

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



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stárnutí populace a vybrané aspekty rizikové lékové preskripce  
v seniorském věku (II.)

Ageing of the population and selected aspects of risky drug  
prescribing in senior age (II.)

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

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

## **PROHLÁŠENÍ**

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením školitelky doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 15. 5. 2022

Gabriela Zpěváková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za její cenné rady, odborné vedení a čas, který mi věnovala při psaní mé diplomové práce. Také bych ráda poděkovala RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za její pomoc se statistickým zpracováním dat.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala svojí rodině a přátelům, že mi byli podporou nejen při psaní diplomové práce, ale po celou dobu studia.

# Abstrakt

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

**Název diplomové práce:** Stárnutí populace a vybrané aspekty rizikové lékové preskripce v seniorském věku (II.)

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

**Autor:** Gabriela Zpěváková

**ÚVOD:** Stárnutí populace ve vyspělých i rozvojových zemích je doprovázeno zvyšujícím se podílem seniorů. Vzhledem k fyziologickým a patologickým změnám souvisejícím s věkem je polymorbidita u starších pacientů velmi častá a často doprovázena polyfarmakoterapií a vyšším rizikem lékových interakcí (DDIs). Navíc změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léků související s věkem přispívají k vyššímu klinickému významu různých DDIs. Cílem této diplomové práce bylo zjistit prevalenci a nejčastější DDIs v českém souboru seniorů hodnocených v rámci projektu EuroAgeism H2020 ve třech různých prostředích péče – akutní, ambulantní a lékárenské péči. Sekundárním cílem práce bylo také důkladně popsat mechanismy nejčastějších DDI, jejich klinický význam a dostupné důkazy.

**METODIKA:** Pro stanovení prevalence DDIs jsme použili česká data seniorů starších 65 let (celkem N=1602) shromážděná v rámci projektu EuroAgeism H2020 (období sběru dat: 2018-2021) ve 3 různých prostředích péče – akutní péče (N=589), ambulantní péče (N= 563) a v komunitních lékárnách (N= 450). Ve všech třech zařízeních péče byli pacienti hodnoceni pomocí protokolů GCA (Comprehensive Geriatric Assessment) projektu EuroAgeism H2020 ve několika regionálně odlišných větších zařízeních v každém prostředí péče. Léková data všech pacientů byla analyzována pomocí softwaru MedScape „Drug Checker“ a pomocí deskriptivních analýz byly stanoveny prevalence závažných, středně závažných a klinicky málo závažných DDIs s identifikací 10 nejčastějších DDIs v každé kategorii a každém prostředí péče. Další 2 databáze DDIs (UpToDate a Micromedex) byly použity k porovnání informací o rizicích a dostupných důkazech o nejčastějších DDI. Pro deskriptivní statistické analýzy jsme použili R-software verze 4.0.3. a  $\chi^2$ -test (nebo Fischerův exaktní test) pro srovnání prevalencí v různých kategoriích.

**VÝSLEDKY:** Průměrný věk pacientů byl 78 let ( $\pm 7,6$  SD) v celém souboru, s vyššími hodnotami v ambulantní péči ( $82,8 \pm 8,5$  SD) a nižšími hodnotami v komunitních lékárnách ( $71,7 \pm 6,3$  SD) ( $p < 0,001$ ). Polymorbidita (6+ chronických onemocnění) a hyperpolyfarmakoterapie (10+ léků) byla v celkovém

souboru identifikována u 48,4 % /26,4 % seniorů, v akutní péči u 62,9 %/47,4 % seniorů, v ambulantní péči 60,7 %/ 22,6 % a v lékárenské péči u 14,0 %/ 3,8 % seniorů ( $p < 0,001$ ). Průměrný počet DDI identifikovaných ve 3 různých prostředích péče byl: 6,6 ( $\pm 6,2$  SD) v akutní péči, 4,3 ( $\pm 4,9$  SD) v ambulantní péči a 1,8 ( $\pm 3,6$  SD) v lékárenské péči ( $p < 0,001$ ). Prevalence 1+ DDI byla stanovena 90,5 % v akutní péči, 78,7 % v ambulantní péči a 43,8 % v lékárenské péči, s prevalencí závažných DDI 43,6 %, 32,7 % a 15, 1 %, resp. v celkovém souboru pacientů byla prevalence jakýchkoli DDI (1 a více) 73,2 % a závažných DDI (1 a více) 31,8 %. Mezi nejčastěji předepisovanými závažnými DDI byly nalezeny lékové kombinace zvyšující riziko hyperkalémie, krvácení nebo zvyšující toxicitu léčiv. Teoretické informace o klinické významnosti lékových interakcí se mezi databázemi MedScape, UpToDate a Micromedex výrazně lišily.

**ZÁVĚR:** DDI byly ve vzorku českých seniorů identifikovány s velmi vysokou prevalencí ( $> 70$  %), stejně jako byly velmi časté závažné DDI ( $> 30$  %), zejména v akutní a ambulantní péči. Žádná z identifikovaných DDI nebyla kontraindikována, ale většina vyžadovala pečlivé monitorování léčby. Informace o klinické významnosti a závažnosti lékových interakcí se mezi databázemi lékových interakcí značně lišily. Velmi přínosná je práce klinických farmaceutů, která pomáhá určit individuální klinickou významnost DDI u konkrétního pacienta a individuální řešení DDI v různých klinických situacích a různých typech péče.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** lékové interakce, racionální terapie ve stáří, geriatrický pacient, rizika farmakoterapie ve stáří

**PODPORA:**



*Tato diplomová práce byla podpořena z výzkumného a inovačního projektu Evropské Unie pod názvem EuroAgeism H2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowska-Curie nadace pod číslem MSCF-ITN-764632 a dalšími grantovými projekty výzkumné skupiny pod názvem „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty ve stáří“ (vedoucí: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., výzkumný program Cooperation Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové), k nimž patří projekt INOMED NO.CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, projekt START/MED/093 EN.02.2.69/0.0/0.0./19\_073/0016935, SVV program 260 551 a ICARE4 OLD Horizont 2020 projekt č.: 965341.*

# Abstract

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

**Title of diploma thesis:** Ageing of the population and selected aspects of risky drug prescribing in senior age (II.)

**Supervisor:** Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr. Ph.D.

**Author:** Gabriela Zpevakova

**INTRODUCTION:** Ageing of the population in developed and developing countries is accompanied with increasing proportion of seniors. Because of age-related physiological and pathological changes, polymorbidity is very common in older patients and often accompanied with polypharmacy and higher risk of drug-drug interactions (DDIs). Moreover, age-related changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics contribute to higher clinical significance of various DDIs. The aim of this diploma thesis was to determine the prevalence and most common DDIs in the Czech sample of seniors assessed during the EuroAgeism H2020 project in three different settings of care – acute, ambulatory care and in community pharmacies. The secondary aim of the thesis was also to thoroughly describe mechanisms of most common DDIs, their clinical relevance and available evidence.

**METHODOLOGY:** For determining the prevalence of DDIs we used Czech data of seniors 65+ (in total N=1602) collected during the EuroAgeism H2020 project (data collection period: 2018-2021) in 3 different settings of care – acute care (N=589), ambulatory care (N= 563) and in community pharmacies (N= 450). In all three settings of care patients have been assessed using GCA ( Comprehensive Geriatric Assessment) protocols of the EuroAgeism H2020 project in several regionally different bigger facilities in each setting of care. Drug data of all patients were analyzed using MedScape „Drug Checker“ software and summarized using descriptive statistical analyses as prevalences of serious, moderate and minor DDIs with identification of top 10 DDIs in each category and each setting of care. Other 2 DDIs databases (UptoDate and Micromedex) were used to compare the information of risks and available evidence about most common DDIs. For descriptive statistical analyses we used R-software version 4.0.3. and  $\chi^2$ -test (or Fischer exact test) for comparisons of prevalences in various categories.

**RESULTS:** The average age was 78 years ( $\pm 7,6$  SD yrs) in total sample, with higher values in ambulatory care (82,8,  $\pm 8,5$  SD) and lower values in community pharmacies (71,7,  $\pm 6,3$  SD) ( $p < 0,001$ ). Polymorbidity (6+ chronic disorders) and hyperpolypharmacy (10+ medications) were identified in

total sample in 48.4 % /26,4 % of seniors, in acute care in 62,9 %/47,4 % of seniors, in ambulatory care 60,7 %/ 22,6 % and community pharmacies in 24,9 %/ 3,8 % seniors, respectively (p<0,001). The average number of DDIs identified in 3 different settings of care was: 6,6 ( $\pm$ 6,2 SD) in acute care, 4,3 ( $\pm$ 4,9 SD) in ambulatory care and 1,8 ( $\pm$ 3,6 SD) in community pharmacies (p<0,001). The prevalence of 1+ DDIs was determined 90,5 % in acute care, 78,7 % in ambulatory care and 43,8 % in community pharmacies, with the prevalence of serious DDIs 43,6 %, 32,7 % and 15,1 %, respectively. In total sample, the prevalence of any 1+ DDIs was 73,2 % and 1+ serious DDIs 31,8 %. Among the most frequently prescribed serious DDIs were found drug combinations increasing the risk of hyperkalemia, bleeding or increasing the drugs' toxicity. Teoretical information about the clinical relevance of drug interations signifcantly differed among MedScape, Upto Date and Micromedex databases.

**CONDLUSION:** DDIs were identified in the sample of Czech seniors with a very high prevalence (> 70 %), as well as serious DDIs were very common (>30 %), particularly in acute and ambulatory care. None of identified DDIs was contraindicated for use, but majority required close monitoring of therapy. Information on clinical relevance and seriousness of drug interactions widely differed among drug-drug interactions' databases. Work of clinical pharmacists helping to determine individual clinical relevance of DDIs and individual sollutions of DDIs in various clinical situation and various setting of care is highly beneficial.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, rational therapy in old age, geriatric patient, risks of pharmacotherapy

**SUPPORT:**



*This diploma thesis was supported by the European Union research and innovation project called EuroAgeism H2020 under the grant agreement of the Marie Skłodowska-Curie Foundation number MSCF-ITN-764632 and other grant projects of the research group entitled "Aging, polypharmacotherapy and changes in therapeutic value in old age" (chair: Assoc. Prof. Daniela Fialova, PharmDr., Ph.D., research program Cooperation of the Faculty of Pharmacy, Charles University in Hradec Kralove), which include the project INOMED NO.CZ.02.1.01 / 0.0 / 0.0 / 18. 069 / 0010046 , project START / MED / 093 EN.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19\_073 / 0016935, SVV program 260 551 and ICARE4 OLD Horizon 2020 project no .: 965341.*

# Obsah

Obsah.....	8
1 Úvod .....	10
2 Cíle.....	12
3 Teoretická část .....	13
3.1 Stárnutí světové populace.....	13
3.2 Geriatrie a geriatrický pacient.....	14
3.3 Fyziologické změny provázející stárnutí organismu a jejich důsledky.....	15
3.3.1 Nervový systém .....	15
3.3.2 Kardiovaskulární systém .....	17
3.3.3 Respirační systém .....	17
3.3.4 Gastrointestinální trakt.....	17
3.3.5 Vylučovací systém.....	18
3.3.6 Muskuloskeletální systém .....	19
3.4 Farmakologické změny ve stáří .....	19
3.4.1 Změny farmakokinetiky ve stáří .....	19
3.4.2 Změny farmakodynamiky ve stáří.....	25
3.5 Lékové interakce.....	27
3.5.1 Význam lékových interakcí .....	27
3.5.2 Výskyt lékových interakcí.....	28
3.5.3 Zdroje informací o lékových interakcích.....	29
3.6 Mechanismy lékových interakcí .....	32
3.6.1 Klasifikace podle vlivu na konečný farmakologický efekt.....	32
3.6.2 Farmaceutické interakce .....	33
3.6.3 Farmakokinetické interakce .....	33
3.6.4 Farmakodynamické interakce.....	37
3.7 Frekvence výskytu lékových interakcí .....	37



4	Praktická část.....	39
4.1	Metodika .....	39
4.2	Výsledky práce.....	42
4.2.1	Hlavní charakteristiky souboru .....	42
4.2.2	Prevalence výskytu lékových interakcí u seniorů ve třech typech péče.....	45
5	Diskuse.....	90
6	Závěr .....	112
7	Seznam použité literatury .....	113
8	Seznam zkratk.....	130
9	Seznam tabulek .....	132
10	Příloha 1 – Tabulky sumarizující údaje o lékových interakcích .....	133

# 1 Úvod

Stárnutí populace je problémem zejména posledních desetiletí a významněji se projevuje především ve vyspělých zemích. Je hlavním důsledkem dvou jevů, které se v moderní populaci objevují, a to snižující se porodnosti a prodlužující se délky života. S prodlužující se délkou života roste počet pacientů, které můžeme zařadit do kategorie pacientů vyššího věku. Pokroky v medicíně dnes umožňují léčit nemoci, na které dříve lidé umírali, což významně přispívá k prodlužující se délce života a k nárůstu populace starších osob. S rostoucím zastoupením seniorů v populaci se častěji objevují také nemoci a problémy, které se stárnutím souvisí.

Stáří provází mnoho fyziologických a patologických změn, proto charakteristikou geriatrického pacienta není jen věk, který je v evropských zemích stanoven nejnižší věkovou hranicí 65 let, ale i funkční stav seniorů, jejich soběstačnost, mobilita, stařecká křehkost, které lépe definují věk biologický. Mezi významné fyziologické a patologické změny, které se u starších pacientů se stárnutím organismu postupně projevují, patří zhoršující se kognitivní funkce, poruchy pohybového aparátu, náchylnost k pádům a zlomeninám, snížené prokrvení životně důležitých orgánů, atrofie tkání a orgánů, pomalejší průběh fyziologických procesů v organismu apod. Vzhledem k postupné kumulaci řady klinických problémů a akutních i chronických onemocnění můžeme u geriatrických pacientů často pozorovat polyfarmakoterapii a hyperpolyfarmakoterapii, kterým je však potřeba se racionálním nastavením terapeutických strategií pokud možno vyvarovat. S počtem užívaných léčiv se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků léčiv, lékových interakcí, preskripčních chyb i chyb v užití léků ze strany starších pacientů.

Lékové interakce patří mezi častá léková pochybení. Počet lékových interakcí narůstá s rostoucím počtem užívaných léčiv a v případě užití polyfarmakoterapie se zvyšuje téměř exponenciálně. Geriatrickí pacienti jsou zpravidla náchylnější jak na nežádoucí účinky léčiv, které mohou být vystupňovány v důsledku lékových interakcí, tak na komplikace a rizika, která souvisí s negativními dopady lékových interakcí na stárnoucí organismus.

Teoretická část této diplomové práce uvádí čtenáře do problematiky stárnutí populace. Popisuje specifické změny související se stárnutím organismu, ať již hlavní fyziologické a patologické změny, nebo s nimi související změny na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky, které mohou významně ovlivňovat osud léčiva v organismu a odpověď cílových struktur na podávaná léčiva. Druhá polovina teoretické části diplomové práce je věnována shrnutí obecných informací o lékových interakcích, jejich dělení a základním mechanismům, kterými lékové interakce v organismu probíhají. Kapitola o frekvenci lékových interakcí shrnuje data z vybraných publikovaných studií o prevalenci výskytu lékových interakcí v různých prostředích zdravotní péče. Prevalence se v jednotlivých studiích

významně liší, což je pravděpodobně dáno nejednotnou metodikou studií, nejednotnými informacemi v databázích o lékových interakcích i rozdílnými klinickými zkušenostmi hodnotitelů při vyhodnocování klinicky významných lékových interakcích a jejich závažnosti.

Praktická část diplomové práce se zabývá sledováním prevalence a druhů lékových interakcí v souborech geriatrických pacientů vyšetřených v akutní, ambulantní a lékárenské péči po dobu řešení projektu EuroAgeism H2020. Pomocí databáze MedScape bylo vyhodnoceno 10 nejčastěji se vyskytujících lékových interakcí v předepisovaných lékových režimech podle závažnosti (závažné, středně závažné a klinicky málo závažné) v souborech pacientů vyšetřených v těchto 3 typech péče. Závažnosti lékových interakcí identifikované podle databáze MedScape byly porovnány i se závažnostmi definovanými v databázích UpToDate a Micromedex. Byly popsány mechanismy účinku nejčastěji se vyskytujících lékových interakcí a jejich rizika u seniorů. Závěrem Praktické části práce je diskuse nad zjištěnými prevalencemi a teoretickými informacemi o nalezených lékových interakcích, včetně návrhů, jak minimalizovat jejich rizika.

## 2 Cíle

Hlavním cílem této diplomové práce bylo sumarizovat v současné době nejčastěji se vyskytující lékové interakce v lékových režimech u chronických geriatrických pacientů vyšetřených ve třech typech zdravotní péče (ambulantní, akutní a lékárenské péči) v České republice, sumarizovat teoretické poznatky o těchto interakcích a o tom, jakým způsobem je možné minimalizovat rizika těchto nejčastějších lékových interakcí.

### V teoretické části bylo hlavním cílem diplomové práce:

- uvést čtenáře do problematiky stárnutí populace
- charakterizovat stárnutí organismu a související fyziologické, patologické a farmakologické změny ve stáří
- sumarizovat základní informace o lékových interakcích, jejich základních mechanismech, o hodnocení klinické významnosti i klinickém dopadu lékových interakcí ve stáří

### V praktické části bylo hlavním cílem diplomové práce:

- stanovit prevalence užití lékových interakcí u seniorů vyšetřovaných v projektu EuroAgeism H2020 v České republice ve třech typech zdravotní péče – akutní, ambulantní a lékárenské péči
- podrobně teoreticky popsat nejčastěji se vyskytující lékové interakce, rozdělit je dle závažnosti a tuto závažnost sledovat ve vícero hodnotících databázích – MedScape, UpToDate a Micromedex
- diskutovat o rizicích, která mohou provázet nejčastěji identifikované lékové interakce ve sledovaném souboru pacientů – seniorů projektu EuroAgeism a jak by bylo možné rizika těchto interakcí minimalizovat

## 3 Teoretická část

### 3.1 Stárnutí světové populace

Stárnutí populace je celosvětový jev, který se ve větší míře týká především vyspělých zemí. Evropa, včetně České republiky, se s tímto problémem již potýká a v následujících letech bude nutné se této problematice věnovat ještě důsledněji.

Hlavním problémem v moderních státech je snižující se porodnost a prodlužující se délka života. Snižující se porodnost je trendem moderní doby. Prodlužující se délka života pak reflektuje výsledky pokroků v medicíně. V důsledku opačného růstu těchto dvou ukazatelů dochází ke stárnutí populace a zvyšování počtu seniorů, a zároveň snižování osob v produktivním věku. To s sebou nese ekonomickou zátěž zejména v oblasti financování důchodů nebo v sociální péči o seniory a ve zdravotnickém systému (jak ve financování péče, tak v nedostatku pracovních sil v těchto odvětvích). [1]

Délku života odvozujeme podle statistického údaje nazývaného střední délka života. Tento ukazatel nám říká, jak vysokého věku se pravděpodobně dožijeme. Tato hodnota je průměrná a zároveň nevyovídá o kvalitě našeho života. Proto byl zaveden ukazatel nazývaný zdravá délka života jako ukazatel zdraví populace. Tento ukazatel může sloužit k porovnání kvality zdraví v jednotlivých zemích. Poukazuje na skutečnost, jestli prodloužením střední délky života došlo i k prodloužení zdravé délky života nebo počtu roků, které občané žijí „navíc“ oproti předchozím generacím, jsou prožity ve zdraví nebo nemoci. Kromě ukazatele zdraví jako takového ovlivňují informace o zdravé délce života plány, jak financovat zdravotnictví a jsou podkladem pro organizaci zdravotní péče do budoucna. [2]

Důsledkem stárnutí populace je i růst zastoupení geriatrických pacientů, což přináší finanční zátěž zdravotního i sociálního systému. Nutné změny v sociálním systému a jeho financování lze snadněji předpovědět, protože pracuje s daty, které můžeme pomocí statistických údajů dobře vyhodnocovat. Vývoj výdajů na zdravotnictví je komplikovanější. Potřeba inovace a lepšího vybavení sice zvyšuje efektivitu, ale také náklady. Pokroky v medicíně nám přinášejí poznatky, díky kterým můžeme léčit dříve nevléčitelné nemoci a oddálit tak úmrtí pacienta. To s sebou ale nese nárůst geriatrických pacientů s civilizačními onemocněními, jejichž prevalence se kumuluje především ve stáří. Léčba těchto nemocí a prodloužená délka života přináší velké finanční zatížení zdravotního systému. [3]

Tyto nově se zvyšující problémy představují nutnost restrukturalizace zdravotního i sociálního systému a jejich spolupráci v řešení problémů týkajících se stárnutí populace.

Ukazatel zdravé délky života může poskytnout informace o možnosti posunutí odchodu do důchodu. Také by bylo řešením přizpůsobit pracovní podmínky seniorům a zajistit tak jejich delší přispívání do ekonomického systému (např. flexibilní pracovní doba, částečné pracovní úvazky). Zdravotní i sociální systémy jsou v České republice založeny na principu solidarity, ale bylo by vhodné podpořit jednotlivce k individuální odpovědnosti. To by bylo možné jak individuálním spořením a zajištěním si dobrých sociálních podmínek, tak zodpovědným přístupem ke zdraví. [3]

V České republice jsou velkou hrozbou civilizační choroby (obezita, diabetes mellitus II. typu, hypertenze atd.) a nárůst pacientů s onkologickým onemocněním. To může být částečně způsobeno nízkou zdravotní gramotností a podceňováním zdravého životního stylu. [3] Zvýšením zdravotní gramotnosti vzdělávacími programy a finanční podporou zdravého životního stylu by mohlo dojít ke snížení počtu pacientů s civilizačními chorobami, což by snížilo náklady zdravotního systému na léčbu těchto onemocnění. S nižším výskytem civilizačních onemocnění by se prodloužila i zdravá délka života.

## 3.2 Geriatrie a geriatrický pacient

Geriatrie je samostatný lékařský obor, který se specializuje na léčbu pacientů vyššího věku. Je to multidisciplinární obor, který spojuje několik lékařských oborů do komplexní péče o geriatrického pacienta.

Věková hranice pro kategorii geriatrického pacienta se může lišit, nejnižší hranicí v evropských zemích je věk 65 let, který je spojován v ČR s věkem odchodu do starobního důchodu. [4] Moderní geriatrie stanovila tuto nízkou věkovou hranici pro seniorský věk proto, aby zachytila pacienty ještě před rozvojem komplikací ve stáří a mohla tyto komplikace zmírňovat a eliminovat. Věková hranice stanovující chronologický věk ale není jedinou charakteristikou geriatrického pacienta. [5]

Kromě věkové hranice jsou pro geriatrického pacienta charakteristické změny funkčního stavu, změny soběstačnosti, změny fyziologické, patologické a farmakologické, které se promítají i do vyšší nemocnosti v seniorském věku. K častým problémům provázejícím stárnutí, které ale nemusí být přítomny u každého seniora a jsou otázkou jak dědičné zátěže, tak fenotypu i celkového zdravotního stavu, jsou tedy např.:

- vyšší polymorbidita u seniorů než v obecné populaci (definována zpravidla jako 4 a více chronických onemocnění) a s ní související častá polyfarmakoterapie (užití 5 a více léků) nebo hyperpolyfarmakoterapie (užití 10 a více léků)
- častá chronicita onemocnění a kaskádovité řetězení klinických problémů
- zhoršená mobilita, stařecká křehkost, snížení soběstačnosti
- časté neurodegenerativní a psychické komplikace a onemocnění [5]

Každá polyfarmakoterapie (často doprovázející polymorbiditu ve stáří) nemusí zákonitě vést k lékovým problémům, ale v kombinaci s dalšími rizikovými faktory, které se u seniorů kumulují (non-adherence, snížená funkce eliminačních orgánů, vyšší receptorová citlivost na působení standardních hladin léčiv apod) je riziko výskytu polékových komplikací významně zvýšené. Nežádoucí účinky léčiv, interakce mezi jednotlivými léčivy, potenciálně nevhodná léčiva ve stáří a další lékové problémy mohou vést k negativním komplikacím terapie, což má za následek nárůst nákladů na léčbu, vyšší zatížení zdravotnického personálu, zdravotního systému a nižší kvalitu života pacientů samotných. Proto jsou vytvářeny doporučené postupy pro léčbu geriatrických pacientů, aby byly tyto problémy včas diagnostikovány, a co nejdříve racionálně eliminovány. [6]

Studie upozorňují na skutečnost, že 10-30 % pacientů hospitalizovaných s akutními potížemi je hospitalizováno z důvodu lékových problémů. Zároveň tyto studie ukazují, že téměř polovina těchto komplikací je předvídatelných a lze je identifikovat v rámci kvalitních revizí farmakoterapie geriatrických nemocných. Předcházení lékovým problémům s pomocí revizí farmakoterapie, nejčastěji prováděných klinickými farmaceuty, zajišťuje nejen snížení nákladů na zdravotní péči, ale i zvýšení kvality života těchto nemocných. [7]

### **3.3 Fyziologické změny provázející stárnutí organismu a jejich důsledky**

V průběhu stárnutí dochází k přirozenému opotřebování organismu, snížení buněčné energie a snížení fyzické výkonnosti a ke snížené funkci některých orgánů a orgánových soustav. Tyto změny jsou do určité míry fyziologické, ale mohou v nich hrát roli změny patologické. Ve vztahu k farmakoterapii dochází též ke změnám ve farmakokinetice i farmakodynamice léčiv a tyto změny je potřeba brát v úvahu při indikaci seniorům a při revizích farmakoterapie u geriatrických nemocných. [7]

#### **3.3.1 Nervový systém**

V centrálním i periferním nervovém systému dochází ke strukturálním i neurodegenerativním změnám. Po dozrání nervových buněk a dokončení vývoje mozku v mládí začíná docházet k postupné degeneraci nervových buněk (není úplně jasné, kdy přesně k této změně dochází a změny jsou silně individuální). Hmotnost mozku po 70. roce života může být až o 10% nižší než v produktivním věku a může docházet i ke sníženému prokrvení mozku. Snížení počtu buněk nebo jejich snížená funkce může vést k neurodegenerativním poruchám, kognitivním problémům, snížení sensorických schopností (zhoršení zraku, sluchu, hmatové citlivosti) apod. [8]

### **3.3.1.1 Zvýšená sedace**

U geriatrických pacientů můžeme pozorovat zvýšenou citlivost na sedativní účinky léčiv. U látek, které podáváme z důvodu navození sedace (např. benzodiazepiny, Z-drugs apod.), musíme důsledněji volit nižší dávku. Pokud chceme do terapie u seniorů zařadit léky, které mohou mít jako nežádoucí účinek sedaci (dále i klasická antipsychotika, antidepressiva, 1. generace H1 antihistaminik, apod.), jejich nežádoucí sedativní účinky se zpravidla manifestují významněji než u mladší populace a dávkování léků je třeba této změně přizpůsobit (např. přesunout dávku na večerní hodiny, pokud je to možné, nebo nekombinovat více sedativních léčiv). [7]

### **3.3.1.2 Snížená dopaminergní transmise**

Ve stáří dochází v dopaminergním systému ke snížení počtu dopaminergních receptorů i ke snížení jejich vazebné kapacity. Naopak se zvyšuje aktivita monoaminoxidázy, což je enzym, který zajišťuje metabolickou degradaci dopaminu. Kombinací těchto dvou změn dochází k celkovému snížení hladiny dopaminu v neuronálních štěrbinách, které může mít za následek vyšší rozvoj extrapyramidových nežádoucích účinků, např. projevy pseudoparkinsonismu (bradykineze, svalová ztuhlost, klidový třes), tarditivní dyskineze, akatizie apod. U starších pacientů tedy pozorujeme vyšší citlivost k antidopaminergním nežádoucím účinkům léčiv. [7]

Hlavní skupinou léčiv s antidopaminergními nežádoucími účinky jsou zejména antipsychotika. Tyto látky inhibují dopaminergní receptory a snižují hladinu dopaminu. Mezi další riziková léčiva patří i některá prokinetika (např. metoklopramid), cholinergika nebo některé blokátory kalciových kanálů (např. cinarizin nebo flunarizin). [9]

### **3.3.1.3 Snížená cholinergní aktivita**

Stejně jako dochází ke snížení dopaminergní aktivity s procesy stárnutí organismu, dochází obdobným mechanismem ke snížení aktivity cholinergního systému ve stáří. Úbytek cholinergních neuronů vede k nižší cholinergní transmisi. Snižuje se i aktivita receptorů pro acetylcholin, a naopak se zvyšuje aktivita enzymu acetylcholinesterázy, která zajišťuje metabolismus acetylcholinu. Kombinací těchto změn dochází ke snižování hladiny acetylcholinu a ke snižování odpovědi cílových míst na působení acetylcholinu. [7]

Starší pacienti jsou proto náchylnější k nežádoucím účinkům u léčiv s anticholinergním působením. Mezi tato léčiva patří zejména léčiva používaná v terapii močové inkontinence (oxybutinin, solifenacin), chronické obstrukční pulmonální nemoci, tzv. CHOPN (ipratropium, tiotropium) a další.



Jejich typickými nežádoucími účinky jsou sucho v ústech, zácpa, retence moči, tachykardie a jiné anticholinergní nežádoucí účinky. [10]

### **3. 3. 2 Kardiovaskulární systém**

Dlouhodobým působením oxidačního stresu vlivem procesů stárnutí dochází k poškození mitochondriální DNA v kardiomyocytech, což negativně ovlivňuje dýchací řetězec. V kombinaci se snížením průtoku krve (což je jev, který se ve stáří týká všech orgánů) dochází k menšímu okysličování kardiomyocytů, a tak i ke snížení jejich výkonu (to se projevuje hlavně při zátěži, kdy srdeční činnost nestíhá pokrýt nároky organismu na kyslík). [8, 11]

V cévách dochází k aterosklerotizaci, ubývá elastinu a přibývá kolagenu. Cévy ztrácí svoji pružnost, což je rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Snižuje se citlivost baroreceptorů a také cévy nedokáží rychle regulovat krevní tlak při jeho náhlých změnách – starší pacienti jsou proto citlivější k ortostatické hypotenzii, a naopak cévní stěna hůře reaguje na přímá vasodilatancia, kdy je třeba k dosažení uspokojivé odpovědi podávat významně vyšší dávky (od této strategie se postupně upouští pro možné časté nežádoucí účinky). U léčiv s rizikem ortostatické hypertenze je vhodné dávku titrovat pomalu. [7, 11]

### **3. 3. 3 Respirační systém**

U starších pacientů pozorujeme ve stáří dvě hlavní změny. První změna je anatomicko-fyziologická, tzv. stařecký hrudník. Ten je způsoben osteoporózou žebních kostí, ztrátou elasticity plicní tkáně, ochabnutím dýchacích svalů a bránice. Kombinací těchto jevů dochází ke snížení vitální kapacity plic. Druhý jev se týká ciliárních buněk. Ciliární buňky mají čistící schopnost a zajišťují očistu dýchacích cest od nečistot a umožňují pohyb hlenu a jeho vykašlávání. Ve stáří dochází ke snížení počtu těchto buněk a také k jejich snížené pohyblivosti, což snižuje samočistící schopnost respiračního ústrojí, které je pak náchylnější na rozvoj respiračních onemocnění (společně s oslabeným imunitním systémem). [8]

### **3. 3. 4 Gastrointestinální trakt**

Projevy stárnutí se manifestují v celém gastrointestinálním traktu. V dutině ústní dochází ke ztrátě chrupu a snížení salivace. Starší pacienti mají sníženou schopnost vnímat žízeň, což často vede ke snížení pitného režimu, a tak se snižuje hydratace organismu. [12]

Obecně dochází ke snížené produkci trávicích šťáv. V žaludku se méně vylučuje kyselina chlorovodíková, což vede k posunu pH do méně kyselé oblasti. To s sebou nese i vyšší rizika gastritid a

žaludečních vředů. Vyprazdňování žaludku a motilita střev jsou pomalejší než u mladších pacientů. To má za následek změnu nástupu účinku některých léčiv – především pomalejší nástup léčiv typu kyselin, podpořený i změnami intragastrického pH. Změny probíhají i v účinnosti a bezpečnosti lékových forem s pomalým uvolňováním. Na vstřebávání léčiv má také vliv snížená aktivita a nižší počet aktivních transportérů ve střevě (tato změna snižuje zejména vstřebávání iontů a vitamínu D při p.o. podávání). [12]

### **3.3.4.1 Játra**

Játra nejsou stárnutím organismu ovlivněna tolik jako některé jiné orgány. Jaterní buňky dobře regenerují a atrofie jater začíná až kolem 50. roku života. Navíc nemá takový negativní dopad jako například u jiných orgánů, neboť k pokrytí potřeb organismu stačí, když je funkční alespoň  $\frac{1}{3}$  jater. (7)

Za snížení jaterní eliminace ve stáří tedy zpravidla nemůže úbytek jaterních buněk, ale snížené prokrvení jater. Snížené jaterní prokrvení ovlivňuje zejména first-pass efekt léčiv, tj. metabolismus prvního průchodu játry. Některé léky mají first-pass efekt významně vyšší než jiné. Při výrazném snížení tohoto first-pass efektu v důsledku změn provázejících stárnutí může dojít k významnému nárůstu hladiny léku v krevním řečišti. Druhou příčinou sníženého jaterního metabolismu může být snížená aktivita jaterních enzymů. Játra ve starším věku též produkují méně koagulačních faktorů a na to je důležité myslet při stanovení dávky antikoagulancií. [13]

### **3.3.5 Vylučovací systém**

Snížené prokrvení životně důležitých orgánů ve stáří má velký vliv i na vylučovací systém. Na rozdíl od jater je snižující se funkčnost ledvin přirozená a probíhá již od 30. věku života. Kolem 80. roku života mohou být renální funkce až o 50% nižší než v 30 letech (glomerulární filtrace klesá asi o 1ml/min rok). Zvýšené opatrnosti tedy dbáme u léků, které jsou významně eliminovány ledvinami. Při tvorbě lékového režimu je vhodné znát renální clearance a případně upravit dávky zejména vysoce hydrofilních léčiv, významně eliminovaných renální cestou. [14]

Kromě snížené funkce ledvin dochází ve stáří i ke zhoršení elektrolytové rovnováhy. Jsou zaznamenávány vyšší ztráty sodíku (pravděpodobně kvůli snížené sekreci reninu a antidiuretického hormonu). Současně s exkrecí sodíku dochází i k vyšším ztrátám vody, což může způsobit dehydrataci organismu. Případná hyponatrémie může naopak vést k hyperkalémii. Obecně pokud volíme léčiva, která ovlivňují elektrolytovou rovnováhu, dbáme zvýšené opatrnosti na možné elektrolytové dysbalance a pravidelně kontrolujeme hodnoty iontů v krvi [7, 8]

### 3. 3. 6 Muskuloskeletální systém

Přestavba kosti probíhá po celý život, přičemž v mládí převažuje novotvorba kosti, ve středním věku je novotvorba a osteoresorbce v rovnováze a ve stáří pak převažuje kostní resorpce, což vede k osteoporóze (tedy tzv. řidnutí kostí). Nově tvořená kost ve stáří má nižší denzitu, je křehčí a náchylnější ke zlomeninám. Zlomeniny u starších pacientů se hůře hojí a mohou výrazně ovlivnit jejich mobilitu (a v důsledku toho i soběstačnost). [12]

Kloubní chrupavka je také výrazně ovlivněna stárnutím. Je obecně známo, že výživa chrupavky je komplikovaná, její regenerace obtížná a funkčnost a kvalita chrupavčité tkáně je také negativně ovlivňována oxidačním stresem. Poškození chrupavky vede k osteoartróze, která přispívá ke snížení mobility staršího pacienta. [12]

V průběhu let dochází též k úbytku svalové hmoty pacienta, mezi 20. až 80. rokem života se snižuje zastoupení svalové hmoty o přibližně 20 % a naopak narůstá zastoupení tukové tkáně (o cca 30 %) [7]

## 3.4 Farmakologické změny ve stáří

Orgánové i funkční změny organismu provázející procesy stárnutí a ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku léčiv.

### 3. 4. 1 Změny farmakokinetiky ve stáří

Farmakokinetika se zaměřuje na osud léčivé látky v organismu od její absorpce, přes distribuci do tkání, metabolismus až po její eliminaci z organismu.

#### 3.4.1.1 Změny absorpce ve stáří

Absorpce zkoumá vstřebatelnost léčiv po podání. Neomezuje se jen na vstřebatelnost po perorálním podání, ale můžeme sledovat absorpci léčiv podávaných různými cestami (např. transdermální cestou, po aplikacích na sliznice, do očí apod.). U intravenózního podání o absorpci nehovoříme, protože léčivo aplikujeme přímo do krevního řečiště.

Absorpce přímo ovlivňuje biologickou dostupnost léčiva po podání. Biologická dostupnost je farmakokinetický parametr, který nám ukazuje, jak velké procento léčiva se dostane do systémové cirkulace. Po perorálním podání kromě absorpce ovlivňuje biologickou dostupnost také first-pass efekt. Přestože fyziologických změn gastrointestinálního traktu je ve stáří mnoho, zpravidla neovlivňují absorpci nijak závažně. Naopak patologické změny mají na změnu absorpce výrazně vyšší vliv. [15]

Mezi fyziologické změny ve stáří patří snížená produkce žaludečních šťáv, zejména kyseliny chlorovodíkové a některých trávicích hormonů. Dochází ke zvýšení intragastrického pH a hodnota pH ovlivňuje uvolňování léčivé látky z lékové formy a ionizaci léčiva. Organismus má sice snahu stále vyrovnávat pH jednotlivých kompartmentů a udržovat tak homeostázu, ale tyto zpětnovazebné mechanismy jsou ve stáří sniženy. Látky mohou přecházet pasivním transportem skrze membrány pouze v neionizované formě. Pokud tedy dojde ke změně pH, je ovlivněna ionizace některých léčiv, a tím i jejich absorpce. [16]

Mezi další fyziologické změny, které ovlivňují absorpci léčiv po perorálním podání, patří pomalejší vyprazdňování žaludku a snížená motilita střev. Tyto změny mají vliv i na vstřebávání léčiv z lékových forem s modifikovaným uvolňováním (jak z lékových forem se zrychleným uvolňováním, tak u lékových forem s postupným uvolňováním). V obou případech je uvolňování a absorpce zpomalena. Z toho vyplývá, že u lékových forem se zrychleným nástupem účinku efekt není tak velký jako u mladší populace, u lékových forem s postupným uvolňováním je uvolňování prodlouženo ještě významněji a musíme to zohlednit při volbě lékového režimu. [8]

Vzhledem k atrofii sliznice je zmenšená absorpční plocha, která slouží pro pasivní transport. Ukazuje se však, že na absorpci léčiv procházejících pasivním transportem do krve v tenkém střevě tato fyziologická změna nemá významný vliv. Zároveň je snížen počet přenašečů (transportérů) pro aktivní transport a tato změna významně ovlivňuje (snižuje) absorpci léčiv, které z velké míry využívají aktivní transport (zejména některých iontů a vitamínu D). [8]

### **3.4.1.2 Změny distribuce ve stáří**

Distribuce popisuje osud léčiv v organismu po absorpci, kdy se léčivo dostane do krevního oběhu a dále putuje k cílovým receptorovým místům. V krevním oběhu je většina léčiv vázána různou měrou na transportní bílkoviny a volná frakce působí přímo v centrálním kompartmentu nebo proniká do periferních tkání a odpovídá za farmakologický efekt.

