konkrétneho pacienta, ako napríklad načasovanie podania liekov, veľkosť dávky, rizikové faktory pacienta, režimové opatrenia, adhérenciu pacienta k liečbe, prítomnosť monitoringu a self-monitoringu, ako aj vplyv konkomitantnej farmakoterapie.

Pri práci s databázou UpToDate sa v niektorých prípadoch vyskytuje problém so zaradením liečiv. Metamizol, ktorý je vnímaný ako relatívne bezpečné liečivo, sa class efektom kategorizuje v databáze UpToDate ako NSAIDs, čím ho radí na rovnakú úroveň z hľadiska bezpečnosti ako ostatné NSAIDs.

Nevýhodou všetkých databáz je slabo prepracovaný a naprieč databázami aj značne odlišný manažment interakcií.³⁸

4.4 Záver

Diplomová práca poukazuje na vysokú prevalenciu potenciálnych liekových interakcií u hospitalizovaných pacientov, pričom väčšina týchto interakcií je stredne závažná a farmakodynamického charakteru. Najčastejšie liečivá zapojené do potenciálnych interakcií patrili do skupín diuretík a antidiabetík. Napriek vysokej prevalencii potenciálnych interakcií boli klinicky manifestované interakcie menej časté, pričom najčastejšie sa na manifestovaných interakciách podieľali liečiva zo skupiny analgetík a antitrombotík, ktoré často viedli k útlmu CNS alebo krvácaniu.

Aj keď sa manifestované liekové interakcie vyskytovali v menšom počte, je dôležité zdôrazniť, že tieto interakcie boli častou príčinou hospitalizácií pacientov. Tento fakt podčiarkuje nevyhnutnosť venovať pozornosť liekovým interakciám, najmä u pacientov s polyfarmakoterapiou, kde je riziko interakcií vyššie. Znalosť potenciálnych interakcií a ich možných klinických dôsledkov je kľúčová pre minimalizáciu rizík farmakoterapie.

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1: Prehľad kategórií interakčných databáz.....	10
Tabuľka 2: Prehľad štúdií a ich charakteristika	12
Tabuľka 3: Prehľad štúdií a ich výsledky.....	14
Tabuľka 4: Prehľad liečiv s rizikom útlmu CNS	17
Tabuľka 5: Kategórie interakčných databázach, ktoré sme používali k definícii potenciálnej interakcie a klasifikácii identifikovaných interakcií.....	25
Tabuľka 6: Demografické a klinické charakteristiky súboru.....	28
Tabuľka 7: ATC skupiny liečiv v anamnéze a ich percentuálne zastúpenie	28
Tabuľka 8: Komorbidity v anamnéze pacientov	29
Tabuľka 9: Klasifikácia potenciálnych liekových interakcií podľa mechanizmu	31
Tabuľka 10: Porovnanie jednotlivých databáz z hľadiska celkového hodnotenia, kategórie závažnosti a kvality dokumentácie.....	32
Tabuľka 11: Počet interakcií identifikovaných v jednotlivých databázach a senzitivita databáz.....	32
Tabuľka 12: ATC skupiny liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI	33
Tabuľka 13: Liečivá podieľajúce sa na potenciálnych LI.....	34
Tabuľka 14: Najčastejšie potenciálne LI	35
Tabuľka 15: Najčastejšie závažné potenciálne LI	35
Tabuľka 16: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze Micromedex	36
Tabuľka 17: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze UpToDate.....	37
Tabuľka 18: Najčastejšie LI aspoň strednej závažnosti v databáze Drug Agency	38
Tabuľka 19: Najčastejšie LI s celkovým hodnotením X(avoid combination) podľa UpToDate	39
Tabuľka 20: Zoznam pacientov s manifestovanými LI a ich klinickými manifestáciami	48
Tabuľka 21: Najčastejšie nežiaduce liekové udalosti a manifestované interakcie, ktoré sa na nich podieľali	49
Tabuľka 22: Prehľad liečiv podieľajúcich sa na manifestovaných LI.....	49
Tabuľka 23: Prehľad ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na manifestovaných LI	50

