

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

SLEDOVÁNÍ POTENCIÁLNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ NA VYBRANÝCH
PRACOVIŠTÍCH FAKULTNÍ NEMOCNICE V HRADCI KRÁLOVÉ

Rigorózní práce

Konzultant rigorózní práce: prof. RNDr. Jiří Vlček CSc.

Hradec Králové 2014

Mgr. Martina Maříková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. 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

Podpis

Poděkování patří prof. RNDr. J.Vlčkovi CSc. za cenné rady a vedení rigorózní práce. Mému manželovi za podporu a trpělivost.

Obsah

Obsah	4
Seznam zkratek	6
1. Úvod	8
2. Souhrn	10
3. Cíl práce	10
4. Teoretická část	11
4. 1. Klinická farmacie	11
4. 2. Nežádoucí účinky léčiv	11
4. 3. Interakce léčiv	15
4. 4. Způsob řešení lékových problémů - algoritmy	23
4. 5. Intenzivní medicína	23
4. 6. Jip kardiologická a arytmiologická	25
4. 7. Pacienti kardiologické JIP	26
4. 7.1. Akutní koronární syndrom	27
4.7.1.1. Léčba anginy pectoris	28
4.7.1.2. Léčba akutního infarktu myokardu	30
4.7.2. Plicní edém	31
4.7.3. Kardiogenní šok	32
4.7.4. Hemodynamicky významné a maligní arytmie	33
4.7.5. Plicní embolie	34
4.7.6. Hypertenzní krize	35
4.7.7. Ostatní	35
4.7.8. Sekundární prevence	35
4.8. Geriatrická populace	36
4.8.1. Změny farmakokinetiky geriatrických pacientů	38
4.8.2. Změny farmakodynamiky geriatrických pacientů	39
4.8.3. Principy a cíle terapie ve stáří	40
4.9. Pacienti geriatrického oddělení	40
4.9.1. ICHS	41
4.9.2. Srdeční selhání	41
4.9.3. ICHDK	42

4.9.4. Dušnost	43
4.9.5. Minerálová dysbalance	44
4.9.5.1. Hypokalemie, hyperkalemie	45
4.9.5.2. Hyponatremie, hypernatremie	45
4.9.6. Močová infekce	46
4.9.7. Krvácení do GIT	47
4.10. Možnosti identifikace potenciálních lékových interakcí	49
4.10.1. Kompendium lékových interakcí InfoPharm	49
4.10.2. Drug interactions checker	52
4.10.3. Micromedex drug interactions module	53
5. Praktická část	55
5.1. Metodika	55
6. Výsledky	57
6.1. Sledování potenciálních interakcí u pacientů JIP	57
6.2. Sledování potenciálních interakcí geriatric	60
7. Diskuze	65
8. Závěr	74
9. Literatura	75
10. Seznam tabulek a grafů	88
10.1. Seznam tabulek	88
10.2. Seznam grafů	89
11. Abstrakt	90
12. Abstract	93

Seznam zkratk:

ACEi - inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ADRs - adverse drug reactions tj. nežádoucí účinky léčiv
ASA - kyselina acetylosalicylová
AT - blokátory blokátory receptorů pro angiotenzin II.
ATB - antibiotika
ATC - anatomicko terapeutický systém
ATP - adenosin tri fosfát
AUC - plocha pod křivkou
AV - atrio ventrikulární
CHOPN - chronická obstrukční plicní nemoc
CK-MB - myokardiální enzym kreatinkinázy
CMP - cévní mozková příhoda
CNS - centrální nervový systém
CYP - cytochrom P450
ČLS JEP - Česká lékařská společnost J.E.Purkyně
DInIS - Drug Interactions Information System
DRPs - drug related problems, problémy související s léčbou
EKG - elektrokardiogram
FN HK - Fakultní nemocnice v Hradci Králové
GIT - gastrointestinální trakt
ICHDK - ischemická choroba dolních končetin
ICHS - ischemická choroba srdeční
IM - infarkt myokardu
INR - international normalised ratio
IMC - infekce močových cest
LI - léková interakce
JIP (ICU) - jednotka intenzivní péče
KI - kontraindikace
LČ - léčivo

LDL - low density lipoprotein

LWMH - nízkomolekulární heparin

MKN-10 - Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů

NIS - nemocniční informační systém

NSAIDs - nesteroidní antiflogistika

NYHA - New York Heart Association

PMK - permanentní močový katetr

PTCA - perkutánní transluminální angioplastika

SPC - souhrn údajů o léku

SSRI - serotonin reuptake inhibitors

1. Úvod

Medicína a farmacie jsou dva různé, ale příbuzné obory, které se doplňují, překrývají a potřebují. V 90. letech 20. století byly uveřejněny první práce analyzující chyby v medikaci. “To err is human: Building a Safer Health System” je zpráva vydaná v listopadu 1999 americkým Institute of Medicine, analyzující lékové chyby. Zpráva byla sestavena na základě analýzy několika studií různých organizací se závěrem, že 44.000 až 98.000 lidí zemře každý rok v důsledku preventabilní lékové chyby. Pro srovnání, ve stejném roce zemřelo méně než 50.000 lidí na Alzheimerovu chorobu a 17.000 osob na užívání nelegálních drog. (1)

Zpráva stanovuje minimální cíl snížit o 50 procent chyby v průběhu příštích pěti let a to komplexním úsilím ze strany poskytovatelů zdravotní péče a uplatněním znalostí o tom jak chybám zabránit. Následkem toho se v ČR, možná trochu váhavě, začala rozvíjet intenzivnější spolupráce mezi zdravotnickými odborníky. Výsledkem této spolupráce by mělo být zvýšení bezpečnosti, účinnosti a efektivity předepisovaných léčiv a postupů. Klinická farmacie je obor orientovaný na bezpečné, účelné a hospodárné využívání léčiv a léčebných postupů.

Výsledkem činnosti klinického farmaceuta by měla být a na mnoha pracovištích v ČR tomu tak je, pevná pozice v týmu zdravotníků, kteří pečují o pacienta. Klinický farmaceut by měl přispívat k racionalizaci terapie, navrhnout optimalizaci léčby s ohledem na pacientovu bezpečnost a nákladovou efektivitu. Komunikace se všemi odborníky v týmu a s pacientem je nezbytná, protože jen tak lze zajistit informovanost pacienta, zlepšit adherenci k léčbě a zajistit bezpečnost. Klinický farmaceut může svými znalostmi přispět k racionální léčbě a zkvalitnění zdravotní péče. Na jištění bezpečnosti léčby se jistě podílí i lékárníci při výdeji léčivých přípravků na recept i volně prodejných léčiv a doplňků stravy. Kromě lékařů, sester je i klinický farmaceut ten, kdo může ovlivnit výsledky farmakoterapie v pozitivním slova smyslu.

Farmakoterapie je základem moderní léčby, zároveň však může vést k poškození organismu a smrti. Díky modernímu výzkumu a množství klinických studií je kombinace léčiv hojně využívána a ačkoli kombinace léčiv zvyšuje efektivitu léčby, některé kombinace mohou být nebezpečné. Se zvyšujícím se množstvím léčiv, která máme k dispozici se může zvyšovat riziko lékových interakcí a ovlivnění účinku ve smyslu zvýšení nebo snížení efektu léčby, v krajním případě může vést k poškození pacienta. Hodnocení prevalence klinicky významných lékových interakcí je obtížné pro limitované možnosti jejich rozpoznání a nedostatky v jejich evidenci. Dosud chybí spolehlivé seznamy LI pro konkrétní populaci nemocných. Například analýza preskripce a jejich důsledků u hospitalizovaných nemocných odhadla, že klinicky významné LI se projevily u 4-5 % z nich. Časté jsou lékové interakce hlavně u starších pacientů. (2,3)

Bezpečná farmakoterapie je cílem klinickofarmaceutické péče a hlavní náplní práce klinického farmaceuta nejen u lůžka pacienta. Zvyšování bezpečnosti farmakoterapie má význam i z ekonomického hlediska. V provedených studiích se uvádí výskyt potenciálních interakcí 12 - 80% a výskyt klinicky významných lékových interakcí 0,4 - 17%. Rozdílné výsledky jsou pravděpodobně způsobené výběrem pacientů a databází použitou při hodnocení LI.

2. Souhrn

Každé podání léku pacientovi je svým způsobem experiment, ve kterém spoléháme na dostupná populační data farmakokinetických a farmakodynamických vlastností léků. Nejinak je tomu v oblasti lékových interakcí. Počet užívaných léků zvyšuje riziko vzniku potenciálních lékových interakcí. Díky spolupráci farmaceuta s lékařem a identifikaci lékových problémů můžeme rizika minimalizovat a předcházet jim.

3. Cíl práce

Cílem práce bylo v teoretické části popsat specifika oddělení - akutní kardiologie a geriatry, identifikovat nejčastější diagnózy (podle MKN-10), problematiku nežádoucích účinků léčiv a potenciálních interakcí a možnosti jejich identifikace prostřednictvím databází. Cílem praktické části byla analýza veškeré farmakoterapie padesáti konsekutivně přijatých pacientů kardiologické jednotky intenzivní péče a padesáti pacientů geriatrického oddělení a identifikace potenciálních lékových interakcí, jejich rozdělení podle věku a počtu užívaných léčiv, rozdělení podle závažnosti a určení nejčastěji se vyskytujících interakcí pomocí DInIS - Informačního systému lékových interakcí DrugAgency INFOPHARM ver.07.05.28 (Informační systém DInIS poskytuje odborné informace o účinných látkách a lékových interakcích na základě původních odborných textů).