Podle vlastností účinné látky má léčivo vyšší afinitu k různým tkáním. Lipofilní léčiva se kumulují v tukové tkáni, hydrofilní zůstávají více v plazmě. Proto je distribuce ovlivněna skladbou těla. Ve stáří se mění procentuální zastoupení jednotlivých tkání, zejména tukové a svalové tkáně, ve prospěch tukové tkáně. U mužů dochází k nárůstu podílu tukové složky průměrně z 18 % na 36 %, u žen pak z 33 % na 48 % mezi 30. a 75. rokem života. Lipofilní léčiva, např. benzodiazepiny nebo lipofilní  $\beta$ -blokátory (metoprolol), se kumulují u seniorů v tukové tkáni více než u mladých neobézních pacientů. Zároveň dochází k prodloužení jejich biologického poločasu. [14] Z tohoto důvodu považujeme např. diazepam za léčivo potenciálně nevhodné u seniorů v chronické léčbě. Má lipofilní vlastnosti a dlouhý poločas a obě tyto vlastnosti jsou ještě podpořeny vyšším podílem tukové tkáně ve stáří. Dochází tak k vyšší

manifestaci nežádoucích účinků a významné kumulaci léčiva v organismu při dlouhodobém podávání (častými nežádoucími účinky ve stáří jsou sedace přetrvávající přes den, zmatenost, demence, deliria, riziko pádů, lékové závislosti apod.).

S procesy stárnutí se mění i podíl zastoupení celkové tělesné vody v organismu. V 80 letech může být obsah celkové tělesné vody až o 15-20 % nižší než ve středním věku. To má významný dopad na plazmatické koncentrace hydrofilních léčiv, přičemž riziková mohou být zejména léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím. [8] Jako příklad bychom mohli uvést gentamycin, který je výrazně hydrofilní a zároveň poměrně toxický (při vyšších než terapeutických dávkách může způsobovat poškození ledvin, nervových zakončení a sluchu). Vzhledem k jeho hydrofilitě má afinitu jen k vodným složkám lidského organismu. Proto při stanovení terapeutické dávky gentamycinu zvažujeme nejen váhu pacienta, ale také hydrataci nemocného a funkci ledvin.

Při transportu léčiva krevním oběhem je část léčivé látky vázaná na plazmatické bílkoviny a část volná. Vázaná frakce je neaktivní, pro organismus nevyužitelná. Volná, tzv. aktivní forma zajišťuje farmakologický účinek. Mezi těmito frakcemi je rovnováha, kterou organismus neustále udržuje. Když volná frakce přestoupí z krve do tkáně, poté je část vázaného léčiva uvolněna, aby poměr mezi vázanou a aktivní frakcí byl zachován. Vazba na plazmatické bílkoviny je daná vlastnostmi léčivé látky. Lipofilní léčiva jsou více vázaná než hydrofilní. [17]

Hlavní plazmatický protein je albumin a je v krvi zastoupen nejvíce ze všech plazmatických proteinů. Jeho hlavní funkcí je udržování osmotického tlaku krve. Zároveň ale obsahuje ve své molekule vazebná místa a slouží tak pro transport látek krevním řečištěm. Nárůst hladiny albuminu ve stáří je nepravděpodobný, pokud se objeví hyperalbuminémie zpravidla se nejedná o nárůst hladiny albuminu, ale o snížení objemu krve a tím zvýšení koncentrace albuminu. Tento jev se může objevit při silné dehydrataci. Hypoalbuminémie je častější jev. Snížení koncentrace albuminu může být zapříčiněno několika jevy, například může jít o chronická jaterní onemocnění, kdy dochází k poruše syntézy albuminu, o malnutrici z důvodu chronických zánětlivých onemocnění trávicí soustavy nebo o ztrátu proteinů při nefrotických onemocněních a další. [17]

Druhou významnou plazmatickou bílkovinou je kyselý  $\alpha_1$  glykoprotein, který váže asi 100 různých molekul (převážně zásaditých). [17]

Koncentrace plazmatických bílkovin má vliv zejména na distribuci těch léčiv, které se váží na plazmatické bílkoviny ve velké míře. Patří mezi ně warfarin, kyselina valproová, fenytoin a další. Druhou rizikovou skupinou jsou léky s úzkým terapeutickým rozmezím, které jsou citlivé i na malé změny koncentrace albuminu nebo malé změny v hydrataci pacienta (pokud se jedná o hydrofilní léčiva). Mezi takové účinné látky patří například digoxin nebo theophylin. [17]

### 3.4.1.3 Změny metabolismu léčiv ve stáří

Metabolismus léčiv, též biotransformace, je součástí procesu eliminace, který zajišťuje odchod léčiva z organismu. Metabolismus přeměňuje léčivo chemickou reakcí. V podstatě se nejedná jen o molekuly léčiva, které tomuto procesu podléhají, ale obecně o celou skupinu xenobiotik (tj. látky, které nejsou pro organismus vlastní; kromě léčiv sem patří alkohol, jedy, chemikálie atd.). Hlavním orgánem metabolismu xenobiotik jsou játra, kde probíhá největší množství metabolických reakcí. Dalším významným orgánem jsou plíce a dále pak gastrointestinální trakt nebo placenta. [18]

Hlavním mechanismem metabolismu léčiv je zvýšení polarizace léčiva, a tím výrazné usnadnění jeho odchodu z organismu. To zajišťují dva základní kroky. První fází biotransformace jsou chemické reakce, které zajišťují zavedení polární skupiny do molekuly xenobiotika pomocí oxidačních, redukčních nebo hydrolytických reakcí. Tato nově zavedená polární skupina usnadní druhý krok metabolismu, který je charakterizován konjugační reakcí s reaktivní molekulou (nejčastěji s kyselinou glukuronovou při procesu zvaném glukuronidace). [18]

První krok metabolismu je velmi dobře prozkoumán. U člověka patří mezi nejběžnější oxidační reakce, které probíhají s pomocí enzymů, reakce na cytochromu P450 (více jak polovina xenobiotik). Tento cytochrom existuje v mnoha formách, z nichž nejvýznamnější je forma CYP 3A4, která je v játrech zastoupena asi ze 30 % všech cytochromů, ale nachází se i ve střevě. Tyto cytochromy mohou být ovlivňovány různorodými látkami nebo procesy probíhajícími v organismu. Buď dochází k indukci enzymu, což vede ke zrychlenému odbourávání látek nebo naopak inhibici enzymu, tedy ke zpomalení metabolismu a nárůstu koncentrace léčiva v organismu. Také může docházet ke kompetici jednotlivých látek o místo v cytochromu. Tyto interakce mohou mít závažné důsledky jako selhání léčby až poškození nebo smrt pacienta. [19]

Metabolismus léčiv probíhá u některých léčiv již ve střevní stěně a tento způsob metabolizace má význam u léčiv podávaných perorálně s vysokým stupněm odbourávání již v oblasti střevní sliznice. Po absorpci ze střeva jsou molekuly transportovány do jater, kde probíhá jaterní metabolizace v rámci tzv. first pass efektu. Léčiva podléhající first-pass efektu jsou metabolizována ještě před systémovou distribucí. Různé molekuly jsou tímto jevem ovlivňovány více či méně a může to mít za následek jeden z následujících jevů:

- Po prvním průchodu játry dochází ke snížení farmakologické aktivity léčiva. U seniorů jsou taková léčiva po perorálním podání méně metabolizována a perorální dávku je třeba snížit.
- Molekula změněná metabolismem má téměř totožné farmakologické vlastnosti a first-pass efekt nemá vliv na snížení nebo zvýšení aktivity léčiva

- Molekula má po průchodu játry výrazně vyšší farmakologické vlastnosti. Toto je typické pro prolečiva. To jsou molekuly, které sami o sobě nemají farmakologický účinek, ale po metabolické přeměně v játrech se z nich stávají farmakologicky aktivní molekuly – léčiva.
- Posledním příkladem je zvýšená toxicita molekuly po metabolické přeměně. [18]

Vzhledem ke změnám v jaterní tkáni a aktivitě enzymů (většinou ve smyslu snížení) může být u starších pacientů metabolismus léčiv výrazně ovlivněn. Zejména u léčiv procházejících first-pass efektem, kde tímto prvním průchodem játry dochází k inaktivaci léčiva, je třeba snížit dávkování na ½ nebo dokonce ⅓. [20]

### 3.4.1.4 Změny exkrece léčiv ve stáří

Exkrece léčiva je proces zajišťující vyloučení látky z organismu. Léčiva mohou být exkretována jak v původní podobě, tak ve změněné formě (metabolickými procesy). Hlavním orgánem zajišťujícím exkreci léčiv jsou ledviny, dále pak játra a plíce, v malé míře i sliny nebo mateřské mléko. [21]

#### 3.4.1.4.1. Změny renální exkrece

Renální exkrece zajišťuje odchod odpadních a cizorodých látek močí z organismu. Jedním z pojmů, které charakterizují exkreci ledvinami je renální clearans. To je hodnota, která udává, jaké množství látky je vyloučeno ledvinami za jednotku času. V tomto údaji jsou zahrnuty všechny procesy, které v ledvinách probíhají. Jedná se především o glomerulární filtraci, tubulární sekreci a tubulární reabsorpci. Hodnota renální clearans nám může posloužit k odhadu vhodné terapeutické dávky léčiv, jak z dlouhodobého hlediska, tak při akutním nebo pulzním podání (např. u gentamycinu). Také je vhodné brát hodnotu renální clearans v úvahu při dávkování léčiv s úzkým terapeutických rozmezím. [22]

Glomerulární filtrace je proces, při němž krev přitéká do glomerulu a tam je skrze glomerulární membránu filtrována za vzniku primární moči. Fyziologická hodnota glomerulární filtrace se pohybuje mezi hodnotami 80 - 120ml/minutu. Přes glomerulární membránu mohou procházet částice, které jsou menší než póry této membrány (jedná se o částice menší než 65kDa). Částice vázané na plazmatické bílkoviny jsou výrazně větší a nejsou tedy filtrovány. Z toho vyplývá, že glomerulární filtraci podléhají pouze látky, které se v plazmě vyskytují volně. Polární částice přecházejí membránou snadněji. [22, 23]

Tubulární sekrece je proces, který zajišťuje aktivní transport léčiva z krve do tubulů. Tento proces je hlavním mechanismem pro některé látky jako furosemid, penicilin (látky kyselé povahy) nebo morfin (látky bazické povahy). Také může urychlovat vylučování látek, které jsou glomerulární filtrací

exkretovány pomalu. Hodnota pH molekuly hraje u tubulární sekrece velkou roli, neboť existují dva typy transportérů – jeden pro látky kyselé (anionické) povahy a druhý pro látky bazické (kationické) povahy. Pokud podáváme pacientovi léčiva, která jsou transportována stejným přenašečem, může dojít ke kompetici o vazebné místo, a tím ke snížení vylučování obou molekul. [22]

Tubulární reabsorpce je děj, jehož hlavním úkolem je reabsorpce vody z primární moči (v definitivní moči zůstává asi jen 1 % procento objemu vody). V důsledku tohoto děje dochází ke změně koncentrací léčiv na obou stranách membrány. Ve snaze vyrovnat tento koncentrační rozdíl mohou být některé látky, které se nacházejí v neionizované formě, reabsorbovány spolu s vodou. Ovlivněním pH moči můžeme zajistit změnu ionizace, a tím změnit rychlost vylučování některých léčiv. [22]

Nejčastějším místem poškození ledvin je glomerulus. Správnou funkci ledvin můžeme zjistit různými vyšetřeními, a právě hodnota glomerulární filtrace může být dobrým ukazatelem. Při poškození glomerulu dochází k narušení glomerulární membrány, resp. ke zvýšení její propustnosti. Do moči se tak dostávají i látky, které kvůli své velikosti běžně v moči nenacházíme, například albumin. Rychlé vyšetření bílkovin v moči může být prvním ukazatelem poškození ledvin. [24]

Dále můžeme sledovat funkci ledvin podle referenční molekuly kreatininu. To je tělu vlastní látka, která vzniká při obnově svalové hmoty. Jako odpadní produkt tohoto procesu je eliminována z těla, její hodnota v krvi je přibližně do 115  $\mu\text{mol/l}$ . Při snížené funkci ledvin jsou odpadní látky odbourávány pomaleji a hladina kreatininu roste. U žen bývá hodnota nižší než u mužů, kteří mají větší procento svalové hmoty. Také není stanovení renálních funkcí z hodnoty koncentrace plazmatického kreatininu vhodné pro starší pacienty a pacienty s velmi nízkým podílem svalové hmoty (tvoří menší množství kreatininu, a i při renálním selhávání mohou být hodnoty snížené). [24]

Přesnějším ukazatelem funkce ledvin je stanovení hodnoty glomerulární filtrace. K tomuto vyšetření je potřeba sběru moči v průběhu 12–24 h. V nasbírané moči se určí koncentrace kreatininu a vypočítá se hodnota glomerulární filtrace. Tuto hodnotu lze odhadnout výpočty z hodnot koncentrace plazmatického kreatininu, ale odhad nemusí být přesný (odhad se používá pouze u zdravých pacientů). Hodnota kreatininu je totiž ovlivněna věkem, pohlavím, tělesnou hmotností, poměr svalů a tuků atd. [24]

Pokud nám to časové možnosti a adherence pacienta dovolí, volíme sběr moči a přesné stanovení glomerulární filtrace. Pokud se jedná o akutní případ je možné hodnotu glomerulární filtrace odhadnou výpočtem ze sérového kreatininu s použitím vzorců, které zahrnují ostatní parametry (zejména věk, pohlaví a hmotnost pacienta). V současné době se ujala již standardně spíše druhá metoda odhadu glomerulární filtrace. [23, 24]



U starších pacientů můžeme pozorovat úbytek glomerulů, a tím menší plochu glomerulární membrány, a zároveň se snižuje průtok krve ledvinami. Senioři jsou náchylnější k dehydrataci kvůli chybějícímu pocitu žízně, častým otokům nebo retenci moči. To vše může vést ke zhoršené renální eliminaci léčiv.

#### **3.4.1.4.2. Změny jaterní exkrece ve stáří**

V játrech dochází k exkreci látek, které jsou vylučovány žlučí. Zpravidla se nejedná o látky samotné, ale o jejich konjugované sloučeniny vzniklé při metabolismu, nejčastěji o konjugáty s kyselinou glukuronovou. Exkrece v játrech je zprostředkována aktivním transportem. Vzhledem k úbytku hepatocytů u seniorů, menšímu prokrvení jater a snížené aktivitě enzymů je nutné počítat se sníženou eliminací také u jaterní exkrece. [22]

Xenobiotika jsou dopravena spolu se žlučí do střeva. Tam buď odcházejí z organismu spolu se stolicí nebo mohou být uvolněna z vazby s konjugovanou molekulou a reabsorbována zpět do krevního oběhu. Tomuto případu říkáme enterohepatální oběh. [22]

Pokud u léčiv předpokládáme, že se účastní enterohepatálního oběhu, pak musíme při farmakologických rozvahách brát v potaz i změny probíhající ve střevě (infekce ovlivňující střevní mikroflóru, průjem/zácpa, chirurgické zákroky, apod.).

### **3. 4. 2 Změny farmakodynamiky ve stáří**

Farmakodynamika sleduje vlastní aktivitu léčiva, tedy jeho působení v cílových tkáních, interakci s receptory apod. O farmakodynamických změnách v tkáních existuje méně studií než o farmakokinetických vzhledem k jejich obtížnějšímu monitoringu. [20, 25]

Mezi hlavní změny ve stáří, které ovlivňují farmakodynamiku léčiv, patří zejména změny senzitivity receptorů na danou látku, zvýšení vnímavosti na účinky léčiv působících na centrální nervovou soustavu a změny homeostázy organismu. [16]

#### **3.4.2.1 Změny receptorové senzitivity**

U geriatrických pacientů můžeme pozorovat jak změnu citlivosti jednotlivých receptorů, tak změnu počtu těchto receptorů. Kromě změn týkajících se receptorů ovlivňují farmakodynamiku i změny ve struktuře tkání, popřípadě rozvoj patologických změn. [20, 25]

### 3.4.2.2 Ortostatická hypotenze

Baroreceptory jsou receptory, které monitorují krevní tlak v cévách a při jeho náhlé změně vysílají signály, aby se této změně mohl organismus přizpůsobit a zůstala tak zachována homeostatická rovnováha. Ve stáří se senzitivita baroreceptorů výrazně snižuje, a tím se snižuje i schopnost organismu rychle reagovat na změny krevního tlaku. Kromě baroreceptorů se u starších pacientů projevuje i snížená citlivost  $\beta$ -receptorů v srdci, čímž se snižuje schopnost organismu reagovat reflexní tachykardií jako kompenzačním mechanismem při prudkém poklesu tlaku krve. [20, 25]

Kromě snížené receptorové citlivosti mají při ortostatické hypotenzii vliv také zhoršená rovnováha u seniorů, potíže s udržení vzpřímeného postavení, ochablost a úbytek kosterních svalů. Kombinace těchto faktorů vede ke špatné kompenzaci při náhlé změně krevního tlaku (např. při rychlém postavení se), což často může vyústit v pád. Problémem je snížená denzita kostí a jejich náchylnost ke zlomení. Při obyčejném pádu tedy může dojít k závažným zlomeninám a omezením hybnosti pacienta, čímž z dlouhodobého hlediska senior ztrácí soběstačnost, což považujeme za výrazné snížení kvality života. [20, 25]

Mezi léky, jejichž častým nežádoucím účinkem je ortostatická hypotenze, patří léky s vasodilatačním, hypovolemickým nebo bradykardizujícím účinkem a dále léčiva, která působí na centrální nervový systém (CNS), např. centrální antihypertenziva nebo látky se sedativním účinkem. [20, 25]

### 3.4.2.3 Zvýšená vnímavost k látkám, které působí na centrální nervový systém

Stárnutí organismu je spojeno se změnami v CNS. Dochází k úbytku neuronů, snižování počtu receptorů i neurochemickým změnám. Proto starší pacienti senzitivněji vnímají působení látek na CNS, ať již se jedná o zamýšlený farmakologický efekt nebo nežádoucí účinek (interakci účinných látek nebo nežádoucí účinek jednoho léčiva). [20, 25]

Starší pacienti citlivěji reagují na sedativní působení látek, zvláště pokud se jedná o lipofilní molekuly. Ty totiž mají tendenci kumulovat se v tukové tkáni, a tím se prodlužuje délka jejich působení (např. diazepam). Dochází k úbytku dopaminergních receptorů, a tím ke sníženému působení dopaminu, proto jsou senioři citlivější na extrapyramidové nežádoucí účinky látek s antagonistickým působením na dopaminergních receptorech. Stejný případ platí u látek s anticholinergními nežádoucími účinky a sedativními nežádoucími účinky, protože s procesy stárnutí se projevuje úbytek i u cholinergních receptorů a vyšší citlivost k sedativnímu působení léčiv (viz kapitoly výše. Také se

může objevovat negativní vliv na kognitivních funkce, častější sklony k polékovým zmatenostem a deliriím. [20, 25]

## 3.5 Lékové interakce

Léková interakce je pojem popisující změnu účinku léčivé látky vlivem látky jiné. Takovou látkou může být jiné léčivo nebo více léčiv, potrava, nápoj nebo jiné látky z vnějšího prostředí (chemikálie, alkohol, návykové látky apod.). V souvislosti s polymorbiditou, zvláště u geriatrických pacientů, dochází k častějšímu užití většího počtu léčiv a k vyšší pravděpodobnosti výskytu lékových interakcí. Riziko klinicky významného projevu lékové interakce je vyšší nejen u pacientů užívajících vyšší počet léčiv, ale u seniorů k vyšší klinické významnosti interakcí přispívají i výše popsané změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv ve stáří. Kromě polymorbidity a vysokého počtu užívaných léčiv je rizikovým faktorem pro výskyt lékových interakcí také vyšší počet předepisujících lékařů, které pacient navštěvuje. Čím větší počet lékařů pacient má, tím je větší pravděpodobnost, že tito lékaři nebudou navzájem dostatečně informovaní o komplexní farmakoterapii pacienta. [26, 27]

### 3. 5. 1 Význam lékových interakcí

Nežádoucí léková interakce je lékovým pochybení. Léková pochybení představují velkou zátěž zdravotního systému. Podle výzkumu Světové zdravotnické organizace v roce 2007 bylo v průběhu jednoho roku zaznamenáno až 42 milionů vážných poškození pacienta v důsledku lékových pochybení. Zároveň jsou léková pochybení na 14. místě v žebříčku příčin úmrtí. Jedním z cílů Světové zdravotnické organizace je snížit léková pochybení, mezi které patří i nežádoucí lékové interakce. [28]

V roce 2017 uvedla Asociace inovativního farmaceutického průmyslu, že dle jejich průzkumu jsou nežádoucí lékové interakce u pacientů v České republice zodpovědné za asi 3400 hospitalizací ročně a způsobí zhruba 230 úmrtí ročně. Tato asociace také spočítala, že české zdravotnictví přichází díky rizikům lékových interakcí téměř o 850 milionů korun za rok, přitom zhruba 72 % případů nechtěných lékových interakcí – a tedy ztratě mnoha lidských životů a stamilionů korun – by se dalo zabránit. [29]

Z těchto informací vyplývá, že nežádoucí lékové interakce jsou významnou zátěží pro zdravotnický systém, a to jak po stránce finanční, tak s ohledem na zátěž zdravotnického personálu při léčbě následků. Zároveň snižují kvalitu života pacienta nebo jej přímo ohrožují na životě. Je tedy důležité sledovat informace o lékových interakcích a umět vyhodnotit jejich klinickou významnost. Současně je třeba umět lékové interakce racionálně eliminovat nebo alespoň minimalizovat jejich negativní vliv, pokud podávání léčiv musí být zachováno.

Ne každá interakce musí být nežádoucí, lékové interakce lze využívat i k potenciaci klinického efektu. Zároveň také záleží na závažnosti interakce a její klinické manifestaci. Interakce může být statisticky významná a popsána v odborné literatuře, ale v praxi nemusí mít klinický význam, respektive změna účinku léčiva nemá terapeutický vliv (například dojde ke snížení nebo zvýšení hladiny léčiva, ale jeho hodnota je stále v terapeutickém rozmezí). Je tedy nutné vzít v úvahu mechanismus interakce, vyhledat, zda existují data o klinické manifestaci/klinické významnosti této interakce a zvážit dopady na konkrétního pacienta. [30]

I přes klinickou manifestaci interakce nemusí být jediným řešením nepodání těchto léků. Pokud vyhodnotíme, že budou mít pro pacienta oba léky terapeutický přínos, je zpravidla možné lékový režim upravit tak, aby nebylo poškozeno pacientovo zdraví, ale naopak jsme léčbou dosáhli očekávaného terapeutického efektu. Pokud bychom totiž při prvním signálu o potenciální lékové interakci léčivo vyřadili, pak bychom přišli o velké množství léčiv s významným terapeutickým efektem. [30]

Příkladem mohou být různé interakce léčiv s warfarinem. Warfarin je lék s vysokým interakčním potenciálem. Má úzký terapeutický efekt, takže i malé ovlivnění jeho hladiny v organismu může vést k selhání léčby nebo k poškození pacienta zvýšenou krvácivostí. Na druhou stranu lze jeho účinek velmi dobře monitorovat pomocí měření srážlivosti krve parametrem INR (International Normalized Ratio). Pokud tedy do terapie potřebujeme přidat léčivo, které ovlivňuje hladinu warfarinu, můžeme po určité době monitorovat srážlivost krve a podle toho upravit dávkování warfarinu, abychom dosáhli uspokojivých hodnot. [30]

Obecně se dá říct, že pokud není kombinace léčiv kontraindikována, můžeme u léčiva s očekávanou lékovou interakcí monitorovat jeho terapeutické hladiny (pokud patří mezi léčiva podléhající terapeutickému monitoringu) a/nebo více monitorovat klinické markery (laboratorní hodnoty, symptomy) potenciálních nežádoucích účinků. [30]

### **3. 5. 2 Výskyt lékových interakcí**

Přesné počty všech interakcí nejsou známy, ale podle údajů z roku 2007 existuje přes 20 000 publikovaných lékových interakcí, z čehož asi 4500 je klinicky velmi významných. [31]

Statistické zpracování údajů o lékových interakcích je velmi komplikované, neboť neexistuje jednotná metodika, jak lékové interakce monitorovat, zaznamenávat a vyhodnocovat. Některé zdravotní komplikace, hospitalizace nebo i úmrtí mohou být způsobeny lékovými interakcemi, ale tento problém nemusí být rozpoznán, můžeme je považovat za patologii navozenou z mnoha jiných různých příčin. Proto jsou data o lékových interakcích těžko analyzovatelná. [26]

Nejčastěji se monitorují lékové interakce u geriatrických pacientů nebo v zařízeních psychiatrické péče. Tyto dvě skupiny nemocných jsou na přítomnost, klinickou významnost a negativní dopad lékových interakcí nejnáchylnější. U psychiatrických pacientů je to z důvodu vlastních psychiatrických onemocnění – léčiva používaná v léčbě psychiatrických onemocnění mají vysoký interakční potenciál a mnoho nežádoucích účinků. Při farmakoterapii těchto onemocnění je zpravidla nezbytné používat různé kombinace potenciálně interagujících léků a individuální odpověď nemocných pečlivě monitorovat. Geriatrickí pacienti, jak jsme již zmínili, často trpí mnoha onemocněními, se kterými se pojí užití vysokého počtu léčiv. [26] Víme, že pravděpodobnost lékové interakce souvisí s počtem užívaných léčivých přípravků. Odhaduje se, že pacienti užívající 10 léčiv mají riziko vzniku závažné lékové interakce asi 15 %; u pacientů užívajících 20 léčiv je riziko až 60 %. Tento fakt poukazuje na to, že s rostoucím počtem léčiv roste riziko závažné lékové interakce téměř exponenciálně. Riziko lékových interakcí, a především duplicit, je častější při užívání fixních kombinací a zvyšuje se s počtem lékařů a specialistů, kteří se o pacienta starají. [31]

Lékové interakce nezpůsobují jen léčiva vázaná na lékařský předpis, ale také volně prodejná léčiva a doplňky stravy, včetně bylinných léčivých přípravků. Typickým příkladem volně prodejného léčiva s velkým interakčním potenciálem je ibuprofen, který výrazně ovlivňuje krvácivost, a proto je nevhodný do kombinace s jinými léky ovlivňujícími krevní srážlivost. Z rostlinných přípravků, kde je třeba zvýšené opatrnosti s ohledem na lékové interakce, je třeba si pamatovat zejména přípravky obsahující ginkgo bilobu, grepovou šťávu nebo třezalku tečkovanou a s nimi interagující léčiva. [26]

### **3. 5. 3 Zdroje informací o lékových interakcích**

Základním zdrojem o lékových interakcích je pro lékárníka Souhrn údajů o přípravku (SPC). SPC musí zahrnovat všechny základní údaje o léčivém přípravku, což znamená i informace o lékových interakcích. Pro pacienta tento dokument nahrazuje příbalová informace. Za správnost údajů v obou těchto dokumentech odpovídá výrobce, který je povinen tyto informace aktualizovat.

V běžné lékárenské praxi nebo praxi lékařů v ambulancích se můžeme setkat se softwary pro rozpoznávání lékových informací, které při výdeji/předepisování léčiv signalizují výstrahy týkající se rizika lékových interakcí. Tyto počítačové programy ovšem generují nadměrné množství výstrah, které mohou vést k tzv. „únavě z alertů“. To znamená, že kvůli nadměrnému počtu výstrah u běžně používaných kombinací (klinicky málo významných interakcí) dochází ke snížení pozornosti při upozornění na lékovou interakci významnou, což může vést k zanedbání klinicky významné interakce. [32]

Při potřebě získání komplexnějších znalostí o lékových interakcích můžeme využít odborné články nebo databáze. Tyto databáze jsou zpravidla obohaceny o informaci o závažnosti lékové interakce, popřípadě informace popisující základní mechanismus interakce. Na to, jak posuzovat klinickou závažnost interakcí, není jednotný návod, proto se informace mohou v různých zdrojích významněji lišit.

V roce 2010 byla provedena studie na jednotce intenzivní péče, jejímž cílem bylo porovnat hodnocení lékových interakcí dle různých zdrojů. Na jedné straně stálo rozhodnutí lékaře, který využíval pro identifikaci a hodnocení lékové interakce software. Na druhé straně stál klinický farmaceut, který interakci vyhodnotil dle jiných zdrojů, než byl tento software. Bylo identifikováno 1150 lékových interakcí, z toho jako závažné interakce vyhodnotil software 34 interakcí a klinický farmaceut 30 interakcí. Ovšem pouze 3 interakce se nacházely v souboru závažných interakcí softwaru a klinického farmaceuta. [32]

Tato studie ukazuje, že aktuálně dostupné zdroje o lékových informacích nám přinášejí množství informací, ale neudávají jednotný postup, jak jednoznačně lékovou interakci vyhodnotit a jaká jsou doporučení. Klinická významnost lékových interakcí je také silně individuální v závislosti na klinických charakteristikách nemocného. Je tedy nutné vlastní uvážení odborníka, znalosti farmakologických vlastností interagujících léčiv a klinických a laboratorních výsledků pacienta k vlastní interpretaci rizik farmakoterapie.

V klinické praxi patří k nejčastěji užívaným a doporučovaným zdrojům k vyhledávání informací o lékových interakcích tyto databáze:

### **3.5.3.1 MedScape [33]**

Tato databáze nabízí vyhledávač lékových interakcí. Po zadání kompletní terapie, která může obsahovat až 30 léčivých látek, doplňků stravy nebo bylinných přípravků se zobrazí počet lékových interakcí, včetně jejich závažnosti. Kromě závažnosti interakce uvádí databáze jednoduchý mechanismus interakce. Databáze rozděluje interakce do 4 skupin:

- CONTRAINDICATED – současné užívání těchto léčiv je kontraindikováno
- SERIOUS – hrozí závažná léková interakce, použijte alternativní kombinaci léčiv
- MONITOR – při této kombinaci je nutné pacienta pečlivě monitorovat
- MINOR – interakce je málo klinicky významná

### 3.5.3.2 UpToDate [34, 35]

Součástí databáze UpToDate je i aplikace Lexicomp®. Tato aplikace se snaží komplexně shrnovat EBM informace o léčivech, tedy informace založené na důkazech (z angl. Evidence-Based Medicine). Kromě těchto informací je součástí aplikace také identifikátor lékových interakcí. Po zadání kompletní farmakoterapie se zobrazí lékové interakce a jejich závažnost. Lexicomp® rozděluje interakce do 5 kategorií:

- X (červená barva) – Vyhněte se interakci
  - Údaje o interakci ukazují, že jednotlivé molekuly se vzájemně ovlivňují klinicky významným způsobem. Rizika, která tato kombinace léčiv přináší, zpravidla převažují nad přínosy terapie.
- D (oranžová barva) – Zvažte tuto kombinaci
  - Data, která máme o této interakci, naznačují, že kombinací těchto léčiv dochází ke klinicky významným změnám. Je nezbytné vhodnost této kombinace zhodnotit, tedy posoudit, zda benefity této terapie převažují na riziky. Pokud ano, monitorujeme rizikové faktory, popřípadě upravujeme dávkování apod.
- C (žlutá barva) – Monitorujte terapii
  - Vzájemné působení účinných látek může vykazovat klinicky významné změny, ale v tomto případě většinou převažují benefity této kombinace nad jejími riziky. Přesto je vhodné monitorovat rizikové parametry, u některých citlivějších pacientů je nutné např. upravit dávkování.
- B (zelená) – Není potřeba žádná změna
  - Mezi látkami může docházet k vzájemnému ovlivňování, ale nemáme data, která by poukazovala na klinicky významné změny.
- A (modrá) – Žádné známé interakce
  - O vzájemném působení léčiv nemáme žádné informace

Kromě zařazení interakce do jedné z kategorií je možné si zobrazit článek, který shrnuje dostupné informace o této interakci. Kromě zhodnocení kategorie je zpravidla obsažena informace o základním mechanismu interakce, závažnosti, zda jsou informace o terapii jednotné a dostačující a jaký je návrh řešení (monitoring, úprava dávkování, ...). Následuje odstavec diskuse, který shrnuje poznatky ze studií. UpToDate poskytuje poměrně komplexní informace o jednotlivých interakcích.

### 3.5.3.3 Micromedex [36]

Tato faktografická a bibliografická databáze zahrnuje informace o lécích včetně vyhledávače lékových interakcí. Také zařazuje lékové interakce do několika kategorií:

- CONTRAINDICATION – současné užívání léčivých látek je kontraindikováno
- MAJOR – interakce kombinovaných léčiv může být život ohrožující nebo může způsobit závažné nežádoucí účinky
- MODERATE – kombinací léčiv může u pacienta dojít k exacerbaci
- MINOR – může dojít k méně závažným klinickým účinkům, ke zhoršení nežádoucích účinků, ale zpravidla není nutné ukončit nebo měnit terapii
- UNKNOWN – informace nejsou známy

Databáze kromě těchto kategorií informuje také o tom, zda je interakce dostatečně popsána v literatuře:

- EXCELLENT – o existenci interakce existují kontrolované studie
- GOOD – o interakci existují data, která dokládají její existenci, ale tyto studie nejsou dobře kontrolované
- FAIR – o této interakci neexistují dostatečné studie, interakce je odvozena z farmakologických vlastností léčiv nebo existují data pro interakci podobně působících léčiv
- UNKNOWN – data nejsou známá

## 3.6 Mechanismy lékových interakcí

### 3.6.1 Klasifikace podle vlivu na konečný farmakologický efekt

Vzájemné ovlivňování látek může vést k několika různým konečným efektům:

#### 3.6.1.1 Synergismus

Synergismus popisuje jev, kdy při interakci dochází ke zvýšení účinku. Léková interakce tedy nemusí být jen negativní. Příkladem jsou fixní kombinace léčiv, tj. jedna tableta obsahuje kombinaci několika léčiv. Fixní kombinace je typická například pro léčbu hypertenze. Víme, že pokud u pacienta není dostatečná terapeutická odpověď na léčbu jednou účinnou látkou, je výhodnější zvolit kombinaci léčivých látek v nižší dávce než podávat jednu léčivou látku ve vysoké dávce, a to právě díky vlivu synergismu jednotlivých látek. Stejný přínos můžeme vidět u kombinace léčivých látek v terapii bolesti



(např. tramadol s paracetamolem). Ne vždy je ale zvýšení účinku žádoucí, například u léčiv s úzkým terapeutickým indexem. [26]

### **3.6.1.2 Antagonismus**

Při interakci léčivých látek dochází ke snížení účinku léčiva. V tomto případě opět může být účinek jak žádoucí, tak nežádoucí. Zpravidla se jedná o negativní jev, kdy snížení účinku léčiva vede k selhání terapie. Jako žádoucí jev můžeme takovou interakci využít při použití látky jako antidota. [26]

### **3.6.1.3 Jiný neočekávaný až toxický účinek**

Při takové interakci dvou látek vzniká nový, neočekávaný nežádoucí účinek, který se neprojevuje, pokud jsou látky podány samostatně. Takový účinek označujeme jako nežádoucí účinek a může se jednat až o toxický efekt. [26]

## **3. 6. 2 Farmaceutické interakce**

Jedná se o interakce, které vznikají na fyzikálně-chemickém podkladu. Zpravidla vznikají mimo organismus nebo těsně po podání. Může se jednat o inkompatibility při podání infuzí. Takové látky spolu reagují chemickou reakcí a není možné je podávat zároveň jednou infuzí ani těsně po sobě, protože k reakci by mohlo dojít i v krvi, proto je potřeba po aplikaci jedné takové látky infuzní set propláchnout a až poté aplikovat druhou látku. Příkladem může být podání  $\beta$ -laktamových antibiotik s aminoglykosidy nebo ketoprofenu s tramadolem. [37, 38]

Dále se může jednat o reakci těsně po perorálním podání. V tomto případě jde často o tvorbu nevstřebatelného komplexu léčiva s nějakými ionty, např. při současném podání tetracyklinových antibiotik a přípravků, které obsahují ionty ( $\text{Ca}^{2+}$  včetně mléčných výrobků,  $\text{Mg}^{2+}$  a další). [37, 38]

V neposlední řadě se jedná o inkompatibility účinných a pomocných látek při výrobě léčivých přípravků. [37, 38]

## **3. 6. 3 Farmakokinetické interakce**

Tyto interakce mohou probíhat v průběhu cesty léčiva organismem na všech farmakokinetických úrovních, od absorpce, přes distribuci, metabolismus až po exkreci léčiva.