Zoznam grafov

Graf 1: Závislosť počtu liekových interakcií na počte liečiv v anamnéze	31
Graf 2: Vizualizácia všetkých vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI	40
Graf 3: Vizualizácia vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 15.....	40
Graf 4: Vizualizácia vzťahov ATC skupín liečiv podieľajúcich sa na potenciálnych LI s početnosťou nad 20.....	41
Graf 5: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Diuretiká (C03).....	41
Graf 6: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antidiabetiká (A10)	42
Graf 7: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antitrombotiká (B01).....	42
Graf 8: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Analgetiká (N02)	43
Graf 9: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Beta-blokátory (C07).....	43
Graf 10: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Psychoanaleptiká (N06)	44
Graf 11: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (C09).....	44
Graf 12: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Antiastmatiká (R03)	45
Graf 13: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Psycholeptiká (N05).....	45
Graf 14: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Kardiaká (C01).....	46
Graf 15: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Liečivá pri poruchách acidity (A02) ..	46
Graf 16: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Urologiká (G04).....	47
Graf 17: Vizualizácia potenciálnych LI ATC skupiny Protizápalové a protireumatické liečivá (M01)	47

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Vývojový diagram znázorňujúci výber vzorky pacientov analyzovaných v diplomovej práci.	24
Obrázok 2: Náhľad formulára databáze Access použitého k identifikácii potenciálnych liekových interakcií	26
Obrázok 3: Náhľad formulára databáze Access použitého ku kategorizácii potenciálnych liekových interakcií	26
Obrázok 4: Vývojový diagram znázorňujúci výsledky diplomovej práce	30

Zoznam literatúry

1. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V. & Dreischulte, T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine* **13**, 74 (2015).
2. Hughes, J. E., Waldron, C., Bennett, K. E. & Cahir, C. Prevalence of Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging* **40**, 117–134 (2023).
3. Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B. & Kongkaew, C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **23**, 489–497 (2014).
4. Gonzaga de Andrade Santos, T. N. *et al.* Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **15**, e0235353 (2020).
5. Montané, E. & Castells, X. Epidemiology of drug-related deaths in European hospitals: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* **87**, 3659–3671 (2021).
6. Oleárová Anna. Interakcie liekov v praxi. *Praktické lekárstvo* **10**, 39–44 (2020).
7. de Oliveira, L. M., Diel, J. do A. C., Nunes, A. & da Silva Dal Pizzol, T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm* **28**, 4–9 (2021).
8. Samardžić, I., Marinović, I., Kuča, N. & Vrca, V. B. Potential clinically significant drug-drug interactions in prescribed pharmacotherapy in an outpatient setting. *Pharmazie* **76**, 390–395 (2021).
9. Bacic-Vrca, V. *et al.* The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci* **32**, 815–821 (2010).
10. Hermann, M. *et al.* Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions in Home-Dwelling Older People - A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc* **14**, 589–597 (2021).
11. Jazbar, J., Locatelli, I., Horvat, N. & Kos, M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm* **14**, 572–580 (2018).
12. Bethi, Y., Shewade, D. G., Dutta, T. K. & Gitanjali, B. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in patients of internal medicine wards of a tertiary care hospital in India. *Eur J Hosp Pharm* **25**, 317–321 (2018).
13. Ismail, M. *et al.* Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm* **35**, 455–462 (2013).
14. Teixeira, J. J. V., Crozatti, M. T. L., dos Santos, C. A. & Romano-Lieber, N. S. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* **7**, e47062 (2012).