4. Teoretická část

4.1. Klinická farmacie

Klinická farmacie jako obor vznikla v 70. letech 19. století v USA. U nás se díky prof. Jaroslavu Květinovi obor klinická farmacie začal budovat a rozvíjet téměř současně. Obor klinická farmacie byl tehdy zařazen do pregraduálního studia. Později bylo členění studia změněno a klinická farmacie se stala povinně volitelným předmětem. Díky snahám a aktivitám prof. Jiřího Vlčka je od roku 2005 opět předmětem povinným pro všechny studenty. V současné době existují pracoviště klinické farmacie i v ČR. Klinická farmacie je obor, který má své neopominutelné místo ve zdravotním systému vyspělých zemí. Úkolem klinického farmaceuta je přispívat k bezpečné a racionální farmakoterapii, minimalizaci rizik farmakoterapie a v neposlední řadě přispění k nákladové efektivitě léčby. Výsledků lze dosáhnout pravidelným a komplexním hodnocením lékových režimů, vyhodnocováním potenciálních rizik a jejich eliminaci.(6)

4.2. Nežádoucí účinky léčiv (ADRs)

Definice ze zákona o léčivu 70/2013 Sb. § 3 odst. 4.: Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k ovlivnění fyziologických funkcí.

Závažným nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí úmrtí léčené osoby nebo zvířete anebo takový nežádoucí účinek, který ohrožuje jejich život, vážně poškozuje jejich zdraví, má trvalé následky na jejich zdraví či má za následek hospitalizaci léčené osoby nebo zvířete, neúměrné prodloužení jejich hospitalizace, případně má za

následek vrozenou anomálii u jejich potomků.(7) Je známé, že nežádoucí účinky vedou ve 2-5% případů k hospitalizaci a že nežádoucí účinky léčiv se podílejí na zvýšení morbidit a mortality. (8, 9)

Důvodem vzniku nežádoucího účinku je buď léčivo samotné, jeho nežádoucí účinek nebo pochybení spojené s podáním léku - dávka, cesta podání, kontraindikace, duplicita, lékové kombinace a lékové interakce. Nežádoucí účinky typu A (augmented) jsou závislé na dávce a předvídatelné např. hypoglykemie po podání inzulínu. Nežádoucí účinky typu B (bizarre) vznikají na idiosynkratickém (reakce na první dávku) nebo alergickém (reakce po opakovaném podání) podkladě. Nežádoucí účinky typu C (chronic) jsou vyvolány dlouhodobým užíváním léčiva (analgetická nefropatie). Nežádoucí účinky typu D (delayed) se projevují po delší době latence (teratogeneze - thalidomid, ACEi, karcinogeneze). Nežádoucí účinky typu E (end of use) se projeví po vysazení léčiva tzv. syndrom z vysazení (betalytika, glukokortikoidy).

Již od šedesátých let minulého století probíhají studie, které se zaměřují na výskyt nežádoucích účinků léčiv. Podle zaměření studie se procento pacientů postižených ADRs pohybuje od 4% do 30%, přičemž vyšší výskyt ADRs zahrnuje i nezávažné příhody. Existují studie rozlišující výskyt ADRs a identifikaci potenciálních ADRs, v takových případech bylo zjištěno, že incidence je 6% resp. 5%. Ze všech identifikovaných ADRs 1% bylo fatálních, 12% život ohrožujících, 30% závažných a 57% signifikantních. 28% ADRs z toho bylo preventabilních. Nejčastějšími léky, které způsobovaly ADRs byla analgetika, antibiotika, sedativa, cytotoxické látky, léčiva kardiovaskulárního systému, antikoagulancia, antipsychotika, antidiabetika a elektrolyty. Americká studie zahrnující hospitalizované pacienty zjistila podobná data, navíc potvrdila spektrum léčiv, která nejčastěji vedou k ADRs a více než třetina z nich byla považována za preventabilní. Z toho plyne, že mnoho hospitalizací souvisí s ADRs, uvádí se rozmezí 0,3% - 11% případů. Data z metaanalýz upřesnily, že počet s hospitalizací přímo souvisejících s ADRs je 5%. Riziko stoupá s věkem (nad 65), počtem užívaných léčiv, počtem léčiv

s úzkým terapeutickým oknem, stavem organismu (jaterní, ledvinné funkce) a s polymorbiditou. (11, 12, 13, 14)

Nežádoucí účinky související s polypragmázií jsou časté a současně zvyšují náklady na terapii. Analýza originálních prací publikovaných v letech 1990 - 2005 na téma nežádoucí účinky léčby, léková pochybení, zaměřená na četnost výskytu, rizikové faktory a otázku, zda to souvisí s farmakoterapií, zjistila, že léková pochybení se vyskytují v 5,7% případů. A to s relativně vysokými rozdíly v jednotlivých pracích, tyto rozdíly jsou vysvětlovány metodami detekce chyb - systematický screening proti spontánnímu hlášení chyb a také způsobem podání léků. Chyby vznikají v průběhu celého léčebného procesu. Mezi nejdůležitější rizikové a predisponující faktory se počítají nedostatečné znalosti farmakologie, chyby v lékové dokumentaci, nedostatečný farmaceutický servis. (15, 16, 17)

Důvodem vzniku ADRs je rozdílná odpověď na léčbu a individuální odpověď na dávku, která navodí farmakologický efekt. Taková interindividuální odpověď je zodpovědná za ADRs, které jsou závislé na dávce podaného léku. Reakce mohou vzniknout na podkladě farmakokinetickém, farmakodynamickém a farmaceutickém, mohou souviset s genetickou výbavou jedince a stavem organismu. Kvantitativní změny v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci mohou vést ke změně koncentrace léčiv. Klíčovým faktorem pro účinek léčiv je biologická dostupnost.

Faktory, které ovlivňují biologickou dostupnost jsou:

- dávka použitého léčiv
- motilita gastrointestinálního traktu (GIT)
- absorpční schopnost a kapacita GITu
- skutečnost zda léčivo podléhá first-pass efektu

Množství léků absorbovaných ze žaludku závisí na množství žaludečního obsahu. Distribuce léčiva je ovlivněna rychlostí průtoku krve, vazbou léčiva na plasmatické a tkáňové proteiny. Důvodem pro vznik ADRs je metabolizace léčiv především v játrech, ale i v ledvinách, ve střevě, plicích. Metabolizaci dělíme do dvou fází, I.fáze zahrnuje oxidaci, redukci a hydrolýzu. II. fáze pak glukuronidaci, sulfataci, acetylaci a metylaci, přičemž některé látky podléhají pouze II.fázi metabolizace. Interindividuální rozdíly v metabolismu vedou k různorodé odpovědi na podání léků. Významnou roli zde hraje jaterní mikrosomální systém, oxidace probíhá v jaterních buňkách, v endoplasmatickém retikulovém systému pomocí oxidázového systému cytochromu P450. Z 90% se na metabolismu podílejí čtyři podrodiny CYP450 - CYP1, CYP2, CYP3 a CYP4, konkrétně CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5, může existovat jedna i více metabolických cest léčiv a aktivita jednotlivých izoenzymů je individuální a rasově závislá. Biotransformace léčiv játry vede ke vzniku metabolitů, které jsou vylučovány renální cestou. Změna renálních funkcí je nejvýznamější důvod akumulace léčiv v organismu. Zvyšování plasmatických hladin takto eliminovaných látek může vést k toxickým projevům. Snížené renální funkce nejvíce ohrožují pacienty dětského věku a nemocné nad 65 let. K potenciálně toxickým lékům u pacientů se sníženou renální funkcí patří digoxin, ACE inhibitory, aminoglykosidová antibiotika, antiarytmika I. třídy a cytotoxické látky. Minimalizovat tyto nežádoucí účinky lze přísnou kontrolou dávek a monitorováním hladin těchto léčiv s ohledem na aktuální stav renálních funkcí. Eliminace léčiv závisí na eliminační cestě a stavu eliminačních orgánů. Většina léčiv je eliminována ledvinami, žlučovými cestami a játry. (18, 19)

4.3. Interakce léčiv

Interakce jsou měřitelné změny v účinku léčiv. Mohou být způsobeny nejen kombinací léčiv, ale existují i interakce ve vztahu lék - nemoc a lék - potraviny a existuje celá řada léčiv, které byly staženy z trhu právě pro častý výskyt interakcí např. astemizol, cisaprid, clofibrát.

Potenciální interakce lze označit jako žádoucí, pozitivní a interakce nežádoucí, negativní. V prvním případě se jedná např. o potenciaci účinku analgetik, kombinační protinádorovou terapii nebo zvýšení antiagregačního účinku při použití ASA a klopidogrelu. V případě druhém se jedná o nežádoucí komplikaci nebo život ohrožující situaci při kombinaci interagujících látek. Např. krvácení při kombinační léčbě amiodaronem a warfarinem a nedostatečná kontrola parametrů krevní srážlivosti (INR). Přesto se tato kombinace terapeuticky využívá, ale musíme o potenciálním riziku vědět a upravit dávky jednotlivých léčiv tak, abychom pacienta neohrozili.