### **3.6.3.1 Lékové interakce na úrovni absorpce**

Perorální podání léčiv, které úzce souvisí s absorpcí z trávicího traktu, je nejpřirozenější a nejvíce využívanou cestou podání léčiv. Na úrovni absorpce může docházet k mnoha lékovým

interakcím. Absorpce závisí jak na vlastnostech léčiva (pH molekuly, liposolubilita) a lékové formy, tak na stavu trávicího traktu (jeho prokrvení, motilitě, mikroflóře, apod.). Lékové interakce na úrovni absorpce mohou ovlivňovat rychlost vstřebávání účinné látky i množství účinné látky, které se vstřebává do systémové cirkulace. [37, 38]

Podáváním léčiv, která mění pH žaludku ovlivňujeme ionizaci molekuly léčiva a tím i jejich absorpci. Nejčastěji se jedná o inhibitory protonové pumpy (PPI) nebo antacida, která zvyšují pH v žaludku. Jsou to léčiva, která užívají geriatřičtí pacienti velmi často. Je to proto, že velké množství léčiv a snížené prokrvení žaludku způsobuje větší náchylnost k poškození žaludeční sliznice. PPI tak používáme jako gastroprotektiva. Zvýšené pH ovlivňuje především léčiva, absorbovaná přímo ze žaludku. Jedná se zpravidla o kyselé molekuly, které v kyselém prostředí žaludku nejsou ionizovány a mohou tak přecházet přes membrány (kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen). Kyselé prostředí žaludku k dostatečné absorpci potřebují také azolová antimykotika (ketokonazol, flukonazol) nebo železo podávané při léčbě hypochromních anémií. [37, 38]

Carbo medicinalis, diosmectid nebo cholestyramin jsou léčivé látky, které mohou molekuly jiných léčiv vázat a vytvářet tak neabsorbovatelné komplexy. Při podávání těchto léčiv je nutné dodržovat časový odstup od podávání jiných léčiv, aby nedocházelo ke snížení absorpce. Léčiva ovlivňující motilitu gastrointestinálního traktu (GIT) ovlivňují rychlost absorpce, přičemž více ovlivňují léčiva s rychlým uvolňováním. Také může docházet ke kompetici molekul léčivých látek o transportéry při aktivním transportu, například při podání levodopy s potravou bohatou na bílkoviny (levodopa je při absorpci z GIT transportována přenašečem pro aminokyseliny). Malabsorpční syndrom, který může být vyvolán například terapií cytostatiky, snižuje vstřebávací kapacitu sliznice gastrointestinálního traktu. [37, 38]

### **3.6.3.2 Lékové interakce na úrovni distribuce**

Lékové interakce ovlivňují distribuci především vlivem na vazbu léčiv na plazmatické bílkoviny. Molekuly léčiva se vyskytují v krevním oběhu buď volné nebo vázané na plazmatické bílkoviny. Volná frakce léčiva je využitelná pro organismus a může přecházet do tkání. Vázaná frakce je pro organismus nevyužitelná a slouží jako zásobárna léčiva. Molekuly se mohou vázat na stejné vazebné místo plazmatické bílkoviny, a tak při podání dvou molekul vázajících se na stejné místo dochází k jejich kompetici o tuto vazbu. Význam to má především pro molekuly, které se na plazmatické bílkoviny vážou z více jak 90 % (např. warfarin nebo fenytoin). Warfarin se váže na albumin z 99,5 % - 97 %. Pokud dojde ke snížení vazby z 99 % na 95 %, pak se účinek warfarinu zvýší 4x. [37, 38]

### 3.6.3.3 Lékové interakce na úrovni metabolismu

Metabolické děje probíhají za účasti katalytických enzymů. Nejvýznamnější a nejčastější z těchto dějů probíhají na cytochromu P450 (CYP450) v játrech. Dále se izoenzymy CYP450 nacházejí i v tenkém střevě, mozku, plicích a ledvinách a ve velmi malé míře i ostatních orgánech a tkáních. Existuje 14 rodin těchto enzymů, z čehož nejvíce se na metabolismu xenobiotik podílí CYP3A4, a to až z 52 %. Vzhledem k velké interindividuální aktivitě těchto enzymů je znalost metabolismu léčiv důležitá při určování dávky a terapeutického režimu. [37, 38]

Lékové interakce, které ovlivňují tyto enzymy, mohou způsobit jak zvýšení účinku léčiv, tak jeho snížení. Rozlišujeme tedy dva základní mechanismy lékové interakce na úrovni metabolismu, a to indukci nebo inhibici. Lékové induktory zrychlují metabolismus molekul, a tak dochází ke snížení jejich hladiny v organismu. Mezi významné lékové induktory patří např. rifampicin, fenobarbital, fenytoin nebo třezalka tečkovaná. Lékové inhibitory zpomalují enzymatickou aktivitu cytochromu, zpomalují metabolismus léčiv a dochází tak k nárůstu hladin těchto substrátů v organismu. Molekul, které inhibují lékový metabolismus, je mnoho, z těch často se vyskytujících v terapii můžeme zmínit například amiodaron, azolová antimykotika (flukonazol, ketokonazol), klarithromycin, omeprazol, verapamil a další. Mezi inhibitory patří také grepová šťáva. [37, 39]

Jestli a v jakém rozsahu se metabolické interakce klinicky projeví, nemusí být hned zřejmé. Může nám napovědět množství cest, kterými je substrát metabolizován a také terapeutický index léčiva. I když dojde k výraznému ovlivnění plazmatické koncentrace léčivé látky, tak pokud jsou hodnoty v terapeutickém rozmezí, nedojde ke klinickému projevu lékové interakce. Pokud tedy má léčivá látka široké terapeutické rozmezí, je méně pravděpodobné, že bude metabolickou lékovou interakcí ovlivněna. Naopak u léčivé látky s úzkým terapeutickým indexem stačí malá změna plazmatické koncentrace a dojde k významnému klinickému projevu. [40]

Pokud substrát využívá více metabolických cest, kterými je biotransformován, je méně pravděpodobné, že bude výrazně ovlivňován lékovými inhibitory nebo induktory. Naopak pokud se v terapii potkává silný enzymový inhibitor/induktor a substrát je tímto enzymem metabolizován z převážné většiny, je výrazně větší pravděpodobnost, že dojde ke klinickému projevu interakce. [40]

Metabolické interakce jsou také ovlivňovány časem podání jednotlivých léčiv. Maximální indukce/inhibice metabolické cesty nastává zpravidla za 3-5 eliminačních poločasů léčiva, zpravidla tedy v průběhu několika dní, ale u léčiv s dlouhým eliminačním poločasem to může být výrazně déle. Příkladem je amiodaron, jehož eliminační poločas je velmi dlouhý (až 100 dní) a maximální inhibiční aktivita tak nastává až za několik týdnů. Klinický projev lékové interakce je tedy výrazně opožděný od

začátku terapie, což komplikuje diagnostiku. Zpravidla je těžké spojit klinické příznaky, které se objeví několik týdnů po začátku léčby, s možnou lékovou interakcí. [40]

Rizikovým faktorem pro klinickou manifestaci lékové interakce založené na indukci nebo inhibici metabolismu je i vyšší věk pacienta. V důsledku sníženého průtoku krve venou portae je zpomalen metabolismus léčiv. To má vliv na zvýšení hladiny léčiv především u léčiv s vysokým first pass efektem (i bez lékové interakce může v důsledku sníženého first pass efektu ve stáří docházet k nárůstu plazmatické hladiny léčiv až o 50 %). U žen starších 65 let je snižená aktivita enzymu CYP3A4. Inhibice enzymové aktivity v důsledku lékové interakce nemusí vždy vést ke klinické manifestaci, ale v kombinaci se změnami v organismu ve stáří je tato pravděpodobnost výrazně vyšší než u mladé populace. Pro stáří jsou také typické chronické zánětlivé stavy. Záněty jsou provázené vyššími koncentracemi prozánětlivých lokálních faktorů jako je interleukin 1 nebo 6, interferon  $\gamma$  nebo tumor nekrotizující faktor, které snižují metabolickou aktivitu enzymů, tedy působí jako enzymové inhibitory. Aktivita enzymů se také může snižovat v důsledku sníženého příjmu vitaminů ve stáří. [40]

### **3.6.3.4 Lékové interakce na úrovni eliminace**

Glomerulární filtrace je ovlivňována průtokem krve vas afferens, tedy pokud pacient užívá léky snižující průtok ledvinami dochází ke snížené eliminaci ostatních léčiv, které jsou exkretovány ledvinami, a jedná se tedy o lékovou interakci. Druhým mechanismem ovlivnění glomerulární filtrace jsou interakce, které ovlivňují množství vázaného léčiva na plazmatické bílkoviny. Membránu glomerulu totiž procházejí pouze léčiva ve volné, nevázané formě. [22]

Tubulární sekrece je aktivní děj probíhající pomocí transportérů – může tedy docházet ke kompetici léčiv využívajících stejný transportér. Typickými příklady může být kompetice thiazidu a kyseliny močové, kdy v důsledku snížené exkrece dochází k nárůstu koncentrace kyseliny močové v organismu, což může vést k akutnímu záchvatu dny. Dále můžeme jako příklad uvést zvýšení toxicity methotrexátu při současném užívání NSAID nebo snížení renální clearans digoxinu způsobené užíváním amiodaronu nebo verapamilu. [22]

Třetím mechanismem uplatňujícím se při exkreci v ledvinách je renální reabsorpce. Tento pasivní děj je závislý na ionizaci molekul v moči. Neionizované molekuly mohou přecházet lipofilní membránou. Pokud tedy pacient užívá léky, které ovlivňují pH moči, např. při vysokých dávkách vitamínu C, dochází ke změně rovnováhy mezi ionizovanou a neionizovanou formou molekuly a ke změně jejího vylučování. [22]

### 3. 6. 4 Farmakodynamické interakce

Farmakodynamický účinek léčiv na organismus je nejčastěji způsoben jejich specifickým účinkem na receptory, tedy i farmakodynamické interakce mohou být způsobeny látkami ovlivňujícími stejné receptory. Nejedná se ale o jediný projev farmakodynamických interakcí. Vzhledem ke komplexnosti organismu, velkému množství biochemických reakcí, které v něm probíhají, a i mnoha patofyziologickým změnám, které se mohou v organismu objevit, nemusí být farmakodynamická interakce pouze výsledkem působení dvou molekul na jeden specifický receptor, ale může se odehrávat na kterémkoliv místě působení molekuly. [41]

Farmakodynamické interakce mohou být jak pozitivní, kdy kombinací účinků různých molekul dosáhneme lepší terapeutické odpovědi, tak negativní, kdy mohou poškodit pacienta a vést k závažným projevům nežádoucích účinků nebo k selhání terapie. V kombinované léčbě některých onemocnění (např. léčba hypertenze nebo nádorových onemocnění) je pozitivních farmakodynamických interakcí hojně využíváno. [41]

Farmakodynamické interakce jsou méně prozkoumány než farmakokinetické, pravděpodobně kvůli jejich obtížnějšímu monitoringu. Při vývoji léčiv dochází k výzkumu farmakodynamických interakcí in vitro a na zvířecích modelech, ale sledování v klinických studiích je méně časté. Vzhledem k využitelnosti těchto interakcí je ale výzkum farmakodynamických interakcí podstatný. [41]

Pro hodnocení farmakodynamických lékových interakcí je nezbytně nutné znát dopodrobna mechanismy účinku jednotlivých molekul účastnících se interakce, stejně jako vlastní mechanismus, kterým interakce probíhá. Toto se jeví jako problém především u molekul, u nichž není přesný mechanismus účinku znám nebo jejich působení není specifické. [41]

## 3.7 Frekvence výskytu lékových interakcí

Hodnocení prevalencí lékových interakcí u pacientů hospitalizovaných v nemocnicích v akutní péči se zabývalo několik studií. Studie OPERAM monitorovala pacienty starší 75 let v různých evropských městech. Podmínkou zařazení do studie byla přítomnost multimorbidity a polyfarmakoterapie u těchto pacientů. Do studie bylo zařazeno 1950 pacientů. Bylo identifikováno, že 54 % pacientů užívalo na počátku hospitalizace alespoň jednu kombinaci potenciálně interagujících léčiv. 80 % těchto interakcí bylo způsobeno kombinacemi léčiv, které ovlivňují kalémii, antitrombotiky nebo centrálně působícími léky. [76]

Studie z roku 2013 monitorovala 2712 pacientů starších 65 let ze 70 interních a geriatrických klinik. Potenciální lékové interakce byly nalezeny u 60,5 % pacientů, z čehož 18,9 % lékových interakcí

bylo považováno za závažné. Také byla prokázána statisticky významná souvislost mezi morbiditou do 3 měsíců od propuštění z nemocnice při užívání 2 a více kombinací léčiv s rizikem potenciálně závažné lékové interakce. [42]

Ve studii, kde bylo monitorováno 275 pacientů starších 65 let s polyfarmakoterapií v nemocničním prostředí, se autoři zaměřovali na rizika spojená s lékovými interakcemi probíhající na izoformách CYP450. Prevalence potenciálních lékových interakcí probíhajících na těchto izoenzymech byla 80 %. Dále bylo zjištěno, že při přidání 1 léku do terapie u pacientů užívajících více jak 5 léčiv, dochází ke zvýšení rizika lékových interakcí o 12 %. [43]

Pomocí softwaru INTERCheck<sup>®</sup> bylo ve studii autorů Petrini E. a kol analyzováno 188 pacientů starších 75 let navštěvujících praktické lékaře. Pacienti užívali v průměru 6,5 léků a u 48,9 % pacientů bylo zaznamenáno riziko alespoň jedné lékové interakce. Také bylo zjištěno, že při užívání 5 a více léků byla vyšší pravděpodobnost výskytu vážné nebo velmi vážné lékové interakce. [44] Software INTERCheck<sup>®</sup> byl využit také pro analýzu 98 pacientů v ambulantní péči a 46 pacientů hospitalizovaných na interním oddělení. Pacienti byli starší 75 let a téměř všichni byli zatíženi polyfarmakoterapií. 5 a více léků užívalo 97 % ambulantních pacientů a 98 % hospitalizovaných. 89 % hospitalizovaných nemocných a 25 % ambulantních pacientů mělo vysoké riziko závažné interakce. [45]

V další studii autorů Piccolioni G. a kol. z roku 2021 byly v ambulancích praktických lékařů hodnoceny interakce v lékových režimech 579 pacientů starších 75 let. 18 % pacientů užívalo 8 a více léků, a tyto lékové režimy již byly významně spjaty s rizikem lékových interakcí. Riziko jedné potenciálně závažné lékové interakce bylo identifikováno u 67 % pacientů, 35,2 % pacientů užívalo terapii zahrnující dva rizikové páry potenciálně interagujících léčiv. Mezi nejčastější léčiva s interakčním potenciálem patřila antitrombotika, antidepresiva a antipsychotika. [46]

V maďarských lékárnách proběhla analýza racionality užití léčiv v ambulancích podle výdeje na lékařský předpis v lékárnách s pomocí databáze IQVIA. Bylo definováno 39 potenciálně interagujících lékových kombinací, které byly v souboru vyhledávány. Pomocí databáze IQVIA bylo nalezeno 1,8 milionu případů, zahrnujících tyto kombinace v průběhu jednoho roku. [47] Ve studii autorů Chatsisvilli A. a kol. z roku 2010 bylo v řecké veřejné lékárně analyzováno 1553 receptů pacientů, u kterých bylo vyhodnoceno 287 lékových interakcí. [48]

Všechny studie uvedené výše poukazují na skutečnost, že lékové interakce patří k častým rizikům farmakoterapie a jako rizika léčby by měly být pravidelně sledovány. Současně příklady výše uvedených studií dokládají, že ve všech typech péče je prevalence lékových interakcí vysoká a práce klinických farmaceutů v této oblasti má jistě velký význam v mnoha odlišných prostředích péče.

## 4 Praktická část

### 4.1 Metodika

Podkladem pro vypracování diplomové práce byla data získaná z českého souboru vyšetřeného v rámci projektu EuroAgeism H2020 ESR7 (projektové období: listopad 2017–duben 2022) s názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe". Cílem tohoto mezinárodního projektu bylo zhodnotit z různých pohledů kvalitu lékové preskripce u starších osob, stanovit prevalence a rizikové faktory užití potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, dalších rizikových faktorů a analyzovat dostupnost bezpečnějších lékových strategií. Zároveň bylo cílem zvýšit povědomí o problematice stárnutí, která je úzce spojena s nevhodnou preskripcí a nadužíváním léčiv, a poukázat na rozdílné postupy v různých zemích. Do mezinárodního projektu EuroAgeism H2020 ESR7 byly zapojeny tyto země: Srbsko, Estonsko, Bulharsko, Irsko, Španělsko, Chorvatsko, Belgie, Etiopie, Indie a Turecko. Sběr dat v rámci tohoto projektu byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Výsledkem projektu jsou jak výzkumné výstupy, tak politické dokumenty týkající se doporučení omezujících diskriminaci seniorů v oblasti užití léků a v oblasti racionální lékové preskripce ve stáří.

Pro tuto diplomovou práci byla použita data získána v České republice. Tato data byla získávána v období od srpna 2018 do února 2021, a to ve 3 typech zdravotní péče – akutní, ambulantní a lékárenské péči. Do studie bylo zařazeno celkem 1602 pacientů, z toho 589 z akutní péče, 563 z ambulantní a 450 z lékárenské péče.

Soubor pacientů lékárenské péče tvořil soubor 450 seniorů z individuálně vybraných větších lékáren ve třech různých regionálně odlišných lokalitách, a to v Kroměříži (N=150), v Holešově (N=150) a v Hradci Králové (N=150). Svůj sběr dat jsem prováděla v lékárně v Kroměříži, data z ostatních lékáren mi byla poskytnuta ostatními spolupracujícími studenty. Data jsem sbírala pouze od pacientů starších 65 let, kteří splňovali podmínky zařazení do studie, tedy netrpěli žádnou těžkou kognitivní poruchou, byli schopní komunikovat, neměli těžkou poruchu zraku nebo sluchu a nebyli v terminálním stadiu onemocnění (s prognózou dožití kratší než 12 měsíců).

Na začátku rozhovoru byli pacienti seznámeni s účelem sběru dat a cílem studie. Pacienti vyslovili písemný souhlas s účastí v projektu a se zpracováním poskytnutých dat pro vědecké účely. Po úvodním představení projektu a souhlasu pacientů následoval vlastní strukturovaný rozhovor, který byl veden podle validovaného dotazníku vytvořeného pro tuto studii, který je chráněným dokumentem a projektu EuroAgeism H2020. Data pacientů byla zaznamenávána pod přiděleným číslem, dotazník tedy neobsahuje žádné osobní údaje a údaje jsou zaznamenávány a zpracovávány anonymně.

Dotazník je členěn do několika sekcí, které zahrnují sociodemografické údaje (věk, pohlaví, rodinný stav, vzdělání apod.), informace o životním stylu a nutričním stavu pacienta (informace o váze, výšce, BMI, terapeutických dietách, pitném režimu, konzumaci alkoholu apod.), dále hodnocení bolesti, četnosti pádů, návštěv zdravotnických zařízení, počtu lékařů, kteří o pacienta pečují a subjektivní nebo objektivní zhodnocení zdravotního stavu pacienta. Další část dotazníku zahrnuje informace o zdravotním stavu pacienta, výčet jeho diagnóz a onemocnění prodělaných dříve, léčiva, která užívá (včetně všech náležitostí, jako je denní doba nebo délka užívání) a zda hodnoty laboratorních vyšetření jsou v normě nebo zvýšené/snížené (pokud pacient tyto informace v lékařském prostředí znal, v prostředí akutní a ambulantní péče měli výzkumníci možnost nahlížet do zdravotnické dokumentace nebo přímo konzultovat stav nemocného s lékařem).

Data pacientů byla zaznamenána do digitální podoby ve formě tabulek v programu Excel. Farmakoterapie byla zaznamenávána do tabulky samostatně a obsahovala údaje o obchodním názvu léčiva, účinné látce, ATC kódu (anatomicko-chemicko-terapeutický klasifikační systém), denní době, ve kterou pacient léky užíval, délce terapie (pokud si ji pacient pamatoval) a orientační indikaci, dle informací od pacienta. Po převedení dat do digitální podoby následovalo čišťení a kontrola dat ve spolupráci se statističkou projektu. Data, která jsem získala v lékárně v Kroměříži, byla spojena s daty získanými v ostatních lékárnách pro vytvoření komplexního souboru dat.

Soubor akutní péče zahrnuje data od 589 pacientů ze 4 geriatrických klinik v Brně (N=163), Hradci Králové (N=125), Opavě (N=151) a Praze (N=150). Do studie byly zařazeni pacienti po akutní hospitalizaci, kteří již byli ve stabilizovaném stavu a schopní komunikace tak, aby mohli odpovídat na otázky výzkumníka. Data z akutní péče byla získávána rozhovorem s pacientem, nahlížením do zdravotnické dokumentace a konzultací s lékaři, popř. jinými zdravotnickými pracovníky pečujícími o pacienta.

Soubor ambulantní péče zahrnuje data od 563 pacientů ze 4 geriatrických ambulancí v Brně (N=112), Hradci Králové (N=151), Opavě (N=150) a Praze (N=150). Data byla opět získávána rozhovorem s pacientem, nahlédnutím do zdravotní dokumentace a konzultací s ošetřujícím lékařem.

Pro analýzu lékových interakcí v lékových režimech pacientů ze všech tří typů zdravotnických zařízení byly použity údaje z databáze lékových interakcí MedScape. Kompletní farmakoterapie každého pacienta byla zadána do databáze a byl vyhodnocen jak celkový počet/prevalence lékových interakcí, tak výskyt nejčastějších lékových interakcí, u nichž byla stanovena klinická závažnost primárně (pro členění tabulek) podle databáze MedScape, sekundárně (v porovnání s údaji z databáze MedScape) byly klinické závažnosti zjišťovány i z databází UpToDate a Micromedex. Databáze MedScape rozděluje interakce podle závažnosti do 3 skupin – závažné interakce s doporučením



používat alternativní lék, tzv. SERIOUS, středně závažné interakce vyžadující monitoring, tzv. MONITOR, a málo závažné interakce, tzv. MINOR. Výsledky analýzy interakcí byly zaznačeny do tabulek podle typu péče.

Pokud databáze vyhodnotila lékovou interakci v lékovém režimu jednoho pacienta vícekrát a zařadila ji do více různých závažností, byla interakce započítána pouze jednou do celkového počtu/prevalence interakcí a zařazena do skupiny s vyšší závažností. *(Příklad: Po zadání kyseliny acetylsalicylové a perindoprilu do databáze jsou vyhodnoceny dvě interakce, jedna závažná (SERIOUS) a druhá středně závažná (MONITOR). Jedna kombinace léčiv je tedy podle databáze vyhodnocena dvakrát. Při vytváření přehledu interakcí byla tato interakce započítána pouze jednou a zařazena do skupiny s vyšší závažností, tedy v tomto případě SERIOUS.)*

Při vytváření tabulek o počtech lékových interakcí byly zaznamenávány kombinace léčivých látek, které databáze vyhodnotila jako lékovou interakci. V souboru těchto kombinací bylo vyselektováno 10 nejčastěji se vyskytujících interakcí v každém souboru zdravotní péče v každé kategorii podle závažnosti, tedy tabulky byly rozděleny na lékové interakce „závažné“, „středně závažné“ a „klinicky málo závažné“ a sumarizovány zvlášť pro všechny 3 typy péče.

Těchto 10 nejčastějších interakcí bylo podrobně rozebráno v praktické části a popsán mechanismus lékové interakce, proč je/není klinicky významná a zda u seniorů očekávat vyšší rizikovitost spolupodání daných léčiv. V popisech jednotlivých interakcí jsou tedy podrobně uvedeny mechanismy, kterými interakce probíhá i rizika, která s sebou přináší. Klinická závažnost je prodiskutována v kapitole 5. věnované diskusi, včetně návrhů řešení, jak k těmto interakcím přistupovat. Pro vypracované diskusní části byly nejčastěji použity články vyhledané v databázi PubMed formou cílené rešerše.

Ke statistickým analýzám dat byl využit R-software verze 4.0.3. a analýzy byly provedeny formou základní deskriptivní statistiky (frekvenční analýzy). Statisticky významné rozdíly mezi sledovanými soubory byly hodnoceny s pomocí chí-kvadrát testu, při absolutních četnostech nižších než 5 s pomocí Fischerova exaktního testu. Za statisticky významnou byla považována hladina pravděpodobnosti  $p < 0,05$ .

## 4.2 Výsledky práce

### 4.2.1 Hlavní charakteristiky souboru

Celkový počet pacientů ve věku 65 let a více vyšetřených ve všech třech typech péče byl 1602 pacientů, z toho v rámci akutní péče bylo vyšetřeno 589 pacientů, v ambulantní péči 563 a v lékárenské péči 450 pacientů. Průměrný věk seniorů byl 78 let ( $\pm 7,6$  SD). V souboru pacientů vyšetřovaných v lékárenské péči byl průměrný věk pacientů výrazně nižší. Ženy v souboru převažovaly ve všech skupinách, nejvýznamnější je rozdíl ve skupině pacientů vyšetřovaných v ambulantní péči, kde muži tvořili pouze 21,1 %. Soubor pacientů ambulantní péče byl s ohledem na průměrný věk nejstarší.

**TABULKA č. 1: Hlavní sociodemografické charakteristiky hodnoceného souboru pacientů**

		Celkový soubor (N=1602)		Akutní péče (N=589)		Ambulantní péče (N=563)		Lékařenská péče (N=450)		p-hodnota
		N	%	N	%	N	%	N	%	
VĚK	Průměr (SD)	78 (7,6)		79,1 (8,1)		82,8 (8,5)		71,7 (6,3)		p <0,001
	Medián	77,7		79		84		70		
	65-74 let	640	40,0 %	193	32,8 %	117	20,8 %	330	73,3 %	
	75-84 let	492	30,7 %	227	38,5 %	169	30,0 %	96	21,3 %	
	85-94 let	416	26,0 %	153	25,9 %	241	42,8 %	22	4,9 %	
	95let a více	54	3,4 %	16	2,7 %	36	6,4 %	2	0,4 %	
POHLAVÍ	muži	544	34 %	256	43,5 %	119	21,1 %	169	37,6 %	p <0,001
	ženy	1058	66 %	333	56,5 %	444	78,9 %	281	62,4 %	
VZDĚLÁNÍ	žádné	1	0 %	0	0,0 %	1	0,2 %	0	0,0 %	p <0,001
	základní	399	24,9 %	127	21,6 %	162	28,8 %	110	24,4 %	
	střední	951	59,4 %	345	58,6 %	348	61,8 %	258	57,3 %	
	vysoké	251	15,7 %	117	19,9 %	52	9,2 %	82	18,2 %	

\*SD – směrodatná odchylka; N – počet, p-hodnota – statisticky porovnáva rozdíly mezi výsledky

Pro procentuální přepočty byly použity denominátory pro celkový soubor N=1602, pro akutní péči N=589, pro ambulantní péči N=563 a pro lékárenskou péči N=450.

Tabulka č. 2 uvádí klinické charakteristiky souboru. Polymorbidita (4 a více onemocnění) se objevovala s vysokou prevalencí ve všech souborech, významněji pak v souborech pacientů akutní a ambulantní péče, kde více jak 60 % pacientů trpělo 6 a více chronickými onemocněními. Dále tabulka uvádí prevalence polyfarmakoterapie ve sledovaném souboru. Nejčastěji se ve sledovaném souboru vyskytovala kardiovaskulární a psychiatrická onemocnění. Alespoň 1 kardiovaskulárním onemocněním trpělo v souboru 86,3 % pacientů, přičemž nejvyšší zastoupení bylo u pacientů s hypertenzí (78,1 %), dále s dyslipidemií (36,8 %), ICHS (ischemickou chorobou srdeční - 29,0 %), srdečním selháním (17,9 %) a ICHDK (ischemickou chorobou dolních končetin - 9,7 %). Velký rozdíl byl pozorován např. v prevalenci ICHS v souboru pacientů akutní a ambulantní péče (35,8 % a 40 %) oproti lékárenské péči (6,4 %). Alespoň jedním psychiatrickým onemocněním trpělo v souboru 29,6 % pacientů. Nejvyšší zastoupení psychiatricky nemocných bylo pozorováno ve skupině pacientů ambulantní péče, kde bylo zaznamenáno významně vyšší procento dementních pacientů (34,8 %). Tato diagnóza se v souboru pacientů lékárenské péče téměř nevyskytovala (0,9 %). Dále tabulka uvádí prevalence polyfarmakoterapie ve sledovaném souboru.

Tabulka č. 3 popisuje prevalenci lékových interakcí a také průměrné zastoupení všech interakcí (a současně minimum, maximum a medián počtu lékových interakcí) ve všech kategoriích klasifikovaných podle jejich různé závažnosti na 3 kategorie (závažné, středně závažné a klinicky málo závažné). Nejvyšší prevalence všech typů interakcí, jak je z tabulky zřejmé, byla dokumentována v akutní péči, dále s o něco nižší prevalencí v ambulantní péči a s nejnižší prevalencí byly dokumentovány lékové interakce v lékárenské péči.

**TABULKA č. 2: Klinické charakteristiky hodnoceného souboru pacientů**

		Celkový soubor (N=1602)		Akutní péče (N=589)		Ambulantní péče (563)		Lékařenská péče (N=450)		p- hodnota
		N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>POLYMORBIDITA</i>	4 a více onemocnění	374	71,7 %	138	86,4 %	124	82,8 %	112	38,9 %	p <0,001
	6 a více onemocnění	775	48,4 %	369	62,9 %	343	60,7 %	63	14,0 %	
<i>POLYFARMAKOTERAPIE</i>	5-9 léků	688	43 %	269	45,7 %	307	54,7 %	112	24,9 %	p <0,001
	10 a více	423	26,4 %	279	47,4 %	127	22,6 %	17	3,8 %	
<i>KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ</i>	0	220	13,7 %	54	9,2 %	76	13,5 %	90	20,0 %	p <0,001
	1	565	35,3 %	188	31,9 %	161	28,6 %	216	48,0 %	
	2	498	31,1 %	197	33,4 %	180	32 %	121	26,9 %	
	3 a více onemocnění	319	19,9 %	150	25,5 %	146	25,9 %	23	5,1 %	
	Arteriální hypertenze	1251	78,1 %	480	81,5 %	460	81,7 %	311	69,1 %	p <0,001
	Dyslipidemie	589	36,8 %	209	35,5 %	204	36,2 %	176	39,1 %	p <0,461
	Srdeční selhání	287	17,9 %	168	28,5 %	107	19 %	12	2,7 %	p <0,001
	ICHS	465	29,0 %	211	35,8 %	225	40 %	29	6,4 %	p <0,001
	ICHDK	156	9,7 %	89	15,1 %	59	10,5 %	8	1,8 %	p <0,001
<i>PSYCHIATRICKÉ ONEMOCNĚNÍ</i>	0	1128	70,4 %	445	75,6 %	281	49,9 %	402	89,3 %	p <0,001
	1	323	20,2 %	119	20,2 %	170	30,2 %	34	7,6 %	
	2	107	6,7 %	23	3,9 %	70	12,4 %	14	3,1 %	
	3 a více onemocnění	44	2,7 %	2	0,3 %	42	7,5 %	0	0,0 %	
	Deprese	235	14,7 %	65	11 %	137	24,3 %	33	7,3 %	p <0,001
	Anxieta	127	7,9 %	17	2,9 %	87	15,5 %	23	5,1 %	p <0,001
	Insomnie	368	23 %	117	19,9 %	172	30,6 %	79	17,6 %	p <0,001
	Demence	276	17,2 %	76	12,9 %	196	34,8 %	4	0,9 %	p <0,001
	Parkinsonova choroba	36	2,2 %	14	2,4 %	20	3,6 %	2	0,4 %	p <0,004

N – počet, ICHS – ischemická choroba srdeční, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, p-hodnota – statisticky porovnává rozdíly mezi výsledky

Pro procentuální přepočty byly použity denominátory pro celkový soubor N=1602, pro akutní péči N=589, pro ambulantní péči N=563 a pro lékařskou péči N=450

## 4. 2. 2 Prevalence výskytu lékových interakcí u seniorů ve třech typech péče

TABULKA Č.3: Prevalence výskytu lékových interakcí v hodnoceném souboru

		Celkový soubor		Akutní péče		Ambulantní péče		Lékárenská péče		p-hodnota	
		N	%	N	%	N	%	N	%		
LÉKOVÉ INTERAKCE	PREVALENCE	Průměr (SD)		6,6 (6,2)		4,3 (4,9)		1,8 (3,6)		p <0,001	
		Medián		5		3		0			
		0	430	26,8 %	56	9,5 %	120	21,3 %	254	56,2 %	p <0,001
		1+	1172	73,2 %	533	90,5 %	443	78,7 %	196	43,6 %	
		1-3	497	31,1 %	168	28,5 %	206	36,6 %	123	27,5 %	
		4-6	250	15,6 %	126	21,4 %	91	16,2 %	33	7,3 %	
		7 a více	425	26,5 %	239	40,6 %	146	25,9 %	40	8,9 %	p <0,001
		serious 1+	509	31,8 %	257	43,6 %	184	32,7 %	68	15,1 %	
	monitor 1+	1084	67,7 %	498	84,6 %	406	72,1 %	180	40,0 %		
	minor 1+	581	36,3 %	329	55,9 %	199	35,3 %	53	11,8 %		
	Všechny lékové interakce	Průměr (SD)		6,6 (6,1)		4,3 (4,9)		1,7 (3,6)			
		Medián		5		3		0			
		Maximální počet		46		28		34			
		Minimální počet		0		0		0			
	Lékové interakce „SERIOUS“	Průměr (SD)		0,7 (1,0)		0,47 (0,8)		0,2 (0,5)			
		Medián		0		0		0			
Maximální počet		7		5		3					
Minimální počet		0		0		0					
Lékové interakce „MONITOR“	Průměr (SD)		4,8 (4,6)		3,2 (3,7)		1,3 (2,8)				
	Medián		4		2		0				
	Maximální počet		33		20		25				
	Minimální počet		0		0		0				
Lékové interakce „MINOR“	Průměr (SD)		1,2 (1,6)		0,6 (1,1)		0,2 (0,8)				
	Medián		1		0		0				
	Maximální počet		15		7		8				
	Minimální počet		0		0		0				

SD – směrodatná odchylka, N – počet, p-hodnota – statisticky porovnává rozdíly mezi výsledky. Pro procentuální přepočty byly použity denominátory pro celkový soubor N=1602, pro akutní péči N=589, pro ambulantní péči N=563 a pro lékárenskou péči N=450. Serious – závažné lékové interakce, Monitor – středně závažné lékové interakce, Minor – klinicky málo závažné lékové interakce

## 4.2.2.1 Prevalence nejčastějších lékových interakcí u seniorů v akutní péči

### 4.2.2.1.1. Prevalence nejčastějších závažných interakcí v akutní péči

TABULKA č. 4: Shrnutí 10 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost interakce	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=424)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=3906)
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Moderate	79	18,6	2,0
2.	DIGOXIN A PPI	Serious	B	Moderate	28	6,6	0,7
3.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	25	5,9	0,6
4.	BB A DIGOXIN	Serious	C	Moderate	23	5,4	0,6
5.	K <sup>+</sup> A SPIRONOLAKTON	Serious	D	Major	23	5,4	0,6
6.	ALOPURINOL A THEOPHYLIN	Serious	C	Moderate	15	3,5	0,4
7.	LMWH A SULFAMETHOXAZOL	Serious	∅	∅	12	2,8	0,3
8.	ALOPURINOL A WARFARIN	Serious	D	Major	11	2,6	0,3
9.	KLOPIDOGREL A PPI	Serious	X	Major	11	2,6	0,3
10.	KLARITHROMYCIN A LMWH	Serious	∅	∅	10	2,3	0,3

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalence závažných lékových interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči; denominátorem je počet závažných lékových interakcí identifikovaných v souboru akutní péče N=424

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalence lékových interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátorem je celkový počet lékových interakcí v souboru akutní péče N=3906

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, PPI – inhibitory protonové pumpy, BB – betablokátory, LMWH – nízkomolekulární hepariny

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, X – vyhněte se kombinaci, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 4 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztahované na celkový počet identifikovaných závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů akutní péče. Kompletní přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut tabulce 13 v příloze.

#### **4.2.2.1.2. Popis nejčastějších závažných lékových interakcí identifikovaných v akutní péči**

##### **4.2.2.1.2.1. Kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi)**

###### **Mechanismus lékových interakcí:**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS** (negativní vliv na horší kompenzaci hypertenze)

**FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS** (negativní vliv na renální funkce)

Antihypertenzní účinek ACEi spočívá v inhibici angiotensin-konvertujícího enzymu, čímž nedochází k přeměně angiotensinu I na angiotensin II, a tedy se snižuje i syntéza aldosteronu, naopak se zvyšuje hladina reninu. Zároveň nedochází k přeměně vasodilatačního bradykininu na neúčinný metabolit a zvyšuje se produkce prostaglandinů (také vasodilatační efekt). Výsledkem těchto dějů je pokles cévní rezistence, snížení krevního tlaku (ale i intraglomerulárního tlaku vyšší vasodilatací vas efferenc). Snížení systémového TK (tlaku krve) souvisí s menší zátěží srdce (prevence remodelace srdce). ACEi nejsou jen antihypertenzivy, ale mají i kardioprotektivní charakter. [49]

Kyselina acetylsalicylová se využívá pro svoji schopnost inhibovat aktivitu cyklooxygenázy (COX). V nižších dávkách, které se používají v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, inhibuje především COX I. To je forma enzymu, který se v krevní destičce podílí na syntéze prostanooidů z kyseliny arachidonové, přesněji jde o molekuly tromboxanu A<sub>2</sub> a prostaglandinů. Tyto molekuly zajišťují agregaci krevních destiček, slouží jako ochrana žaludku a regulují průtok krve ledvinami. Inhibice cyklooxygenázy v krevních destičkách je ireverzibilní děj, protože krevní destičky nemají jádro a nemohou si ji znovu vytvořit. Dochází tak k inhibici jejich případné agregace. Ve vyšších dávkách kyselina acetylsalicylová blokuje i COX II, která se účastní zánětu a podporuje syntézu prostaglandinů, které způsobují zvýšení tělesné teploty. Inhibicí COX II může docházet ke snížení průtoku ledvinami, což se projeví snížením glomerulární filtrace a může dojít i ke sníženému vylučování sodíku a vody. [50]

###### **Databáze Medscape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Popis interakce: Současné podávání těchto léčiv může vést k významnému snížení funkce ledvin. Mechanismus této interakce spočívá pravděpodobně v ovlivnění vasodilatačních účinků prostaglandinů NSAID a v současném snížení intraglomerulárního tlaku působením ACEi na vasodilataci vas efferenc. Zároveň NSAID mohou snižovat antihypertenzivní účinek ACEi. Interakce léčivých látek navzájem zvyšuje jejich toxicitu, zejména v souvislosti s negativním vlivem těchto léčiv na renální

funkce (negativní farmakodynamický synergismus), a to zejména při vysokých dávkách kyseliny acetylsalicylové nebo u starších osob. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: STÁVAJÍCÍ DATA JSOU NEKONZISTENTÍ**

Dle databáze UpToDate je závažnost této interakce středně významná a vyžaduje monitoring léčby, ale spolehlivost dat není konzistentní. Hlavní rizika této kombinace spočívají ve zvýšení nefrotoxicity ACEi při kombinaci se salicyláty a ve snížení antihypertenzního účinku ACEi. Je tedy vhodné monitorovat klinickou odpověď pacienta na snížení TK a kontrolovat funkce ledvin.

Výsledky studií se liší. Některé uvádějí snížení účinku ACEi, jiné uvádění zhoršení ledvinných funkcí, naopak velké množství studií ukazuje, že kombinace těchto molekul je bezpečná. Většina studií, na které článek na webu UpToDate odkazuje, je poměrně zastaralá. [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIL**

Dle databáze Micromedex je interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a ACEi považována za středně závažnou, což znamená, že může vést k exacerbaci zdravotního problému. Zároveň ale tato databáze uvádí, že dostupná klinická data o této interakci nejsou významně alarmující a interakce je posuzována z farmakologického mechanismu působení jednotlivých molekul. [36]

#### **4.2.2.1.2.2. Digoxin a inhibitory protonové pumpy (PPI)**

**Mechanismus lékové interakce:**

**FARMAKOKINETICKÝ – ZMĚNA ABSORPCE**

Digoxin je kardiotonikum ze skupiny kardioglykosidů z rostlin rodu Digitalis. Působí na srdeční sval pozitivně inotropně, negativně chronotropně a zpomaluje vodivost přes AV uzel. Má tedy antiarytmické účinky. Zpomalená srdeční frekvence a prodloužená diastola umožňují dokonalejší plnění komor, čímž se zvyšuje srdeční výdej a snižuje městnání krve. Zlepšuje se také prokrvení orgánů.