15. Chatsisvili, A. *et al.* Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharm World Sci* **32**, 187–193 (2010).
16. Uijtendaal, E. V. *et al.* Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy* **34**, 213–219 (2014).
17. Rodrigues, A. T. *et al.* Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J* **23**, 366–370 (2015).
18. Gülçebi İdriz Oğlu, M. *et al.* Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turk J Med Sci* **46**, 812–819 (2016).
19. Wagh, B. R., Godbole, D. D., Deshmukh, S. S., Iyer, S. & Deshpande, P. R. Identification and Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med* **23**, 170–174 (2019).
20. Shakeel, F., Aamir, M., Khan, A. F., Khan, T. N. & Khan, S. Epidemiology of potential drug-drug interactions in elderly population admitted to critical care units of Peshawar, Pakistan. *BMC Pharmacol Toxicol* **19**, 85 (2018).
21. Zerah, L. *et al.* Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC Geriatr* **21**, 571 (2021).
22. Očovská, Z., Maříková, M. & Vlček, J. Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to the hospital: A cross-sectional study. *Front Pharmacol* **14**, 1088900 (2023).
23. Simal, I. *et al.* A descriptive analysis of drug-drug interactions and corresponding adverse drug reactions in multimorbid older inpatients: findings from the SENATOR trial. *Eur Geriatr Med* (2024) doi:10.1007/s41999-024-01025-7.
24. Mašková, D. Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k hospitalizaci (II.). (2024).
25. Databáze lékových interakcí [online database]. *Drug Agency*. www.lekoveinterakce.cz. Subscription required to view.
26. Micromedex [online database]. *Merative*. www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
27. UpToDate [online database]. *Wolters Kluwer*. www.uptodate.com. Subscription required to view.
28. Egger, T. *et al.* Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* **20**, 769–776 (2003).
29. Clauson, K. A., Marsh, W. A., Polen, H. H., Seamon, M. J. & Ortiz, B. I. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. *BMC Med Inform Decis Mak* **7**, 7 (2007).
30. Mountford, C. M., Lee, T., de Lemos, J. & Loewen, P. S. Quality and usability of common drug information databases. *Can J Hosp Pharm* **63**, 130–137 (2010).
31. Bossaer, J. B. & Thomas, C. M. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. *J Oncol Pract* **13**, e217–e222 (2017).

32. Muhič, N., Mrhar, A. & Brvar, M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* **73**, 875–882 (2017).
33. Schjøtt, J., Schjøtt, P. & Assmus, J. Analysis of consensus among drug interaction databases with regard to combinations of psychotropics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **126**, 126–132 (2020).
34. Shariff, A., Belagodu Sridhar, S., Abdullah Basha, N. F., Bin Taleth Alshemeil, S. S. H. & Ahmed Aljallaf Alzaabi, N. A. Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus* **13**, e13766 (2021).
35. Armahizer, M. J., Kane-Gill, S. L., Smithburger, P. L., Anthes, A. M. & Seybert, A. L. Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases. *International Scholarly Research Notices* **2013**, 347346 (2013).
36. Drwiega, E. N., Badowski, M. E. & Michienzi, S. Antiretroviral drug-drug interactions: A comparison of online drug interaction databases. *J Clin Pharm Ther* **47**, 1720–1724 (2022).
37. Alkhalid, Z. N. & Birand, N. Determination and Comparison of Potential Drug–Drug Interactions Using Three Different Databases in Northern Cyprus Community Pharmacies. *Nigerian Journal of Clinical Practice* **25**, 2005 (2022).
38. Tukukino, C., Eriksson, A. L., Hamdan, W., Wallin Hybelius, F. & Wallerstedt, S. M. Interaction alerts: A comparison of classifications and recommendations for clinical management between Janusmed and three other knowledge resources. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **132**, 403–415 (2023).
39. Bucşa, C. *et al.* How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *European Journal of Internal Medicine* **24**, 27–33 (2013).
40. Fokter, N., Možina, M. & Brvar, M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr* **122**, 81–88 (2010).
41. Kukrálová, K. Analýza lékových interakcí u pacientů přijatých k hospitalizaci (I.). (2021).
42. Committee, J. F. *British National Formulary (BNF87) March 2024*. (Pharmaceutical Press, 2024).
43. Kennedy, K. M. & O’Riordan, J. Prescribing benzodiazepines in general practice. *Br J Gen Pract* **69**, 152–153 (2019).
44. Hooten, W. M. Opioid Management: Initiating, Monitoring and Tapering. *Phys Med Rehabil Clin N Am* **31**, 265–277 (2020).
45. Morin, L., Fastbom, J., Laroche, M.-L. & Johnell, K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol* **80**, 315–324 (2015).