Současné poznatky o lékových interakcích jsou značné, ale obvykle se interakční studie zabývají potenciálními interakcemi dvou léků. Avšak dnešní medicína je medicínou s polypragmází a často máme pacienty, kteří užívají 10 a více léků. Nezřídka vidíme i téměř 20 současně užívaných léčiv a v takových situacích lze jen těžko odhadnout, jak se budou vzájemně interagující léčiva chovat, přestože vzájemné ovlivňování hladin některých z nich je velmi dobře známo. Dalo by se s nadsázkou říci, že každé podání většího počtu léčiv je v podstatě experiment, ve kterém se lze spolehnout pouze na dostupná farmakokinetická a farmakodynamická data ze studií. Potenciálním lékovým interakcím je nutné věnovat pozornost, nelze je podcenit, ale ani přeceňovat. Musíme si být vědomi, že celá řada léčiv v SPC nemá uvedené žádné potenciální interakce, přestože z farmakodynamiky a farmakokinetiky léku se dá usuzovat na možné riziko. Je potřeba hodnotit každou skupinu léčiv individuálně, s ohledem na konkrétní

situaci a zdravotní stav pacienta, na délku užívání léčiv, na pořadí ve kterém jsou předepisována.

K lékové interakci dochází v případě, že hladina jednoho léku může nebo jistě mění hladinu léku druhého nebo jeden lék mění účinek léku druhého.

Dělení LI podle způsobu jakým je účinek léčiv ovlivněn:

- farmaceutické jsou chemické a fyzikálně chemické reakce jednotlivých složek
- farmakokinetické jsou interakce na úrovni adsorpce, distribuce, metabolismu a eliminace látek z organismu.
- farmakodynamické interakce jsou interakce léčiv na úrovni jednotlivých receptorů a mohou mít účinek aditivní či synergický nebo antagonistický. (3, 4,5,18)

K nejvýznamnějším systémům, kde probíhá biotransformace léků a kde nejčastěji dochází k ovlivnění průběhu biotransformace je cytochrom P450. Označuje rozsáhlou skupinu hemoproteinových enzymů, které nesou hemovou skupinu. Název cytochrom P450 vychází z faktu, že redukovaná forma enzymu v komplexu s oxidem uhelnatým vykazuje silné absorpční maximum v UV-VIS spektru při 450 nm (tzv. Soretův pík). Monooxydázová aktivita cytochromu se uplatňuje při biotransformaci endogenních látek (syntéze cholesterolu, steroidních hormonů, katabolismu lipidů) a při biotransformaci xenobiotik. Probíhají zde reakce demetylační, hydroxylace, deaminace. V lidském genomu se doposud podařilo identifikovat 57 genů pro různé izoformy CYP, které lze zařadit do 18 rodin a 43 podrodin. Až na výjimky jsou všechny exprimovány převážně v játrech dále pak v tenkém střevě, plicích, mozku, ledvinách a v kůži. Tomu odpovídá i značně převažující exprese izoformem zapojených do metabolismu xenobiotik CYP3A4. (tab. č.1) (20)

Tab. č. 1: Kvantitativní zastoupení izoform CYP450 (podíl na metabolismu) a jejich lokalizace v organismu

izoformy CYP	podíl na metabolismu (%)	lokalizace v organismu
3A4	34,1	játra, ledviny, GIT, placenta
2A6	2,5	játra, plíce nazální sliznice
2B6	3,4	játra, mozek, ledviny, GIT, plíce
2C19	8,3	játra, GIT, plíce, hrtan
2D6	18,8	játra, mozek, GIT, plíce
2E 1	4,1	játra, mozek, srdce, plíce, endotel, kostní dřeň, placenta
2C9	15,8	játra, GIT, plíce, hrtan, kůže
1A2	8,2	neznámo

Z nich je patrné, že s ohledem na důležitost v metabolismu léčiv je pozornost věnována především studiu CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 a CYP1A2. (19,20, 21) Aktivita jednotlivých enzymů se z důvodu různých modifikujících faktorů liší mezi jednotlivci, mluvíme o genetickém polymorfizmu. Je snaha co nejlépe porozumět modifikujícím faktorům, abychom mohli predikovat změny farmakokinetiky pro daný genotyp a indukci nebo inhibici metabolismu současně podávaných léčiv. Rozhodující je tedy genetická výbava jedince, mutace v kódujících sekvencích genů podmiňují expresi nefunkčního enzymu a s tím spojené změny metabolické aktivity. Podle rychlosti biotransformace rozlišujeme pomalé metabolizátory (poor metabolisers), rychlé metabolizátory

(extensive metabolisers), ultrarychlé metabolizátory (ultrarapid metabolisers). Rozdíly ve výskytu jednotlivých fenotypů závisí i na rase.

Výsledná metabolická aktivita se projeví buď indukci, nebo inhibicí biotransformace léčiva druhého. Předpokladem pro vznik interakce na podkladě změny rychlosti biotransformace léčiva je existence i jiné metabolické cesty. Základním předpokladem pro vznik interakce na podkladě změny rychlosti metabolismu je to, že ovlivněný enzym je pro metabolizované léčivo jedinou nebo převažující cestou eliminace. Změna enzymové aktivity pak může podmínit statisticky významnou změnu plazmatické koncentrace léčiva. Ke klinicky významné interakci dochází, jestliže koncentrace léčiva má významný vliv na celkový účinek (léčiva s úzkým terapeutickým oknem).

Inhibice metabolismu se odehrává zejména na úrovni střevní sliznice a jater a podmiňuje pokles efektu prvního průchodu, což se projeví vyšší biologickou dostupností ovlivňovaného léčiva po podání. Inhibice a snížení vylučování prodlužuje biologický poločas látky, tím dochází buď k zvýšení účinku léčiva (warfarin - amiodaron). Indukce metabolismu je jevem opačným a způsobí snížení účinku léčiva zrychlenou metabolizací, silnými induktory jsou např. rifampycin.

Tab. č. 2: Přehled klinicky důležitých interakcí: substráty, inhibitory a induktory jednotlivých izoform důležitých v metabolismu léčiv u člověka (22,23)

Enzym	<i>inhibitory</i>	<i>induktory</i>	<i>Substráty</i>
CYP1A2	Amiodaron (cimetidin), ciprofloxacin fluvoxamin	karbamazepin fenobarbital, rifampicin, tabák	kofein, clozapin theophyllin
CYP2C9	Amiodaron, fluconazol, fluoxetin, metronidazol, ritonavir, trimethoprim/ sulfamethoxazole	Karbamazepin, fenobarbital, phenytoin, rifampicin	karvedilol celecoxib glipizide ibuprofen irbesartan, losartan
CYP2C19	Fluvoxamin, isoniazid, ritonavir	Carbamazepin, phenytoin, rifampicin	Omeprazole fenobarbital, phenytoin
CYP2D6	Amiodaron, cimetidin, diphenhydramine, fluoxetine, paroxetine, ritonavir, terbinafine		Amitriptylin, karvedilol, kodein, donepezil, haloperidol, metoprolol, paroxetin, risperidon, tramadol
CYP3A4 and CYP3A5	Klarithromycin, diltiazem, erythromycin, grapefruitový džus, itraconazole, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, telithromycin , verapamil	karbamazepin, třezalka tečkovaná, fenobarbital, phenytoin, rifampicin	Alprazolam, amlodipine, atorvastatin, cyclosporine diazepam, estradiol, simvastatin sildenafil, verapamil, zolpidem

Dalším významným systémem, který podmiňuje vznik lékové interakce je P-glykoprotein. P-glykoprotein je ATP-dependentní refluxní pumpa, transmembránový přenašeč, který za spotřeby energie zajišťuje přechod látek z buňky ven. P-glykoprotein je substrátově nespecifický, přenáší organické kationty a hydrofobní látky. Lokalizován je v luminální membráně buněk cylindrického epitelu tenkého a tlustého střeva, v luminální membráně endoteliálních buněk tvořící hematoencefalickou a hematotestikulární aktivitu, v placentě a v membráně hepatocytů. Z lokalizace vyplývá, že P-glykoprotein a léčiva která jsou jeho substráty mohou být omezeně absorbována ze střeva, omezen může být prostup hematoencefalickou, testikulární a placentární bariérou. Je známa řada dalších enzymů, kde probíhá biotransformace léků nebo ji ovlivňují. Např. monoaminoxidázový systém nebo interakce na úrovni xantinoxidázy. V neposlední řadě je třeba brát v potaz specifickou orgánovou toxicitu současně podávaných léčiv např. NSAIDs a methotrexát nebo dva léky vyvolávající hyperkalémii např. inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a kalium šetřící diuretika. Z klinického hlediska není jednoduché výskyt interakcí predikovat. Je k tomu potřeba znát existenci konkrétní lékové interakce, její mechanismus a pravděpodobnost výskytu. Navíc vznik potenciální interakce je podmíněn celou řadou faktorů - citlivostí pacienta, komorbiditami, zdravotním stavem pacienta, dobou souběžně užívaných léčiv, účinností léčiva, genetickou dispozicí. Platí pravidlo, že klinicky významná interakce se objeví tím pravděpodobněji, čím je užívaná terapeutická širě použitých látek. Lékové interakce zaujímají významnou část v nežádoucích účincích léčby, zvláště u starších nemocných - až 10% hospitalizací. Počet potenciálních interakcí signifikantně roste s počtem léčiv, která pacient užívá. Přičemž se ukazuje, počet potenciálních interakcí stoupá v průběhu hospitalizace. Zároveň se jistě dají identifikovat v terapii léčiva nevhodně předepsaná nebo léčiva v nevhodné dávce. Riziko vzniku potenciálních interakcí je vyšší u polymorbidních pacientů, protože terapie musí být komplexní. Riziko zvyšují přidružená onemocnění: koronární onemocnění, diabetes

mellitus, hyperlipoproteinémie, hypertenze, ale i akutní stav organismu a stres. (24, 25, 26)