Biologická dostupnost digoxinu po perorálním podání je mezi 60-70 %, ale může být výrazně ovlivněna podmínkami absorpce, a to jak látkami, které jsou současně podávány, tak stavem mikroflóry. Rozdíl v absorpci může být až 50 %. Také může být výrazně ovlivněna eliminace, významné je zejména snížení eliminace digoxinu při současném podávání amiodaronu nebo verapamilu. Vzhledem k úzkému terapeutickému efektu a riziku toxicity je nutné tyto informace zvažovat. [51]

PPI snižují kyselost žaludku inhibicí protonové pumpy v parietálních buňkách žaludku. Zvýšením pH v žaludku mohou ovlivňovat vstřebávání některých molekul, mezi něž patří právě i digoxin (dále např. železo nebo azolová antimykotika). Mechanismus interakce tedy spočívá ve zvýšení pH



žaludku v důsledku užívání PPI, které způsobí větší absorpci digoxinu, který se může dostat nad svou terapeutickou mez a může se rozvinout jeho toxický účinek. [52]

**Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Zvýšením pH žaludku dochází ke zvýšení hladiny a účinku digoxinu. Interakce platí pouze po perorální podání obou léčiv. Dlouhodobé užívání PPI také může způsobit hypomagnezémii, která může zvýšit toxicitu digoxinu. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika B: NENÍ POTŘEBA ŽÁDNÁ AKCE; závažnost: MENŠÍ; hodnocení spolehlivosti: STÁVAJÍCÍ DATA JSOU NEKONZISTENTNÍ**

PPI mohou zvýšit koncentraci digoxinu v séru. Závažnost interakce je považovaná za nižší bez nutnosti upravovat terapii. Příslušný článek o lékové interakci přináší informaci, že u pacientů užívajících 20mg omeprazolu došlo k nárůstu hladiny digoxinu o 10 %. Zároveň ale uvádí, že u většiny pacientů je hladina digoxinu stále v referenčním rozmezí (až na výjimky, kdy ale není jasné, zda toxicita byla způsobena opravdu interakcí). [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace GOOD**

Současné užívání přípravků obsahujících digoxin a omeprazol může vést k prohloubení nežádoucích účinků spojených s toxicitou digoxinu, jako je nevolnost, zvracení nebo arytmie. [36]

#### **4.2.2.1.2.3. Alopurinol a inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi)**

**Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

**Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Hrozí riziko anafylaktické reakce a Stevens-Johnsonova syndromu. Mechanismus interakce není přesně známý. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: VELKÁ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

Alopurinol může vyvolat alergickou reakci. Pravděpodobnost této reakce se zvyšuje při současném užívání ACEi. Pacienta kvůli zvýšenému riziku anafylaktické reakce pečlivě sledujeme 5 týdnů. Některé starší kazuistiky ukazují rozvoj Steven-Johnsonova syndromu při současném užívání kaptoprilu a alopurinolu. Mechanismu interakce není známý. [35]

**Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

#### 4.2.2.1.2.4. Betablokátoři a digoxin

##### Mechanismus interakce:

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGIMUS**

Vzhledem k některým stejným účinkům kardioselektivních  $\beta$ -blokátorů a digoxinu dochází k potenciaci jejich účinků. Jedná se zejména o prohloubení negativně chronotropních účinků a prodloužení AV vedení, což může vést ke vzniku závažných nežádoucích účinků. [51, 53]

##### Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék

V důsledku farmakodynamického synergismu dochází ke zvýšení účinku obou léčiv. Existuje riziko vyšší toxicity obou léčiv a významného projevu bradykardie. Obě účinné látky mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru. [33]

##### Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ

Obě látky patří do skupiny bradykardizujících léčiv. Kombinací dvou bradykardizujících léčiv se prohlubuje bradykardizující účinek každého z nich. Je potřeba dbát zvýšené opatrnosti, pokud pacienti užívají více bradykardizujících léčiv současně. Při takové terapii monitorujeme srdeční frekvenci a krevní tlak. Pacient je poučen o možných projevech bradykardie, jako je hypotenze nebo závratě. [35]

##### Micromedex – závažnost MONITOR, dokumentace GOOD

Současné používání  $\beta$ -blokátorů a digoxinu je spojeno s vyšším rizikem bradykardie a také toxicity digoxinu. [36]

#### 4.2.2.1.2.5. Draselné ionty a spironolakton

##### Mechanismus interakce: FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS

Spironolakton je kalium šetřící diuretikum, antagonist aldosteronu. Jako takový se váže na receptory v distálním tubulu ledvin, kde inhibuje retenci sodíku a vody a exkreci draslíku. Výsledkem tohoto děje je retence draslíku a zvýšené vylučování vody a sodíku. Má tedy hyponatremizující a hyperkalemizující efekt. [53] Spolu s jinými hyperkalemizujícími léčivy, včetně podávání draselných solí může dojít k rozvoji hyperkalémie. Ta je charakterizovaná hodnotami nad 5mmol/l, hodnoty nad 5,5mmol/l jsou spojeny s rizikem úmrtí. Rizikové jsou jak rychlé nárůsty hladiny, tak dlouhotrvající mírná hyperkalémie. Ta může být i asymptomatická, ale vždy jsou vidět změny na EKG (elektrokardiografu). Dále se může objevovat únava, malátnost, svalová slabost, arytmie až náhlá srdeční smrt. [54]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Oba léky zvyšují draslík v séru. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTE ÚPRAVU TERAPIE; závažnost: VELKÁ; hodnocení spolehlivosti: FAIR; nástup účinku: ZPOŽDĚNÝ**

Draselné soli mohou zvyšovat hyperkalemizující účinek spironolaktonu. Podávání je možné u pacientů s významnou hypokalémií, ale i přesto je nutné pečlivě monitorovat hladiny draslíku a nežádoucí projevy hyperkalémie, jako je únava, svalová slabost nebo arytmie. U pacientů, kteří užívají ještě další hyperkalemizující léky (např. ACEi) je riziko těchto nežádoucích účinků zvýšené. [35]

#### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace FAIR**

Současné užívání těchto léků může vést k hyperkalémii. [36]

#### **4.2.2.1.2.6. Alopurinol a theofylin**

##### **Mechanismus interakce: FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE – SNÍŽENÍ METABOLISMU THEOFYLINU**

Alopurinol (i jeho aktivní metabolit oxypurinol) je inhibitor xantinoxidázy. Xantinoxidáza je enzym, která katalyzuje oxidaci hypoxantinu na xantin a xantinu na kyselinu močovou. Tak dochází ke snížení hladiny kyseliny močové jak v séru, tak v moči. [53]

Theofylin je odvozen od purinu. Jeho metabolismu se účastní xantinoxidáza, která je při kombinaci s alopurinolem blokována, a tak je výrazně zpomalen metabolismus theofylinu. Tím se zvyšuje jeho koncentrace v organismu a může dojít ke zvýšení jeho toxicity. (34) Theofylin působí dvěma mechanismy – antagonisticky se váže na adenosinové receptory a inhibuje fosfodiesterázu. Zablokováním adenosinových receptorů dochází k bronchodilataci, ale také se mohou objevovat nežádoucí účinky jako tachykardie nebo arytmie. K inhibici fosfodiesterázy dochází až při vyšších dávkách. Inhibicí fosfodiesterázy dochází ke zvýšení cyklického adenosinmonofosfátu, což vede ke zvýšení hladiny katecholaminů. Při toxických koncentracích theofylinu v plazmě může docházet ke zvýšení adrenalinu 4-8x a noradrenalinu až 10x, než je běžné. Za toxickou koncentraci theofylinu považujeme hladiny nad 20 mcg/ml. [55]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Alopurinol zvyšuje sérové hladiny theofylinu snížením jeho metabolismu. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Alopurinol může zvyšovat koncentraci theofylinu v séru. Je nutné monitorovat sérové hladiny theofylinu a jeho toxicitu, především u pacientů, kteří užívají dávky vyšší než 600mg alopurinolu. [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIR**

Současné užívání alopurinolu a theofylinu může vést k projevům toxicity theofylinu. [36]

#### **4.2.2.1.2.7. LMWH (nízkomolekulární hepariny) a sulfamethoxazol**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI DISTRIBUCE A METABOLISMU**

**Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Sulfamethoxazol zvyšuje účinek LMWH snížením jejich metabolismu. Také dochází ke kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny, což také zvyšuje účinnost molekul. [33]

**Databáze UpToDate – žádná interakce**

**Databáze Micromedex – žádná interakce**

#### **4.2.2.1.2.8. Alopurinol a warfarin**

**Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

**Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Alopurinol zvyšuje antikoagulační účinky warfarinu. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTĚ ZMĚNU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Monitorujte protorombinové časy při změně terapie – nasazení/vysazení alopurinolu nebo změna dávky. Změny protorombinového času se dostavují za 2-3 dny. [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Společné užívání alopurinolu a warfarinu může způsobit zvýšení hodnot INR. [36]

#### **4.2.2.1.2.9. Klopidogrel a inhibitory protonové pumpy (PPI)**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

PPI jsou široce využívaná gastroprotektivní léčiva. Můžeme se s nimi hojně setkat u pacientů s polyfarmakoterapií. Vzhledem k tomu, jak často jsou tato léčiva využívána a jejich schopnosti

ovlivňovat enzymatické metabolické procesy v organismu, je nezbytné brát v úvahu jejich interakční potenciál. Nejvíce užívaným PPI je omeprazol. Omeprazol má významný potenciál ovlivňovat metabolické procesy probíhající skrze cytochrom P450. Má vysokou afinitu zejména k cytochromu CYP2C19 a střední k cytochromu CYP3A4. Působí jako jejich inhibitor. [52, 56]

Klopidogrel je léčivo s protidestičkovou aktivitou používané k prevenci vzniku krevních sraženin. Bývá používán jak v monoterapii, tak v kombinované duální antiagregační léčbě. To může zvyšovat rizika krvácení z GIT, proto bývá často kombinován právě s PPI, které chrání žaludek a snižují rizika krvácení z GIT. Klopidogrel je proléčivo, které je na aktivní metabolit přeměňováno v játrech právě za účasti enzymů CYP2C19. Při současném podávání omeprazolu dochází k inhibici enzymu CYP2C19. V důsledku této inhibice je snížena přeměna klopidogrelu na aktivní metabolit, snižuje se jeho plazmatická koncentrace a tím i protidestičkové aktivita. [52, 56]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Omeprazol je inhibitorem enzymu CYP2C19. Klopidogrel je metabolizován pomocí tohoto enzymu na aktivní metabolit. Při inhibici dochází ke snížení této metabolické cesty, čímž se snižuje koncentrace aktivního metabolitu, a tím i protidestičkové aktivita. [33]

**UpToDate – hodnocení rizika X: VYHNĚTE SE KOMBINACI; závažnost: VYSOKÁ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Omeprazol snižuje sérové hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu, a tím snižuje jeho protidestičkovou aktivitu. [35]

#### **Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace EXCELLENT**

Současné podávání clopidogrelu s inhibitory protonové pumpy vede k snížení plazmatické koncentrace klopidogrelu, což vede ke snížené protidestičkové aktivitě. [36]

#### **4.2.2.1.2.10. Klarithromycin a LMWH (nizkomolekulární hepariny)**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Klarithromycin snižuje metabolismus LMWH, a tím zvyšuje jejich účinek. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### 4.2.2.1.3. Prevalence nejčastějších středně závažných interakcí v akutní péči

TABULKA č. 5: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=2798)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=3906)
1.	BB A FUROSEMID	Monitor	∅	∅	139	4,97	3,56
2.	ACEI A LMWH	Monitor	C	∅	95	3,40	2,43
3.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	92	3,29	2,36
4.	ACEI A FUROSEMID	Monitor	C	Moderate	81	2,89	2,07
5.	FUROSEMID A SPIRONO- LAKTON	Monitor	∅	∅	78	2,79	2,00
6.	K <sup>+</sup> A FUROSEMID	Monitor	B	∅	71	2,54	1,82
7.	ASA A FUROSEMID	Monitor	C	Major	65	2,32	1,66
8.	BB A K <sup>+</sup>	Monitor	∅	∅	60	2,14	1,54
9.	ASA A LMWH	Monitor	D	Major	59	2,11	1,51
10.	ACEI A K <sup>+</sup>	Monitor	C	Major	42	1,50	1,08

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči; denominátorem je počet všech středně závažných interakcí identifikovaných v souboru akutní péče N=2798

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru akutní péče N=3906

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátory, LMWH – nízkomolekulární hepariny

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 5 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících středně závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztažené na celkový počet identifikovaných středně závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů akutní péče. *Kompletní přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 14 v příloze.*

#### **4.2.2.1.4. Popis nejčastějších středně závažných lékových interakcí identifikovaných v akutní péči**

##### **4.2.2.1.4.1. Betablokátory a furosemid**

###### **Mechanismus interakce:**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS (hladiny draslíku)**

**FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS (snížení krevního tlaku)**

Betablokátory jsou léčiva, která se antagonisticky váží na  $\beta$ -receptory sympatického systému. Kardioselektivní betablokátory se selektivně váží na  $\beta_1$ -receptory v myokardu. Pro tuto vlastnost jsou používány v terapii různých kardiovaskulárních onemocněních, jako je hypertenze, ICHS, v sekundární prevenci po infarktu myokardu atd. Kromě účinku na myokard dochází při jejich podávání také ke snížení hladiny reninu, a tedy i aldosteronu. To vede k vyššímu zadržování draslíku a větší exkreci vody a sodíku. Tento účinek není tak významný, jako třeba u ACEi, ale je potřeba ho brát v úvahu při kombinaci s jinými léčivy, které ovlivňují hladiny iontů. [53]

Furosemid je klíčkové diuretikum využívané především pro svoji schopnost zabraňovat edémům. Je tedy využíván v terapii edémů a otoků, které nereagují na slabší diuretika, u chronického srdečního selhání, plicního edému a podobně. Zabraňuje resorpci sodíku, draslíku a chloridů ve vzestupném raménku Henleovy kličky, což s sebou přináší vyšší exkreci vody. Také způsobuje vyšší sekreci magnezia. [53] Betablokátory i furosemid ovlivňují hladiny draslíku a zároveň snižují krevní tlak, je zde tedy vyšší riziko hypotenze.

###### **Databáze MedScope – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Betablokátory zvyšují hladinu draslíku v séru, zatímco furosemid ji snižuje. Obě léčiva snižují krevní tlak. Je vhodné monitorovat hladiny draslíku a hodnoty krevního tlaku. [33]

###### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

###### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

##### **4.2.2.1.4.2. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a nízkomolekulární hepariny (LMWH)**

###### **Mechanismus interakce: FARMAKODYNAMICKÁ INTERAKCE**

Heparin a jeho deriváty jsou silné inhibitory syntézy aldosteronu v zona glomerulosa v nadledvinkách. K ovlivnění ostatních kortikosteroidů nedochází. Mechanismus spočívá

pravděpodobně v enzymatické blokaci syntézy aldosteronu a také snížením počtu receptorů pro aldosteron nebo jejich nízkou senzitivitou. [57, 58] ACEi taktéž snižují hladiny aldosteronu.

**Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

LMWH mohou snižovat sekreci aldosteronu, což může vést k nárůstu hladiny draslíku. LMWH zvyšují potenciaální toxicitu ACEi. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

LMWH mohou zvyšovat hyperkalemizující účinek ACEi, při současné kombinaci je tedy nutné monitorovat kalémii. [35]

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

**4.2.2.1.4.3. Kyselina acetylsalicylová a betablokátory**

**Mechanismus:**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

Kyselina acetylsalicylová a betablokátory vzájemně snižují svůj efekt, ale není přesně známé, pomocí jakého mechanismu účinku se tak děje. [50]

**Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Kyselina acetylsalicylová snižuje účinky betablokátorů farmakodynamickým antagonismem. Při dlouhodobém užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID dochází ke snížení produkce prostaglandinů. [33]

**Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace GOOD**

Současné užívání může vést ke zvýšení krevního tlaku. [36]

**4.2.2.1.4.4. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a furosemid**

**Mechanismus:**

**FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS (vliv na hladiny draslíku)**

ACEi i furosemid mají antihypertenzivní účinek a ovlivňují hladiny draslíku. ACEi jsou léky volby v terapii hypertenze a prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Furosemid není lékem volby na



nekomplikovanou hypertenzi, ale u pacientů, kteří z něj profitují (pacienti s otoky, edémy, ...) můžeme využít jeho antihypertenzní potenciál. V důsledku antihypertenzního účinku obou léků je zde vyšší riziko hypotenze, zvláště na začátku léčby. Co se týká hladiny draslíku, ACEi sérové koncentrace draslíku zvyšují, zatímco furosemid je snižuje.

**MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Oba léky snižují krevní tlak, což zvyšuje riziko hypotenze. Také je vyšší riziko renální insuficience. [33]

**UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Kličková diuretika mohou zvyšovat hypotenzní a nefrotoxický účinek ACEi. [35]

**Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace GOOD**

Současné užívání ACEi a furosemidu může vést k hypotenzii, zvláště po prvním podání. [36]

#### **4.2.2.1.4.5. Furosemid a spironolakton**

**Mechanismus:**

**FARMAKODYNAMICKÁ ANTAGONISMUS (vliv na hladiny draslíku)**

**FARMAKODYNACKÝ SYNERGISMUS (vliv na krevní tlak)**

Kombinace je vyhodnocena jako interakční pravděpodobně z důvodu ovlivňování hladin draslíku oběma léky. Kličkové diuretikum furosemid hladiny draslíku snižuje, zatímco spironolakton patří do skupiny kalium šetřících diuretik, a tedy hladinu draslíku zvyšuje.

**Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Oba léky ovlivňují hladinu draslíku, spironolakton ji zvyšuje a furosemid snižuje. Je vhodná monitorace sérových hladin draslíku. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### 4.2.2.1.4.6. Draselné ionty a furosemid

##### Mechanismus:

##### FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS

##### Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete

Draselné ionty zvyšují kalémii, zatímco furosemid ji snižuje. Je vhodné hladiny draslíku monitorovat. [33] Terapeuticky se substituce draselnými ionty může využívat je však potřeba mít správně nastavené dávky furosemidu.

##### Databáze UpToDate – hodnocení rizika B: NENÍ POTŘEBA ŽÁDNÁ AKCE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR

Podáváním draselných iontů s hyponatremizujícími léčivými může vést k rozvoji závažné hyponatremie. Interakce se vztahuje pouze na intravenózně podávané draselné ionty. Je nezbytné monitorovat sodík v séru. [35]

##### Databáze Micromedex – interakce nenalezena

#### 4.2.2.1.4.7. Kyselina acetylsalicylová a furosemid

##### Mechanismus:

##### FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS

##### FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI ELIMINACE

Mechanismu interakce probíhá na několika úrovních: [59, 60]

- Kyselina acetylsalicylová (stejně jako NSAID) může zvyšovat krevní tlak a antagonizovat účinky antihypertenziv. Děje se tak v důsledku snížení syntézy prostaglandinů. Část hypertenzního efektu furosemidu je způsobena zvýšením syntézy prostaglandinů, dochází tedy k antagonistickému působení těchto dvou molekul.
- Kyselina acetylsalicylová inhibuje syntézu reninu, což způsobuje její hyperkalemizující efekt (furosemid exkreci draslíku zvyšuje).
- Dále může způsobit retenci soli a vody a tím podporovat tvorbu edémů (furosemid je zpravidla používán při stavech s edémy).
- Zajímavým mechanismem vzájemného ovlivňování těchto molekul je kompetice o transportní mechanismus v proximálním tubulu ledvin při eliminaci molekul. Obě jsou totiž reabsorbovány transportérem pro organické kyseliny. Při jejich současném podávání dochází ke kompetici o tento reabsorpční mechanismus a zvyšuje se tak jejich eliminace. [61]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Vzhledem ovlivnění syntézy prostaglandinů kyselinou acetylsalicylovou může docházet ke snížení antihypertenzního účinku furosemidu. Oba léky ovlivňují draslík, kyselina acetylsalicylová hladiny zvyšuje, zatímco furosemid hladiny snižuje. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

**Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Kombinace kyseliny acetylsalicylové a furosemidu může vést ke snížení účinnosti furosemidu a zvýšení rizika nefrotoxicity. [36]

#### **4.2.2.1.4.8. Betablokátory a draselné ionty**

##### **Mechanismus:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Jak se uvedeno výše, betablokátory snižují hladiny reninu, v důsledku toho dochází ke snížení hladin aldosteronu a vyššímu zadržování draslíku. Společně s draselnými ionty hrozí riziko hyperkalémie.

**Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Betablokátory zvyšují hladiny draslíku, v kombinaci s draselnými ionty může dojít k rozvoji hyperkalémie. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.1.4.9. Kyselina acetylsalicylová a nízkomolekulární hepariny (LMWH)**

##### **Mechanismus:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Obě léčiva řadíme do skupiny antitrombotik. Kyselina acetylsalicylová patří do podskupiny antiagregancií (brání v tvorbě krevních sraženin inhibicí COX, což zabraňuje agregaci krevních destiček), LMWH a také nefrakcionované hepariny patří do skupiny antikoagulancií (zabraňují aktivaci koagulační kaskády). Obě skupiny léčiv mají podobný farmakodynamický účinek, a to zabránit koagulaci a tvorbě trombů. Jejich kombinací se tento efekt potencuje a zvyšuje se riziko krvácení. [62]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Oba léky zvyšují krvácivost a zároveň svoji toxicitu. V některých indikcích je nezbytné je užívat společně a tehdy je nutné pacienty pečlivě monitorovat. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTĚ ZMĚNU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

Látky s antiagregačními vlastnostmi (kyselina acetylsalicylová) mohou zvyšovat antikoagulační účinek LMWH. Před nasazením LMWH je vhodné protidestičkové léčiva vysadit. Pokud to není možné je nezbytné pečlivě sledovat příznaky krvácivosti. [35]

#### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace FAIR**

Kombinace kyseliny acetylsalicylové a LMWH může vést ke zvýšenému riziku krvácení. [36]

### **4.2.2.1.4.10. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a draselné ionty**

#### **Mechanismus:**

#### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Jedním z hlavních nežádoucích účinků ACEi je hyperkalémie. Současným podáváním draselných iontů může dojít k vystupňování rizika hyperkalémie.

#### **MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

ACEi mohou snižovat eliminaci draselných iontů, a tím zvyšovat jejich koncentraci. Hrozí riziko hyperkalémie. [33]

#### **UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

ACEi mají hyperkalemizující efekt, který může být vystupňovaný užíváním draselných solí. Monitorujte příznaky hyperkalémie. [35]

#### **Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace FAIR**

Kombinace ACEi s draselnými ionty může vést k hyperkalémii. [36]

#### 4.2.2.1.5. Prevalence nejčastějších klinicky málo závažných interakcí v akutní péči

TABULKA č. 6: Shrnutí 10 nejčastějších klinicky málo významných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=698)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=3906)
1.	LMWH A PARACETAMOL	Minor	∅	∅	69	10,01	1,77
2.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	45	6,53	1,15
3.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	56	8,13	1,43
4.	BENZODIAZEPINY A PPI	Minor	∅	Moderate	33	4,79	0,84
5.	K <sup>+</sup> A INSULIN	Minor	∅	∅	23	3,34	0,59
6.	FUROSEMID A Mg <sup>2+</sup>	Minor	∅	∅	19	2,76	0,49
7.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	15	2,18	0,38
8.	FUROSEMID A B9	Minor	∅	∅	13	1,89	0,33
9.	PPI A THEOPHYLIN	Minor	∅	∅	13	1,89	0,33
10.	PPI A SULFAMETHOXAZOL	Minor	∅	∅	12	1,74	0,31

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči; denominátorem je počet všech klinicky málo závažných interakcí identifikovaných v souboru akutní péče N=689

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru akutní péče N=3906

PPI – inhibitory protonové pumpy, LMWH – nízkomolekulární hepariny

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 6 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících klinicky málo závažných lékových interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v akutní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztažené na celkový počet identifikovaných klinicky málo významných lékových interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů akutní péče. *Kompletní přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 15 v příloze.*

#### **4.2.2.1.6. Popis nejčastějších klinicky málo závažných lékových interakcí identifikovaných v akutní péči**

##### **4.2.2.1.6.1. Nízkomolekulární hepariny (LMWH) a paracetamol**

**Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Paracetamol zvyšuje účinky LMWH.

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

##### **4.2.2.1.6.2. Furosemid a levothyroxin**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI DISTRIBUCE**

Dle SPC (Letrox, Euthyrox) dochází k interakci až při dávkách nad 250mg furosemidu. Vysoká dávka furosemidu inhibuje vazbu levothyroxinu na plazmatické bílkoviny. Dochází tak k nárůstu koncentrace volných hormonů štítné žlázy. SPC přípravku Letrox pak uvádí, že nárůst hladiny hormonů je dočasný. Po počátečním vzestupu dochází ke snížení produkce hormonů a výsledkem interakce je celkový pokles hormonů štítné žlázy v krvi. [53]

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Furosemid zvyšuje toxicitu levothyroxinu. Vysoké dávky furosemidu (nad 80mg) mohou vést k poruše vazby levothyroxinu na plazmatické proteiny, a tím zvyšovat množství volné frakce, po kterém následuje pokles celkové hladiny hormonů štítné žlázy. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Furosemid může snižovat vazbu levothyroxinu na plazmatické bílkoviny. To může vést k přechodnému nárůstu a následnému poklesu hladin hormonů štítné žlázy. Tato interakce je významná až při dávkách nad 80mg furosemidu nebo při jeho podávání intravenózní cestou. [35]

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### 4.2.2.1.6.3. Levothyroxin a inhibitory protonové pumpy (PPI)

##### Mechanismus interakce:

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI ABSORBCE**

Absorpce levothyroxinu je závislá na pH žaludku, proto je vhodné podávat levothyroxin 1 h před snídaní, aby bylo zajištěno optimální pH. [63]

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

PPI zvyšují pH žaludku, což vede ke sníženému vstřebání levothyroxinu. K interakci dochází pouze při perorální podávání levothyroxinu. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika B: NENÍ POTŘEBA ŽÁDNÁ ZMĚNA TERAPIE; závažnost: MENŠÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

PPI mohou snižovat koncentraci levothyroxinu. [35]

##### **Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace GOOD**

#### 4.2.2.1.6.4. Benzodiazepiny a inhibitory protonové pumpy (PPI)

##### Mechanismus interakce:

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

Benzodiazepiny jsou metabolizovány přes CYP3A4. Některé PPI jsou jeho inhibitory.

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

PPI snižují metabolismus benzodiazepinů, a tak zvyšuje jejich hladiny. [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIR**

Současné užívání může zvyšovat toxicitu benzodiazepinů. [36]

#### 4.2.2.1.6.5. Draselné ionty a insulin

##### Mechanismus interakce:

##### **FARMAKODYNAMICKY SYNERGISMUS**

Draslík úzce souvisí s produkcí insulinu. Po jídle dochází k nárůstu hladiny krevního cukru. To stimuluje produkci insulinu. Potrava s sebou zpravidla přináší i ionty draslíku. Insulin umožňuje vstup do buněk nejen glukóze, ale i draselných iontů pomocí Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPázového transportéru. Glukóza a

draselné ionty jsou uskladněny v buňce a v období lačnění, kdy jsou hladiny insulínu nízké, jsou z buňky podle potřeby uvolňovány. Insulin tedy v snižuje hladiny draslíku v krvi. [64]

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Draselné ionty zvyšují účinek insulínu. Interakce je významná především u pacientů s hypokalémií. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

**4.2.2.1.6.6. Furosemid a hořčnaté ionty**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI ELIMINACE**

Furosemid působí ve vzestupném raménku Henleovy kličky, kde zabraňuje reabsorpci sodíku, draslíku a chloridů. Také zvyšuje vylučování hořčíku a vápníku. Naopak suplementací hořčnatých iontů dochází ke zvýšení hladin magnezia v krvi. [53]

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Furosemid snižuje hladiny hořčíku zvýšením jeho exkrece. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

**4.2.2.1.6.7. Furosemid a metformin**

**Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

Mezi nežádoucí účinky furosemidu patří hyperglykémie, proto může zhoršovat kompenzaci diabetu. (36)

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Metformin snižuje hladiny furosemidu a furosemid naopak zvyšuje účinek metforminu navozením hyperglykémie. Kontrola glykémie je nutná především při změně terapie. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

Dle databáze UpToDate je furosemid zařazen do kategorie hyperglykemizujících látek a jako takový může narušovat terapii diabetu. [35]



**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.1.6.8. Furosemid a kyselina listová**

**Mechanismus:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI ELIMINACE**

**MedScape – závažnost interakce MINOR**

Furosemid snižuje hladiny kyseliny listové zvýšením její eliminace.

**UpToDate – interakce nenalezena**

**Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.1.6.9. Inhibitory protonové pumpy (PPI) a theofylin**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE**

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

PPI ovlivňují metabolismus theofylinu působením na CYP1A2. Také ovlivňují pH v žaludku, dochází ke změně peristaltiky střev. PPI mohou zvyšovat toxicitu theofylinu. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.1.6.10. Inhibitory protonové pumpy (PPI) a sulfamethoxazol**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE**

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

PPI mohou ovlivňovat metabolismus sulfamethoxazolu přes CYP2C9 a zvyšovat tak jeho účinek. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

## 4.2.2.2 Prevalence nejčastějších lékových interakcí u seniorů v ambulantní péči

### 4.2.2.2.1. Prevalence nejčastějších závažných interakcí v ambulantní péči

TABULKA č. 7: Shrnutí 10 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=266)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=2439)
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Monitor	73	27,44	2,99
2.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	20	7,52	0,82
3.	BB A DIGOXIN	Serious	C	Moderate	18	6,77	0,74
4.	ACEI A NSAID	Serious	B	Moderate	16	6,02	0,66
5.	DIGOXIN A PPI	Serious	B	Monitor	14	5,26	0,57
6.	ALOPURINOL A WARFARN	Serious	D	Major	13	4,89	0,53
7.	ALOPURINOL A THEOPHYLIN	Serious	C	Moderate	8	3,01	0,33
8.	K <sup>+</sup> A SPIRONOLAKTON	Serious	D	Major	7	2,63	0,29
9.	KLOPIDOGREL A PPI	Serious	X	Major	7	2,63	0,29
10.	AMILORID A K <sup>+</sup>	Serious	C	Major	6	2,26	0,25

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči; denominátorem je počet všech závažných interakcí identifikovaných v souboru ambulantní péče N=266

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru ambulantní péče N=2439

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, PPI – inhibitory protonové pumpy, BB – betablokátory, NSAID – nesteroidní antiflogistika

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, X – vyhněte se kombinaci, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 7 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztažené na celkový počet identifikovaných závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů ambulantní péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 16 v příloze.*

#### **4.2.2.2.2. Popis nejčastějších závažných lékových interakcí identifikovaných v ambulantní péči**

##### **4.2.2.2.2.1. Kyselina acetylsalicylová a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.1. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.2. Alopurinol a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.3. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.3. Betablokátory a digoxin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.4. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.4. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a nesteroidní antiflogistika**

Mechanismus účinku a rizika interakce odpovídají lékové interakci uvedené v kapitole 4.2.2.1.2.1

##### **4.2.2.2.2.5. Digoxin a inhibitory protonové pumpy**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.2. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.6. Alopurinol a warfarin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.8. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.7. Alopurinol a theophylin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.6. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.8. Draselné ionty a spironolakton**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.5. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.2.9. Klopidoogrel a inhibitory protonové pumpy**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.9. v rámci interakcí akutní péče.

#### 4.2.2.2.10. Amilorid a draselné ionty

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Amilorid je kalium-šetřící diuretikum. Patří mezi slabší diuretika a používá se zpravidla pro schopnost zadržovat draselné ionty. Při jeho používání tedy dochází k nárůstu hladiny draslíku, což v kombinaci s draselnými ionty může vést k hyperkalémii. [53]

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Oba léky zvyšují hladinu draslíku, což může vést k hyperkalémie. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: MENŠÍ; hodnocení spolehlivosti: STÁVAJÍCÍ DATA JSOU NEKONZISTENTNÍ**

##### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Kombinace amiloridu a spironolaktonu může vést k hyperkalémie. [36]

### 4.2.2.2.3. Prevalence nejčastějších středně závažných interakcí v ambulantní péči

TABULKA č. 8: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=1796)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=2439)
1.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	93	5,18	3,81
2.	BB A FUROSEMID	Monitor	∅	∅	82	4,57	3,36
3.	ASA A FUROSEMID	Monitor	C	Major	58	3,23	2,38
4.	ACEI A FUROSEMID	Monitor	C	Moderate	53	2,95	2,17
5.	FUROSEMID A SPIRONOLAKTON	Monitor	∅	∅	40	2,23	1,64
6.	ASA A SSRI	Monitor	C	Major	38	2,12	1,56
7.	BB A K <sup>+</sup>	Monitor	∅	∅	38	2,12	1,56
8.	ASA A SARTAN	Monitor	∅	∅	33	1,84	1,35
9.	K <sup>+</sup> A FUROSEMID	Monitor	B	∅	32	1,78	1,31
10.	BB A SPIRONOLAKTON	Monitor	∅	∅	27	1,50	1,11

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči; denominátorem je počet všech závažných interakcí identifikovaných v souboru ambulantní péče N=1796

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru ambulantní péče N=2439

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátory, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 8 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících středně závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztažené na celkový počet identifikovaných středně závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů ambulantní péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 17 v příloze.*

#### **4.2.2.2.4. Popis nejčastějších středně závažných lékových interakcí identifikovaných v ambulantní péči**

##### **4.2.2.2.4.1. Kyselina acetylsalicylová a betablokátory**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.3. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.4.2. Betablokátory a furosemid**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.1. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.2.4.3. Kyselina acetylsalicylová a furosemid**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.7. v rámci interakcí akutní péče

##### **4.2.2.2.4.4. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a furosemid**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.4. v rámci interakcí akutní péče

##### **4.2.2.2.4.5. Furosemid a spironolakton**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.5. v rámci interakcí akutní péče

##### **4.2.2.2.4.6. Kyselina acetylsalicylová a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

#### **Mechanismus interakce:**

#### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGIMUS**

Serotonergní antidepresiva zvyšují krvácivost inhibicí agregace destiček. Působí jako slabá antiagregancia. Společně s jinými antiagregancii dochází k synergickému účinku a zvyšují se rizika krvácení. Kromě ovlivňování agregace krevních destiček mají SSRI ulcerogenní efekt – zvyšující sekreci HCl v žaludku a snižují tonus vagu. To je důvodem, proč se riziko krvácení nejčastěji manifestuje v horní části GIT. [65]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Léčiva navzájem zvyšují svoji toxicitu. Rizika kombinace spočívají především ve zvýšeném riziku krvácení do gastrointestinálního traktu. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

SSRI mohou zvyšovat protidestičkový efekt kyseliny acetylsalicylové, hrozí tedy zvýšená krvácivost, především v gastrointestinálním traktu. [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace EXCELLENT**

Současné užívání kyseliny acetylsalicylové a SSRI může zvyšovat riziko krvácení. [36]

**4.2.2.2.4.7. Betablokátory a draselné ionty**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.8. v rámci interakcí akutní péče

**4.2.2.2.4.8. Kyselina acetylsalicylová a sartany**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

Kyselina acetylsalicylová snižuje účinek antihypertenziv. Vzhledem k hyperkalemizujícímu účinku obou molekul je vhodné monitorovat hladiny draslíku.

**Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Kyselina acetylsalicylová může snižovat antihypertenzní účinky sartanů. Obě léčiva zvyšují hladiny draslíku v séru. Může dojít ke zvýšení jejich toxicity a ke zhoršení renálních funkcí. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

**4.2.2.2.4.9. Draselné ionty a furosemid**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.6. v rámci interakcí akutní péče

**4.2.2.2.4.10. Betablokátory a spironolakton**

**Mechanismus:**

**FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Oba léky mají hyperkalemizující efekt, který je popsán u interakcí výše, při jejich současném užívání je nezbytné monitorovat hladiny kalémie.

**Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Obě látky zvyšují hladiny draslíku. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### 4.2.2.2.5. Prevalence nejčastějších klinicky málo závažných interakcí v ambulantní péči

TABULKA č. 9: Shrnutí 10 nejčastějších klinicky málo závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(36)</sup>	Micro-medex <sup>(37)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=381)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=2439)
1.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	52	13,65	2,13
2.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	36	9,45	1,48
3.	FUROSEMID A SSRI	Minor	∅	∅	16	4,20	0,66
4.	BENZODIAZEPINY A PPI	Minor	∅	Moderate	15	3,94	0,62
5.	PPI A THEOPHYLIN	Minor	∅	∅	15	3,94	0,62
6.	DIAZEPAM A METOPROLOL	Minor	∅	∅	13	3,41	0,53
7.	BB A SSRI	Minor	∅	∅	12	3,15	0,49
8.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	11	2,89	0,45
9.	FUROSEMID A B9	Minor	∅	∅	10	2,62	0,41
10.	ALENDRONÁT A LEVOTHYROXIN	Minor	∅	∅	9	2,36	0,37

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči; denominátorem je počet všech klinicky málo závažných interakcí identifikovaných v souboru ambulantní péče N=381

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru ambulantní péče N=2439

BB – betablokátory, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, PPI – inhibitory protonové pumpy  
B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 9 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících klinicky málo závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v ambulantní péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScope. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztahované na celkový počet identifikovaných klinicky málo závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů ambulantní péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 18 v příloze.*



#### **4.2.2.2.6. Popis nejčastějších klinicky málo závažných lékových interakcí identifikovaných v ambulantní péči**

##### **4.2.2.2.6.1. Levothyroxin a inhibitory protonové pumpy (PPI)**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.3. v rámci interakcí akutní péče

##### **4.2.2.2.6.2. Furosemid a levothyroxin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.2. v rámci interakcí akutní péče

##### **4.2.2.2.6.3. Furosemid a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

###### **Mechanismus interakce:**

###### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Furosemid má významný hypokalemizující efekt. Hypokalémie je rizikovým faktorem pro prodloužení QT intervalu. SSRI (především citalopram, escitalopram a sertralin) patří mezi látky, které prodloužují QT interval. Synergický účinek těchto molekul může zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Na riziko prodloužení QT intervalu neupozorňuje žádná z níže uvedených databází. [66]

###### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Obě látky mají hyponatremizující efekt. [33]

###### **Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

###### **Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

##### **4.2.2.2.6.4. Benzodiazepiny a inhibitory protonové pumpy (PPI)**

###### **Mechanismus interakce:**

###### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

###### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

PPI snižují metabolismu benzodiazepinů, a tak zvyšují jejich hladiny. [33]

###### **Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

###### **Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

##### **4.2.2.2.6.5. Inhibitory protonové pumpy (PPI) a theophylin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.9. v rámci interakcí akutní péče

#### **4.2.2.2.6.6. Diazepam a metoprolol**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÁ INTERAKCE**

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Metoprolol zvyšuje účinky diazepamu. [33]

##### **Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

#### **4.2.2.2.6.7. Betablokátory a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

SSRI mohou zvyšovat hladiny betablokátorů snížením jejich metabolismu. Při vysokých dávkách kardioselektivních betablokátorů může docházet ke ztrátě selektivity a potenciaci rizik nežádoucích účinků. [33]

##### **Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

#### **4.2.2.2.6.8. Furosemid a metformin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.7. v rámci interakcí akutní péče

#### **4.2.2.2.6.9. Furosemid a kyselina listová**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.8. v rámci interakcí akutní péče

#### **4.2.2.2.6.10. Alendronát a levothyroxin**

##### **Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Levothyroxin snižuje hladiny alendronátu. [33]

##### **Databáze UpToDate – žádná interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – žádná interakce nenalezena**

### 4.2.2.3 Prevalence nejčastějších lékových interakcí u seniorů v lékárenské péči

#### 4.2.2.3.1. Prevalence nejčastějších závažných interakcí v lékárenské péči

TABULKA č. 10: Shrnutí 8 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=92)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Monitor	29	31,52	3,63
2.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	18	19,57	2,25
3.	FENOFIBRÁT A STATIN	Serious	C	Major	5	5,43	0,63
4.	AMIODARON A SIMVASTATIN	Serious	D	Major	3	3,26	0,38
5.	ACEI A NSAID	Serious	B	Moderate	3	3,26	0,38
6.	ACEI A SARTAN	Serious	D	Major	3	3,26	0,38
7.	ASA A IBUPROFEN	Serious	D	Major	2	2,17	0,25
8.	AMLODIPIN A SIMVASTATIN	Serious	D	Major	2	2,17	0,25

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči; denominátorem je počet všech závažných interakcí identifikovaných v souboru lékárenské péče N=92

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru lékárenské péče N=799

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, NSAID – nesteroidní antiflogistika  
B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 10 shrnuje 8 nejčastěji se vyskytujících závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztahované na celkový počet identifikovaných závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů lékárenské péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 19 v příloze.*

#### **4.2.2.3.2. Popis nejčastějších závažných lékových interakcí identifikovaných v lékárenské péči**

##### **4.2.2.3.2.1. Kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi)**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.1. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.3.2.2. Alopurinol a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi)**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.2.3. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.3.2.3. Fenofibrát a statiny**

###### **Mechanismus interakce**

###### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

Fenofibrát se používá především u pacientů s hypertriglyceridemií nebo s kombinovanou dyslipidemií, kdy je přítomná zvýšená hladina TAG (triacylglycerolů). Fenofibrát snižuje hladiny TAG průměrně o 30 %, dále snižuje hladiny VLDL (velmi nízkodenzitního lipoproteinu), což vede ke zvýšení hladiny HDL (vysokodenzitního lipoproteinu) o 5-50 %. Vliv na LDL (nízkodenzitní lipoprotein) má výrazně nižší než statiny. Má antioxidační a antiaterogenní efekt. Terapie fibráty je zpravidla dobře snášená a mezi hlavní nežádoucí účinky patří, kromě nevolnosti nebo průjmu, svalové potíže (svalová slabost) a zvýšení kreatininkinázy. [67]

Statiny jsou dobře snášená léčiva, která se používají nejen pro svoji schopnost snižovat hladiny LDL, ale také významně snižují riziko kardiovaskulárních příhod. Nejzávažnější komplikací terapie může být myopatie a život ohrožující rhabdomyolýza. Dochází k nadměrnému rozpadu svalových buněk, stoupá hladina kreatininkinázy. Hladina kreatininkinázy může být vhodným ukazatelem rozvíjející se svalové toxicity. Při rozvinutém poškození dochází v důsledku nadměrného rozpadu svalových buněk k nárůstu draslíku v krvi. Rozvoj hyperkalémie je spojen se vznikem arytmií. Dále dochází k významnému poškození ledvin. [68]

Mechanismus, kterým dochází k poškození svalové tkáně při terapii statiny nebo fibráty není přesně znám. Rizika jsou spojena se zvyšující se dávkou nebo interakcemi léčiv (nejen kombinací statin + fibráty, ale také kombinací s léčivy, které ovlivňují jejich metabolismus nebo exkreci). Kromě svalové slabosti je typickým příznakem tmavě zbarvená moč. [68]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Interakce fenofibrátu a statinů probíhá mechanismem farmakodynamického synergismu, kdy dochází ke zvýšení účinku obou léčiv. Pokud je fenofibrát přidán do terapie se statinem může dojít k vyššímu riziku rabdomyolýzy. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Fenofibrát a jeho deriváty mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků statinů nebo jejich toxicitu. Oba tyto léky se pojí s rizikem poškození svalové hmoty, která může vést až k rabdomyolýze. Jejich kombinace vede ke zvýšenému riziku této komplikace. U nerizikových pacientů toto riziko není tak velké, ale je vhodné monitorovat projevy svalové toxicity. [35]

#### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Terapie kombinující statiny a fenofibrát přináší vyšší riziko myopatie a rabdomyolýzy. [36]

### **4.2.2.3.2.4. Amiodaron a simvastatin**

#### **Mechanismus interakce**

#### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE – SNÍŽENÍ METABOLISMU**

Amiodaron je antiarytmikum hojně používané při tachyarytmích nebo fibrilaci síní. Amiodaron a jeho metabolity jsou významným inhibítozem enzymu P450, přesněji jeho izoforem CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 a CYP2D6. Právě inhibicí CYP3A4 vzniká tato interakce. [108] Za závažnými nežádoucími účinky statinů stojí až ze 60 % lékové interakce. Simvastatin je významně metabolizován pomocí CYP3A4. Kombinací s inhibitory CYP3A4 dochází k nárůstu plazmatické koncentrace simvastatinu, zvýšení jeho účinku i rizik terapie. [69]

#### **Databáze MedScape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Amiodaron inhibuje metabolismus simvastatinu. Tím dochází ke zvýšení jeho toxicity (vyšší riziko myopatie a rabdomyolýzy). Není doporučeno užívat dávky vyšší jak 20mg simvastatinu. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTE ÚPRAVU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

Amiodaron může zvyšovat sérovou koncentraci simvastatinu. Je vhodné pečlivě uvážit profit pacienta z této terapie. Pokud je to možné je doporučeno zvolit méně interagující statin nebo nepřekračovat dávky 20mg simvastatinu. Zároveň je nutné monitorovat známky toxicity – jaterní testy, bolest svalů apod. [35]

### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace EXCELLENT**

Současné užívání amiodaronu a simvastatinu může vést k nárůstu hladiny simvastatinu a vyššímu riziku myopatie a rhabdomyolýzy. [36]

#### **4.2.2.3.2.5. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) a NSAID**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.3.1.4. v rámci interakcí ambulantní péče.