46. By the 2023 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* **71**, 2052–2081 (2023).
47. Anrys, P. *et al.* An International Consensus List of Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older People. *J Am Med Dir Assoc* **22**, 2121-2133.e24 (2021).
48. Mayer, J. M. Mechanisms of Drug Interactions with Alcohol. *Advances in Alcohol & Substance Abuse* **3**, 7–19 (1984).
49. Swan, S. K. & Bennett, W. M. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med* **156**, 633–638 (1992).
50. Johansson, I. & Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphism and toxicology--with emphasis on cytochrome p450. *Toxicol Sci* **120**, 1–13 (2011).
51. Knezevic, N. N., Tverdohle, T., Knezevic, I. & Candido, K. D. The Role of Genetic Polymorphisms in Chronic Pain Patients. *Int J Mol Sci* **19**, 1707 (2018).
52. Keymeulen, B. *et al.* Regional cerebral hypoperfusion in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: relation to hypoglycaemic events. *Nucl Med Commun* **16**, 10–16 (1995).
53. Cryer, P. E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* **117**, 868–870 (2007).
54. Sfera, A., Cummings, M. & Osorio, C. Dehydration and Cognition in Geriatrics: A Hydromolecular Hypothesis. *Front Mol Biosci* **3**, 18 (2016).
55. Effects of Dehydration on Brain Functioning: A Life-Span Perspective | Annals of Nutrition and Metabolism | Karger Publishers.
<https://karger.com/anm/article/70/Suppl.%201/30/42512/Effects-of-Dehydration-on-Brain-Functioning-A-Life>.
56. Vlček, J. *et al.* Risk minimization and three pillar theory for drugs that increase the risk of falls. *Klin Farmakol Farm* **33**, 30–34 (2020).
57. Očovská, Z., Maříková, M., Kočí, J. & Vlček, J. Drug-Related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-Sectional Study From the Czech Republic. *Front Pharmacol* **13**, 899151 (2022).
58. Kovačević, M., Vezmar Kovačević, S., Radovanović, S., Stevanović, P. & Miljković, B. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin* **35**, 1873–1883 (2019).
59. Hughes, J. E. *et al.* Prevalence and Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Adults: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging* **38**, 1025–1037 (2021).
60. Hughes, J. E., Moriarty, F., Bennett, K. E. & Cahir, C. Drug–drug interactions and the risk of adverse drug reaction-related hospital admissions in the older population. *British Journal of Clinical Pharmacology* **90**, 959–975 (2024).

61. Hughes, J. E., Bennett, K. E. & Cahir, C. Drug–Drug Interactions and Their Association with Adverse Health Outcomes in the Older Community-Dwelling Population: A Prospective Cohort Study. *Clin Drug Investig* **44**, 439–453 (2024).
62. Amanda Hanora Lavan, J. O. & Grady, P. F. G. Appropriate prescribing in the elderly: Current perspectives. *World Journal of Pharmacology* **4**, 193–209 (2015).
63. Goldberg, R. M., Mabee, J., Chan, L. & Wong, S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *The American Journal of Emergency Medicine* **14**, 447–450 (1996).
64. Sánchez-Valle, J. *et al.* Prevalence and differences in the co-administration of drugs known to interact: an analysis of three distinct and large populations. *BMC Med* **22**, 166 (2024).