Tab.č. 3: Kombinace léčiv s vysokým potenciálem lékových interakcí

ACEI	Kličková diuretika, thiazidy	Mírná posturální hypotenze
ACEI	Kalium šetřící diuretika	Hyperkalémie
Kyselina acetylsalicylová	LMWH, Warfarin	Zvýšení rizika krvácení
Antidiabetika	β -blokátory	Snížení účinku antidiabetik, maskování hypoglykémie
Kyselina acetylsalicylová	Klopidogrel	Zvýšení rizika krvácení
ACEI	Kalium	hyperkalemie

Dalším projevem lékových interakcí je prodloužení intervalu QT u pacientů nejen s koronárními onemocněními. Ve vyšším riziku jsou pacienti s geneticky podmíněným syndromem a ženy. (tab. č.4)

Tab. č. 4: Léky prodlužující interval QT interval

Léčiva kardiovaskulárního systému	Adrenalin, amiodaron, dopamin, efedrin, chinidin, noradrenalin
Psychofarmaka	Amitriptilin, fluoxetin, haloperidol, chlorpromazin, imipramin, klomipramin, lithium, metadon, nortriptilin, sertralin, thioridazin
Léky s hormonální aktivitou	Oktreotid
Léčiva respiračních onemocnění	Salbutamol
Antibiotika	Ciprofloxacin, klarithromycin, erytromycin, trimetoprim-sulfamethoxazol
Antivirotika	Amantadin,
Antiparazitika	Chlorochin
Antimykotika	Flukonazol, ketokonazol

Výčet v tabulce jistě není úplný, generických léčiv ovlivňujících QT interval jsou desítky. Poruchy rytmu, výskyt synkop, obraz Torsades des pointes a náhlá úmrtí korelují s geneticky podmíněnými syndromy dlouhého QT, protože se jedná o iatrogenní vyřazení (ať už úplné nebo částečné) iontových kanálů. Pokud se rizikový lék zkombinuje s hypokalémií, hypomagnezemií nebo podá pacientovi s organickým postižením srdce, riziko se významně zvyšuje. Rizikovým faktorem je i přítomnost neurologického onemocnění nebo různé nutriční poruchy. (27)

4.4. Způsob řešení lékových problémů - algoritmy k identifikaci DRPs

Abychom minimalizovali rizika související s farmakoterapií, je užitečné a nutné používat existující algoritmy pro hodnocení farmakoterapie.

Jednak proto, že jsou návodem k řešení DRPs a také proto, že umožňují porovnat výstupy práce rozdílných pracovišť.

SOAP - pravděpodobně nejstarší algoritmus používaný v klinické farmacii.

S - subjektivní hodnocení pocitů pacienta, **O** - objektivní hodnocení problému, **A** - analýza, **P** - plán postupu

SAZE - je alternativou SOAP pro práci dispenzujícího lékárníka, která vznikla v ČR.

S - signál rizika, **A** - analýza rizika, **Z** - změření rizika, **E** - eliminace rizika

DADER - metoda, používaná ve španělských lékárnách (je lék účinný, je lék rizikový, je lék zbytečný) (28, 29, 30, 31)

4.5. Intenzivní medicína

Rozvoj jednotek intenzivní péče (JIP) proběhl zejména v 60. letech minulého století, kdy vznikl i základ sítě koronárních jednotek. Pro kriticky nemocné je potřebný multidisciplinární přístup. Intenzivní péče je specifická zdravotní péče o vážně nemocné pacienty, kteří jsou ohroženi selháním základních životních funkcí, nebo kterým selhává jedna nebo více životně důležitých orgánových funkcí. Péče o takové pacienty zahrnuje intenzivní léčebné a diagnostické postupy, ošetřování, monitorování životních funkcí případně jejich podporu např. napojením pacienta na ventilátor, náhrada funkce ledvin apod. Péče je poskytována po dobu potřebnou k provedení nezbytných vyšetření a ošetření nebo po dobu, po kterou lze důvodně očekávat náhlý zvrát stability zdravotního stavu. Délka intenzivní péče může být krátkodobá (dny) nebo dlouhodobá (týdny). Charakter intenzivní péče a k tomu nutné lékařské přístroje vyžadují zvláštní pracoviště - jednotky intenzivní péče, které se

podle rozsahu péče dělí na typ A - jednotky nižší intenzivní péče s převahou funkce monitorovací a typ B - jednotky vyšší intenzivní péče (resuscitační) s převahou funkce léčby orgánových selhání. V léčbě kriticky nemocných hraje nemalou roli také ekonomika, náklady na léčbu obecně stoupají a nejinak je to v oblasti intenzivní péče. Náklady jsou rozděleny na fixní a variabilní část, přičemž fixní náklady mohou tvořit až 80% finanční částky vynakládané na péči kriticky nemocných. Variabilní náklady jsou odvozené od počtu nemocných a poskytované péči - vyšetřování, monitorování, léčebné a ošetrovatelské péči. Pro co nejefektivnější využívání finančních prostředků je zaváděna výše zmíněná stratifikace pracovišť. Toto dělení pracovišť intenzivní medicíny je důležité pro racionální využívání lůžek a nákladů na intenzivní péči proto, aby měly nemocnice kontrolu nad svým systémem jednotek intenzivní péče a intenzivními lůžky a proto, aby nedocházelo k rozptýlení nákladů. Zároveň však toto dělení vyžaduje přesnou koordinaci činností, podle předem stanovených pravidel, tak aby intenzivní lůžka byla využita efektivně, a je nezbytné, aby pacienti po zlepšení stavu byli přeloženi na standardní oddělení. Naopak včasný překlad na specializované pracoviště intenzivní medicíny snižuje úmrtnost.(32, 33, 34)

Pro přijímání pacientů platí přísná kritéria. Pracoviště intenzivní medicíny jsou orientována na nemocné, u nichž lze předpokládat přínos poskytované péče na překlenutí kritického stavu, u nichž je reálná naděje na zlepšení orgánových funkcí.

Léčba kriticky nemocných, kteří nepřežijí je dražší než přeživších kriticky nemocných, protože existuje jistá prognostická nejistota při rozhodování o tom, jak se bude pacientův stav vyvíjet. Z toho důvodu byly vypracovány skórovací systémy např. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II - APACHE II, které vycházejí z klíčových fyziologických parametrů. Riziko mortality je úzce vztaženo k úrovni postižení homeostatických parametrů, takže lze poměrně objektivně

popsat, jak jsou postiženi pacienti v různých diagnostických skupinách.
(35)

Kritické onemocnění zahrnuje selhání jednoho nebo více životně důležitých orgánů. Mezi čtyři hlavní determinanty patří:

- funkční rezerva, zahrnující přítomnost či nepřítomnost chronického onemocnění, funkční omezení jednotlivých orgánů, sníženou obranyschopnost, nádorové onemocnění a věk
- závažnost akutního onemocnění
- základní diagnóza - možnost ovlivnit onemocnění specifickou léčbou
- terapie je důležitá jak z hlediska včasnosti, tak z hlediska specifčnosti terapie konkrétního onemocnění.

Skórovací systémy by měly být pomocníkem, informátorem. V žádném případě nemohou být hlavním rozhodovacím kritériem při určování dalšího diagnosticko-léčebného postupu. Rozhodující je klinické zhodnocení. (35,36)

4.6. JIP kardiologická a arytmologická ve FN HK

JIP existuje jako součást kardiocentra FN HK a zajišťuje mezioborovou integraci, koordinaci a spolupráci všech pracovišť FN, která se účastní na diagnostice i léčbě kardiovaskulárních chorob. Kardiologická část kardiocentra provádí úplné spektrum vyšetření i výkonů současné kardiologie. Neinvazivní diagnostika zahrnuje veškerá echokardiografická vyšetření, zátěžové testy včetně detekce viability i radionuklidové metody, Z invazivních výkonů jsou uskutečňovány katetrizace srdečních vad, koronarografie, perkutánní koronární intervence, balónkové valvuloplastiky, uzávěry defektů srdečních přepážek i srdeční biopsie. Srdeční arytmie jsou vyšetřovány 24 hodinovým monitorováním a invazivně nejmodernějšími elektrofyziologickými metodami a pak léčeny

implantacemi kardiostimulátorů, defibrilátorů nebo radiofrekvenčními ablacemi.

Kardiochirurgická část kardiocentra uskutečňuje veškeré srdeční operace u dospělých (mimo transplantace srdce) - tj. operace pro ischemickou chorobu srdeční, chlopenní srdeční vady, vrozené srdeční vady, arytmie, nádory a úrazy srdce a operace hrudní aorty.

Radiologická klinika zajišťuje diagnostiku kardiovaskulárních chorob pomocí CT, magnetické rezonance a také moderní léčbu onemocnění a úrazů hrudní aorty implantacemi stentgraftů. Dostupnost všech akutních vyšetření i intervencí kardiologických, radiologických a kardiochirurgických je v kardiocentru zajištěna nepřetržitě.