#### **4.2.2.3.2.6. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) a sartany**

##### **Mechanismus interakce**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

ACEi i sartany patří mezi základních pět lékových skupin 1. volby při léčbě vysokého krevního tlaku. Obě skupiny léčiv ovlivňují renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS), ACEi inhibicí angiotensin konvertujícího enzymu zabraňují vzniku angiotensinu II, sartany se antagonisticky váží na receptor pro angiotensin II. Kombinace těchto léčiv by teoreticky měla vést k dokonalejší inhibici RAAS, ale ne vždy tomu tak je. Navíc z jejich podobného mechanismu účinku vyplývají i podobné nežádoucí účinky, jako je hypotenze, zvyšování hladin draslíku nebo negativní působení na ledviny, které se kombinací potencují a stávají výraznějšími. [70]

##### **Databáze Medscape – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Kombinací těchto léčiv dochází ke vzájemnému zvyšování toxicity. Existuje vyšší riziko hypotenze, hyperkalémie a selhání ledvin. [33]

##### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTE ÚPRAVU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: VYNIKAJÍCÍ**

Oba léky navzájem zvyšují svoji toxicitu. Pokud je nutné použít tuto kombinaci, sledujeme, zda naplňuje očekávání a monitorujeme nežádoucí účinky, které mohou být kombinací vystupňované, především se jedná o hypotenzi, hyperkalémii a ledvině funkci. [35]

### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace EXCELLENT**

Současné užívání ACEi a sartanů může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků (hypotenze, hyperkalémie, selhání ledvin). [36]

#### **4.2.2.3.2.7. Kyselina acetylsalicylová a ibuprofen**

##### **Mechanismus interakce**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

Kyselina acetylsalicylová se používá v prevenci kardiovaskulárního onemocnění, zatímco se zdá, že ibuprofen a ostatní NSAID zvyšují rizika kardiovaskulárních onemocnění. Tuto interakci tedy můžeme považovat za farmakodynamický antagonismus. (84) Přestože jsou obě látky ze stejné lékové skupiny liší se v tom, že kyselina acetylsalicylová v nízké dávce (do 325mg/den) ireverzibilně blokuje COX I v krevních destičkách, zatímco NSAID ji blokuje reverzibilně a v různé míře. Předpokládá se, že ibuprofen se váže na vazebné místo v destičce a brání tak vazbě kyseliny acetylsalicylové a tím snižuje její účinnost. Pravděpodobnost interakce je výrazně vyšší u pacientů, kteří užívají ibuprofen pravidelně a dlouhodobě. [71]

##### **Databáze MedScope – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Dle mechanismu působení by ibuprofen měl obecně zvyšovat rizika kyseliny acetylsalicylové zvýšením krvácivosti. Ibuprofen však snižuje protideštičkové působení kyseliny acetylsalicylové vazbou na cyklooxygenázu. Při nízkých kardioprotektivních dávkách kyseliny acetylsalicylové je nutné podávat ibuprofen v odstupu alespoň 4 hodiny po podání kyseliny acetylsalicylové. Oba léky zvyšují hladiny draslíku v séru. Také dochází o ovlivňování eliminace léčiv, protože obě léčiva jsou exkretována tubulární sekrecí a dochází tak k jejich kompetici o toto transportní místo. [33]

##### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTE ÚPRAVU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ**

NSAID mohou snižovat kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové a zvyšovat její toxicitu. Salicyláty mohou snižovat sérové koncentrace NSAID. Je vhodné monitorovat krvácivost. Pokud je to možné, je vhodné přejít na alternativní terapii, např. v terapii bolesti užívat spíše paracetamol. Pokud je nezbytné tuto kombinaci zanechat, je nutné podávat léčiva s odstupem. Ibuprofen dávkujeme 8 hodin před kyselinou acetylsalicylovou a nejdříve 2 hodiny po (pokud jsou tablety kyseliny acetylsalicylové s prodlouženým uvolňováním měl by být ibuprofen podán nejdříve po 4 hodinách). [35]

##### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Současné užívání kyseliny acetylsalicylové a ibuprofenu může mít za následek snížení účinku kyseliny acetylsalicylové a zvýšené riziko krvácivosti a kardiovaskulárních příhod. [36]

#### 4.2.2.3.2.8. Amlodipin a simvastatin

##### Mechanismus interakce

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI METABOLISMU**

Amlodipin (stejně jako ostatní blokátory kalciových kanálů, např. verapamil) je inhibitorem enzymu CYP3A4 a P-glykoproteinu. Jak je uvedeno výše, simvastatin je tímto enzymem významně metabolizován a při jeho inhibici dochází k nárůstu hladin simvastatinu společně s riziky terapie, především rabdomyolýzy. [69]

##### **Databáze MedScope – závažnost interakce SERIOUS – Použij alternativní lék**

Amlodipin zvyšuje hladiny simvastatinu, což vede ke zvýšenému riziku myalgie a rabdomyolýzy. Měly by být pečlivě zváženy rizika a přínosy terapie. [33]

##### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika D: ZVAŽTE ÚPRAVU TERAPIE; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: DOBRÉ, nástup účinku: OKAMŽITĚ**

Je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika terapie. Pokud je terapie ponechána, neměly by dávky simvastatinu být vyšší než 20mg, aby nebylo výrazně zvýšeno riziko rabdomyolýzy. [35]

##### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Kombinace amlodipinu a simvastatinu může vést ke zvýšeným hladinám simvastatinu a vyššímu riziku myopatie a rabdomyolýzy. [36]



### 4.2.2.3.3. Prevalence nejčastějších středně závažných interakcí v lékárenské péči

TABULKA č. 11: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(36)</sup>	Micro-medex <sup>(37)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=606)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)
1.	ACEI A METFORMIN	Monitor	C	Moderate	44	7,26	5,51
2.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	39	6,44	4,88
3.	LEVOTHYROXIN A METFORMIN	Monitor	∅	∅	23	3,80	2,88
4.	BB A SARTAN	Monitor	∅	∅	23	3,80	2,88
5.	AMLODIPIN A METFORMIN	Monitor	∅	∅	20	3,30	2,50
6.	BB A INDAPAMID	Monitor	∅	∅	18	2,97	2,25
7.	INSULIN A METFORMIN	Monitor	C	Moderate	16	2,64	2,00
8.	BB A AMLODIPIN	Monitor	∅	∅	15	2,48	1,88
9.	ATOVASTATIN A SARTAN	Monitor	∅	∅	9	1,49	1,13
10.	ASA A INDAPAMID	Monitor	∅	Major	8	1,32	1,00

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči; denominátorem je počet všech středně závažných interakcí identifikovaných v souboru lékárenské péče N=606

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci středně závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru lékárenské péče N=799

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátory

C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 11 shrnuje 10 nejčastěji se vyskytujících středně závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztahované na celkový počet identifikovaných středně závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů lékárenské péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 20 v příloze.*

#### **4.2.2.3.4. Popis nejčastějších středně závažných lékových interakcí identifikovaných v lékárenské péči**

##### **4.2.2.3.4.1. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a metformin**

###### **Mechanismus interakce:**

###### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMU**

Metformin je perorální antidiabetikum ze skupiny biguanidů. Zvyšuje inzulínovou senzitivitu buněk, a tak zajišťuje lepší využitelnost glukózy buňkami. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je laktátová acidóza, což je stav, kdy dochází ke zvýšení laktátu v krvi, s čímž souvisí rozvoj metabolické acidózy, život ohrožujícího stavu. [72]

ACEi mohou zlepšovat inzulínovou senzitivitu a metabolismus glukózy. Není přesně jasné, jakým mechanismem tyto procesy ovlivňují, ale pravděpodobně se jedná o kombinaci několika jevů. Terapií ACEi dochází ke zlepšení hemodynamických mechanismů – zlepšuje se prokrvení a snižuje vaskulární rezistence, takže dochází k lepší perfúzi jater i svalových buněk. Inhibicí RAAS dochází ke zvýšení inzulínové senzitivity. Pravděpodobně k tomu dochází díky zvýšeným hladinám bradykininu, který je mimo jiné, modulátorem inzulínové aktivity, tedy nepřímo zvyšuje oxidaci glukózy. [73]

###### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

ACEi zvyšují toxicitu metforminu nespecifickým mechanismem. Jsou zvýšena rizika hypoglykémie i laktátové acidózy. [33]

###### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: POOR**

ACEi mohou zvýšit nežádoucí účinky metforminu, a to jak riziko hypoglykémie, tak laktátové acidózy. Míra, jakou ACEi ovlivňují tyto rizika, není jasná. Je vhodné monitorovat glykémii a ledvinné funkce. [35]

###### **Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIR**

Kombinace ACEi a metforminu může zvyšovat riziko hypoglykémie. [36]

##### **4.2.2.3.4.2. Kyselina acetylsalicylová a betablokátory**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.4.3. v rámci interakcí ambulantní péče.

#### **4.2.2.3.4.3. Levothyroxin a metformin**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

Thyreoidální hormony mají vliv na hladiny glykémie. V obou případech, při vysokých i nízkých hladinách, dochází k rozvoji inzulinové rezistence. U hyperthyreoidózy můžeme pozorovat rozvoj inzulinové rezistence především v hepatocytech, u hypothyreoidózy se inzulinová rezistence objevuje spíše ve svalové tkáni. Pro normální hladiny glukózy v krvi je nutné, aby byly i hormony štítné žlázy ve fyziologických mezích. Zdá se, že problémy se štítnou žlázou jsou často spojeny s diabetem nebo metabolickým syndromem. [74]

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Levothyroxin snižuje účinky metforminu farmakodynamickým antagonismem. Může dojít ke ztrátě kontroly nad hladinou glykémie. Při vysazení nebo snížení dávky levothyroxinu může dojít k hypoglykémii. [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.4.4. Betablokátory a sartany**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

##### **Databáze MedScape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Oba léky snižují krevní tlak a zvyšují hladiny draslíku v séru. [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.4.5. Amlodipin a metformin**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

#### **Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Amlodipin snižuje účinky metforminu farmakodynamickým antagonismem. Je nutné pečlivě monitorovat hladiny glykémie především při změně dávky amlodipinu nebo jeho vysazení. [33]

#### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

#### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

### **4.2.2.3.4.6. Betablokátory a indapamid**

#### **Mechanismus interakce:**

#### **FARMAKODYNAMICKÁ INTERAKCE**

Indapamid patří mezi thiazidům podobná diuretika. Působí v distálním tubulu ledvin. Způsobuje zvýšenou exkreci sodíku a chloridů, v menší míře pak i draslíku a magnézia. Betablokátory působí hyperkalemizujícím efektem. Je doporučeno monitorovat hladiny draslíku, aby se pohybovaly v referenčním rozmezí. [53]

#### **Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Betablokátory zvyšují a indapamid snižuje hladiny draslíku v krvi. [33]

#### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

#### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

### **4.2.2.3.4.7. Insulin a metformin**

#### **Mechanismus interakce:**

#### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERGISMUS**

#### **Databáze Medscape – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Tyto léky se často používají společně, ale je nutné monitorovat glykémii při změně dávkování. [33]

#### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: FAIR**

Je nutné kontrolovat glykémii z důvodu vyššího rizika hypoglykémie. [35]

#### **Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIR**

Kombinace insulinu a metforminu může vést k hypoglykémii. [36]

#### **4.2.2.3.4.8. Betablokátory a amlodipin**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKODYNAMICKÝ SYNERISMUS**

##### **Databáze MedScope – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Oba léky způsobují snížení krevního tlaku, takže může docházet k potenciaci tohoto účinku. [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.4.9. Atorvastatin a sartany**

##### **Mechanismus interakce:**

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE**

##### **Databáze MedScope – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Sartany zvyšují toxicitu statinů (především riziko myopatií). [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.4.10. Kyselina acetylsalicylová a indapamid**

##### **Mechanismus interakci: FARMAKODYNAMICKÝ ATAGONISMUS**

##### **FARMAKOKINETICKÁ INTERAKCE NA ÚROVNI ELIMINACE**

##### **Databáze MedScope – závažnost interakce MONITOR – Terapii pozorně sledujete**

Obě látky ovlivňují hladiny draslíku, kyselina acetylsalicylová hladiny draslíku zvyšuje, indapamid snižuje. Obě látky jsou exkretovány kyselým transportérem v renálním tubulu. Při současném podání může docházet ke kompetici o tento transportér a zvýšení sérových hladin obou léčiv. [33]

##### **Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

##### **Databáze Micromedex – závažnost MAJOR, dokumentace GOOD**

Kombinace kyseliny acetylsalicylové (nebo NSAID) a indapamidu může vést ke snížení diuretického efektu a zvýšení rizika nefrotoxicity. [36]

#### 4.2.2.3.5. Prevalence nejčastějších klinicky málo závažných interakcí v lékárenské péči

TABULKA č. 12: Shrnutí 9 nejčastějších klinicky málo závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče

Pořadí	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(36)</sup>	Micro-medex <sup>(37)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=101)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)
1.	INDAPAMID A METFORMIN	Minor	C	∅	16	15,84	2,00
2.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	14	13,86	1,75
3.	HCT A METFORMIN	Minor	C	∅	8	7,92	1,00
4.	INDAPAMID A INSULIN	Minor	C	Moderate	4	3,96	0,50
5.	INDAMAMID A VILDAGLIPTIN	Minor	C	Moderate	4	3,96	0,50
6.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	2	1,98	0,25
7.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	2	1,98	0,25
8.	B12 A METFORMIN	Minor	∅	∅	2	1,98	0,25
9.	INDAPAMID A GLIMEPIRID	Minor	C	Moderate	2	1,98	0,25

Prevalence (%)<sup>1</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí identifikovaných u pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči; denominátorem je počet všech klinicky málo závažných interakcí identifikovaných v souboru lékárenské péče N=101

Prevalence (%)<sup>2</sup> – tato hodnota ukazuje prevalenci klinicky málo závažných interakcí v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátorem je celkový počet interakcí v souboru lékárenské péče N=799

PPI – inhibitory protonové pumpy, HCT – hydrochlorothiazid

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

Tabulka č. 12 shrnuje 9 nejčastěji se vyskytujících klinicky málo závažných interakcí v souboru pacientů – seniorů vyšetřených v lékárenské péči. Lékové interakce jsou primárně řazeny podle závažnosti uvedené v databázi MedScape. Závažnost interakcí byla současně porovnávána s údaji o závažnosti lékových interakcí uvedených v databázích UpToDate a Micromedex. Zároveň zobrazuje četnosti jednotlivých interakcí vztažené na celkový počet identifikovaných klinicky málo závažných interakcí a celkový počet interakcí v souboru pacientů lékárenské péče. *Přehled interakcí včetně jejich mechanismů a rizik je shrnut v tabulce 21 v příloze.*

#### **4.2.2.3.6. Popis nejčastějších klinicky málo závažných lékových interakcí identifikovaných v lékárenské péči**

##### **4.2.2.3.6.1. Indapamid a metformin**

###### **Mechanismus interakce:**

###### **FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

###### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR – Terapii pozorně sledujete**

Indapamid snižuje účinky metforminu. [33]

###### **Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: GOOD**

Indapamid, jako lék související s hyperglykemií, může snižovat účinek metforminu. Je vhodné monitorovat hladinu glykémie především při změně terapie. [35]

###### **Micromedex – interakce nenalezena**

##### **4.2.2.3.6.2. Levothyroxin a inhibitory protonové pumpy (PPI)**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.3. v rámci interakcí akutní péče.

##### **4.2.2.3.6.3. Hydrochlorothiazid (HCT) a metformin**

###### **Mechanismus interakce:**

###### **FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

Hydrochlorid patří do skupiny thiazidových diuretik. Působí v distálním tubulu ledvin. Způsobuje zvýšené vylučování sodíku, chloridů i draslíku, ale snižuje vylučování vápníku. Deplecí draslíku při terapii thiazidovými diuretiky může docházet k zvýšení hladiny krevního cukru. [75]

###### **Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR – Terapii pozorně sledujete**

Hydrochlorothiazid může snižovat účinnost metforminu. Zároveň ale může docházet ke zvýšení koncentrace metforminu, neboť obě látky jsou eliminovány stejným tubulárním přenašečem v ledvinách a dochází ke kompetici o tento přenašeč. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: GOOD**

HCT je látka s hyperglykemizujícími účinky, a proto může způsobovat snížení účinku metforminu. Je třeba hladiny glukózy monitorovat (především na začátku nebo při změně léčby) a popřípadě upravit dávky metforminu. [35]

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.6.4. Indapamid a insulin**

**Mechanismus interakce:**

**FARMAKODYNAMICKÝ ANTAGONISMUS**

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Indapamid může snižovat účinek insulinu. [33]

**Databáze UpToDate – hodnocení rizika C: MONITORUJTE TERAPII; závažnost: STŘEDNÍ; hodnocení spolehlivosti: GOOD**

Indapamid může snižovat účinek antidiabetik. [35]

**Databáze Micromedex – závažnost MODERATE, dokumentace FAIR**

Indapamid v kombinaci s antidiabetiky může vést ke zvýšenému riziku hyperglykémie, navíc může zvyšovat spotřebu insulinu. [36]

#### **4.2.2.3.6.5. Indapamid a vildagliptin**

Mechanismus lékové interakce i její rizika odpovídají lékové interakci v kapitole 4.2.2.2.6.2

#### **4.2.2.3.6.6. Furosemid a levothyroxin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.2. v rámci interakcí akutní péče.

#### **4.2.2.3.6.7. Furosemid a metformin**

Interakce je podrobně rozebrána v kapitole 4.2.2.1.6.7. v rámci interakcí akutní péče.



#### **4.2.2.3.6.8. Metformin a vitamin B12 (cyanocobalamin)**

**Mechanismus interakce: NENÍ ZNÁMÝ**

**Databáze MedScape – závažnost interakce MINOR**

Metformin snižuje hladiny vitamínu B12. K rozvoji nedostatku může dojít až v průběhu let. [33]

**Databáze UpToDate – interakce nenalezena**

**Databáze Micromedex – interakce nenalezena**

#### **4.2.2.3.6.9. Indapamid a glimepirid**

Mechanismus lékové interakce i její rizika odpovídají lékové interakci v kapitole 4.2.2.2.6.2

## 5 Diskuse

Tato diplomová práce se jako první zabývá hodnocením prevalence a typů nejčastějších lékových interakcí vyskytujících se v souboru seniorů vyšetřených v projektu EuroAgeism H2020 v České republice ve třech prostředích zdravotní péče – v akutní, ambulantní a lékárenské péči. Prevalence interakcí byly hodnoceny primárně s využitím teoretických podkladů z databáze lékových interakcí MedScape. Nejčastějších 10 interakcí bylo poté srovnáváno co do závažnosti a dostupnosti evidencí s informacemi dostupnými v dalších 2 databázích UpToDate a Micromedex.

Z našich analýz vyplynulo, že nejvyšší prevalence lékových interakcí (alespoň 1) byla zaznamenána v akutní péči u 90,5 % seniorů, z čehož 40,6 % pacientů mělo záznam 7 a více interakcí. Ze statistických výstupů jsme pozorovali souvislost mezi nejvyšší prevalence polyfarmakoterapie a nejčastějším výskytem lékových interakcí v akutní péči, kde 93,1 % pacientů užívalo 5 a více léků. Dále jsme pozorovali souvislosti mezi častou polymorbiditou (86,4 % pacientů v akutní péči mělo diagnostikováno 4 a více chronických onemocnění), polyfarmakoterapií a nejvyšším výskytem lékových interakcí (viz tab. 3). V souboru pacientů ambulantní péče mělo alespoň 1 lékovou interakci předepsanou 78,7 % pacientů. Souvislost mezi polyfarmakoterapií a lékovými interakcemi bylo možné pozorovat i v lékárenském souboru, kde alespoň 1 lékovou interakci mělo předepsanou nejnížší procento nemocných (43,8 % pacientů), výskyt polymorbidity a polyfarmakoterapie byl nejnížší (52,9 % a 28,7 %) a v souboru převažovali pacienti bez lékové interakce (56,2 %).

Ve studii OPERAM z roku 2021, která monitorovala starší pacienty akutní péče, byla vyhodnocena alespoň 1 léková interakce u 54 % pacientů. [76] Ve studii z roku 2013 autorů Pasina L. a kol. byla vyhodnocena léková interakce u 60,5 % starších nemocných v akutní péči, z čehož 18,9 % lékových interakcí bylo vyhodnoceno jako závažné lékové interakce. [42] V porovnání s naším souborem, kde jsme alespoň jednu lékovou interakci pozorovali u 90,5 % pacientů akutní péče, z toho alespoň jednu závažnou interakci 40,6 % pacientů, vidíme výrazně vyšší prevalence v souboru námi vyšetřovaných pacientů. Prevalence výskytu lékových interakcí se však mezi studii mohou významně lišit podle užití metodiky hodnocení.

V prostředí ambulantní péče identifikovala studie autorů Petrini E. a kol., že starší nemocní v ambulantní péči užívají průměrně 6,5 % léků a riziko potenciální lékové interakce bylo zaznamenáno u 48,9 % starších nemocných. [44] V našem souboru mělo alespoň jednu lékovou interakci předepsanou 78,7 % starších nemocných. Další studie autorů Piccolioni G. a kol. z roku 2021 prokázala, že riziko závažné lékové interakce bylo v souboru jimi vyšetřených pacientů zjištěno u 67 % uživatelů lékových interakcí, naopak v našem souboru mělo závažnou lékovou interakci předepsanou 37,2 %

ambulantních pacientů. [46] K porovnání prevalencí v lékárenském souboru se nepovedlo dohledat žádné relevantní publikované studie.

Rozdíly v prevalencích v jednotlivých studiích mohou vyplývat z nejednotné metodiky vyhodnocování lékových interakcí, což jsem při zpracování diplomové práce pozorovala při porovnávání závažnosti lékových interakcí mezi databázemi MedScape, UpToDate a Micromedex. Úplná shoda u všech 3 databázových informačních zdrojů nad mírou závažnosti lékové interakce byla nalezena pouze u 10 interakcí (celkem bylo pozorováno mezi nejčastějšími interakcemi v různých prostředích péče 60 různých lékových interakcí). Navíc některé lékové kombinace byly vyhodnoceny jednou databází jako potencionálně interagující a jinou jako kombinace bez rizika interakce (příkladem mohou být lékové interakce LMWH se sulfamethoxazolem nebo klarithromycinem, které byly databází MedScape vyhodnoceny jako závažné, ale databáze UpToDate a Micromedex je nevyhodnotily jako potencionálně interagující).

### **Závažné lékové interakce ve sledovaném souboru**

Alespoň jednu závažnou lékovou interakci mělo předepsanou 31,8 % starších pacientů v celkovém souboru pacientů, z toho v akutní péči se jednalo o 46,6 % pacientů akutní péče, v ambulantní o 32,7 % pacientů a v lékárenské o 15,1 % starších pacientů. Průměrně připadlo na jednoho pacienta akutní péče 0,7 ( $\pm 1,0$  SD) závažných lékových interakcí. Na pacienta ambulantní péče poté 0,45 ( $\pm 0,8$  SD) závažných lékové interakcí a na pacienta lékárenské péče 0,2 ( $\pm 0,5$  SD) těchto interakcí.

Nejčastější závažnou lékovou interakcí v souboru vyšetřovaných seniorů byla ve všech třech typech péče interakce kyseliny acetylsalicylové s ACEi. Tato interakce se vyskytovala u 11,3 % seniorů v celkovém souboru, což ukazuje, že se jedná o velmi běžnou lékovou kombinaci. Ve vztahu k výše uvedeným nejčastěji předepisovaným lékovým interakcím je třeba poznamenat u rizik kyseliny acetylsalicylové s ACEi, že některé starší studie dříve poukazyvaly na rizikovost kombinace ASA a ACEi v obavách ze snížení účinku antihypertenziv. Zdá se však, že tyto obavy nebyly klinicky opodstatněné a vycházely spíše z farmakodynamických vlastností obou lékových skupin. [77] Studie hodnotící vliv aspirinu a/nebo statinů na snížení tlaku při kombinované léčbě hypertenze využívající k analýze data studií ADVANCE a PROGRESS nezjistila žádný vliv aspirinu na změny hodnot krevního tlaku. [77] Současně v článku autorů Costa A. a kol. z roku 2017 se uvádí, že kyselina acetylsalicylová v malých dávkách nevykazovala negativní vliv na krevní tlak. Naopak snižuje zánětlivé projevy způsobené oxidačním stresem a zlepšuje vasodilataci endotelu. V kombinaci s antihypertensivy nemá ASA významný vliv na snížení jejich účinku a kombinovaná léčba s ACEi se ukazuje jako vhodná v prevenci manifestace kardiovaskulárních onemocnění. [50] Léková kombinace je užívána velmi často a

kardioprotektivní účinky zpravidla převyšují riziko uvedené interakce. Avšak u pacientů se sníženou funkcí ledvin, mezi které patří i geriatrictí pacienti (jak vyplývá z patofyziologie stárnutí), je nutná zvýšená opatrnost a monitorování funkce ledvin po celou dobu terapie. ASA i ACEi mohou významně snižovat intraglomerulární tlak a zhoršovat renální selhávání (zejména pokud by ASA byla podávána ve vyšší dávkách). Zároveň je nutné monitorovat elektrolytovou rovnováhu, především hladiny draslíku, s ohledem na možné riziko hyperkalémie. Monitoring je nutný zvláště pokud pacienti užívají další léčiva ovlivňující koncentraci draslíku v krvi (např. spironolakton apod).

Druhou nejčastější závažnou lékovou interakcí (3,9 %), vyskytující se nejčastěji ve všech třech typech péče, bylo současné podávání ACEi a alopurinolu. V akutní péči byla tato léková interakce nalezena u 4,2 % pacientů, v ambulantní péči u 3,6 % pacientů a v lékárenské péči u 4 % pacientů.

Mechanismus interakce není známý, jedná se o zvýšenou pravděpodobnost alergické reakce. Alergická reakce na alopurinol, též nazývaná jako syndrom hypersenzitivity na alopurinol, je vzácným nežádoucím účinkem, který může být v některých případech opožděný (hypersenzitivní reakce nastupuje až za několik týdnů). Závažnost alergické reakce je individuální. Může se jednat o mírné vyrážky, ale i o závažné kožní reakce, od Steven-Jacobsonova syndromu až po syndrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), což je negativní léková reakce, která se kromě závažných kožních problémů projevuje eozinofilií a systémovou reakcí. Jedná se o život ohrožující stav. [34] Alopurinol může tuto reakci vyvolat sám o sobě, nezávisle na dávce. Rizikovým faktorem je snížená funkce ledvin a některé studie prokázaly vyšší riziko u starších žen (pravděpodobně také z důvodu zhoršených renálních funkcí). [34] Databáze lékových interakcí MedScape i UpToDate naznačují, že existuje vyšší pravděpodobnost rozvoje hypersenzitivní reakce při současném užívání s ACEi, stejně jako SPC přípravků obsahujících alopurinol. [53] K dispozici ale nejsou přesvědčivá data z posledních let, která by tuto skutečnost prokazovala. Byly provedeny studie, které zkoumaly hypersenzitivní reakce při podávání alopurinolu, ale nebyla prokázána souvislost s vyšší frekvencí těchto nežádoucích projevů při užívání ACEi. [78, 79] Přestože není souvislost potvrzena, je vhodné pacienta na možnost alergické reakce upozornit, včetně informace, že se kožní problémy mohou objevit se zpožděním několika týdnů od začátku terapie alopurinolem. Při těchto nežádoucích kožních reakcích je nezbytné konzultovat farmakoterapii s lékařem nebo klinickým farmaceutem a včasné rozpoznat, zda se jedná o primární kožní problém nebo polékovou alergickou reakci. Při potvrzení polékové alergické reakce je nutné alopurinol z terapie natrvalo vyřadit.

Další významnou lékovou interakcí, především u pacientů akutní péče, byla interakce digoxinu s inhibitory protonové pumpy. Tato interakce byla vyhodnocena u 4,8 % pacientů akutní péče a 2,5 % pacientů ambulantní péče. Rizikem interakce je nárůstu plazmatických hladin digoxinu při současném užívání PPI. Jak uvádí SPC, UpToDate i některé studie (např. studie zkoumající vliv omeprazolu na

farmakokinetiku digoxinu z roku 1991 [80], která je citována v novější studii z roku 2014, jež revidovala farmakokinetické lékové interakce PPI při současném užívání 20mg omeprazolu narůstá plazmatická koncentrace digoxinu asi o 10 %. [52, 53, 80] U většiny pacientů však neprovází toto zvýšení plazmatické koncentrace výskyt negativních klinických projevů. [35, 80] Kromě zvýšení absorpce digoxinu kvůli zvýšenému pH žaludku dochází také k ovlivnění eliminace digoxinu. Omeprazol je inhibitor P-glykoproteinu, který se významně podílí na eliminaci digoxinu, takže kromě zvýšené absorpce můžeme pozorovat i sníženou eliminaci digoxinu. [52]

Byla publikována kazuistika popisující případ 65leté pacientky, která užívala 0,625mg digoxinu (vyšší dávka) v kombinaci s 20 mg omeprazolu a po třech měsících kombinované léčby došlo k nárůstu plazmatické hladiny digoxinu z 1,1 ng/ml na 3,9 ng/ml (terapeutické rozmezí se pohybuje mezi 0,8 – 2,0 ng/ml a u starších pacientů bychom neměli přesahovat hladiny 1,2 ng/ml). Vzhledem k opožděnému nárůstu plazmatických hladin digoxinu po přidání omeprazolu do lékového režimu, není jasné, zda nežádoucí nárůst plazmatické hladiny digoxinu byl způsoben interakčním potenciálem omeprazolu nebo jinou nerozpoznanou příčinou. [81] Z výše uvedeného vyplývá, že kombinaci digoxinu a omeprazolu je možné podávat, pokud budeme u pacienta monitorovat sérové hladiny digoxinu a případně upravíme dávkování tak, aby se hladiny pohybovaly v terapeutickém rozmezí. U starších pacientů je potřeba dbát zvýšené opatrnosti, jelikož senioři jsou citlivější na potenciální nežádoucí příznaky toxicity digoxinu. [51] Zároveň je digoxin na seznamu potenciálně nevhodných léčiv dle Beersových kritérií, především ve vysokých dávkách. U pacientů starších 65 let je doporučeno používat dávky maximálně 0,125mg/den. Nevhodnost vyšších dávek vyplývá nejen z vyšší farmakodynamické citlivosti seniorů na nežádoucí účinky digoxinu, ale také ze snížené funkce ledvin a menšího distribučního objemu léčiva. [34]

Léková interakce mezi betablokátory a digoxinem byla nalezena u seniorů v akutní péči (3,9 %) a ambulantní péči (3,2 %). Rizikem této lékové interakce je bradykardie. Studie zkoumající vliv digoxinu na úmrtí pacientů se srdečním selháním retrospektivně analyzovala 912 pacientů se srdečním selháním. V souboru pacientů byli všichni nemocní starší 60 let a 90 % z nich užívalo také  $\beta$ -blokátory. Výzkum ukázal, že u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, v porovnání s pacienty s fibrilací síní, můžeme pozorovat souvislost s vyšším procentem úmrtí při užívání digoxinu. U pacientů s anamnézou srdečního selhání bez snížené ejekční frakce nebo s fibrilací síní nebyla po podání digoxinu pozorována žádná souvislost s vyšší úmrtností. [82] Z toho také vyplývá, že současné užívání  $\beta$ -blokátoru a digoxinu nemělo vliv na vyšší mortalitu pacientů při zachovalé ejekční frakci. Také další srovnávací studie analyzovala mortalitu u 1269 pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní. Pacienti byly rozděleni do 4 skupin – první skupina užívala pouze  $\beta$ -blokátor, druhá pouze digoxin, třetí oba tyto léky a pacienti čtvrté referenční skupiny neužívali ani jeden z těchto léků. Autoři zjistili, že úmrtnost

pacientů užívajících  $\beta$ -blokátor byla významně nižší než u pacientů bez medikace. Naopak u skupiny pacientů užívajících pouze digoxin nebyla pozorována žádná změna mortality ve srovnání s referenční skupinou. Úmrtnost pacientů užívajících pouze  $\beta$ -blokátor a pacientů užívajících kombinaci  $\beta$ -blokátor a digoxinu byla srovnatelná. [83] Tato studie potvrdila známou skutečnost, že  $\beta$ -blokátory snižují mortalitu pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní. Digoxin nemá na úmrtnost pacientů významný vliv, ani v kombinaci s  $\beta$ -blokátorem, navíc interakce těchto léčiv nezvyšovala mortalitu pacientů. Naopak léčba srdečního selhání nebo fibrilace síní pouze digoxinem (pokud je indikován u pacientů, kteří z něj profitují) bez užití  $\beta$ -blokátoru by vedla ke zhoršené prognóze než při použití této kombinace. V článku z roku 2016, který shrnuje aktuality v léčbě srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí, je jednoznačně uvedeno, že u pacientů se srdečním selháním podávání  $\beta$ -blokátorů významně snižuje mortalitu. Ohledně podávání digoxinu článek v podstatě reflektuje předchozí studie. Při podávání v nižších dávkách, resp. při nízkých sérových hladinách digoxinu, toto léčivo neovlivňuje mortalitu, ale zlepšuje kvalitu života. U starších pacientů volíme nízké dávky, aby sérové hladiny nepřesahovaly 1,2ng/ml, neboť jedna z publikovaných studií poukázala na skutečnost, že při sérových hladinách nad 1,2ng/ml dochází ke zvýšení mortality až o 80 %. V této studii bylo analyzováno 6800 pacientů se srdečním selháním. U pacientů užívajících digoxin došlo ke snížení hospitalizace o 28 %. Zároveň se ale s věkem zvyšovalo množství pacientů hospitalizovaných pro podezření na intoxikaci digoxinem: u skupiny pacientů do 59 let bylo hospitalizováno pouze 0,67 % pacientů pro podezření na toxicitu způsobenou užíváním digoxinu, u pacientů nad 80 let to bylo již 4,42 %. Tyto výsledky potvrzují, že starší pacienti jsou náchylnější na projevy toxicity digoxinu. [84] V důsledku bradykardie může dojít k hypotenzi nebo závratím, které mohou vést u starších nemocných k pádům. Pacienti by měli být poučeni o potenciálním riziku ortostatické hypotenze a prevenci pádů. Bradykardie, jako hlavní důsledek této interakce, ale nebyla v žádné studii potvrzena jako příčina akutní hospitalizace, proto se dá usoudit, že při dobrém monitoringu srdečních funkcí může pacient z této kombinace profitovat.

U 1,9 % pacientů akutní péče a u 2,3 % pacientů ambulantní péče byla vyhodnocena interakce mezi alopurinolem a warfarinem. Dle UpToDate dochází ke zvýšení INR při současném užívání warfarinu a alopurinolu, ale nežádoucí účinky ve většině případů nejsou závažné. Ke změně krvácivosti dochází v průběhu 2-3 dnů. [34] V roce 2021 byl publikován systematický přehled shrnující lékové interakce s warfarinem. V tomto přehledu je uveden také alopurinol jako lék spojený s vyšším rizikem krvácivosti při kombinované léčbě s warfarinem. Studií popisujících klinický význam této interakce u pacientů užívajících warfarin není příliš mnoho. Rizikem této interakce je především skutečnost, že u alopurinolu nepředpokládáme ovlivnění krvácivosti, protože tento negativní efekt nevyplývá z jeho působení v organismu. [93] Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu warfarinu a riziku nadměrného

krvácení je vhodné po dobu několika dní po změně terapie (přidání/vysazení alopurinolu nebo změně jeho dávky) monitorovat INR a případně upravit dávku warfarinu.

Alopurinol byl dále spojen se zvýšením toxicity theofylinu při jeho současné podávání. Dochází ke snížení eliminace theofylinu a k nárůstu jeho plazmatických hladin. Interakce byla vyhodnocena s prevalencí 2,5 % u pacientů akutní péče a 1,4 % u seniorů ambulantní péče. K interakci pravděpodobně dochází až při vyšší dávkách alopurinolu (>300mg/den), kdy je vhodné snížit dávku theofylinu asi o 20 %. [85] Ve studii analyzující inhibici eliminace theofylinu podáváním alopurinolu pacienti užívali vysoké dávky alopurinolu (300mg po 12 hodinách). Měření hladin theofylinu v průběhu 14 dní ukázalo, že jeho hladiny byly vyšší o 27 %. Došlo i k prodloužení poločasů eliminace o 25 % a ke snížení clearance o 21 %. [86] Při nižších dávkách (do 300mg alopurinolu/den) nedochází k významnému ovlivnění hladiny theofylinu. [34] Theophylin je významně metabolizován v játrech přes cytochrom P450 a eliminován ledvinami. Proto i malé změny v těchto cestách eliminace mohou vést ke změnám hladiny theofylinu. V seniorském věku je běžně pozorované snížení funkce ledvin i aktivity biotransformačních enzymů. S ohledem na tyto věkem podmíněné změny je vhodné monitorovat hladiny theofylinu i při nižších dávkách.

U pacientů ambulantní a lékárenské péče jsme pozorovali častější výskyt lékové interakce mezi ACEi a NSAID v předepisovaných lékových režimech. V ambulantní péči byla tato interakce zaznamenána u 2,8 % starších pacientů a v lékárenské péči u 0,7 % nemocných. Rizikem této interakce je především snížení antihypertenzního účinku ACEi a selhání ledvin. Studie z roku 2012 srovnávala zvýšení krevního tlaku u pacientů s hypertenzí, kteří současně užívali NSAID v porovnání s pacienty, kteří užívali paracetamol. Zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno v průměru o 2mmHg oproti pacientů užívajícím paracetamol. Změny tlaku byly méně významné u pacientů, kteří užívali kombinaci antihypertenzivních léčiv (včetně diuretik). [87] Cílem studie z roku 2013 bylo analyzovat riziko poškození ledvin u pacientů užívajících NSAID v kombinaci s diuretiky a/nebo ACEi. Výsledkem této studie bylo zjištění, že kombinace diuretik nebo ACEi s NSAID není spojena s vyšším rizikem poškození ledvin, ale u pacientů, kteří užívali trojkombinaci (NSAID, diuretikum a ACEi) bylo riziko výrazně zvýšené, a to nejvíce v prvních 30 dnech terapie. [88] Kohortová populační studie nedoporučovala kombinovat NSAID s ACEi (nebo se sartany). Dle závěrů této studie vyplynulo, že pokud je potřeba ponechat v terapii NSAID, je možné zvolit jiné antihypertenzivum, neboť u ostatních antihypertenziv (kromě sartanů) nedochází k tak významnému ovlivnění intraglomerulárního tlaku. [89] U normotenzních pacientů není ovlivnění krevního tlaku při užívání NSAID klinicky významné. [90]

Obdobná interakce byla vyhodnocena u 2 pacientů lékárenské péče (0,4 %) mezi kyselinou acetylsalicylovou a ibuprofenem. Vzhledem k velmi podobnému účinku kyseliny acetylsalicylové a NSAID je mechanismu této interakce obdobný. V našem souboru byla kyselina acetylsalicylová

podávána pacientů především v kardioprotektivních dávkách, ve kterých nebylo prokázáno ovlivnění krevního tlaku.

Léková interakce mezi klopidogrelem a PPI je považována za velmi závažnou, databáze UpToDate vyhodnocuje tuto kombinaci jako kontraindikovanou. V našem souboru byla prokázána u 1,9 % pacientů v akutní péči a 1,2 % pacientů v ambulantní péči.

Jedná především o interakci klopidogrelu s omeprazolem nebo esomeprazolem. Jak je uvedeno výše, omeprazol je inhibitorem CYP2C19. V několika studiích bylo sledováno, zda je aktivita jednotlivých PPI stejná. Bylo zjištěno, že esomeprazol vykazuje stejnou afinitu k enzymům jako omeprazol. Naopak pantoprazol, lansoprazol a dexlansoprazol vykazují výrazně nižší afinitu, a tak nedochází k významnému ovlivnění aktivity klopidogrelu. [52] Randomizovaná studie z roku 2012 posuzovala interakční potenciál jednotlivých PPI. Pacienti užívali klopidogrel s různými PPI nebo bez gastroprotektce. Ze studie vyplynulo, že omeprazol a esomeprazol protidestičkovou aktivitu klopidogrelu snižují. Lansoprazol a dexlansoprazol působení klopidogrelu neovlivnily. [91] Přehled o farmakokinetických interakcích z roku 2015 také potvrdil, že omeprazol a esomeprazol snižují protidestičkovou aktivitu, narozdíl od ostatních PPI (lansoprazolu, dexlansoprazolu, rabeprazolu), které nemají interakční potenciál. Při kombinaci omeprazolu s klopidogrelem nesnížilo riziko interakce ani podání léčiv s 12hodinovým rozestupem. Zajímavé bylo, že ke snížení aktivity došlo pouze u udržovací dávky 75mg klopidogrelu. U akutní dávky 600mg klopidogrelu nebyla jeho aktivita snížena. [92] Studie COGENT analyzovala skupiny pacientů s duální antiagregační léčbou. Jedna skupina pacientů užívala PPI, druhá nikoli. Profylaktické podávání omeprazolu snížilo u těchto pacientů krvácení do GIT a zároveň se neobjevily žádné rizikové důsledky této interakce. [56] Review z roku 2014 hodnotilo, zda je nutné vyhnout se kombinaci klopidogrelu a PPI. Klinické důsledky této interakce nelze vyloučit, proto je vhodné tuto kombinaci omezit na pacienty s vysokým rizikem krvácení a zároveň se vyhnout kombinaci s omeprazolem nebo esomeprazolem a zvolit ostatní léčiva ze skupiny PPI, která nemají tak vysoký interakční potenciál. [94] Klinický význam této interakce posuzovala i studie z roku 2015. Naznačila snížení účinnosti klopidogrelu, ale nepotvrdila, že by toto mělo klinický význam na zvýšení kardiovaskulárního rizika. Vzhledem k omezeným studiím je doporučení shodné jako v předchozí přehledové studii, tedy omezit podávání této kombinace na pacienty s vyšším rizikem krvácení a vyhnout se kombinacím s omeprazolem nebo esomeprazolem. [95] Vzhledem k možnosti vybrat si ze skupiny PPI takovou účinnou látku, která s klopidogrelem neinteraguje, je vhodné se přiklonit k neutrálním léčivům (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) a vyhnout se rizikové interakci s omeprazolem/ esomeprazolem, i když je toto riziko ovlivnění krvácivosti nízké.

V souboru akutní péče se objevily také dvě lékové interakce s LMWH. Interakce LMWH se sulfamethoxazolem byla identifikována u 2,0 % pacientů akutní péče, interakce LMWH s klarithromycin



u 1,7 % pacientů akutní péče. O interakci nebyly dohledány žádné klinické studie. Databáze UpToDate i Micromedex vyhodnotily obě lékové kombinace jako neinteragující a ani v SPC přípravků s obsahem těchto látek nebyly dohledány žádné informace o rizicích těchto potenciálních interakcí.

Bylo identifikováno několik interakcí potencionálně zvyšujících kalémii v souborech pacientů vyšetřených v akutní a ambulantní péči. Jako závažné interakce byly vyhodnoceny interakce draselných iontů podávaných v substituční léčbě se spironolaktonem, které se vyskytovaly u 1,9 % pacientů (u 4 % pacientů akutní péče a 1,2 % pacientů ambulantní péče), anebo s amiloridem u 1,0 % pacientů ambulantní péče. Interakce s draselnými ionty byly nalezeny také mezi interakcemi se střední závažností, kde se jednalo o interakci draselných iontů s betablokátory s prevalencí 10,2 % u pacientů vyšetřených v rámci akutní péče a 6,7 % u pacientů vyšetřených v rámci ambulantní péče. Jako málo klinicky závažná byla vyhodnocena interakce draselných iontů s insulinem u 3,9 % pacientů akutní péče. Suplementace draselných iontů při terapii furosemidem, která byla vyhodnocena jako léková interakce u 12 % u pacientů akutní péče a 5,6 % u pacientů ambulantní péče může být příkladem pozitivní lékové interakce, kdy suplementací draselných iontů snižujeme nežádoucí hypokalemizující účinky furosemidu.

Rizikem všech těchto interakcí je ovlivnění hladiny draselných iontů v krvi. O žádné z těchto lékových interakcí nebyly dohledány klinicky významné studie. Je pravděpodobné, že draselné ionty jsou do terapie přidávány v reakci na hypokalémii a tito pacienti jsou monitorováni, aby byly hladiny draslíku ve fyziologické rozmezí, proto nedochází zpravidla ke klinické manifestaci těchto lékových interakcí.

Jako závažná je ale hodnocena léková interakce ACEi se sartany, která se vyskytovala výjimečně (v souboru pacientů vyšetřených v lékárenské péči s prevalencí pouze 0,7 %).

Článek z roku 2014 publikovaný v časopise Kardiologická revue přináší srovnání kombinace ACEi a sartanů v léčbě různých druhů kardiovaskulárních onemocnění. U pacientů s hypertenzí bylo provedeno několik studií, z nichž všechny potvrdily vyšší snížení krevního tlaku při kombinaci těchto léčiv než při monoterapii. Vhodné využití se nabízí při rezistentní hypertenzi. Je potřeba poznamenat, že k výraznějšímu účinku, jak bylo zkoumáno ve studii ALVAREZ, vedla léčba s kombinací jednoho z těchto léčiv se spironolaktonem v porovnání s kombinací dvou inhibitorů RAAS. Podstatným zjištěním však je, že přestože byl zaznamenán pozitivní vliv na snížení krevního tlaku při kombinaci ACEi a sartanů, nebylo při této terapii zaznamenáno snížení kardiovaskulárního rizika, přičemž dochází k častějším projevům nežádoucích účinků. Tato kombinace tedy není doporučena pacientům po infarktu myokardu nebo při stabilní ICHS. [72] U pacientů se srdečním selháním není na používání této kombinace jednotný názor. Zpravidla se upřednostňuje přidat do kombinace k ACEi antagonistu

mineralokortikoidního receptoru (spironolakton nebo eplerenon) a pouze u pacientů, kteří netolerují tuto kombinaci a kde potřebujeme hypotenzní a hyperkalemizující efekt, se výjimečně zkusit uchýlit k sartanům. Zpravidla u pacientů se srdečním selháváním nedochází k ovlivnění kardiovaskulární mortality, ale dochází ke snížení symptomů a hospitalizací. Někdy se může objevit vyšší četnost nežádoucích účinků. [72] Studie ONTARGET hodnotila vliv kombinace ACEi a sartanů na snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Nebyl prokázán žádný kardiovaskulární ani renální přínos z této kombinace oproti monoterapii jednou nebo druhou skupinou léčiv. Studie tedy kombinační léčbu nedoporučuje. [86] Kombinace ACEi a sartanů prokazatelně snižuje krevní tlak více než monoterapie, může tedy mít svoje místo v léčbě rezistentní hypertenze, ale neměla by být první volbou. K ACEi nebo sartanům je vhodnější přidat léčivo z jiné terapeutické skupiny doporučované pro léčbu hypertenze a až pokud vyčerpáme všechny možnosti uchýlit se k této kombinaci. Také má tato kombinace své místo i v léčbě symptomatického srdečního selhání, pokud nejsou tolerovány antagonisté mineralokortikoidních receptorů. Vždy je nutné monitorovat rizika terapie, především kalémii a renální funkce. [86]

V souboru lékařské péče bylo pozorováno i časté předepisování lékových interakcí hypolipidemik. Interakce fenofibrátu a statinů byla vyhodnocena u 1,1 % pacientů vyšetřených v lékařské péči. Kombinaci fenofibrátu a statinů nepovažujeme za běžnou s ohledem na vyšší riziko myopatií a v terapii nebývá často užívána. Někteří pacienti mohou z této terapie profitovat. Jedná se především o pacienty s kombinovanou dyslipidémií a terapií statiny s přetrvávající vysokou hypertriglyceridémií i při terapii statiny. V kombinované terapii statiny a fibráty dochází ke snižování plazmatické hladiny LDL pomocí statinů a ke snižování TAG pomocí fenofibrátů (při současném zvyšování HDL). Studie ACCORD analyzovala kardiovaskulární riziko u diabetiků s kombinovanou dyslipidémií, neboť tito pacienti mají výrazně vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění. Přidáním fenofibrátu k terapii statinem (v tomto případě simvastatinem) a následné snížení TAG vedlo k výraznému snížení kardiovaskulárního rizika o 31 % (v porovnání se skupinou nemocných, kde fibrát nebyl nasazen). Součástí této studie byla i podstudie ACCORD Eye, která se zaměřovala na diabetickou retinopatii. U pacientů s fenofibrátem došlo ke snížení progresu diabetické retinopatii o jednu třetinu oproti uvedené kontrolní skupině. [97] Ve studii FIELD, která se zaměřovala na 944 pacientů s kombinovanou léčbou statinu a fibrátu, nebyly zaznamenány žádné projevy myopatie nebo rhabdomyolýzy. [67] Článek z roku 2014 o bezpečnosti kombinované terapie atorvastatinu a fenofibrátu analyzoval dvě skupiny pacientů. První skupina užívala 10mg atorvastatinu a 160mg fenofibrátu ob den; druhá skupina užívala 10mg atorvastatinu a 160mg fenofibrátu každý den vždy po dobu 12 týdnů. Hodnotil se jak vliv kombinované léčby na lipidové spektrum, tak výskyt nežádoucích účinků. Bylo zjištěno, že pozitivní účinky terapie na lipidové spektrum byly po 12 týdnech téměř totožné (odchylky

v rámci jednotek %). Výskyt nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině, která užívala hypolipidemika každý den, ale u žádného pacienta se neobjevily závažné nežádoucí účinky nebo rabdomyolýza. V rámci snahy o podávání co nejnižších dávek, které přinášejí dostatečný terapeutický účinek, by tedy pravděpodobně stačilo pacientům podávat hypolipidemika od den. Došlo by tím nejen ke snížení výskytu nežádoucích účinků, ale i ke snížení finanční zátěže zdravotního systému. [98] Srovnávací studie pozorovala rozdílné účinky při léčbě smíšených dyslipidemií samotným atorvastatinem nebo kombinací s fenofibrátem u diabetiků. Smíšená dyslipidémie je u diabetiků častější a je spojená s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Oba léky mají pleiotropní účinky na kardiovaskulární systém a snižují mortalitu i morbiditu spojenou s aterosklerózou. U pacientů s kombinovanou léčbou statiny a fibráty došlo k významnějšímu poklesu lipidového spektra než při monoterapii atorvastatinem. Kombinace atorvastatinu s fenofibrátem u pacientů s diabetem mellitem II. typu může mít pozitivní vliv na aterosklerotická onemocnění koronárních tepen. U žádného z pacientů nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky. [99] Kombinace statinů a fibrátu může přinášet prospěch pacientům s kombinovanou dyslipidemií. Výskyt závažných nežádoucích účinků je nízký, ale ve vzácných případech se může objevit. Zejména polymorbidní starší nemocní mohou v tomto ohledu patřit k rizikovým skupinám pacientů. Proto je vhodné kontrolovat hladiny kreatininkinázy, jejíž zvýšené hladiny mohou poukazovat na degradaci svalové hmoty. Při pravidelném monitoringu a poučení pacienta o nežádoucích účincích léčby není ale nutné se této lékové kombinaci zcela vyvarovat.

V námi sledovaném souboru jsme dále zaznamenali interakce jiných léčiv se simvastatinem. Jelikož používání simvastatinu v klinické praxi již významně ustoupilo a byl nahrazen bezpečnějšími statiny, interakce simvastatinu s jinými léky bylo možné pozorovat pouze u 3 pacientů lékárenské péče (0,7 %). FDA v reakci na několik případů myopatie a rabdomyolýzy při kombinované léčbě vyššími dávkami simvastatinu a amiodaronu vydala doporučení užívat v kombinaci s amiodaronem maximálně 20mg simvastatinu. [100] V review z roku 2009 byly hodnoceny literární zdroje srovnávající data o svalové toxicitě statinů. Bylo zjištěno, že běžné terapeutické dávky statinů zpravidla nezpůsobují žádné závažné lékové problémy. Ty se mohou objevit až s vyššími dávkami a v důsledku lékových interakcí, především při podávání některých statinů s inhibitory CYP3A4. Simvastatin je na tuto interakci velmi citlivý, protože je tímto enzymem výrazně metabolizován. Významná rizika interakce se projevují při dávkách 80mg/den. [101] Případy toxických nežádoucích účinků této interakce dokazuje několik kazuistik. Příkladem může být i kazuistika z roku 2004, kdy byl hospitalizován 63letý muž se silnými bolestmi svalů dolních končetin. Pacient byl dlouhodobě léčen 40mg simvastatinu a 2 týdny léčen také amiodaronem. Krevní testy ukázaly zvýšenou hladinu kreatininkinázy a případ byl vyhodnocen jako myopatie v důsledku lékové interakce. Po vysazení obou léčiv došlo k eliminaci lékového problému

a zotavení pacienta. [102] Velmi obdobný případ byl publikován v roce 2011, kdy byl 80letý muž hospitalizován pro podezření na rabdomyolýzu. K dlouhodobé terapii 40mg simvastatinu byl přidán amiodaron a po 4 dnech užívání amiodaronu se objevily příznaky rabdomyolýzy. Po vysazení obou léčiv příznaky odezněly. [103] Selhání ledvin při kombinaci 40mg simvastatinu s amiodaronem popisuje kazuistika z roku 2016, kdy byl hospitalizovaný 74letý muž, kterému byla k dlouhodobé terapii 40mg simvastatinu přidán kvůli fibrilaci síní amiodaron. Po 10 dnech se objevily bolesti svalů a 13. den byl pacient hospitalizován s oligurií a hnědou močí, která poukazovala na myoglobin v moči a poškození ledvin. Po vysazení obou léčiv byl stav pacienta stabilizován. [104] Pokud je vyhodnoceno jako nezbytné ponechat obě léčiva v terapii, je maximální doporučená dávka simvastatinu 20mg za den. Navíc je nezbytné monitorovat rizikové projevy toxicity simvastatinu pomocí jaterních testů, svalovou bolest a poučit pacienta o možných rizicích. V kombinaci s amiodaronem je vhodné přiklánět se spíše k hydrofilním statinům, které nejsou metabolizovány přes CYP3A4 a při jejich podávání nehrozí rizika spojená s touto interakcí. Jedná se například o rosuvastatin. [35, 105] Rizikovými faktory pro rozvoj myopatie jsou vyšší věk (nad 80 let), nižší zastoupení svalové hmoty, snížené funkce ledvin a jater, abúzus alkoholu a další. [100] Vzhledem ke třem výše uvedeným kazuistikám, které se týkají i starších pacientů, lze říci, že pro mnohé rizikové faktory jsou senioři ke klinicky významným negativním dopadům této interakce citlivější.

Dalším léčivem interagujícím se simvastatinem byl v našem souboru amlodipin. Prevalence interakce byla 0,4 % u pacientů lékárenské péče, resp. tato kombinace byla identifikována pouze u 2 pacientů. Většina studií a článků se shoduje v tom, že je-li to nutné, je možné tuto kombinaci ponechat, pokud je dávka simvastatinu do 20mg/den a zároveň jsou monitorovány během léčby rizika rabdomyolýzy (krevní hodnoty kreatininkinázy, svalová bolest). [69, 106] I v tomto případě FDA doporučuje omezení dávky simvastatinu při kombinaci s amlodipinem, stejně jako u výše uvedené lékové interakce amiodaron-simvastatin. [107] Studie poukazují na skutečnost, že při kombinaci simvastatinu s 10mg amlodipinu je vhodné snížit dávku simvastatinu, kterou potřebujeme pro terapeutický efekt, asi o 60 % v porovnání s dávkou simvastatinu bez kombinace s amlodipinem. Pokud tedy podáváme 40mg simvastatinu a přidáme do kombinace 10mg amlodipinu dostatečný terapeutický efekt zajistí dávka 24mg simvastatinu. [107] Pokud je tedy nutné kombinaci simvastatin-amlodipin v terapii ponechat, je doporučeno nepřekračovat dávku 20mg simvastatinu. Bezpečnějším řešením je přechod na jiný statin, například rosuvastatin, který není touto interakcí ovlivňován, protože jeho metabolismus přes CYP3A4 není tolik významný. Také s atorvastatinem tato interakce není významná, přestože atorvastatin je substrátem CYP3A4. K nárůstu hladin atorvastatinu dochází pouze o 18 %, což zpravidla není klinicky významné. Navíc jsou na trhu dostupné fixní kombinace atorvastatinu s amlodipinem, což zvyšuje adherenci pacientů. [107]

### **Středně závažné lékové interakce ve sledovaném souboru**

Alespoň jednu středně závažnou lékovou interakci mělo předepsanou v námi sledovaném souboru 67,7 % pacientů. Jednalo se o 84,6 % pacientů akutní péče, 72,1 % pacientů ambulantní péče a 40,0 % pacientů lékárenské péče. Průměrně připadlo na jednoho pacienta akutní péče 4,8 středně závažných lékových interakcí ( $\pm 4,6$  SD), na pacienty ambulantní péče 3,2 ( $\pm 3,7$  SD) a na pacienty lékárenské péče 1,3 ( $\pm 2,8$  SD) středně závažných lékových interakcí.

Nejčastěji byla zaznamenávána interakce kyseliny acetylsalicylové a betablokátorů. Tato interakce se vyskytovala s prevalencí 14 % pacientů a byla identifikována ve všech třech typech péče. Jedná se o velmi často se vyskytující lékovou kombinaci v mnoha předepisovaných lékových režimech. Kyselina acetylsalicylová a betablokátor pravděpodobně vzájemně snižují svůj efekt. Nebylo prokázáno, že by tato léková interakce byla klinicky významná, neboť kyselina acetylsalicylová je podávána pouze v nízkých dávkách, ve kterých nebyl prokázán její negativní vliv na zvyšování krevního tlaku. Naopak ASA i betablokátor mají významná mortalitní data ve snižování mortality nemocných na kardiovaskulárních onemocnění (např. zejména v sekundární prevenci po infarktu myokardu).

Lékové interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a různými dalšími antihypertenzivy byly zaznamenávány ve sledovaném souboru opakovaně. Léková interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a sartany se např. vyskytovala s prevalencí 5,8 % u pacientů ambulantní péče. Vždy se jednalo o však podávání nízkých kardioprotektivních dávek kyseliny acetylsalicylové, které nemají vliv na krevní tlak. Uvedené interakce tedy nejsou klinicky významné. V některých studiích byl sledován vliv sartanů u pacientů s aspirinovou rezistencí. Jedná se o jev, kdy i přes podávání kyseliny acetylsalicylové pro její antiagregační a kardioprotektivní účinky dochází k manifestaci kardiovaskulárního onemocnění z důvodu rezistence organismu k antitrombotickému působení ASA. Dle výsledků této studie se zdá, že u pacientů užívajících sartany nedochází k rozvoji aspirinové rezistence tak často jako u pacientů bez této kombinace. Účinky sartanů ale nebyly prokázány u pacientů se zvýšeným počtem krevních destiček a zvýšenými hladinami kreatininu. [109]

Léková interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a furosemidem se objevovala s prevalencí 10,3 % v souboru pacientů ambulantní péče. Léková interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a indapamidem se vyskytovala s prevalencí 1,8 % u pacientů lékárenské péče. Dále se s vysokou prevalencí mezi středně závažnými lékovými interakcemi objevovala interakce betablokátoru a furosemidu, a to u 13,8 % pacientů, z toho u 23,6 % pacientů v souboru pacientů akutní péče a u 14,5 % pacientů ambulantní péče. I přes vysokou prevalenci těchto lékových interakcí nebyly dohledány žádné studie, které by potvrdily jejich klinický význam.

SPC vybraných zástupců betablokátorů (Lokren, Betaxolol Teva, Bisoprolol Mylan, Concor Cor, Betaloc ZOK) se shodují na stejných informacích, a to že kombinace betablokátorů s jinými antihypertenzními léčivy (mezi které patří i furosemid) může vést k výraznějšímu snížení krevního tlaku až k hypotenzii. Při náhlém vysazení těchto přípravků se může projevit reflexní nárůst krevního tlaku, proto je nutné přípravky vysazovat postupným snižováním dávky. [53] Dále tyto léčivé přípravky ovlivňují také hladinu reninu a aldosteronu, tedy i elektrolytovou rovnováhu, obdobně jako furosemid. Betablokátoři mají však na rozdíl od furosemidu hyperkalemizující efekt. V kombinaci s hypokalemizujícím furosemidem by se mohlo zdát, že terapie nepřináší rizika a dochází k vyrovnávání hladin draslíku. Obecně je vhodné při kombinaci léčiv ovlivňujících kalémii hladiny draslíku vždy monitorovat, vzhledem k vysokému riziku zdravotních komplikací vyplývajících s hypo- nebo hyperkalémií. [53] Starší pacienti jsou náchylnější jak na nežádoucí účinky plynoucí z elektrolytové dysbalance, tak na ortostatickou hypotenzi, která se může kombinací těchto léčiv objevit a způsobit pád pacienta. Nejrizikovější je hypotenze na začátku terapie, proto je nutné poučit pacienta o možných nežádoucích účincích a prevenci pádů.

Další kombinací betablokátoru s diuretikem, která byla ve sledovaném souboru předepisována, byla kombinace betablokátoru s indapamidem u pacientů vyšetřených v lékárenské péči. Tato kombinace se vyskytovala u 4 % těchto pacientů. Vzhledem k ovlivnění hladin draslíku oběma léčivy je vhodné opět hladiny kalémie monitorovat. Shodná doporučení platí pro kombinaci betablokátoru a spironolaktonu, která se objevovala u pacientů ambulantní péče s prevalencí 4,8 %. Jedná se zpravidla o kombinovanou terapii chronického srdečního selhání nebo hypertenze.

Léková interakce ACEi a LMWH se vyskytovala s prevalencí 16,1 % u pacientů vyšetřených v akutní péči. Obě látky ovlivňují hladiny aldosteronu a draslíku. Ke snížení hladiny a aktivity aldosteronu při terapii LMWH dochází asi po 4 dnech užívání. Pokud předpokládáme delší terapii LMWH je vhodné po třech dnech kontrolovat hladiny kalémie a opakovat tento monitoring zhruba každé 4 dny. Při krátkodobé terapii si většinou organismus s lékově navozeným hypoaldosteronismem poradí sám (zvýšením syntézy reninu) a zpravidla nedeochází k nárůstu kalémie. Rizika se zvyšují s délkou terapie, u pacientů s renální insuficiencí nebo u pacientů užívajících jiná léčiva ovlivňující RAAS nebo kalémii. [57, 58] Při nezbytné dlouhodobé terapii touto kombinací ACEi a LMWH je nutné monitorovat jak hladiny kalémie, tak ledvinné funkce. Mírnou hyperkalémií můžeme řešit dietou s nízkým obsahem draslíku, hypokalemizujícími diuretiky nebo léčivy, které podporují fekální exkreci draslíku. [110]

Kombinace ACEi s furosemidem se v celkovém souboru pacientů objevovala s prevalencí 8,4 % v souborech pacientů vyšetřených v akutní (13, 8 %) a ambulantní (9, 4 %) péči. Diuretika a ACEi lze vhodně kombinovat při terapii hypertenze. Přestože se furosemid nevyužívá jako lék volby v léčbě hypertenze, lze při stavech, kde je indikován, využít jeho antihypertenzní efekt a přidat jej do terapie

k ACEi. [111] Příkladem vhodné kombinace furosemidu s ACEi je léčba pacientů s diabetem mellitem II. typu. Diuretika mohou negativně ovlivňovat glykémii a samostatně mohou vést k vyššímu riziku nově objeveného diabetu mellitu II. typu. Naopak ACEi toto riziko snižují. Pokud tedy hledáme vhodnou antihypertenzní kombinaci při současné terapii edémů pro pacienta s diabetem mellitem II. typu nebo s vysokým rizikem rozvoje tohoto onemocnění, jeví se jako výhodné kombinovat furosemid právě s ACEi. Současně je nezbytné monitorovat hladiny iontů v krvi. [112] Také u srdečního selhání s otoky, kdy je potřeba podávat pacientovi furosemid, se opět kombinace s ACEi jeví jako vhodná za předpokladu monitorování sérových hladin iontů. [113] Jak je vidět, existuje velké množství případů, kdy mohou pacienti z této kombinace profitovat. Je ale potřeba minimalizovat nežádoucí účinky terapie, mezi které patří především hypotenze, která je u seniorů spojena s rizikem pádů, a to hlavně na začátku léčby. Druhým rizikovým parametrem této kombinace je iontová dysbalance. Nejedná se jen o hladiny draslíku, ale také sodíku, neboť oba léky mají hyponatremizující efekt. [113]

Dále se velmi často objevovala léková kombinace spironolakton-furosemid v terapii pacientů vyšetřených v akutní péči s prevalencí 13,2 %. Kombinace má své uplatnění v terapii těžších forem srdečního selhání. Častými symptomy u srdečního selhání jsou edémy a dušnost v důsledku retence vody a solí. V tomto případě je do terapie nutné přidat diuretika. Podle závažnosti symptomů volíme u lehčích forem thiazidová diuretika, u těžších kličková, zpravidla furosemid (popřípadě jejich kombinaci). Obě tyto skupiny snižují hladiny draslíku a může tak docházet k hypokalémii. Perorálně podávaný draslík se nejeví tak efektivní, jako použití antagonistů aldosteronu, např. spironolaktonu. Kromě zvýšení hladiny draslíku můžeme blokovat i receptory pro aldosteron, což přispívá ke snížení remodelace myokardu. Hladiny aldosteronu se při užívání diuretik nebo inhibitorů RAAS mohou reflexně zvyšovat, což je nežádoucí. Je tedy nutné monitorovat hladiny nejen draslíku, ale i ostatních iontů. [114]

S významnou prevalencí se u pacientů akutní péče vyskytovala interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a LMWH. Tuto kombinaci užívalo 16,2 % pacientů vyšetřených v akutní péči. Kombinace antitrombotik má svou terapeutickou roli například v léčbě akutního koronárního syndromu (akutního infarktu myokardu nebo nestabilní anginy pectoris). Lékem volby je u STEMI jako antiagreganc je kyselina acetylsalicylová, jako antikoagulanc dle typu léčby buď nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární heparin. [62] Naopak u akutní ischemické cévní mozkové příhody nejsou doklady jednoznačné. Někteří autoři kombinaci nedoporučují. Gubitza a kol. v review z roku 1999 uvádí kyselinu acetylsalicylovou jako lék volby při akutní ischemické cévní mozkové příhodě. Heparinům přisuzuje snížení rizika hluboké žilní trombózy a plicní embolie, ale naopak uvádí, že tato kombinovaná léčba přináší významné riziko intrakraniálního krvácení, a proto kombinovanou léčbu nedoporučuje. [61] V Bergeho review z roku 2002, které srovnává 4 studie zabývající se kombinovanou antiagregační

a antikoagulační léčbou u akutní ischemické cévní mozkové příhody, některé podskupiny pacientů z této kombinace profitovaly, především snížením rizika hluboké žilní trombózy. Zároveň uvádí, že jsou nutné další studie na toto téma. [115] Přehledové práce roku 2007 a 2011 se v podstatě shodují na hodnocení účinnosti a bezpečnosti duální antiagregační a antikoagulační léčby. Oba články uvádějí, že kombinovaná léčba je účinnější, ale přináší výrazně vyšší riziko krvácení. Může být přínosná u pacientů s umělými chlopněmi jako prevence tromboembolických příhod nebo u pacientů s recidivujícími kardiovaskulárními příhodami. Dále uvádějí, že tato kombinace se často terapeuticky vyskytuje u pacientů se samostatnými indikacemi pro jednotlivá léčiva. [116, 117] Zejména v rámci akutní péče je pravděpodobné, že touto kombinací byli léčeni pacienti se zvýšeným rizikem tromboembolické příhody (např. po operaci nebo akutní manifestaci onemocnění). Pokud předpokládáme, že pacient bude mít z této kombinace významný přínos převažující rizika krvácení, může být kombinace podávána, ale je nezbytné monitorovat krvácivost.

V souboru pacientů vyšetřených v ambulantní péči se s prevalencí 6,7 % vyskytovala léková interakce mezi kyselinou acetylsalicylovou a SSRI. V podstatě všechny studie se shodují na zvýšeném riziku krvácení při kombinaci serotoninergních antidepresiv s antiagregancii. Review z roku 2014 i z roku 2016 uvádí, že podávání SSRI je spojeno s malým rizikem krvácení. Kombinací s antiagregancii je toto riziko významnější a pravděpodobnost nežádoucího krvácení se zvyšuje. [118, 119] Richter ve svém článku uvádí, že riziko krvácení u geriatrických pacientů s kombinovanou terapií aspirinem a citalopramem bylo spojeno se sníženou koncentrací tromboxanu. [120] Užívání samotné kyseliny acetylsalicylové se pojí spíše s rizikem intrakraniálního krvácení. V kombinaci se pak objevují spíše jiné typy krvácení než intrakraniální, nejčastěji krvácení do GIT, a to kvůli ulcerogennímu vlivu SSRI i ASA. [65] Některé studie ale poukazují na možné antagonistické působení kyseliny acetylsalicylové na účinek SSRI a následné zhoršení stavu u pacientů se závažnými depresemi při užívání této kombinace. [121] Jiné studie naopak zkoumaly vliv kombinace kyseliny acetylsalicylové a SSRI v prevenci a léčbě kolorektálního karcinomu. Zdá se, že kombinace těchto léčiv je spojena se sníženým rizikem kolorektálního karcinomu. Pro potvrzení této hypotézy je ale potřeba dalších studií. [122]

V souboru lékárenské péče se objevilo několik interakcí s metforminem. Interakce ACEi a metforminu byla v souboru pacientů vyšetřených v lékárenské péči zaznamenána u 9,8 % pacientů. Vzhledem k častému výskytu kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu II. typu u seniorů se tato kombinace ve stáří vyskytuje velmi často. S přihlédnutím ke kardioprotektivním a pozitivním metabolickým vlastnostem obou léčiv z této kombinace pacienti profitují. Zároveň jsou ACEi uvedeny jako léčiva první volby při léčbě hypertenze u pacientů s diabetem mellitem II. typu podle doporučených postupů pro praktické lékaře. [123] Metformin má poměrně malé riziko rozvoje hypoglykémie. Je tedy málo pravděpodobné, že by k hypoglykémii vyvolané touto kombinací léčiv



došlo, ale přesto je vhodné hladiny glykémie u pacientů monitorovat. Starší pacienti jsou na rizika hypoglykémie citlivější a může dojít k pádům a následným zlomeninám. [120] Druhým rizikem je větší pravděpodobnost rozvoje laktátové acidózy. Ta se může snadněji projevit u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Ani tato komplikace není příliš častá, ale vzhledem k tomu, že ACEi mohou ovlivňovat renální funkce, je toto riziko mírně zvýšené. Jsou případy, kdy při podávání kombinace metforminu a ACEi došlo k rozvoji laktátové acidózy. Ve všech případech se ale jednalo o nevhodně nastavenou léčbu, např. vysoké dávky léčiv (nebo dokonce předávkování metforminem) nebo renální selhání. [125, 126]

Léková interakce mezi levothyroxinem a metforminem se objevila u 5,1 % pacientů v lékárenské péči. O této interakci není příliš mnoho klinických údajů. Zdá se, že při současném podávání těchto léčiv dochází ke snížení hladiny TSH. Článek z roku 2015 se zabýval vlivem metforminu na absorpci levothyroxinu. Ovlivnění absorpce nebylo potvrzeno, přestože snížení hladiny TSH bylo u pacientů pozorováno. [127] Studie z roku 2014 zkoumala podání metforminu u nediatetických pacientů se supresivní terapií levothyroxinem. Cílem bylo ověřit, zda metformin zajistí snížení dávek levothyroxinu, což se potvrdilo. Tyto dva výzkumy slouží jako ukázka, že interakce mezi metforminem a levothyroxinem by mohla mít další terapeutická využití, ale bohužel není dostatek dat, která by tyto první domněnky potvrdovala. [123] Zatím je tedy možné kombinaci využívat při terapii diabetu mellitu II. typu a onemocněních štítné žlázy při pečlivém monitorování glukózy a hormonů štítné žlázy.

Kombinaci amlodipinu a metforminu užívalo 4,4 % pacientů vyšetřených v lékárenské péči. O interakci nebyly nalezeny žádné klinické údaje. Kombinace nebyla vyhodnocena jako interagující databází UpToDate ani Micromedex, byla pouze uvedena mezi lékovými interakcemi v databázi MedScape. V SPC léčivých přípravků s obsahem těchto účinných látek látky není tato interakce uvedena. V odborném textu na webu cukrovka.cz je interakce uvedena jako méně závažná interakce na úrovni eliminace. [128] Naopak v doporučených postupech pro terapii diabetu jsou blokátory vápníkových kanálů doporučeny společně s inhibitory RAAS na prvním místě. [123]

U 3,5 % pacientů vyšetřených v lékárenské péči se vyskytovala i léková kombinace mezi insulinem a metforminem. Riziko interakce souvisí s potenciálním rozvojem hypoglykémie, která je hlavním nežádoucím účinkem insulinu. Naopak metformin se pojí s nízkým rizikem hypoglykémie. Dle doporučených postupů je vhodné, pokud není metformin kontraindikován, při terapii insulinem u diabetu mellitu II. typu metformin ponechat. [129] Dle článku profesorky Perušičové není prokázána žádná interakce mezi insulinem a metforminem. Naopak uvádí, že z této kombinace vyplývá pro pacienty významný přínos. Nedochozí k nárůstu hmotnosti (insulin je pro své anabolické účinky spojen s nárůstem hmotnosti), zlepšuje se glukózový metabolismus i při nižších dávkách insulinu a snižuje se riziko hypoglykémie a makroangiopatických komplikací. [130]

Dále se v souboru objevila léková interakce mezi betablokátory a amlodipinem, a to u 15 % pacientů v lékárenské péči. Jedná se spíše o pozitivní interakci. Je vhodné používat fixní kombinaci těchto léčiv, která výrazně zvyšuje adherenci pacientů, a tak dochází k lepší kompenzaci krevního tlaku. [138] Kromě kombinované terapie hypertenze lze kombinace amlodipinu s betablokátorem vhodně využít u pacientů s hypertenzí a anginou pectoris. Betablokátor snižuje případnou tachykardii, oba přípravky také snižují nároky myokardu na kyslík. [131]

Stejně tak tomu je u kombinace atorvastatinu se sartany, která se u pacientů lékárenské péči vyskytovala s prevalencí 2 %. Obě léčiva mají pozitivní vliv na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Kombinace těchto léčiv zajišťuje významný protektivní účinek v léčbě kardiovaskulárních onemocnění na aterosklerotickém podkladu. [132]

### **Klinicky málo závažné lékové interakce ve sledovaném souboru**

Alespoň jednu klinicky málo závažnou lékovou interakci užívalo 55,9 % pacientů ve sledovaném souboru, přičemž se jednalo o 55,9 % pacientů akutní péči, 35,3 % pacientů ambulantní péči a 11,8 % pacientů lékárenské péči. Průměrně připadlo na jednoho pacienta v akutní péči 1,2 klinicky málo závažných lékových interakcí ( $\pm 1,6$  SD), na pacienta v ambulantní péči 0,6 ( $\pm 1,1$  SD) a na pacienta v lékárenské péči 0,2 ( $\pm 0,8$  SD) klinicky málo závažných lékových interakcí.

Nejčastěji se v této skupině vyskytovaly interakce s levothyroxinem. Interakce levothyroxinu s PPI se objevovala s celkovou prevalencí 7,6 %. U pacientů vyšetřených v rámci ambulantní péči byla tato interakce vyhledána u 9,5 % pacientů, u pacientů ambulantní péči u 9,2 % a v lékárenské péči u 3,1 % pacientů.

Levothyroxin má poměrně úzký terapeutický index a pro zajištění kvalitní léčby je nutné, aby absorpce levothyroxinu byla konstantní. Hladiny levothyroxinu se obtížněji monitorují, proto je možné posuzovat kvalitu a účinnost terapie pouze podle TSH. Studie z roku 2014 zkoumala léky, které mohou interferovat s levothyroxinem a potvrdila klinický význam interakce mezi PPI a levothyroxinem. Je pravděpodobné, že interakce probíhá na úrovni absorpce, kdy PPI zvyšují pH v žaludku a snižují tak absorpci levothyroxinu. Není ani vyloučené, že se tato léčiva ovlivňují na úrovni metabolismu. U pacientů bylo potvrzeno zvýšení hladin TSH. [129] Naopak studie z roku 2015 domněnku interakce mezi PPI a levothyroxinem nepotvrdila. Pacientům se stabilizovanou léčbou na levothyroxinu byly podávány po dobu 3 měsíců dávky omeprazolu (20mg nebo 40mg). U pacientů nebyla pozorována změna hladiny hormonů při užívání těchto dávek omeprazolu. [133] Studie se tedy neshodují na významu a klinických dopadech této interakce. Je vhodné změny v účinnosti terapie a hladiny hormonů štítné žlázy a TSH u pacientů monitorovat, aby došlo k včasnému záchytu a řešení lékové interakce.

Druhou častou interakcí s levothyroxinem byla kombinace levothyroxinu s furosemidem, pozorovaná ve sledovaném souboru s celkovou prevalencí 5,2 %, která se vyskytovala u 7,6 % pacientů akutní péče, 6,4 % pacientů ambulantní péče a 6,4 % pacientů lékárenské péče. Dle SPC přípravků s levothyroxinem dochází k této interakci při podávání více než 250mg furosemidu za den. Tato velmi vysoká dávka se terapeuticky téměř nepoužívá, proto nebyly ve studiích dohledány informace o této lékové interakci.