JIP kardiologická i arytmologická mají po deseti akutních lůžcích, s průměrným počtem 132 pacientů měsíčně a průměrnou ošetrovací dobou 4,1 dne. Zařízení JIP umožňují kardiostimulaci, jsou k dispozici metody pro intraaortální balónkovou kontrapulsaci, mohou zde provádět eliminační metody, lze provádět řízenou hibernaci po resuscitaci (rozmezí dosahovaných teplot je 32 - 34 °C).

4.7. Pacienti kardiologické jednotky intenzivní péče (JIP)

Každých 36 sekund zemře jeden člověk z kardiovaskulárních příčin. Počet kardiovaskulárních onemocnění ve světě každoročně stoupá, převažuje nad ostatními nejčastějšími příčinami úmrtí - rakovina, onemocnění plic, autonehody, diabetes mellitus. Více než 60% náhlých úmrtí z kardiovaskulárních příčin je bez předchozí existující historie. Jedna třetina pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je starší 65-ti let a riziko kardiovaskulárního onemocnění a možnost vzniku infarktu myokardu signifikantně roste s věkem. U pacientů mezi 35 - 44 rokem života se objevilo 7 vážných kardiovaskulárních příhod na 1000 pacientů, zatímco u věkové skupiny nad 85 let se devítinásobně zvýšil výskyt na 68 příhod na 1000 pacientů. (36)

Pacienty přijímané na kardiologickou JIP můžeme obvykle zařadit do následujících klinických jednotek:

4.7.1. Akutní koronární syndrom

Akutní koronární syndrom je definován jako soubor klinických symptomů, které vznikají v důsledku akutní ischemie myokardu. Základním klinickým symptomem je bolest na hrudi, někdy doprovázená úzkostí, pocením, dušností, nevolností, zvracením a palpitacemi. Přičemž 10- 30% infarktů probíhá asymptomaticky.(36,37)

Z patofyziologického hlediska dochází k ruptuře ateromového plátu a intrakoronární trombóze, v důsledku toho k ischemii myokardu (angina pectoris) event. nekróze (infarkt myokardu), což může mít za následek změnu geometrie levé komory a poruchy její funkce. Rychlá rekanalizace postižené cévy vrací velké části postiženého myokardu normální funkci.

Akutní koronární syndrom zahrnuje nestabilní anginu pectoris, akutní infarkt myokardu, náhlou smrt. U pacientů s typickou bolestí na hrudi lze pomocí 12-ti svodového EKG zjistit, zda se jedná o akutní koronární syndrom s elevacemi úseků ST (STEMI) nebo bez elevací úseků ST (NSTEMI), což má praktický dopad. Přetrvávající elevace úseků ST svědčí s velkou pravděpodobností o úplném uzavěru věnčité tepny. Pokud se jedná o akutní koronární syndrom s normálním nálezem na EKG, hovoříme o takzvaném mikroinfarktu neboli minimální myokardiální lézi. Všechny výše popsané stavy vyžadují hospitalizaci a následné opakované stanovení laboratorních vyšetření tzv. ukazatelů nekrózy myokardu - srdeční troponin 1 (Tn1) nebo srdeční troponin T (TnT) event. myokardiální isoenzym kreatinkinázy CK-MB. V případě zvýšené hladiny troponinu tj. průkazu nekrózy se jedná o akutní infarkt myokardu a podle křivky EKG jej dělíme na Q nebo non-Q. Pokud není hladina troponinu zvýšena ani 12-24 hodin po vzniku potíží, jedná s s největší

pravděpodobností o nestabilní anginu pectoris. Základem léčby je co nejrychlejší obnovení průtoku krve koronárními tepnami a tím zajištění dostatečné oxygenace organismu. Toho lze dosáhnout buď pomocí perkutánní koronární intervence, nebo trombolýzou (není-li kontraindikována). V případě zachování částečného avšak nedostatečného průtoku krve koronárními tepnami, které nepokryje potřeby myokardu, není reperfuční léčba nezbytně nutná. Toto neplatí pro nemocné v šoku, pro nemocné s refrakterní klidovou anginou pectoris, pro pacienty s maligními arytmiemi a pro nemocné u kterých přetrvávají elevace úseků ST.

4.7.1.1. Léčba anginy pectoris

V léčbě anginy pectoris používáme nitráty. V akutním stavu v domácím prostředí je na místě použití přípravků ve spreji nebo tablety nitroglycerinu. Doporučeno je rozkousat tabletu kyseliny acetylsalicylové 400 - 500 mg a zavolat rychlou záchrannou pomoc. Doba mezi vznikem bolesti a telefonátem by měla být co nejkratší (do 20-ti minut). V nemocniční péči podáváme nitrožilně nitroglycerin nebo izosorbid mononitrát rychlostí 1-5 mg za hodinu resp. 1-10 mg za hodinu. Dalším farmakoterapeutickým krokem je antikoagulace. Použít lze heparin - i. v. bolus 5000 - 10 000 IU, dále 1000 - 1500 IU/hodinu v kontinuální infuzi nebo subkutánní nízkomolekulární heparin - 1mg/kg s. c. po 12 hodinách. Dalšími léky volby jsou antiagregační léky kyselina acetylsalicylová 200 - 500mg p.o. nebo i.v. a clopidogrel v dávce 300 - 600 mg/hodinu i.v. bolus, dále 75mg/den p.o. V udržovací léčbě je podáván metoprolol v dávkách 5 - 10 mg i. v. a dále 50 - 100mg/den p.o. při tepové frekvenci nad 60/min., dále 25 - 50 mg 2 - 4x denně. Výhodné je podání retardovaných tablet. Dalším lékem volby je bisoprolol v dávkách 2,5 - 10mg p.o. podle tolerance pacienta. Při stenokardiích je indikováno podání morfinu s. c. nebo i. v. v dávkách 10 - 20mg nebo piritramidu v dávkách 15-30mg i.m. a s.c nebo 7,5 - 22,5mg i.v. rychlostí 10mg/minutu. Při srdečním selhání použijeme furosemid dle

stavu pacienta. Dávkování je individuální a závisí na funkčním stavu ledvin, předcházející diuretické léčbě a na požadovaném diuretickém účinku. Při potřebě vyšších dávek se podává intravenózně 250 mg furosemidu v injekci nebo infuzi. V individuálních případech může být dávka vyšší než 1000 mg furosemidu denně. Při forsírované diuréze se podává 500 až 1000 mg furosemidu, v objemu 400 ml roztoku elektrolytů jako infuze rychlostí, jež závisí na dosaženém diuretickém účinku. Je nutno dodávat roztok elektrolytů nahrazující ztráty sodíku, draslíku, chloridů a vody. Rychlost aplikace nemá překročit 4 mg furosemidu za jednu minutu.

Abciximab - ReoPro se používá u pacientů podstupujících perkutánní intervenční zákrok - bolus 0,15 -0,30 mg/kg s následnou intravenózní infúzí 0,125 mg/kg/min. se začátkem 24 hod. před plánovanou intervencí s infúzí pokračující 12 hod. po výkonu. Další indikací je krátkodobé snížení rizika infarktu myokardu (jeden měsíc) u pacientů se syndromem nestabilní anginy pectoris, kteří neodpovídají na konvenční terapii a jsou zároveň kandidáty na perkutánní koronární intervenční zákrok.

Eptifibatide - Integrilin i. v. v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou k prevenci časného infarktu myokardu u pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo s non-Q infarktem myokardu; používá se do 24 hod. od vypuknutí potíží, dále je určen pro pacienty, kteří podstupují perkutánní koronární angioplastiku. Dávkování - 180µg/kg i. v. bolus a dále infuze 2µg/kg/min. až 72 hodin do výkonu a 20 - 24 hodin po výkonu.

Invazivní a chirurgická terapie - aorto-koronární bypass a perkutánní transluminální koronární angioplastika je indikována v případě, kdy není do 24 hodin patrný efekt konzervativní terapie.

4.7.1.2. Léčba akutního infarktu myokardu

Akutní infarkt myokardu je ireverzibilní nekrotické poškození srdečního svalu způsobené dlouhotrvající ischemií. Ve většině případů je příčinou akutní uzávěr koronární tepny.(38)

V přednemocniční fázi je třeba nemocného zklidnit, polohovat do polosedu, podávat kyslík, podle dojezdového času provést trombolýzu a převézt pacienta na jednotku intenzivní péče. V případě nutnosti provádět kardiopulmonální resuscitaci. Léčba akutního infarktu myokardu s elevací úseku ST na EKG se dnes jednoznačně opírá o reperfuční strategie, přičemž poslední studie potvrzují přednost přímé koronární angioplastiky s implantací stentu. I nejúčinnější fibrinolytické prostředky mají nižší účinnost než mechanická rekanalizace pomocí koronární angioplastiky.

Nedílnou, velmi důležitou a mnohdy opomínanou součástí terapie je přívod kyslíku.