Poslední zaznamenanou interakcí levothyroxinu byla kombinace s alendronátem, která se vyskytovala u 1,6 % pacientů v ambulantní péči. Kombinace se může zdát problematická vzhledem k nutnosti užívat obě léčiva ráno nalačno, aby byla zajištěna jejich optimální absorpce. Byla provedena studie, zda současné užití těchto léčiv ovlivní jejich biologickou dostupnost. Ukázalo se, že biologická dostupnost jednotlivých molekul zůstala zachována i při podání kombinace těchto léčiv a léčiva vzájemně neovlivňují svoji farmakokinetiku. [134] Dle výsledků této studie by se mohlo zdát, že tato kombinace by neměla být mezi lékové interakce zařazena. Je třeba, aby o této lékové kombinaci a jejich případných rizicích bylo publikováno více klinických studií.

V souboru pacientů vyšetřených v akutní péči byla nejvíce zastoupená léková interakce paracetamolu a LMWU, kterou užívalo 11,7 % pacientů akutní péče, ale klinické údaje o této lékové interakci nebyly dohledány, ani SPC přípravků neobsahovala informace o této interakci.

Kombinace benzodiazepinů a PPI byla vyhodnocena v našem souboru u 5,6 % pacientů vyšetřených v akutní péči a 2,7 % pacientů vyšetřených v ambulantní péči. Největší klinickou významnost má tato léková interakce u diazepamu, pravděpodobně kvůli jeho dlouhému poločasu eliminace. Není doloženo mnoho případů, kdy by byl zaznamenán klinický projev této interakce. To může být způsobeno různými dávkovacími profily, ale i různou délkou užívání benzodiazepinů, které jsou zpravidla podávány pouze v začátku terapie anxiety nebo krátkodobě na akutní stavy a nejsou užívány dlouhodobě. [52]

U pacientů vyšetřovaných v rámci lékárenské péče byly u 13,8 % nalezeny různé lékové interakce antidiabetik s diuretiky. Nejčastěji se jednalo o interakci metforminu a furosemidu u 6,2 % pacientů lékárenské péče, dále indapamidu a metforminu u 3,5 % pacientů, HCT a metforminu u 1,8 % seniorů a s velmi nízkou prevalencí byly zaznamenány interakce indapamidu s insulinem (0,9 %), vildagliptinem (0,9 %) a glimepiridem (0,4 %).

Furosemid může zvyšovat riziko nežádoucích účinků metforminu, včetně laktátové acidózy. U pacientů s edémy, chronickým srdečním selháním nebo pokročilou renální insuficiencí, kde nedostačuje efekt thiazidových diuretik, je furosemid nedílnou součástí léčby. Při pečlivém monitoringu hladiny iontů a glykémie je u těchto pacientů terapie přínosem. [135, 136]

Thiazidy jsou spojovány s horší kompenzací diabetu a nežádoucím vlivem na lipidové spektrum. Tyto nežádoucí účinky jsou spojeny s dávkou. Významněji se projevovaly dříve, kdy byly běžně podávány dávky hydrochlorothiazidu 50mg/den. S dnes obvykle podávanou nižší dávkou ubývá nežádoucích účinků, ale antihypertenzní efekt je téměř stejný. Dle doporučených postupů pro léčbu hypertenze u pacientů s diabetem je hydrochlorothiazid vhodný do kombinované léčby hypertenze v dávkách 6,25mg nebo 12,5mg/den. Jeho případný negativní vliv se doporučuje řešit až při problémech s kompenzací diabetu. [123, 136] Vztah mezi zvýšením glykémie u thiazidových diuretik je spojen s deplecí draslíku. Proto bylo zkoumáno, zda přidáním kalium-šetřícího diuretika nedojde k lepší kompenzaci hypertenze a diabetu. Tento jev se potvrdil a ukázalo se, že z kombinace hydrochlorothiazid/amilorid budou pacienti profitovat. Pacientům byla podávána ekvipotentní dávka kombinovaných diuretik. Došlo ke zlepšení hladin glykémie i draslíku a lepší kompenzaci hypertenze oproti monoterapii. [75]

Indapamid patří do skupiny thiazidům podobných diuretik. Nepůsobí jen jako diuretikum v ledvinách, ale má také vasodilatační efekt, proto se řadí mezi léky první volby v terapii hypertenze. Velkou výhodou je, že je metabolicky neutrální, neovlivňuje ani glykemii, ani lipidové spektrum. Je vhodnou volbou v terapii hypertenze u diabetického pacienta. [137] Kombinace indapamidu s antidiabetiky byly vyhodnoceny jako potenciálně interagující pravděpodobně proto, že indapamid patří do skupiny thiazidům podobných diuretik, přičemž thiazidová diuretika mohou působit hyperglykemizujícím účinkem. Vzhledem k metabolické neutralitě indapamidu lze tyto kombinace bez obav ponechat. Dle doporučených postupu u pacientů s diabetem je indapamid vhodný do kombinované léčby hypertenze v dávkách do 2,5mg/den. [123]

Zajímavá byla interakce metforminu a vitamínem B12. Tato kombinace se vyskytovala u 0,3 % pacientů vyšetřených v lékárenské péči. Vzhledem k rozsahu užívání metforminu se v několika studiích objevila souvislost s deficitem vitamínu B12 u pacientů užívajících metformin. Vitamin B12 má důležitou roli v syntéze DNA a neuroprotektci. Při jeho nedostatku může docházet k poruchám krvetvorby a periferním neuropatiím. [139] Studie zkoumající tuto lékovou interakci z roku 2021 popsala souvislost mezi délkou léčby a dávkou metforminu. Zdá se, že navýšení dávky o 1000mg/den způsobuje zdvojnásobení rizika deficitu vitamínu B12. Při dávkách nad 1500mg/den může být riziko zvýšené, terapie dávkami nad 2000mg/den již je s deficitem spojena významně. Studie nedoporučuje metformin vysazovat pro jeho významný přínos v terapii, ale doporučuje hladiny vitamínu B12 monitorovat a případně vitamin B12 suplementovat jako prevenci rozvoje a zhoršení problémů s periferními neuropatií. [139] Tato zjištění potvrzují i dřívější studie. Ve studii z roku 2019, kde byla zkoumána výše uvedená interakce, bylo popsáno její klinicky významné riziko při dávkách metforminu nad 1500mg/den. Nižší deficit byl pozorován u pacientů, kteří užívali multivitaminy. [140] Ve studii

z roku 2016 byly pacientům podávány dávky 850mg metforminu 2x denně nebo placebo. Bylo pozorováno snížení hladin vitamínu B12 v souvislosti s délkou terapie. Také byla u pacientů užívajících metformin pozorována anémie nezávisle na hladinách B12. Poruchy periferních nervů byly zaznamenány u pacientů s metforminem a sníženou hladinou vitamínu B12. Studie doporučuje rutinně monitorovat hladiny vitamínu B12 u pacientů užívajících metformin. [141] Z těchto studií vyplývá, že užívání metforminu může způsobit deficit vitamínu B12. Vzhledem k tomu, že jednou z hlavních komplikací diabetu mellitu je právě porucha periferních neuropatií, bylo by vhodné hladiny vitamínu B12 monitorovat a případně zařadit do terapie suplementací tímto vitamínem, aby se předcházelo rozvoji periferních neuropatií. Starší pacienti jsou na nedostatek vitamínu B12 náchylnější, pravděpodobně kvůli sníženému prokrvení žaludku a možné zhoršené absorpci vitamínu B12 nebo při užívání léčiv ovlivňujících pH v žaludku (PPI).

Mezi dalšími méně závažnými interakcemi ve sledovaném souboru byly nalezeny lékové interakce různých léčiv s furosemidem. O interakci furosemidu s kyselinou listovou, která se vyskytovala u 2,2 % pacientů ambulantní péče a 1,8 % pacientů ambulantní péče, nebyly dohledány žádné klinické údaje. Ani databáze UpToDate a Micromedex nepovažují tuto kombinaci za interagující.

Interakce mezi furosemidem a hořčnatými ionty se v naší sledovaném souboru vyskytovala u 3,2 % pacientů v akutní péči. Studie z roku 2017 se zaměřovala na vliv diuretik na vápník a hořčík. Zvýšené vylučování vápníku a hořčíku bylo potvrzeno po 3 hodinách od podání furosemidu. Po zbytek dne, ale vylučování těchto iontů zvýšené nebylo. Zároveň se také zdá, že je vylučování závislé na dávce diuretika. [142] Vzhledem k obecnému deficitu hořčíku v populaci můžeme považovat přínos substituce hořčíkem a monitorování hladin magnézia u této kombinace za pozitivní.

Kombinace furosemidu a SSRI byla v našem souboru pozorována u 2,8 % seniorů v ambulantní péči. Byla hodnocena ve studii posuzující klinicky významné lékové interakce u starších pacientů s demencí užívajících SSRI (konkrétně citalopram, escitalopram a sertralin), kde byla tato léčiva uvedena jako léčiva snižující kalémii, obdobně jako furosemid. Jak je uvedeno výše, hypokalémie je rizikovým faktorem pro prodloužení QT intervalu. [143] Prodloužení QT intervalu může vést až k fatálním arytmiím typu torsade de pointes. Za rizikové považuje FDA prodloužení o 5 milisekund. Dle studie posuzující potenciál léku na prodloužení QT intervalu mají furosemid i SSRI potenciál prodloužit QT interval, ale prodloužení v monoterapii není závažné (tedy samostatně prodloužují QT interval o méně než 5 milisekund). Rizika zpravidla nastávají při kombinaci více léčiv prodloužujících QT interval. [66] Vzhledem k tomu, že databáze UpToDate ani Micromedex nevyhodnotili tuto kombinaci za potenciálně interagující není pravděpodobné, že by prodloužení QT intervalu kombinací těchto látek mělo závažné následky. Opatrnosti je však třeba u rizikových pacientů.

V ambulantní péči byla pozorována léková interakce mezi betablokátory a benzodiazepiny nebo SSRI. Léková interakce betablokátorů a SSRI byla identifikována u 2,13 % pacientů ambulantní péče. Klinický význam má pravděpodobně pouze interakce metoprololu s paroxetinem nebo fluoxetinem. Jedná se o silné inhibitory CYP2D6, což je hlavní metabolická dráha biotransformace metoprololu. Dochází tak k nárůstu hladiny metoprololu, což se může projevat bradykardií. Citalopram, fluvoxamin a sertralin CYP2D6 neinhibují, proto u nich tato interakce nemá klinický význam. [144] Na klinickém významu interakce metoprololu s fluoxetinem nebo paroxetinem se shoduje i novější studie z roku 2018. Ta doporučuje zaměnit tato SSRI za méně interagující kombinaci, např. vyměnit fluoxetin/paroxetin za citalopram nebo za jiné SSRI bez interakčního potenciálu. [145] Interakce metoprololu s paroxetinem nebo fluoxetinem se u pacientů v našich souborech významně nevyskytovala. Databáze Medscape tuto interakci řadí mezi interakce závažné (SERIOUS). Interakce ostatních betablokátorů s méně rizikovými SSRI byly vyhodnoceny jako klinicky málo závažné a databáze UpToDate ani Micromedex tyto kombinace za lékové interakce nepovažuje.

Interakce mezi diazepamem a metoprololem byla v našem souboru dohledána u 2,3 % pacientů v ambulantní péči. Diazepam nemá žádný vliv na farmakokinetiku metoprololu, naopak metoprolol mírně zvyšuje koncentraci diazepamu inhibicí jeho metabolismu. [146] Tato interakce pravděpodobně není příliš klinicky významná. Databáze UpToDate vyhodnotila interakci metoprololu a diazepamu se závažností B, kdy sice může dojít k vzájemnému ovlivnění, ale není potřeba změna terapie. Kombinace ostatních benzodiazepinů s betablokátory za lékové interakce nepovažuje. Micromedex tyto kombinace také nehodnotí jako interagující. Naopak se objevila studie, která naznačuje, že je výhodné kombinovat diazepam s metoprololem v terapii předoperační úzkosti. [136]

Dále byly jako klinicky málo významné interakce nalezeny kombinace různých léčiv s PPI. Jednalo se o interakci PPI a theophylinem, která se vyskytovala u 2,2 % pacientů vyšetřených v akutní péči a u 2,6 % pacientů ambulantní péče. Theophylin je primárně metabolizován přes CYP1A2. PPI mohou tento cytochrom také ovlivňovat, ale míra ovlivnění je velmi malá až zanedbatelná. Ovlivnění metabolismu theophylinu při podávání s PPI nebylo prokázáno. [52, 148, 149]

Interakce PPI se sulfamethoxazolem se vyskytovala u 2 % pacientů ambulantní péče. Interakce pravděpodobně nenabývá klinické významnosti, neboť není uvedena ani v SPC přípravků (Biseptol, Cotrimoxazol AL) ani v přehledu farmakokinetických interakcí PPI. [52]

### **Limity a silné stránky studie**

Stejně jako všechny studie má i tato práce svoje limity a silné stránky. Mezi limity patří skutečnost, že se jednalo o sledování prostých prevalencí výskytu lékových interakcí s využitím teoretických informací primárně z databáze MedScape (hodnocení závažnosti nejčastěji předepisovaných interakcí bylo poté srovnáváno s teoretickými údaji v dalších dvou databázích – UpToDate a Micromedex). Do hodnocení nebyly zahrnuty intervence klinických farmaceutů, nebyla tedy hodnocena individuální klinická významnost identifikovaných interakcí u konkrétních nemocných.

Cílem této diplomové práce bylo především dokumentovat četnost výskytu a typy lékových interakcí vyskytujících se v lékových režimech seniorů ve třech typech zdravotní péče. Cílem bylo podrobně sumarizovat teoretické informace o 10 nejčastějších lékových interakcích identifikovaných ve všech třech sledovaných prostředích (akutní, ambulantní a lékárenské péči). V epidemiologických analýzách jsme zatím nezohledňovali další klinické parametry, které by mohly zvyšovat závažnost lékové interakce (např. ledvinné selhávání, srdeční a jaterní selhávání apod.). V této diplomové práci se jedná o pilotní analýzy. Data byla sledována retrospektivně, ačkoliv vlastní sběr dat probíhal prospektivní metodou a náročným komplexním geriatrickým vyšetřením. Současně se nejednalo o randomizovaný soubor, ale pacienti byly vyšetřováni ve zvolených maximálně 3měsíčních obdobích ve všech typech péče tak, že byl do naší studie zahrnut každý senior přicházející na dané klinické oddělení/do dané lékárny nebo ambulance do dokončení nezbytného počtu vyšetřených nemocných. Při sběru dat v lékárenské péči bylo nutné se spolehnout na informace subjektivně získané od pacienta bez nahlédnutí do zdravotnické dokumentace.

Mezi silné stránky studie patří naopak obsáhlost vyšetřovaného souboru a množství charakteristik dostupných o sledovaných pacientech (o každém pacientovi je v databázi dostupných asi 350 základních socio-demografických, funkčních a klinických charakteristik, včetně některých laboratorních parametrů, zejména v akutní a ambulantní péči). V plánu jsou tedy další podrobné analýzy tohoto tématu se zohledněním patientských charakteristik. Diplomová práce přinesla podstatný vhled do prevalencí nejčastěji předepisovaných lékových interakcí ve třech sledovaných prostředích zdravotní péče a do teoretických poznatků o těchto nejčastěji předepisovaných lékových interakcích v lékových anamnézách pacientů. Silnou stránkou diplomové práce byla možnost porovnat výstupy výsledků ve 3 různých prostředích zdravotní péče a skutečnost, že data byla sbírána ve 3 větších zdravotnických zařízeních v regionálně různých oblastech ČR, a to shodnou metodikou. K silným stránkám studie patří i ověřování závažností hodnocených lékových interakcí ze třech různých databází lékových interakcí.

## 6 Závěr

Lékové interakce jsou jedním z významných problémů stárnoucí populace. Vyšší věk je úzce spojen s vyšší polymorbiditou, polyfarmakoterapií a vyšším rizikem lékových interakcí. Fyziologické i patologické změny v organismu u seniorů přispívají k vyšší manifestaci klinických rizik, která lékové interakce provázejí.

V této práci byly analyzovány lékové anamnézy 1602 pacientů starší 65 let vyšetřených v rámci 3 druhů zdravotní péče – akutní, ambulantní a lékárenské v českém souboru projektu EuroAgeism H2020. Byla stanovena prevalence lékových interakcí, které byly hodnoceny s pomocí teoretických údajů o lékových interakcích primárně získaných z databází MedScape, sekundárně ověřených v databázích UpToDate a Micromedex. Alespoň jedna léková interakce se objevovala v terapii u 73,2 % starších pacientů, z toho u 31,8 % pacientů byla nalezena alespoň 1 závažná léková interakce. Nejvyšší prevalence lékových interakcí byla potvrzena v souboru akutní péče, kde alespoň 1 lékovou interakci mělo předepsáno 90,5 % seniorů, dále v ambulantní péči, kde se jednalo o 78,7 % seniorů a v lékárenské péči byli lékové interakce dokumentovány u o 43,6 % pacientů.

Polymorbidita, polyfarmakoterapie a prevalence lékových interakcí vzájemně souvisely ve všech sledovaných prostředích péče. Je to dáno i tím, že s rostoucí polymorbiditou roste zpravidla počet užívaných léků a se zvyšujícím se počtem léků se zvyšuje pravděpodobnost lékových interakcí v předepisovaném lékovém režimu. Cílem revizí klinických farmaceutů, kteří se zabývají hodnocením klinické významnosti lékových interakcí a racionálním řešením jejich rizik, by tedy měli být zejména polymorbidní starší pacienti.

Tato diplomová práce podrobně stanovila frekvenci výskytu lékových interakcí dle klinické závažnosti. Práce sumarizovala i podrobné popisné údaje k jednotlivým interakcím a byl tak vytvořen podrobný přehled terapeutických informací o nejčastěji předepisovaných lékových interakcích ve stáří ve třech výše uvedených prostředích zdravotní péče. Mezi nejčastěji identifikovanými lékovými interakcemi se nacházely zejména interakce léčiv ovlivňujících kalémii, krvácivost nebo léčiva, jejichž současné podávání může vést ke zvyšování toxicity jednoho z léčiv.

Závěrem je možné říci, že i u závažných lékových interakcí se v žádném případě nejednalo o kontraindikované podávání 2 léčiv. Téměř všechny lékové kombinace analyzované v této práci je možné v terapii ponechat, pokud jsou pečlivě monitorovány rizikové faktory a nežádoucí účinky těchto kombinací, na které jsou senioři zpravidla citlivější než populace pacientů středního věku. Z tohoto závěru vyplývá i významná role klinických farmaceutů nejen v řešení rizikových lékových interakcí, ale i v monitorování bezpečnosti lékových interakcí v čase.



## 7 Seznam použité literatury

1. KRAMOSIL, Josef. *Demografické stárnutí populace a jeho ekonomické důsledky* [online]. České Budějovice, 2013 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/z97bty/> Bakalářská práce. JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH, Ekonomická fakulta, Katedra aplikované matematiky a informatiky. Vedoucí práce RNDr. Renata Klufová, Ph.D.
2. LANGHAMROVÁ, Jana. Délky života ve zdraví. *FÓRUM sociální politiky* [online]. 2016, 10.10.2014, 8(5), 24-26 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://www.vupsv.cz/2014/10/10/forum-socialni-politiky-5-2014/>
3. CHLEBOUNOVÁ, Denisa. *Problém stárnutí obyvatel a jeho dopady na veřejné finance* [online]. Pardubice, 2016 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/vkid23/> Diplomová práce. Univerzita Pardubice, Fakulta ekonomicko-správní. Vedoucí práce Doc. Ing. Romana Provazníková, Ph. D
4. ARNOLDOVÁ, Lenka. *OŠETŘOVATELSKÝ PROCES U GERIATRICKÉHO PACIENTA* [online]. Praha, 2017 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiQ27Habj2AhXM3KQKHcJVCW0QFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Ffis.vszdrav.cz%2Fdo%2Fvsz%2Fbakalarske\\_prace%2FBakalarske\\_prace\\_v\\_akademickem\\_roce\\_2016-2017%2FVseobecna\\_sestra\\_2017%2FARNOLDOVA\\_LENKA%2FARNOLDOVA\\_LENKA\\_BP.pdf&usg=AOvVaw1hJDspOPazlOJ2i2yINLS2](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiQ27Habj2AhXM3KQKHcJVCW0QFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Ffis.vszdrav.cz%2Fdo%2Fvsz%2Fbakalarske_prace%2FBakalarske_prace_v_akademickem_roce_2016-2017%2FVseobecna_sestra_2017%2FARNOLDOVA_LENKA%2FARNOLDOVA_LENKA_BP.pdf&usg=AOvVaw1hJDspOPazlOJ2i2yINLS2) Bakalářská práce. VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNICKÁ, o. p. s., PRAHA 5. Vedoucí práce PhDr. Dušan Sysel, PhD.
5. ONDRUŠOVÁ, Jiřina. *Sociální gerontologie a geriatrie* [online]. Praha, 2017, 146 [cit. 2022-03-09]. ISBN 80-246-0326-8. 9. Dostupné z: <https://docplayer.cz/105302521-Socialni-gerontologie-geriatrie-jirina-ondrusova.html>
6. FIALOVÁ, Daniela. GERIATRIE A RACIONÁLNÍ GERIATRICKÁ FARMAKOTERAPIE. *Edukafarm FarmiNews* [online]. 2011, 1 [cit. 2022-03-09]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/v15-casopis-farminews-2011-3>
7. FIALOVÁ, Daniela. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie: role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří. *Vnitřní lékařství*. 2018;64(11):1028-1037. doi: 10.36290/vnl.2018.148. Dostupné z: [https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/artkey/vnl-201811-0009\\_specific-features-of-rational-geriatric-pharmacotherapy-the-role-of-clinical-pharmacists-in-individualized-dru.php](https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/artkey/vnl-201811-0009_specific-features-of-rational-geriatric-pharmacotherapy-the-role-of-clinical-pharmacists-in-individualized-dru.php)
8. HUBENÁ, Alžběta. *Farmakoterapie ve stáří*. 2011. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie. Vedoucí práce Hrdina, Radomír. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/32666>

9. MLADĚNKA, Přemysl. *NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové 5. 1. 2018
10. MLADĚNKA, Přemysl. *Léčiva ovlivňující cholinergní systém: Parasympatikus* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové.
11. FELŠŮCI, Marián, Ondřej TOMAN a Jindřich ŠPINAR. Specifika kardiologických postižení ve vyšším věku. *Med. Pro Praxi* [online]. Solen, 2009, **6**(5), 240-242 [cit. 2022-05-07]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/med-200905-0004\\_Specifika\\_kardiologickyx\\_postizeni\\_ve\\_vyssim\\_veku.php](https://www.solen.cz/artkey/med-200905-0004_Specifika_kardiologickyx_postizeni_ve_vyssim_veku.php)
12. VÁGNEROVÁ, Tereza a kolektiv. *Výživa v geriatrii a gerontologii* [online]. Praha: Karolinum, 2020, 200. [cit. 2022-05-08]. ISBN 978-80-246-4641-1. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=InkJEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=%C5%BEaludek+ve+st%C3%A1%C5%99%C3%AD&ots=4C4Ra3Ui1x&sig=9E27iKH7XxjC07\\_xHse4mfGFuM&redir\\_esc=y#v=onepage&q=%C5%BEaludek%20ve%20st%C3%A1%C5%99%C3%AD&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=InkJEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=%C5%BEaludek+ve+st%C3%A1%C5%99%C3%AD&ots=4C4Ra3Ui1x&sig=9E27iKH7XxjC07_xHse4mfGFuM&redir_esc=y#v=onepage&q=%C5%BEaludek%20ve%20st%C3%A1%C5%99%C3%AD&f=false)
13. HRNČIARIK, Karel. *Poradenství při farmakoterapii u seniorů: Doporučený postup* [online]. 1. 4. 2010 [cit. 2022-05-08]. Dostupné z: <https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI-KONZULTACE.aspx>
14. JUŘICA, Jan. Specifika farmakoterapie ve stáří. [online]. *Remedia* [online] 2020, červen 2020, 30(3) 344–348. [cit. 2022-05-08]. ISBN 2336-3541 Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Geriatrie/Specifika-farmakoterapie-ve-stari/8-13-2Xk.magarticle.aspx>
15. GRUNDMANN, Milan. Problémy s podáváním léků ve stáří - I. farmakokinetika ve stáří. *Interní medicína* [online]. Solen, 2001, 31. prosinec 2001, **3**(1), 30-32 [cit. 2022-03-11]. ISSN 1803-5256 Dostupné z: [https://www.internimediceína.cz/artkey/int-200101-0009\\_Problemy\\_s\\_podavanim\\_leku\\_ve\\_stari-I\\_farmakokinetika\\_ve\\_stari.php](https://www.internimediceína.cz/artkey/int-200101-0009_Problemy_s_podavanim_leku_ve_stari-I_farmakokinetika_ve_stari.php)
16. SUCHÝ, David a Milan HROMÁDKA. Příspěvek k problematice geriatrické farmakoterapie. *Praktické lékárenství* [online]. Solen, 2011, 1. červen 2011, **7**(3), 111-114 [cit. 2022-03-11]. ISSN 1803-5329 Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/lek-201103-0005\\_Prispevek\\_k\\_problematice\\_geriaticke\\_farmakoterapie.php](https://www.solen.cz/artkey/lek-201103-0005_Prispevek_k_problematice_geriaticke_farmakoterapie.php)
17. ADÁMEK, Tomáš, Z. PALUCH a Š. ALUŠÍK. BÍLKOVINY KREVNÍ PLAZMY VE STÁŘÍ A VOLNÉ FRAKCE LÉČIV. *Čes Ger Rev* [online]. 2008, 2008, **6**(4), 257-262 [cit. 2022-03-11]. ISSN

- 1801–8661. Dostupné z: <https://adoc.pub/bilkoviny-krevni-plazmy-ve-stai-a-volne-frakce-leiv.html>
18. ŠTAUD, František. *ELIMINACE LÉČIV* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové 9. 10. 2019
  19. KOUSALOVÁ, Lucie, Jana BARANOVÁ a Pavel ANZENBACHER. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450: Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2003, 31. prosinec 2003, **17**(3), 151–157 [cit. 2022-04-04]. ISSN 1212-7973 Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/03/06.pdf>
  20. KARETOVÁ, Debora a Daniela FIALOVÁ. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia* [online]. 2002, listopad 2002, **12**(6). 434-440 [cit. 2022-04-06]. ISBN 2336-3541 Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Specificke-rysy-geriatricke-farmakoterapie-z-pohledu-farmakokinetickyh-a-farmakodynamickyh-zmen-ve-stari/6-F-gc.magarticle.aspx>
  21. ŠTAUD, František. *EXKRECE LÉČIV* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy]. Hradec Králové 9. 10. 2019
  22. VAŠÍŘOVÁ, Zuzana. Farmakokinetické parametry – clearance. *Remedia* [online]. říjen 2018, **28**(5), 524-528 [cit. 2022-04-05]. ISBN 2336-3541 Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/5-2018/Farmakokineticke-parametry-clearance/e-2u8-2D9-2Dx.magarticle.aspx>
  23. VACHEK, Jan a Vladimír TESAŘ. Farmakoterapie u pacienta se sníženou funkcí ledvin. *Interní medicína pro praxi* [online]. Solen, 2010, 1. květen 2010, **12**(1), 18-21 [cit. 2022-04-05]. ISSN 1803-5256 Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/int-201001-0003\\_Farmakoterapie\\_u\\_pacienta\\_se\\_snizenou\\_funkci\\_ledvin.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%252520Psychofarmakologie%252520v%252520onkologii%25252C%252520mo%25252Bnosti%252520ovlivn%25252ECn%25252ED%252520bolesti%26sfrom%3D420%26spage%3D30](https://www.solen.cz/artkey/int-201001-0003_Farmakoterapie_u_pacienta_se_snizenou_funkci_ledvin.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%252520Psychofarmakologie%252520v%252520onkologii%25252C%252520mo%25252Bnosti%252520ovlivn%25252ECn%25252ED%252520bolesti%26sfrom%3D420%26spage%3D30)
  24. SAUDEK, František. *Vyšetření ledvin* [online]. 3. 6. 2018 [cit. 2022-04-06]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/vysetreni-ledvin>
  25. ČERVENÝ, Rudolf a Eva TOPINKOVÁ. *Geriatric: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře* [online]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014, 32. [cit. 2022-04-06]. ISBN 978-80-86998-69-5. Dostupné z: <https://www.cggs.cz/customzone/files/dp-geriatric-2014.pdf>
  26. HOLÝ, Jiří a Marie PEŠKOVÁ. Lékové interakce – aktuálně a prakticky. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2020, 24. 8. 2020, **22**(3), 103-107 [cit. 2022-04-10]. ISSN 2336-2898. Dostupné z:

- <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2020-3-25/lekove-interakce-aktualne-a-prakticky-125137>
27. ČEŠKA, Richard a Ivan TKÁČ. Určení prevalence potenciálních lékových interakcí u pacientů léčených 5 a více léčivými přípravky v České a Slovenské republice. *Vnitř Lék* [online]. 2016, **62**((7-8), 514-520 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1801–7592. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-7-8-1/urceni-prevalence-potencialnich-lekovych-interakci-u-pacientu-lecenyh-5-a-vice-lecivymi-pripravky-v-ceske-a-slovenske-republice-58988>
  28. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years [online]. In: . GENEVA/BONN, 29 March 2017 [cit. 2022-04-10]. Dostupné z: <https://www.who.int/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
  29. Lékové interakce zabijí přes 200 lidí ročně a stojí stamiliony korun: Tisková zpráva. In: *Asociace inovativního průmyslu farmacie* [online]. Praha, 2017, 8. února 2017 [cit. 2022-04-10]. Dostupné z: <https://www.aifp.cz/cs/lekove-interakce-zabiji-pres-200-lidi-rocne-a-stoj/>
  30. O interakcích. In: *Databáze lékových interakcí: DrugAgency, a.s* [online]. [cit. 2022-04-10]. Dostupné z: <http://www.lekoveinterakce.cz/Home/AboutInteractions>
  31. SUCHOPÁR, Josef a Michal PROKEŠ. Lékové interakce - problém nebo teoretické riziko?. *Prakt. Lékáren.* [online]. Solen, 2007, **3**(5), 199 [cit. 2022-04-11]. ISSN 1803-532. Dostupné z: [https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200705-0001\\_Lekove\\_interakce-problem\\_nebo\\_teoreticke\\_riziko.php](https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200705-0001_Lekove_interakce-problem_nebo_teoreticke_riziko.php)
  32. SMITHBURGER, P. L., Kane-Gill, S. L., Benedict, N. J., Falcione, B. A., & Seybert, A. L. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *The Annals of pharmacotherapy* (2010). **44**(11), 1718–1724. <https://doi.org/10.1345/aph.1P377>
  33. *MedScape: Drug Interaction Checker* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
  34. *UpToDate®* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/search>
  35. *UpToDate®: Lékové interakce Lexicomp®* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
  36. *IBM Micromedex®: Drug Interactions* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <https://www-micromedexsolutions->

[com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/AB4FF0/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B167EB/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](http://com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/AB4FF0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B167EB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true)

37. HOLÝ, Jiří a Marie PEŠKOVÁ. Lékové interakce a současná klinická praxe. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2015, 2. 2. 2015, **17**(1), 70-75 [cit. 2022-04-14]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2015-1/lekove-interakce-a-soucasna-klinicka-praxe-51704>
38. KVĚTINA, Jaroslav a Milan GRUNDMANN. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* [online]. Solen, 2003, 31. prosinec 2003, **17**(1), 17-21 [cit. 2022-04-14]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/far-200301-0004\\_Farmakologicke\\_interakce.php](https://www.solen.cz/artkey/far-200301-0004_Farmakologicke_interakce.php)
39. KOUSALOVÁ, Lucie, Jana BARANOVÁ a Pavel ANZENBACHER. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450: Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2003, 31. prosinec 2003, **17**(3), 151-157 [cit. 2022-04-15]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: [https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200303-0006\\_Lekove\\_interakce\\_na\\_urovni\\_cytochromu\\_P450-Cast\\_I\\_Interakce\\_na\\_urovni\\_CYP3A4.php](https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200303-0006_Lekove_interakce_na_urovni_cytochromu_P450-Cast_I_Interakce_na_urovni_CYP3A4.php)
40. FIALOVÁ, Daniela, Jiří VLČEK, Dagmar PELÍŠKOVÁ a Eva TOPINKOVÁ. Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. *Prakt. Lékáren.* [online]. 2006, 1. září 2006, **1**(2), 76-80 [cit. 2022-04-15]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/lek-200602-0006\\_Metabolicke\\_interakce\\_ve\\_stari\\_a\\_faktory\\_ovlivnujici\\_jejich\\_klinickou\\_vyznamnost.php](https://www.solen.cz/artkey/lek-200602-0006_Metabolicke_interakce_ve_stari_a_faktory_ovlivnujici_jejich_klinickou_vyznamnost.php)
41. NIU, J., Straubinger, R. M., & Mager, D. E. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clinical pharmacology and therapeutics.* (2019). **105**(6), 1395–1406. <https://doi.org/10.1002/cpt.1434>
42. PASINA, L., Djade, C. D., Nobili, A., Tettamanti, M., Franchi, C., Salerno, F., Corrao, S., Marengoni, A., Iorio, A., Marcucci, M., & Mannucci, P. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* (2013). **22**(10), 1054–1060. <https://doi.org/10.1002/pds.3510>
43. DOAN, J., Zakrzewski-Jakubiak, H., Roy, J., Turgeon, J., & Tannenbaum, C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *The Annals of pharmacotherapy.* (2013). **47**(3), 324–332. <https://doi.org/10.1345/aph.1R621>

44. PETRINI, E., Caviglia, G. P., Pellicano, R., Saracco, G. M., Morino, M., & Ribaldone, D. G. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients. *Irish journal of medical science* (2020). 189(3), 953–959. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02148-8>
45. MARTOCCHUA, A., Spuntarelli, V., Aiello, F., Meccariello, A. L., Proietta, M., Del Porto, F., Di Rosa, R., Salemi, S., Rocchietti March, M., Laganà, B., Martelletti, P., & Sesti, G. Using INTERCheck® to Evaluate the Incidence of Adverse Events and Drug-Drug Interactions in Out- and Inpatients Exposed to Polypharmacy. *Drugs - real world outcomes*. (2020). 7(3), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s40801-020-00193-9>
46. PICCOLIORI, G., Mahlkecht, A., Sandri, M., Valentini, M., Vögele, A., Schmid, S., Deflorian, F., Engl, A., Sönnichsen, A., & Wiedermann, C. (2021). Epidemiology and associated factors of polypharmacy in older patients in primary care: a northern Italian cross-sectional study. *BMC geriatrics*, 21(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02141-w>
47. SOMOGYU-VÉGH, A., Ludányi, Z., Erdős, Á., & Botz, L. (2019). Countrywide prevalence of critical drug interactions in Hungarian outpatients: a retrospective analysis of pharmacy dispensing data. *BMC pharmacology & toxicology*, 20(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0311-0>
48. CHATSISVILI, A., Sapounidis, I., Pavlidou, G., Zoumpouridou, E., Karakousis, V. A., Spanakis, M., Teperikidis, L., & Niopas, I. (2010). Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharmacy world & science : PWS*, 32(2), 187–193. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9365-1>
49. ŠPINAR, Jindřich a Jiří VÍTOVEC. Perindoprilum. *Remedia* [online]. březen 2005, 15(2). 121-135 [cit. 2022-04-17]. ISBN 2336-3541 Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Perindoprilum/6-I-bA.magarticle.aspx>
50. COSTA, A. C., Reina-Couto, M., Albino-Teixeira, A., & Sousa, T. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. (2017). 36(7-8), 551–567. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.05.008>
51. DURDIL, Václav. Digoxin a jeho užití v klinické praxi [online]. *Remedia*, 2003, březen 2003, 13(2). 135-141 [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Digoxin-a-jeho-uziti-v-klinicke-praxi/6-F-dk.magarticle.aspx>
52. WEDEMEYER, R. S., & Blume, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety*. (2014). 37(4), 201–211. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0>

53. SÚKL: *Databáze léků* [online]. [cit. 2022-04-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
54. HRADEC, Jaromír. Hyperkalemie u nemocných se srdečním selháním – některé problémy a jejich možná řešení. *Remedia* [online]. 2018, duben 2018, **2018**(2), 137–142 [cit. 2022-04-20]. ISBN 2336-3541 Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/2-2018/Hyperkalemie-u-nemocnych-se-srdecnim-selhanim-nektere-problemy-a-jejich-mozna-reseni/e-2u8-2wA-2wl.magarticle.aspx>
55. JOURNEY, J. D., & Bentley, T. P. Theophylline Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (2021).
56. LI, W., Zeng, S., Yu, L. S., & Zhou, Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and clinical risk management*. (2013). *9*, 259–271. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S43151>
57. AULL, L., Chao, H., & Coy, K. (1990). Heparin-induced hyperkalemia. *DICP : the annals of pharmacotherapy*, *24*(3), 244–246. <https://doi.org/10.1177/106002809002400305>
58. OSTER, J. R., Singer, I., & Fishman, L. M. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *The American journal of medicine*. (1995). *98*(6), 575–586. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80017-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80017-5)
59. NIES A. S. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Agents and actions. Supplements*. (1988). *24*, 95–106. [https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9160-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9160-8_9)
60. DAVIS, A., Day, R. O., & Begg, E. J. (1986). Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Australian and New Zealand journal of medicine*. (1986). *16*(4), 537–546. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1986.tb02031.x>
61. GUBITZ, G. J., & Sandercock, P. A. Aspirin and heparin in acute ischaemic stroke in older patients. *Drugs & aging*. (1999). *15*(1), 29–36. <https://doi.org/10.2165/00002512-199915010-00003>
62. KNOR, Jiří a Zuzana MOŤOVSKÁ. Iniciální dávka kyseliny acetylsalicylové a heparinu u pacienta se STEMI. *Interv Akut Kardiol* [online]. Solen, 2020, 2. září 2020, **19**(3), 163-165 [cit. 2022-04-29]. ISSN 1803-530. Dostupné z: doi:10.36290/kar.2020.039
63. IRVING SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan;*82*(1):136-41. doi: 10.1111/cen.12559. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25040647.