Farmakoterapie zahrnuje podání nitrátů, β - blokátorů (metoprolol, bisoprolol), ACEi s postupným zvyšováním dávky od 1,25 do 10 mg/den nebo AT blokátorů u nemocných netolerujících ACEi nebo u nemocných se srdečním selháním či s ejekční frakcí do 40 %. Součástí sekundární terapie jsou statiny v dávkách 20 - 40 mg/denně. V akutní fázi podáváme sedativa např. diazepam 5-10mg i. v. a opioidní analgetika. Fentanyl 1-2ml i. v., piritramid - 0,05 - 0,1mg/ kg i.m., i.v., s.c. nebo morfin 2-5 mg i.v. Při bradykardii tj. tepové frekvenci pod 45/min je indikován atropin 0,5- 3,0mg i. v. K profylaxi a terapii komorových arytmií u akutního infarktu myokardu je používán trimekain. Úvodem se podá 50-100 mg (5-10 ml 1% roztoku) pomalu (2-5 minut) i.v. Následuje dlouhodobá infúze 0,1% roztoku (500 mg Mesocainu /500 ml nosné infúze) rychlostí 1-4 mg (1-4 ml)/min. podle reakce pacienta. Při kardiopulmocerebrální resuscitaci při opakující se komorové fibrilaci se

podává dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti i.v. před opakovanou defibrilací. Maximální dávka je 300 mg/hod.

Z antiagregačních léčiv je používán clopidogrel - 75 mg a ASA - 100mg, kombinace clopidogrel + ASA - při zavedení stentu, prevence trombózy stentu. (39)

Při akutním infarktu myokardu se v případech, kdy nejde o AV blok, bradykardii a o šokový stav, podává profylakticky 100 mg Mesocainu (10 ml 1% roztoku) pomalu i.v. Podle délky přednemocničního transportu lze úvodní dávku doplnit 300 mg (30 ml 1% roztoku) intramuskulárně. Digoxin při čerstvé fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor 0,5 mg i.v., max. jednotlivá dávka 1 mg; max denní dávka 1,5 mg. Platí obecné pravidlo: nic nepodávat nitrosvalově pro špatné vstřebávání při šoku, ovlivnění hladiny kreatinkinázy a nebezpečí krvácení po trombolýze.

V nemocniční fázi pokračují opatření zahájená v přednemocniční fázi. Důležité je co nejrychlejší zprůchodnění uzavřené tepny použitím buď trombolýzy, nebo perkutánní transluminální angioplastiky.

Trombolytika - streptokináza - 1,5 mil IU; tkáňový aktivátor plasminogenu (alteplase) - 15 mg i. v. bolus, dále i. v. 0,75 mg/kg/min

Perkutánní transluminální angioplastika je metodou volby v případech, kdy je kontraindikována trombolýza: vnitřní krvácení, traumatizující resuscitace, cévní mozková příhoda, prokazatelný nádor, nekontrolovatelná hypertenze nad 200/120 mm Hg, chirurgický výkon v uplynulých 3 měsících, akutní vředová choroba.

4.7.2. Plicní edém

Plicní edém může vzniknout z kardiálních i nekardiálních příčin. Kardiogenní plicní edém - při akutním selhání levé komory dochází ke zvýšení tlaku v plicních kapilárách a zvýšení transudace tekutiny do plicního intersticia. Lymfatické cévy v akutním stavu nestačí tuto

tekutinu odvádět, dochází k útlaku bronchiolů a přestupu tekutiny do alveolů. Příčiny: akutní koronární syndrom, arymie, hypertenzní krize, hyperhydratace při porušené funkci levé komory, mitrální a aortální vady, bakteriální endokarditida, akutní myokarditida. Na vzniku nekardiogenního plicního edému se podílí kromě poruchy alveolární kapilární membrány také přímý přestup tekutiny do plicních sklípků bez předchozího zvýšení tlaku. Příčinami jsou pneumonie, endotoxémie, subarachnoideální krvácení, působení toxických látek (léky, plyny), akutní syndrom dechové tísně. K terapii patří odstranění příčiny, zklidnění nemocného, oxygenace, popřípadě umělá plicní ventilace. Z léčiv používáme opioidy, konkrétně morfin v dávce 2 - 10 mg podávaný intravenózně, nitráty podáváme buď sublingválně nebo intravenózně a diuretika - furosemid 40 - 160 mg přednostně intravenózně, po stabilizaci stavu přecházíme na perorální podání.

4.7.3. Kardiogenní šok

Kardiogenní šok vzniká na ischemickém podkladě. Dochází ke kritické ischemii životně důležitých orgánů s následnou hypoxií, metabolickou acidózou a energeticko-metabolickým selháním na podkladě výrazného poklesu srdečního výdeje. Příčiny kardiogenního šoku jsou infarkt myokardu, endokarditida, kardiomyopatie, arytmie a další.

Součástí terapie kardiogenního šoku je terapie bolesti, hypoxie, acidózy, trombolýza event. perkutánní transluminální angioplastika, farmakoterapie selhání levé komory a případné infekce. Z léčiv katecholaminy - noradrenalin 5 - 10 µg/kg/minutu a dopamin - 3- 10 µg/kg/minutu, nitroglycerin - 1 - 50µg/minutu, inotropní látky - dobutamin - 3 - 15 µg/kg/minutu a diuretika - furosemid.

Moderní metodou je intraaortální balónková kontrapulsace tj. zavedení katetru s balónkem cestou arteria femoralis. Speciální přístroj balónek

nafoukne v diastole při současném snímání EKG, tím se zvýší diastolický tlak v aortě a dojde ke zlepšení prokrvení koronárního řečiště.

4.7.4. Hemodynamicky významné a maligní arytmie

Arytmie jsou všechny srdeční rytmy odlišné od rytmu sinusového. Způsobeny jsou poruchou tvorby vzruchu nebo poruchou vedení event. kombinací obojího. Podle místa vzniku je dělíme na supraventrikulární tachykardie, fibrilace síní, komorové extrasystoly, neudržující se komorové tachykardie a udržující se komorové tachykardie. Podle frekvence je lze rozdělit na pomalé - bradykardie pod 60/min. a rychlé - tachykardie nad 90/min. K příčinám arytmií patří ischemie myokardu, kardiomyopatie, záněty, srdeční vady, ale také plicní onemocnění, poruchy acidobazické rovnováhy a minerálů (draslík, vápník, hořčík), léčiva, intoxikace, endokrinní onemocnění.

Cílem léčby je potlačit symptomy, zmenšit nepříznivý hemodynamický dopad arytmií a zlepšit prognózu pacienta. Odstranění příčiny arytmií patří k obecným zásadám léčby. Léčba arytmií je v současnosti komplexnější a složitější než v minulosti. Existuje řada nových antiarytmik a nefarmakologické metody. Kardioestimulátory, elektrická kardioverze a defibrilace, chirurgické antiarytmické zákroky. V poslední době používané implantabilní kardiovertery - defibrilátory. Antiarytmická léčba patří jednoznačně do rukou kardiologů. Podle druhu arytmií lze volit vagové manévry - masáž karotického sinu. Tento postup lze použít jak terapeuticky, tak diagnosticky. K dalším postupům patří dočasná jícnová nebo nitrosrdeční stimulace, defibrilace a kardioverze. Nefarmakologická léčba radiofrekvenční ablací se používá u pacientů, kde není účinná farmakoterapie např. při tzv. bundle branch reentry tachykardii, u které ablace pravého Tawarova raménka přeruší makroreentry okruh po Hisově-Purkyňově vodivém systému. Podstatou je zrušení elektrického vodivého systému srdce. (40)

V akutní péči podáváme pro rychlou konverzi paroxysmálních supraventrikulárních tachykardií zahrnujících AV, uzlovou reentry tachykardii a tachykardii vyvolanou na základě W-P-W syndromu (Wolff-Parkinson-White syndrom) na normální sinusový rytmus u pacientů nereagujících na vagové manévry adenosin v dávce 3 mg. i. v. bolus, pokud neustoupí arytmie do 1 - 2 min, 6 mg rychlý i. v. bolus. Pokud je potřeba podat třetí dávku, podává se 12 mg. Trimekain - pro i. v. použití, 200 mg bolus, následně i. v. 2 - 4 mg/minutu, metoprolol i. v. i p. o. podání, 5 - 10 mg i. v.; 50 - 100 mg p.o.; verapamil v dávce 5 -10 mg i. v. aplikovaný během 3-5 minut dále 40 - 80 mg p. o. každých 8 hodin. K zvládnutí bradykardicko-hypotenzního syndromu, fibrilace a flutter předsíní s pomalou komorovou odpovědí, bradykardie a bradykardické arytmie jako následek parasymptotonie nebo předávkování beta-sympatolytiky podáme atropin - 0,5 - 1 mg i.v s možností zvýšit na 2mg. Amiodaron pouze k léčbě těžkých poruch rytmu, zvláště u těžkých supraventrikulárních poruch rytmu s rychlou frekvencí komor; tachykardie spojené s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem, doložených symptomatických a hemodynamicky závažných poruch rytmu (komorové tachykardie, závažné formy komorových extrasystol). 2,5 - 5 mg/kg v rozmezí 20 minut až 2 hodiny, intravenózní podání lze provádět pouze na specializovaném pracovišti. Flekainid - v ČR v rámci specifického léčebného programu. Existují tablety 100 mg, podávané dávky se pohybují od 50 do 150 mg. Doporučen je monitoring plasmatických hladin a současně pravidelné kontroly EKG.(41)

4.7.5. Plicní embolie

Příčinou plicní embolie je obstrukce plicních tepen a kapilár krevní sraženinou, tukovou tkání, vzduchem nebo cizím tělesem a následným zvýšením tlaku v plicnici. Zdrojem bývá ve většině případů tromboembolie dolních končetin. K terapii patří oxygenoterapie, antikoagulace - heparin, dnes hlavně LWMH. Pokračovací léčba

warfarinem za pečlivého monitoringu INR. Trombolytická léčba - Streptokináza, urokináza, altepláza. (36)

4.7.6. Hypertenzní krize

Hypertenzní krize je závažný život ohrožující stav, vzniká při náhlém vzestupu systolického tlaku nad 210 mm Hg a diastolického tlaku nad 130 mm Hg. Mezi příčiny patří feochromocytomová krize, užívání návykových látek, interakce léků, vysazení antihypertenzní léčby. Nezbytné je rychlé snížení hodnot krevního tlaku. Léčiva se aplikují intravenózně do stabilizace stavu pacienta. Nitráty v dávkách 5 - 10 mg i. v. jednorázově, pokračování infúzí, diuretika - furosemid - 40 - 100 mg i. v. Pozornosti je potřeba u volumdependentních nemocných, urapidil - 25 - 50 mg pomalu infúzí event. kaptopril - p.o. , nástup účinku je do 30 minut (35, 43)

4.7.7. Ostatní - ruptura výdutě břišní aorty, disekující aneurysma, intoxikace

4.7.8. Sekundární prevence

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční je velmi důležitá. Prvním krokem by měla být změna životního stylu - přestat s kouřením. Důležitý je i pohyb, racionální strava s omezeným množstvím cholesterolu a nasycených mastných kyselin a ruku v ruce s tím redukce hmotnosti u pacientů s nadváhou. Do terapie pacientů s ischemickou chorobou srdeční je již standardně zařazován statin s cílem dosáhnout hladiny LDL cholesterolu do 2,5mmol/l. Antiagregační léčba je zajištěna 100 mg kyseliny acetylsalicylové event. v kombinaci s klopido-grelem. Recentní studie ukazují, že efektivní je již jednoměsíční užívání, ale zároveň se potvrzuje, že pacienti daleko více profitují z terapie trvající 9 - 12 měsíců. (44, 45)

Další součástí sekundární prevence je použití inhibitorů renin-angiotensin aldosteronového systému - ACEi. Při kontraindikaci či intoleranci ACEi se do terapie přidávají blokátory receptoru pro angiotensin. V případě, že nejsou kontraindikovány, jsou součástí terapie betablokátory, nejčastěji metoprolol, carvedilol a bisoprolol.

Je nutné léčit hypertenzi a udržovat hodnoty tlaku krve v rozmezí do 140/90 mmHg, při současném onemocnění diabetem do 130/80 mmHg.

Samozřejmostí je hypoglykemická léčba diabetiků s cílem hodnot glykovaného hemoglobinu do 7%, protože hyperglykémie je všeobecně uznávaným rizikovým faktorem zvýšené morbidity a mortality a prevalence poruch glukózové tolerance u akutních koronárních syndromů je vysoká. Navíc hyperglykémie je častokrát v případě akutní koronární příhody spojena s hypertenzí, nadváhou a poruchami lipidů. Někdy také s poruchou koagulace a často to bývá kombinace více výše jmenovaných faktorů. Hyperglykémie je prognostickým ukazatelem a současně rozhodujícím faktorem při volbě terapeutických postupů např. přistupování k trombolýze nebo provedení perkutánní koronární angioplastiky u diabetiků a nediabetiků.

Léčba akutních koronárních syndromů musí být komplexní a vyžaduje kromě dobré spolupráce zdravotnických pracovníků také dobrou spolupráci nemocného a jeho adherenci s léčbou. Jedině tak lze snížit morbiditu a mortalitu pacientů s akutním kardiovaskulárním onemocněním a zajistit jeho rychlý návrat do běžného života. (45)

4.8. Geriatrická populace

Geriatric je oblast medicíny, která zevšeobecňuje seniorskou problematiku: změny funkčního a zdravotního stavu, zvláštnosti ve výskytu klinických projevů chorob a nežádoucích účinků, zvláštnosti ve vedení léčby. Snahou geriatrů je pracovat na poli prevence a sociálních souvislostí nemocí.

Geriatrický pacient je specifikum v mnoha ohledech, kromě věku, zdravotního stavu (polymorbidita, změněný metabolismus, fyziologicky zhoršené funkce vylučovacích orgánů), zhoršené mobility a kromě zdravotně sociálních rizik (potřeba dopomoci či úplné péče) jsou geriatrickí pacienti limitováni a znevýhodněni relativním nedostatkem informací o účincích léčiv. Většina klinických studií se zaměřuje na populaci středního věku, tudíž je nasnadě, že účinky léčiv u pacientů vyššího věku mohou být změněné oproti datům ze studií a mohou se lišit právě s ohledem na funkční stav organismu staršího pacienta, na stav hydratace, výživy a v neposlední řadě s ohledem na mentální stav. Pacienti vyššího věku mohou mít potíže s polykáním, dělením tablet, často potřebují připomínku užití nejen léčiv, ale i dodržení pitného režimu a dodržení pravidelného příjmu potravy. Předpokladem pro úspěch terapie geriatrických pacientů je schopnost pacienta pochopit léčbu a ochota léčit se. To jestli se pacient podřídí léčebnému režimu, závisí na mnoho faktorech, mezi které patří kromě věku vzdělání, složitost režimu, seznámení se s postupem a těžkostmi terapie a jeho vlastní ocenění zdravotního stavu. Compliance resp. adherence k terapii nejen geriatrických pacientů je ovlivněna chováním lékařů, farmaceutů, sester, použitými léčivy a jejich nežádoucími účinky, terapeutickými a dávkovacími režimy, charakteristikou pacienta a druhem a průběhem onemocnění. Nedůvěra k lékaři či postupu může být ovlivněna neefektivní komunikací. Nedostačující vytvoření vazby důvěra - nedůvěra, spolupráce - manipulace je limitujícím faktorem, který rovněž ovlivňuje výsledek léčby a compliance pacienta. (46)

Pacienty vyššího věku se poprvé významněji začal zabývat doktor Beers. Sestavil seznam léčiv, která jsou nevhodná pro tuto skupinu populace právě s ohledem na častější výskyt nežádoucích účinků léčby ve srovnání s mladší populací.

Přestože již 15 let jsou k dispozici tato doporučení a v rámci vzdělávacích akcí napříč zdravotními obory je problematika probírána a diskutována, stále se v praxi můžeme setkat s nevhodnými kombinacemi léčiv, vysokými dávkami s ohledem na vysoký věk, ale i s příliš nízkými

dávkami léčiv včetně chybění léku s prokazatelným farmakologickým efektem. V České republice byl v roce 2012 byl vypracován Expertní konsenzus v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. (47)

Z literatury je známo, že k hospitalizaci velmi často přispívají právě DRPs. Počty nejsou zcela jednoznačné, uvádí se až 15% přijetí je z lékových příčin, v ČR nemáme data k dispozici.

Jednoznačně určit zda je důvodem k hospitalizaci lékový problém mnohdy nelze, ale právě u starších pacientů předpokládáme, že může být častější než u mladší populace.

Mnoho studií dokladuje, že předepisování léčiv v populaci starších pacientů roste. V ČR žije 14% geriatrické populace tj. lidí ve věku nad 65 let, kteří spotřebovávají cca 20% nákladů na zdravotní péči. (48)

Problémy spojené s užíváním léčiv jistě mohou zvyšovat morbiditu a mortalitu pacientů. Toto riziko stoupá s věkem a s počtem užívaných léků. Riziko nežádoucích účinků léčiv je 19% u pacientů ve věku 55-65 let, 30% ve věkové kategorii 75 - 84 a více než 40% u pacientů starších 85 let. Ačkoli mnoho ADRs je nepredikovatelných, celá řada z nich je očekávatelná a lze jim předcházet. Tato prevence je možná dokladováním předešlých událostí, pečlivým sledováním známých a očekávatelných ADRs za pomoci např. elektronických databází a programů odhalujících potenciální lékové interakce. Přestože v současné době je na potenciální lékové interakce a lékové problémy zaměřeno mnoho studií a nově se toto sleduje již při klinickém zkoušení nového léčiva, stále máme málo informací o výskytu závažných lékových interakcí a nežádoucích účinků léčby u populace geriatrické neboť do studií jsou zařazováni zdraví dobrovolníci nebo pacienti vybraní, obvykle mladší 65 let. (49, 50, 51, 52, 53, 54)

4.8.1. Změny farmakokinetiky geriatrických pacientů

Věkově podmíněné změny organismu teoreticky mohou ovlivnit absorpci, dochází k prodloužení vyprazdňování žaludku, je snižené množství žaludeční kyseliny a je snížen průtok krve splachníkem. Tyto změny

ovlivní pouze část léčiv, například absorpce digoxinu může být snížena, u ostatních látek je ovlivnění vstřebávání minimální.

Ovlivnění prvního průchodu játry, first-pass efekt léku, je další veličinou podléhající změnám souvisejících s věkem. Biologická dostupnost může být změněna nižší redukcí látky a tím signifikantnímu zvýšení biologické dostupnosti některých léčiv (nitráty, propranolol, verapamil). Klinický projev této změny může být i život ohrožující. Distribuce léčiv v organismu také souvisí s věkem podmíněnými změnami (nižší tělesná hmotnost, snížené množství tělesné vody, zvýšené množství tělesného tuku, nižší hladiny sérového albuminu). Zvýšené množství tělesného tuku zvyšuje distribuční objem lipofilních léčiv (benzodiazepiny) a naopak snížené množství vody v organismu snižuje distribuční objem hydrofilních látek (etanol, digoxin). Nižší množství sérového albuminu vede k vyšším hladinám volné frakce léčiv s vysokou vazbou na proteiny (warfarin, furosemid). Tyto změny jsou však významné hlavně po prvním podání nebo při změnách dávky, protože v ustáleném stavu je plazmatická koncentrace léčiva ovlivněna hladinou volného léčiva a závisí na ledvinných a na jaterních funkcích. Vzhledem ke změnám těchto funkcí a interindividuální variabilitě je nutné upravovat dávky léčiv s ohledem na stav eliminačních orgánů.