64. VESELÝ, Ondřej. *Draselný iont a poruchy homeostázy* [online]. [cit. 2022-05-02]. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2848>
65. NOCHAIWONG, S., Ruengorn, C., Awiphan, R., Chai-Adisaksopha, C., Tantraworasin, A., Phosuya, C., Kanjanarat, P., Chongruksut, W., Sood, M. M., & Thavorn, K. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*. (2022). 54(1), 80–97. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.201747>
66. SNITKER, S., Doerfler, R. M., Soliman, E. Z., Deo, R., St Peter, W. L., Kramlik, S., Fischer, M. J., Navaneethan, S., Delafontaine, P., Jaar, B. G., Ojo, A., Makos, G. K., Slaven, A., Weir, M. R., Zhan, M., Fink, J. C., & for CRIC Study Investigators Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. (2017). 12(9), 1409–1417. <https://doi.org/10.2215/CJN.12991216>
67. GAJDOVÁ, Jaromíra a Karel URBÁNEK. Fenofibrát a jeho lékové formy. *Interní Med.* [online]. Olomouc: Solen, 2013, 11. 1. 2013, 15(1), 5-10 [cit. 2022-04-26]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2013/01/02.pdf>
68. DOLEŽAL, Tomáš. Rabdomyolýza jako nežádoucí účinek statinů. *Remedia* [online]. 2002, březen 2002, 12(2). 144-145 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Nezadouci-ucinky/Rabdomyolyza-jako-nezadouci-ucinek-statinu/6-N-fw.magarticle.aspx>
69. DOSEDĚL, Martin, Jiří VLČEK a Josef MALÝ. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. *Remedia* [online]. 2011, listopad 2011, 21(5). 392-397 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Farmakologie/Lekove-interakce-statinu-jejich-klinicka-zavaznost-a-management/8-10-1ao.magarticle.aspx>
70. VÁCLAVÍK, Jan. Kombinace ACE inhibitorů a sartinů – kdy je doporučena?. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2014, 16(6), 481-484 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2014-6/kombinace-ace-inhibitoru-a-sartanu-kdy-je-doporucena-50708>
71. MACDONALD, T. M., & Wei, L. Is there an interaction between the cardiovascular protective effects of low-dose aspirin and ibuprofen?. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. (2006). 98(3), 275–280. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto\\_371.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_371.x)
72. HALUZÍK, Martin. Metformin a jeho postavení v léčbě diabetes mellitus 2. typu. *Interní Med.* [online]. Solen, 2014, 16(2), 67-69 [cit. 2022-04-30]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2014/02/05.pdf>



73. VÍTOVEC, Jiří. Metabolické účinky inhibitorů ACE. *Remedia* [online]. 2005, březen 2005, 15(2). 147-152 [cit. 2022-04-30]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Metabolicke-ucinky-inhibitoru-ACE/6-L-bC.magarticle.aspx>
74. AL-ALUSI, M. A., Du, L., Li, N., Yeh, M. W., He, X., Braverman, L. E., & Leung, A. M. Metformin Does Not Suppress Serum Thyrotropin by Increasing Levothyroxine Absorption. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 25(10). (2015). 1080–1084. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0211>
75. BROWN, M. J., Williams, B., Morant, S. V., Webb, D. J., Caulfield, M. J., Cruickshank, J. K., Ford, I., McInnes, G., Sever, P., Salsbury, J., Mackenzie, I. S., Padmanabhan, S., MacDonald, T. M., & British Hypertension Society's Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. (2016). 4(2), 136–147. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00377-0)
76. ZERAH, L., Henrard, S., Wilting, I., O'Mahony, D., Rodondi, N., Dalleur, O., Dalton, K., Knol, W., Haschke, M., & Spinewine, A. Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC geriatrics*. (2021). 21(1), 571. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02532-z>
77. WANG, N., Harris, K., Chalmers, J., Harrap, S., Mancia, G., Marre, M., Poulter, N., Tzourio, C., Williams, B., Zoungas, S., Woodward, M., & Rodgers, A. Combination blood pressure lowering in the presence or absence of background statin and aspirin therapy: a combined analysis of PROGRESS and ADVANCE Trials. *Journal of hypertension*. 2021. 39(8), 1689–1696. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002862>
78. RAMASAMY, S. N., Korb-Wells, C. S., Kannagara, D. R., Smith, M. W., Wang, N., Roberts, D. M., Graham, G. G., Williams, K. M., & Day, R. O. 2013. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug safety*, 36(10), 953–980. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0084-0>
79. KOSTKA-JEZIORNY, K., Uruski, P., & Tykarski, A. (2011). Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood pressure*, 20(2), 104–110. <https://doi.org/10.3109/08037051.2010.532323>
80. OOSTERHUIS, B., Jonkman, J. H., Andersson, T., Zuiderwijk, P. B., & Jedema, J. N. (1991). Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single

- oral dose. *British journal of clinical pharmacology*, 32(5), 569–572.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb03953.x>
81. KILEY, C. A., Cragin, D. J., & Roth, B. J. (2007). Omeprazole-associated digoxin toxicity. *Southern medical journal*, 100(4), 400–402.  
<https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31802f34ea>
82. MIGAJ, J., Kałużna-Oleksy, M., Nessler, J., Opolski, G., Crespo-Leiro, M. G., Maggioni, A. P., Grajek, S., Ponikowski, P., Drożdż, J., & Straburzyńska-Migaj, E. (2018). Impact of digoxin on risk of death in heart failure patients treated with b-blockers. Results from Polish part of ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Kardiologia polska*, 76(7), 1064–1072.  
<https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0059>
83. FRAUCHIER, L., Grimard, C., Pierre, B., Nonin, E., Gorin, L., Rauzy, B., Cosnay, P., Babuty, D., & Charbonnier, B. (2009). Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *The American journal of cardiology*, 103(2), 248–254.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.064>
84. ARONOW, WS (2016). Aktualizace léčby srdečního selhání se snížením ejekční frakce levé komory. *Archiv lékařských věd. Aterosklerotická onemocnění*, 1 (1), e106–e116. <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.63002>
85. Y Jonkman, J. H., & Upton, R. A. (1984). Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clinical pharmacokinetics*, 9(4), 309–334.  
<https://doi.org/10.2165/00003088-198409040-00002>
86. MANFREDI, R. L., & Vesell, E. S. (1981). Inhibition of theophylline metabolism by long-term allopurinol administration. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 29(2), 224–229.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.36>
87. ALJADHEY, H., Tu, W., Hansen, R. A., Blalock, S. J., Brater, D. C., & Murray, M. D. (2012). Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC cardiovascular disorders*, 12, 93.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-93>
88. LAPI, F., Azoulay, L., Yin, H., Nessim, S. J., & Suissa, S. (2013). Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, e8525. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8525>
89. KALAFUTOVÁ, S., Jurásková, B., & Vlček, J. Vliv kombinací nesteroidních protizánětlivých léků a antihypertenziv na krevní tlak. *Pokroky v klinické a experimentální medicíně: oficiální*

orgán Wrocław Medical University. (2014). 23 (6), 993–1000. <https://doi.org/10.17219/acem/37357>

90. FOURNIER, J. P., Sommet, A., Bourrel, R., Oustric, S., Pathak, A., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J. L. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology*, 68(11), 1533–1540. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1283-9Y>
91. FRELINGER, A. L., 3rd, Lee, R. D., Mulford, D. J., Wu, J., Nudurupati, S., Nigam, A., Brooks, J. K., Bhatt, D. L., & Michelson, A. D. (2012). A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(14), 1304–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.024>
92. WANG, Z. Y., Chen, M., Zhu, L. L., Yu, L. S., Zeng, S., Xiang, M. X., & Zhou, Q. (2015). Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 449–467. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S80437>
93. WANG, M., Zeraatkar, D., Obeda, M., Lee, M., Garcia, C., Nguyen, L., Agarwal, A., Al-Shalabi, F., Benipal, H., Ahmad, A., Abbas, M., Vidug, K., & Holbrook, A. (2021). Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 87(11), 4051–4100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
94. D'UGO, E., Rossi, S., & De Caterina, R. (2014). Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid?. *Internal and emergency medicine*, 9(1), 11–22. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1000-4>
95. BOUZIANA, S. D., & Tziomalos, K. (2015). Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 6(2), 17–21. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v6.i2.17>
96. TOBE, S. W., Clase, C. M., Gao, P., McQueen, M., Grosshennig, A., Wang, X., Teo, K. K., Yusuf, S., Mann, J. F., & ONTARGET and TRANSCEND Investigators (2011). Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*, 123(10), 1098–1107. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110>
97. VRÁBLÍK, Michal. Fixní kombinace s hypolipidemiky. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2016, 28. 4. 2016, 18(2), 98-103 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2016-2/fixni-kombinace-s-hypolipidemiky-58154>

98. HARIVENKATESH, N., David, D. C., Haribalaji, N., & Sudhakar, M. K. (2014). Efficacy and safety of alternate day therapy with atorvastatin and fenofibrate combination in mixed dyslipidemia: a randomized controlled trial. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 19(3), 296–303. <https://doi.org/10.1177/1074248413518968>
99. LELLA, M., & Indira, K. (2013). A comparative study of efficacy of atorvastatin alone and its combination with fenofibrate on lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients with hyperlipidemia. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 4(3), 166–170. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.116778>
100. PROM, R., Umscheid, C. A., Kasbekar, N., & Spinler, S. A. (2013). Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert on appropriate prescribing. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 70(21), 1878–1879. <https://doi.org/10.2146/ajhp120553>
101. BACKERS, J. M., Howard, P. A., Ruisinger, J. F., & Moriarty, P. M. (2009). Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins?. *The Annals of pharmacotherapy*, 43(12), 2012–2020. <https://doi.org/10.1345/aph.1M410>
102. ROTEN, L., Schoenenberger, R. A., Krähenbühl, S., & Schlienger, R. G. (2004). Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *The Annals of pharmacotherapy*, 38(6), 978–981. <https://doi.org/10.1345/aph.1D498>
103. MAROT, A., Morelle, J., Chouinard, V. A., Jadoul, M., Lambert, M., & Demoulin, N. (2011). Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. *Acta clinica Belgica*, 66(2), 134–136.
104. PIETSCH, U., Müller-Höcker, C., & Filipovic, M. (2016). Brauner Urin : Myoglobininduziertes Nierenversagen nach gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Amiodaron [Brown urine : Myoglobin-induced renal failure after concomitant administration of simvastatin and amiodarone]. *Der Anaesthetist*, 65(5), 366–368. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0171-6>
105. BULTAS, Jan. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. *Remedia* [online]. 2013, květen 2013, 23(2). 143-150 [cit. 2022-04-26]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Endokrinologie-a-metabolismus/Vzajemne-srovnani-statinu-z-pohledu-farmakologa/8-W-1te.magarticle.aspx>
106. PROKEŠ, Michal a Josef SUCHOPÁR. Vybrané lékové interakce v kardiologii. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2020, 15. 8. 2020, 22(3), 108-117 [cit. 2022-04-27]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2020-3-25/vybrane-lekove-interakce-v-kardiologii-125138/download?hl=cs>

107. ZHOU, Y. T., Yu, L. S., Zeng, S., Huang, Y. W., Xu, H. M., & Zhou, Q. (2014). Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Therapeutics and clinical risk management*, *10*, 17–26.
108. McDONALD, M. G., Au, N. T., & Rettie, A. E. (2015). P450-Based Drug-Drug Interactions of Amiodarone and its Metabolites: Diversity of Inhibitory Mechanisms. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, *43*(11), 1661–1669.
109. CHEN, H. Y., & Chou, P. (2018). Associations Between PFA-Measured Aspirin Resistance, Platelet Count, Renal Function, and Angiotensin Receptor Blockers. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *24*(9\_suppl), 63S–68S.  
<https://doi.org/10.1177/1076029618786588>
110. SANTORO, A., & Mandreoli, M. (2018). *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*, *35*(3), 2018-vol3.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786183/>
111. SICA, D. A., Carter, B., Cushman, W., & Hamm, L. (2011). Thiazide and loop diuretics. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, *13*(9), 639–643.  
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>
112. BULTAS, Jan. Léčba hypertenze ve specifických situacích a v přítomnosti komorbidit. *Med. praxi* [online]. Solen, 2011, 23. 9. 2011, **8**(12), 500–508 [cit. 2022-04-27]. ISSN 1803-5310. Dostupné z:  
<https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/12/02.pdf>
113. Polyfarmakoterapie ve stáří – lékové interakce nejčastěji předepisovaných lékových skupin v kardiologii. *Kardiolog Rev Int Med* [online]. 2018, 9. 2. 2018, **20**(1), 22-28 [cit. 2022-04-27]. ISSN 2336-2898. Dostupné z:  
<https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2018-1/polyfarmakoterapie-ve-stari-lekove-interakce-nejcasteji-predepisovanych-lekovych-skupin-v-kardiologii-63360>
114. CHRIST M, Ludwig N, Maisch B. Stellenwert der Aldosteronrezeptorblockade in der diuretischen Therapie von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [Value of aldosterone receptor blockade in diuretic therapy of patients with chronic heart failure]. *Herz*. 2002 Mar;*27*(2):135-49. German. doi: 10.1007/s00059-002-2352-0. PMID: 12025459.

115. BERGE, E., & Sandercock, P. (2002). Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003242>
116. EIKELBOOM, J. W., & Hirsh, J. (2007). Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 5 Suppl 1, 255–263. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02499.x>
117. PAINKIN, J. S., Wright, D. S., & Eikelboom, J. W. (2011). Effectiveness and safety of combined antiplatelet and anticoagulant therapy: a critical review of the evidence from randomized controlled trials. *Blood reviews*, 25(3), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.01.007>
118. ANGLIN, R., Yuan, Y., Moayyedi, P., Tse, F., Armstrong, D., & Leontiadis, G. I. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 109(6), 811–819. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.82>
119. RUSSO, N. W., Petrucci, G., & Rocca, B. (2016). Aspirin, stroke and drug-drug interactions. *Vascular pharmacology*, 87, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.10.006>
120. RICHTER, T., Alusik, S., Paluch, Z., Burianova, I., Cybulja, A., & Sadilkova, L. (2015). Suppressive effect of citalopram on plasma concentrations of thromboxane B2. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 75(7), 615–620. <https://doi.org/10.3109/00365513.2015.106684>
121. GHANIZADEH, A., & Hedayati, A. (2014). Augmentation of citalopram with aspirin for treating major depressive disorder, a double blind randomized placebo controlled clinical trial. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 13(2), 108–111. <https://doi.org/10.2174/1871523013666140804>
122. ZHANG, N., Sundquist, J., Sundquist, K., Zhang, Z. G., & Ji, J. (2021). Combined Use of Aspirin and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *The American journal of gastroenterology*, 116(6), 1313–1321. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001192>
123. KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. DIABETES MELLITUS: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2020. *Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP* [online]. Prada, 2020 [cit. 2022-04-30]. ISSN 978-80-88280-16-3. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy/2020/DIABETES-MELLITUS-2020.pdf>

124. HENDRYCHOVÁ, Tereza a Jiří VLČEK. Lékové interakce u starších diabetiků. *Vnitř Lék* [online]. 2012, **58**(4), 299-304 [cit. 2022-04-30]. ISSN 1801-7592. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2012-4/lekove-interakce-u-starsich-diabetiku-37718>
125. GALEA, M., Jelacin, N., Bramham, K., & White, I. (2007). Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *British journal of anaesthesia*, *98*(2), 213–215. <https://doi.org/10.1093/bja/ael347>
126. HAYASHI, A., Ishimura, T., Sugimoto, H., Suzuki, H., Hamasaki, A., & Tsukamoto, T. (2021). Metformin-associated lactic acidosis exacerbated by acute kidney injury in an overseas traveler. *CEN case reports*, 10.1007/s13730-021-00665-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00665-z>
127. MOUSAVI, Z., Dourandish, L., Rokni, H., Sadeghi, R., & Rasoul Zakavi, S. (2014). Effects of short-term metformin therapy associated with levothyroxine dose decrement on TSH and thyroid hormone levels in patients with thyroid cancer. *Minerva endocrinologica*, *39*(1), 59–65.
128. SUCHOPÁR, Josef. *Interakce metforminu* [online]. 2. 10. 2019 [cit. 2022-04-30]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/interakce-metforminu>
129. IRVING SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan;*82*(1):136-41. doi: 10.1111/cen.12559. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25040647.
130. PERUŠIČOVÁ, Jindřiška. Proč je metformin lékem první volby pro nemocné s diabetes mellitus 2. typu?. *Interní Med.* [online]. 2010, **12**(7-8), 385-386 [cit. 2022-05-04]. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/int-201007-0012\\_Proc\\_je\\_metformin\\_lekem\\_prvni\\_volby\\_pro\\_nemocne\\_s\\_diabetes\\_mellitus\\_2\\_typ\\_u.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dfarmakoterapie%252520v%252520t%252526%252523236%25253Bhotenstv%2525ED%26sfrom%3D2400%26spage%3D30](https://www.solen.cz/artkey/int-201007-0012_Proc_je_metformin_lekem_prvni_volby_pro_nemocne_s_diabetes_mellitus_2_typ_u.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dfarmakoterapie%252520v%252520t%252526%252523236%25253Bhotenstv%2525ED%26sfrom%3D2400%26spage%3D30)
131. VÍTOVEC, J. a J. ŠPINAR. Nové fixní kombinace antihypertenziv. *Kardiol Rev Int Med* [online]. 2017, **19**(2), 89-91 [cit. 2022-05-03]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2017-2/nove-fixni-kombinace-antihypertenziv-61194>
132. LEE, S. G., Lee, S. J., Thuy, N., Kim, J. S., Lee, J. J., Lee, O. H., Kim, C. K., Oh, J., Park, S., Lee, O. H., Kim, S. H., Park, S., Lee, S. H., Hong, S. J., Ahn, C. M., Kim, B. K., Ko, Y. G., Choi, D., Hong, M. K., & Jang, Y. (2019). Synergistic protective effects of a statin and an

- angiotensin receptor blocker for initiation and progression of atherosclerosis. *PLoS one*, 14(5), e0215604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215604>
133. ABI-ABIB Rde C, Vaisman M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Oct;58(7):731-6. doi: 10.1590/0004-2730000002997. PMID: 25372582.
134. BONE, H. G., Walter, M. A., Hurley, M. E., & Epstein, S. (2017). Pharmacokinetics of coadministration of levothyroxine sodium and alendronate sodium new effervescent formulation. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(5), 1745–1752. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3941-3>
135. *Biguanidy* [online]. cukrovka.cz [cit. 2022-05-02]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/biguanidy>
136. BOUČEK, Petr. Léčba hypertenze při diabetu a diuretika. *Vnitř Léč* [online]. 2005, 31. 5. 2005, 51(6), 728-723 [cit. 2022-05-02]. ISSN 1801–7592. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2005-6/lecba-hypertenze-pri-diabetu-a-diuretika-38461>
137. ŠPINAROVÁ, L., J. ŠPINAR a J. VÍTOVEC. Indapamid není jen diuretikum. *Kardiologická Revue Int Med* [online]. 2019, 14. 10. 2019, 21(4), 209-212 [cit. 2022-05-02]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/informace>
138. HOSTALEK, U., Czarnecka, D., & Koch, E. M. (2015). Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiology and therapy*, 4(2), 179–190. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0045-z>
139. INFANTE, M., Leoni, M., Caprio, M., & Fabbri, A. (2021). Dlouhodobá léčba metforminem a nedostatek vitamínu B12: Asociace, kterou je třeba mít na paměti. *World journal of diabetes*, 12 (7), 916–931. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916>
140. KIM, J., Ahn, C. W., Fang, S., Lee, H. S., & Park, J. S. (2019). Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*, 98(46), e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>
141. ARODA, V. R., Edelstein, S. L., Goldberg, R. B., Knowler, W. C., Marcovina, S. M., Orchard, T. J., Bray, G. A., Schade, D. S., Temprosa, M. G., White, N. H., Crandall, J. P., & Diabetes Prevention Program Research Group (2016). Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(4), 1754–1761. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>



142. ALEXANDER, R. T., & Dimke, H. (2017). Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *American journal of physiology. Renal physiology*, 312(6), F998–F1015. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00032.2017>
143. SÖNNERSTAM, E., Sjölander, M., Lövheim, H., & Gustafsson, M. (2018). Clinically relevant drug-drug interactions among elderly people with dementia. *European journal of clinical pharmacology*, 74(10), 1351–1360. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2514-5>
144. KURDYAK, P. A., Manno, M., Gomes, T., Mamdani, M. M., & Juurlink, D. N. (2012). Antidepressants, metoprolol and the risk of bradycardia. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2(2), 43–49. <https://doi.org/10.1177/2045125311433580>
145. BAHAR, M. A., Kamp, J., Borgsteede, S. D., Hak, E., & Wilffert, B. (2018). The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *British journal of clinical pharmacology*, 84(12), 2704–2715. <https://doi.org/10.1111/bcp.13741>
146. HAWKSWORTH, G., Betts, T., Crowe, A., Knight, R., Nyemitei-Addo, I., Parry, K., Petrie, J. C., Raffle, A., & Parsons, A. (1984). Diazepam/beta-adrenoceptor antagonist interactions. *British journal of clinical pharmacology*, 17 Suppl 1(Suppl 1), 69S–76S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02431.x>
147. JAKOBSEN, C. J., Blom, L., Brondbjerg, M., & Lenler-Petersen, P. (1990). Effect of metoprolol and diazepam on pre-operative anxiety. *Anaesthesia*, 45(1), 40–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14502.x>
148. PAN, W. J., Goldwater, D. R., Zhang, Y., Pilmer, B. L., & Hunt, R. H. (2000). Lack of a pharmacokinetic interaction between lansoprazole or pantoprazole and theophylline. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 14(3), 345–352. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00703.x>
149. DILGER, K., Zheng, Z., & Klotz, U. (1999). Lack of drug interaction between omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and theophylline. *British journal of clinical pharmacology*, 48(3), 438–444. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00043.x>

## 8 Seznam zkratek

<u>ZKRATKA</u>	<u>VYSVĚTLĚNÍ</u>
ACEi	inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu
ASA	kyselina acetylsalicylová (angl. acetylsalicylic acid)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
CNS	centrální nervová soustava
COX	cyklooxygenáza
DDI	léková interakce (z angl. drug-drug interaction)
EBM	medicína založená na důkazech (z angl. Evidence-based medicine)
EKG	elektrokardiograf
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (z angl. Food and Drug Administration)
GIT	gastrointestinální trakt
HCT	hydrochlorothiazid
HDL	vysokodenzitní lipoprotein (z angl. high density lipoproteins)
CHOPN	chronická obstrukční pulmonální nemoc
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	hodnota sloužící k vyjádření výsledku protrombinového testu (z angl. International Normalized Ratio)
LDL	nízkodenzitní lipoprotein (z angl. low density lipoproteins)
NSAID	nesteroidní antiflogistika
PPi	inhibitory protonové pumpy
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SD	směrodatná odchylka (z angl. standard deviation)
TAG	triacylglyceroly

TK	tlak krve
VLDL	velmi nízkodenzitní lipoprotein (z angl. very low density lipoproteins)

## 9 Seznam tabulek

TABULKA č. 1: Hlavní sociodemografické charakteristiky hodnoceného souboru pacientů .....	str. 42
TABULKA č. 2: Klinické charakteristiky hodnoceného souboru pacientů.....	str. 44
TABULKA Č.3: Prevalence výskytu lékových interakcí v hodnoceném souboru.....	str. 45
TABULKA č. 4: Shrnutí 10 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče .....	str. 46
TABULKA č. 5: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče .....	str. 54
TABULKA č. 6: Shrnutí 10 nejčastějších klinicky málo významných interakcí vyskytujících se v souboru akutní péče .....	str. 61
TABULKA č. 7: Shrnutí 10 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče .....	str.66
TABULKA č. 8: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče .....	str. 69
TABULKA č. 9: Shrnutí 10 nejčastějších klinicky málo závažných interakcí vyskytujících se v souboru ambulantní péče .....	str. 72
TABULKA č. 10: Shrnutí 8 nejčastějších závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče .....	str. 75
TABULKA č. 11: Shrnutí 10 nejčastějších středně závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče .....	str. 81
TABULKA č. 12: Shrnutí 9 nejčastějších klinicky málo závažných interakcí vyskytujících se v souboru lékárenské péče .....	str. 86

## 10 Příloha 1 – Tabulky sumarizující údaje o lékových interakcích

TABULKA č. 13: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím závažným lékovým interakcím v souboru akutní péče.

Akutní péče – Závažné lékové interakce										
	Interakce	Med- Scope <sup>(33)</sup>	UpTo- Date <sup>(35)</sup>	Micro- medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> N=424	Prevalence (%) <sup>2</sup> N=3906	Mechanismus reakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Moderate	79	18,63	2,02	farmakodynamický antagonismus/ synergismus	snížení účinku ACEi, selhání ledvin	ANO
2.	DIGOXIN A PPI	Serious	B	Moderate	28	6,60	0,72	farmakokinetický – absorpce	zvýšení toxicity digoxinu	ANO
3.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	25	5,90	0,64	není známý	alergická reakce	ANO
4.	BB A DIGOXIN	Serious	C	Moderate	23	5,42	0,59	farmakodynamický synergismus	bradykardie	ANO
5.	K <sup>+</sup> A SPIRONOLAKTON	Serious	D	Major	23	5,42	0,59	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	ANO
6.	ALOPURINOL A THEOPHYLIN	Serious	C	Moderate	15	3,54	0,38	farmakokinetická – metabolismu	zvýšení toxicity theophylinu	ANO
7.	LMWH A SULFA- METHOXAZOL	Serious	∅	∅	12	2,83	0,31	farmakokinetická – distribuce, metabolismus	zvýšení účinku LMWH	NENÍ UVEDENO
8.	ALOPURINOL A WARFARIN	Serious	D	Major	11	2,59	0,28	není známý	zvýšená krvácivost	NENÍ UVEDENO
9.	KLOPIDOGREL A PPI	Serious	X	Major	11	2,59	0,28	farmakokinetická – metabolismus	snížení účinku klopidogrelu	NENÍ UVEDENO
10.	KLARITHROMYCIN A LMWH	Serious	∅	∅	10	2,36	0,26	farmakokinetická – metabolismus	snížení účinku LMWH	NENÍ UVEDENO

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru závažných lékových interakcí u pacientů akutní péče, denominátor N=424

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátor N=3906

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, PPI – inhibitory protonové pumpy, BB – betablokátory, LMWH – nízkomolekulární hepariny  
B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, X – vyhněte se kombinaci, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 14: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím středně závažným lékovým interakcím v souboru akutní péče.**

Akutní péče – Středně závažné lékové interakce										
	Interakce	Med- Scape <sup>(33)</sup>	UpTo- Date <sup>(35)</sup>	Micro- medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=2798)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=3906)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	BB A FUROSEMID	Monitor	∅	∅	139	4,97	3,56	farmakodynamický synergismus/ antagonismus	hypotenze	ANO
2.	ACEI A LMWH	Monitor	C	∅	95	3,40	2,43	farmakodynamická interakce	hyperkalémie	NE
3.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	92	3,29	2,36	farmakodynamický antagonismus	zvýšení krevního tlaku	NE
4.	ACEI A FUROSEMID	Monitor	C	Moderate	81	2,89	2,07	farmakodynamický synergismus/ antagonismus	hypotenze	ANO
5.	FUROSEMID A SPIRONOLAKTON	Monitor	∅	∅	78	2,79	2,00	Farmakodynamický antagonismus/ synergismus	ovlivnění kalémie	NE
6.	K <sup>+</sup> A FUROSEMID	Monitor	B	∅	71	2,54	1,82	farmakodynamický antagonismus	ovlivnění kalémie	NE
7.	ASA A FUROSEMID	Monitor	C	Major	65	2,32	1,66	farmakodynamický antagonismus	ovlivnění kalémie, hypertenze	NE
8.	BB A K <sup>+</sup>	Monitor	∅	∅	60	2,14	1,54	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	NE
9.	ASA A LMWH	Monitor	D	Major	59	2,11	1,51	farmakodynamický synergismus	zvýšená krvácivost	NENÍ UVEDENO
10.	ACEI A K <sup>+</sup>	Monitor	C	Major	42	1,50	1,08	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru středně závažných lékových interakcí u pacientů akutní péče, denominátor N=2798

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátor N=3906

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátory, LMWH – nízkomolekulární hepariny

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 15: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím klinicky málo závažným lékovým interakcím v souboru akutní péče.**

Akutní péče – Klinicky málo závažné lékové interakce										
	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=689)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=3906)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	LMWH A PARACETAMOL	Minor	∅	∅	69	10,01	1,77	není známý	zvýšení krvácivosti	NE
2.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	45	6,53	1,15	farmakokinetická – distribuce	snížení účinku levothyroxinu	NE
3.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	56	8,13	1,43	farmakokinetická – absorpce	snížení účinku levothyroxinu	NENÍ UVEDENO
4.	BENZODIAZEPINY A PPI	Minor	∅	Moderate	33	4,79	0,84	farmakokinetická – metabolismus	zvýšení toxicity benzodiazepinů	NENÍ UVEDENO
5.	K <sup>+</sup> A INSULIN	Minor	∅	∅	23	3,34	0,59	farmakodynamický synergismus	zvýšení účinku insulinu	NE
6.	FUROSEMID A Mg <sup>2+</sup>	Minor	∅	∅	19	2,76	0,49	farmakokinetická – eliminace	ovlivnění hladin hořčíku	NE
7.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	15	2,18	0,38	není známý	zhoršení kompenzace DM	NENÍ UVEDENO
8.	FUROSEMID A B9	Minor	∅	∅	13	1,89	0,33	farmakokinetická – eliminace	ovlivnění hladin B9	NE
9.	PPI A THEOPHYLIN	Minor	∅	∅	13	1,89	0,33	farmakokinetická interakce	zvýšení toxicity theophylinu	NE
10.	PPI A SULFAMETHOXAZOL	Minor	∅	∅	12	1,74	0,31	farmakokinetická interakce	zvýšení účinku sulfa-methoxazolu	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence interakce v souboru klinicky málo závažných interakcí u pacientů akutní péče, denominátor N=689

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence interakce v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů akutní péče; denominátor N=3906

PPI – inhibitory protonové pumpy, LMWH – nízkomolekulární hepariny

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 16: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím závažným lékovým interakcím v souboru ambulantní péče.**

Ambulantní péče – závažné lékové interakce										
	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=266)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=2439)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Monitor	73	27,44	2,99	farmakodynamický antagonismus/synergismus	snížení účinku ACEi, selhání ledvin	ANO
2.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	20	7,52	0,82	není známý	alergická reakce	ANO
3.	BB A DIGOXIN	Serious	C	Moderate	18	6,77	0,74	farmakodynamický synergismus	bradykardie	ANO
4.	ACEI A NSAID	Serious	B	Moderate	16	6,02	0,66	farmakodynamický antagonismus	snížení účinku ACEi, selhání ledvin	ANO
5.	DIGOXIN A PPI	Serious	B	Monitor	14	5,26	0,57	farmakokinetický – absorpce, eliminace	zvýšení toxicity digoxinu	ANO
6.	ALOPURINOL A WARFARN	Serious	D	Major	13	4,89	0,53	není známý	zvýšená krvácivost	NENÍ UVEDENO
7.	ALOPURINOL A THEOPHYLIN	Serious	C	Moderate	8	3,01	0,33	farmakokinetická – snížení metabolismu	zvýšení toxicity theophylinu	ANO
8.	K <sup>+</sup> A SPIRONOLAKTON	Serious	D	Major	7	2,63	0,29	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	ANO
9.	KLOPIDOGREL A PPI	Serious	X	Major	7	2,63	0,29	farmakokinetická – metabolismus	snížení účinku klopidogrelu	NENÍ UVEDENO
10.	AMILORID A K <sup>+</sup>	Serious	C	Major	6	2,26	0,25	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	NENÍ UVEDENO

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru závažných lékových interakcí u pacientů ambulantní péče, denominátor N=266

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátor N=2439

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, PPI – inhibitory protonové pumpy, BB – betablokátory, NSAID – nesteroidní antiflogistika  
B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, X – vyhněte se kombinaci, ∅ interakce nenalezena



**TABULKA č. 17: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím středně závažným lékovým interakcím v souboru ambulantní péče.**

Ambulantní péče – Středně závažné lékové interakce										
	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=1796)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=2439)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	93	5,18	3,81	farmakodynamický antagonismus	zvýšení krevního tlaku	NE
2.	BB A FUROSEMID	Monitor	∅	∅	82	4,57	3,36	farmakodynamický synergismus	hypotenze	ANO
3.	ASA A FUROSEMID	Monitor	C	Major	58	3,23	2,38	farmakodynamický antagonismus	ovlivnění kalémie, hypertenze	NE
4.	ACEI A FUROSEMID	Monitor	C	Moderate	53	2,95	2,17	farmakodynamický synergismus	hypotenze	ANO
5.	FUROSEMID A SPIRONO-LAKTON	Monitor	∅	∅	40	2,23	1,64	farmakodynamická interakce	ovlivnění kalémie	NE
6.	ASA A SSRI	Monitor	C	Major	38	2,12	1,56	farmakodynamický synergismus	zvýšení krvácivosti	ANO
7.	BB A K <sup>+</sup>	Monitor	∅	∅	38	2,12	1,56	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	NE
8.	ASA A SARTAN	Monitor	∅	∅	33	1,84	1,35	farmakodynamický antagonismus	hyperkalémie	NENÍ UVEDENO
9.	K <sup>+</sup> A FUROSEMID	Monitor	B	∅	32	1,78	1,31	farmakodynamický antagonismus	ovlivnění kalémie	NE
10.	BB A SPIRONO-LAKTON	Monitor	∅	∅	27	1,50	1,11	farmakodynamický synergismus	hyperkalémie	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru středně závažných interakcí u pacientů ambulantní péče, denominátor N=1796

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátor N=2439

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátory, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 18: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím klinicky málo závažným lékovým interakcím v souboru ambulantní péče.**

Ambulantní péče – Klinicky málo závažné lékové interakce										
	Interakce	Med- Scape <sup>(33)</sup>	UpTo- Date <sup>(35)</sup>	Micro- medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=381)	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=2439)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	52	13,65	2,13	farmakokinetická – absorpce	snížení účinku levothyroxinu	NENÍ UVEDENO
2.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	36	9,45	1,48	farmakokinetická – distribuce	snížení účinku levothyroxinu	NE
3.	FUROSEMID A SSRI	Minor	∅	∅	16	4,20	0,66	farmakodynamický synergismus	prodloužení QT	ANO
4.	BENZODIAZEPINY A PPI	Minor	∅	Moderate	15	3,94	0,62	farmakokinetická – metabolismus	zvýšení toxicity benzodiazepinů	NENÍ UVEDENO
5.	PPI A THEOPHYLIN	Minor	∅	∅	15	3,94	0,62	farmakokinetická interakce	zvýšení toxicity theophylinu	NE
6.	DIAZEPAM A METOPROLOL	Minor	∅	∅	13	3,41	0,53	farmakodynamický interakce	zvýšení účinku diazepamu	NE
7.	BB A SSRI	Minor	∅	∅	12	3,15	0,49	farmakokinetická – metabolismus	zvýšení účinku betablokátorů	NENÍ UVEDENO
8.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	11	2,89	0,45	není známý	zhoršení kompenzace DM	NENÍ UVEDENO
9.	FUROSEMID A B9	Minor	∅	∅	10	2,62	0,41	farmakokinetická – eliminace	ovlivnění hladin B9	NE
10.	ALENDRONÁT A LEVOTHYROXIN	Minor	∅	∅	9	2,36	0,37	není známý	snížení účinku alendronátu	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru klinicky málo závažných lékových interakcí u pacientů ambulantní péče, denominátor N=381

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů ambulantní péče; denominátor N=2439

PPI – inhibitory protonové pumpy, BB – betablokátory, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, X – vyhněte se kombinaci, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 19: Kompletní přehled informací k 8 nejčastěji se vyskytujícím závažným lékovým interakcím v souboru lékárenské péče.**

Lékárenská péče – Závažné lékové interakce										
	Interakce	Med- Scape <sup>(33)</sup>	UpTo- Date <sup>(35)</sup>	Micro- medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=92)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	ASA A ACEI	Serious	C	Monitor	29	31,52	3,63	farmakodynamický antagonismus/ synergismus	snížení účinku ACEi, riziko selhání ledniv	ANO
2.	ACEI A ALOPURINOL	Serious	C	∅	18	19,57	2,25	není známý	alergická reakce	ANO
3.	FENOFIBRÁT A STATIN	Serious	C	Major	5	5,43	0,63	farmakodynamický synergismus	myopatie, rabdomyolýza	ANO
4.	AMIODARON A SIMVASTATIN	Serious	D	Major	3	3,26	0,38	farmakokinetická – metabolismu	myopatie, rabdomyolýza	ANO
5.	ACEI A NSAID	Serious	B	Moderate	3	3,26	0,38	farmakodynamický antagonismus	snížení účinku ACEi, selhání ledniv	ANO
6.	ACEI A SARTAN	Serious	D	Major	3	3,26	0,38	farmakodynamický synergismus	hypotenze, hyperkalemie	NENÍ UVEDENO
7.	ASA A IBUPROFEN	Serious	D	Major	2	2,17	0,25	farmakodynamický antagonismus	snížení kardioprotekce, zvýšení toxicity	ANO
8.	AMLODIPIN A SIMVASTATIN	Serious	D	Major	2	2,17	0,25	farmakokinetická – metabolismus	rabdomyolýza	NENÍ UVEDENO

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru závažných lékových interakcí u pacientů lékárenské péče, denominátor N=92

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátor N=799

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, NSAID – nesteroidní antiflogistika

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 20: Kompletní přehled informací k 10 nejčastěji se vyskytujícím středně závažným lékovým interakcím v souboru lékárenské péče.**

Lékárenská péče – středně závažné lékové interakce										
	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=606)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	ACEI A METFORMIN	Monitor	C	Moderate	44	7,26	5,51	farmakodynamický synergismus	hypoglykémie, laktátová acidóza	ANO
2.	ASA A BB	Monitor	∅	Moderate	39	6,44	4,88	farmakodynamický antagonismus	zvýšení krevního tlaku	NE
3.	LEVOTHYROXIN A METFORMIN	Monitor	∅	∅	23	3,80	2,88	farmakodynamický antagonismus	dekompenzace diabetu	NENÍ UVEDENO
4.	BB A SARTAN	Monitor	∅	∅	23	3,80	2,88	farmakodynamický synergismus	hypotenze, hyperkalémie	NE
5.	AMLODIPIN A METFORMIN	Monitor	∅	∅	20	3,30	2,50	farmakodynamický antagonismus	dekompenzace diabetu	NE
6.	BB A INDAPAMID	Monitor	∅	∅	18	2,97	2,25	farmakodynamická interakce	ovlivnění kalémie	NE
7.	INSULIN A METFORMIN	Monitor	C	Moderate	16	2,64	2,00	farmakodynamický synergismus	hypoglykémie	NENÍ UVEDENO
8.	BB A AMLODIPIN	Monitor	∅	∅	15	2,48	1,88	farmakodynamický synergismus	hypotenze, hyperkalémie	NE
9.	ATOVASTATIN A SARTAN	Monitor	∅	∅	9	1,49	1,13	farmakokinetická interakce	myopatie, rabdomyolýza	NE
10.	ASA A INDAPAMID	Monitor	∅	Major	8	1,32	1,00	farmakodynamický antagonismus	snížení diuretického efektu, ovlivnění kalémie	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence interakce v souboru středně závažných interakcí u pacientů lékárenské péče, denominátor N=606

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence interakce v souboru všech interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátor N=799

ASA – kyseliny acetylsalicylová, ACEi – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, BB – betablokátor,

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, D – zvažte kombinaci, ∅ interakce nenalezena

**TABULKA č. 21: Kompletní přehled informací k 9 nejčastěji se vyskytujícím klinicky málo závažným interakcím v souboru lékárenské péče.**

Lékárenské péče – klinicky málo významné lékové interakce										
	Interakce	Med-Scape <sup>(33)</sup>	UpTo-Date <sup>(35)</sup>	Micro-medex <sup>(36)</sup>	Četnost	Prevalence (%) <sup>1</sup> (N=101)	Prevalence (%) <sup>2</sup> (N=799)	Mechanismus interakce	Rizika	Zvyšuje věk rizika interakce
1.	INDAPAMID A METFORMIN	Minor	C	∅	16	15,84	2,00	farmakodynamický antagonismus	snížení účinku metforminu	NE
2.	LEVOTHYROXIN A PPI	Minor	B	Moderate	14	13,86	1,75	farmakokinetická – absorpce	snížení účinku levothyroxinu	NENÍ UVEDENO
3.	HCT A METFORMIN	Minor	C	∅	8	7,92	1,00	farmakodynamický antagonismus	zhoršení kompenzace DM	NENÍ UVEDENO
4.	INDAPAMID A INSULIN	Minor	C	Moderate	4	3,96	0,50	farmakodynamický antagonismus	zhoršení kompenzace DM	NE
5.	INDAMAMID A VILDAGLIPTIN	Minor	C	Moderate	4	3,96	0,50	farmakodynamický antagonismus	zhoršení kompenzace DM	NE
6.	FUROSEMID A LEVOTHYROXIN	Minor	C	∅	2	1,98	0,25	farmakokinetická – distribuce	snížení účinku levothyroxinu	NE
7.	FUROSEMID A METFORMIN	Minor	C	∅	2	1,98	0,25	není známý	zhoršení kompenzace DM	NENÍ UVEDENO
8.	B12 A METFORMIN	Minor	∅	∅	2	1,98	0,25	není známý	nedostatek vitamínu B12	ANO
9.	INDAPAMID A GLIMEPIRID	Minor	C	Moderate	2	1,98	0,25	farmakodynamický antagonismus	zhoršení kompenzace DM	NE

Prevalence (%)<sup>1</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru klinicky málo závažných lékových interakcí u pacientů lékárenské péče, denominátor N=101

Prevalence (%)<sup>2</sup> udává hodnotu prevalence lékové interakce v souboru všech lékových interakcí identifikovaných u pacientů lékárenské péče; denominátor N=799

PPI – inhibitory protonové pumpy, HCT – hydrochlorothiazid

B – není potřeba žádná změna terapie, C – monitorujte terapii, ∅ interakce nenalezena