4.8.2. Změny farmakodynamiky geriatrických pacientů

Molekulární a buněčné změny organismu mohou ovlivnit odpověď organismu na podání léčivé látky. U geriatrických pacientů častěji dochází k hypotenzi reakci po podání léčiv (benzodiazepiny, levodopa, tricyklická antidepresiva). Některá hypnotika a centrálně působící látky (benzodiazepiny, antipsychotika, methyldopa) mohou být příčinou pádů. Změny kognitivních funkcí ve stáří jsou dalším důvodem problémů souvisejících s léčiv. Strukturální a neurochemické změny vedou k snížené cholinergní transmisi a s tím souvisí projevy zmatenosti po podání anticholinergních látek. Dalším faktorem ovlivňujícím farmakodynamiku látek změněná funkce viscerálních svalů a zhoršení po podání některých léčiv (obstipace po opiátech, anticholinergních

léčivech, močová inkontinence po podání kličkových diuretik, retence moči po podání anticholinergních látek).

Účinek léčivých látek, které působí prostřednictvím receptorů, může být ve stáří také změněn právě proto, že dochází ke změnám v počtu receptorů a ke změnám enzymové aktivity (α receptory, β receptory, cholinergní systém). Mezi léčiva, která u geriatrických pacientů nejčastěji vedou k problémům závislým na lécích, patří benzodiazepiny, warfarin a digoxin.

4.8.3. Principy a cíle terapie ve stáří

Díky znalostem farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv lze předcházet DRPs a racionalizovat a optimalizovat terapii. Je potřeba vyhnout se léčivům, která jsou zbytná, neustále vyhodnocovat účinek léčby a kvalitu života. V terapii geriatrické populace je nutné se zaměřit na příčinu onemocnění, velmi pečlivě studovat lékovou historii, myslet na další onemocnění pacienta a výběr léčiv. Důraz je kladen na hodnocení současně užívaných léčiv, na volbu látky s co nejnižšími nežádoucími účinky, na správnou dávku podávaného léčiva s ohledem na věk a potenciální interakce a také na lékovou formu léčiva. Je potřeba pravidelně kontrolovat správnost užívání a adherenci k léčbě a aktivně se ptát na výskyt nežádoucích účinků léčiv. V neposlední řadě je potřeba informovat rodinu pacienta a seznámit ji s cílem a účinky léčiv, s důvodem podávání léčiv. (54, 55, 56)

4.9. Pacienti geriatrického oddělení

Pacienti hospitalizovaní na geriatrickém oddělení III. Interní gerontometabolické kliniky jsou podle konsenzu lékařů a s ohledem na kapacitu oddělení (počet lůžek je 21) převážně ve věku nad 78 let. Nejčastějším důvodem hospitalizace je dekompenzace srdečního selhání, dehydratace, močové a plicní infekce.

Pacienty přijímané na geriatrické oddělení III. Interní gerontometabolické kliniky můžeme obvykle zařadit do následujících klinických jednotek:

4.9.1. Ischemická choroba srdeční

ICHS je onemocnění vznikající na podkladě omezení či zastavení průtoku krve do koronárního řečiště a tím vzniku ischemie srdečního svalu, může dojít až k nekróze neprokrvované oblasti. V podstatě se jedná o nerovnováhu mezi množstvím a potřebou přiváděného kyslíku. Příčinou může být aterosklerotické postižení tepen, stenóza koronárních tepen, hypertrofie myokardu. Klasifikaci onemocnění lze učinit buď podle nepřítomnosti bolesti: ischemie, srdeční selhání, arytmie nebo přítomnosti bolesti: angina pectoris (stabilní, námahová, nestabilní), akutní koronární syndrom, infarkt myokardu.

Cílem léčby akutních forem je zajištění dostatečného okysličení myokardu a předejití nekróze ischemické oblasti. Z toho vyplývá i léčba. V terapii ICHS používáme velmi širokou paletu léčiv: protidestičková léčiva (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel), statiny, ACEi, nitráty, betablokátory, blokátory kalciového kanálu.

V případě nutnosti je přistupováno ke koronární intervenci (revaskularizace, PTCA). (55, 56)

4.9.2. Srdeční selhání

Srdeční selhání je stav, kdy je narušena čerpací schopnost srdce a v souvislosti s tím nedostatečný výdej krve pro potřeby organismu. Nejčastějšími příčinami jsou ischemická choroba srdeční, chlopenní vady, kardiomyopatie. Srdeční selhání patří k chorobám vyššího věku a je nejčastější příčinou hospitalizací u pacientů nad 65 let. (57,58)

Podle rychlosti vzniku dělíme srdeční selhání na akutní (IM, myokarditida, endokarditida,) a chronické (kardiomyopatie, chlopenní vady, ICHS, arytmie).

Příznaky srdečního selhání se liší podle postižené části srdce. Při levostranném srdečním selhání se hromadí krev před postiženou částí srdce, dochází k hromadění tekutiny v plicích - plicnímu edému.

Pravostranné srdeční selhání je způsobeno hromaděním krve před pravou částí srdce. Typickým projevem jsou otoky nejprve dolních

končetin, postupně se mohou otoky zhoršovat směrem nahoru (až ansarka).

Terapie je zaměřena na odstranění příčiny. Základem léčby jsou inhibitory renin-angiotensin-aldosteronového systému (ACEi, sartany), betablokátory, antagonisté aldosteronu, diuretika. Závažnost srdečního selhání se hodnotí na základě míry funkčního postižení, tj. podle schopnosti nemocného snášet fyzickou zátěž: I. bez omezení, II. omezení jen při velké zátěži, III. omezení i při malé zátěži (námahová dušnost aj.), IV. omezení i v klidu, tj. nemocný má dušnost a další příznaky již v klidu. (tab. č. 5)

Tab. č. 5: hodnocení srdečního selhání na základě míry funkčního postižení, NYHA

Třída NYHA	Postižení, definice
I.	Bez omezení činnosti, palpitace, tlak na hrudi po významné zátěži
II.	Mírné omezení činnosti, vyčerpání po námaze, dušnost, palpitace
III.	Značné omezení činnosti, i mírná námaha vede k dušnosti, vyčerpání, palpitacím či anginózním bolestem
IV.	Obtíže při jakékoli činnosti, dušnost a bolesti na hrudi se objevují i v klidu

4.9.3. Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Při nedostatečném prokrvení dolních končetin hovoříme o ischemické chorobě dolních končetin. Stadia choroby jsou rozdělena podle přítomnosti příznaků (Fontaine I- IV). Od bezpříznakového stadia, přes stadium klaudikační a stadium s klidovými bolestmi až ke stadiu s trofickými defekty. Onemocnění ICHDK je v přímé úměře s dalšími

cévními onemocněními a je známo, že pacienti s touto chorobou jsou často postiženi cévní mozkovou příhodou a infarktem myokardu. S onemocněním ICHDK souvisí i vznik bérkových vředů a lézí distálních částí končetin. Toto je významně horší v případě současného onemocnění diabetes mellitus.

Nejčastější příčinou vzniku ICHDK je ateroskleróza. Terapie musí být komplexní a dlouhodobá, nedílnou součástí je odstranění rizikových faktorů (eliminace kouření, eliminace stresu, redukce hmotnosti, úprava stravy, léčba hypertenze, léčba hyperlipoproteinémie, kompenzace diabetes mellitus), pohyb a cvičení (1-2 hodiny chůze denně; střídání plantoflexe a dorsoflexe nohy), dodržování hygienických pravidel (každodenní hygiena nohou; pohodlná, teplá, nepromokavá obuv; léčba kvasinkových a plísňových infekcí nohou; prevence poranění kůže nohou).

V terapii ICHDK mají místo antiagregační léčiva (ASA, clopidogrel) a vazoaktivní látky (pentoxifylin, naftidrofuryl, frakcionované flavonoidy).

Velmi důležitá je správná dávka vazoaktivních léčiv. Doporučeno je 800 mg pentoxifylinu nebo 600 mg naftidrofurylu. Nezbytnou součástí terapie je jistě hypolipidemická léčba. K invazním metodám patří perkutánní transluminální angoplastika s možností zavedení stentu či stentgraftu a chirurgické metody - endarterektomie nebo bypass. (59)

4.9.4. Dušnost

Dušnost je příznakem mnoha různých onemocnění, definovat ji lze jako pocit nedostatku vzduchu, neodpovídající tělesné aktivitě.

Dušnost je doprovázena objektivními změnami dýchání, jako je změna frekvence a hloubky dýchání, úzkostí, nástupem cyanózy a často i změnami úrovně vědomí. Dušnost může být jak z kardiálních (ICHS, arytmie, srdeční selhání) tak pulmonálních příčin (CHOPN, bronchopneumonie). Podle rychlosti nástupu lze dušnost dělit na akutní dušnost, která vznikne náhle např. při akutní plicní embolii, při traumatu (pneumotorax), při akutním koronárním syndromu (infarkt

myokardu). Za dušnost subakutní můžeme označit dušnost při probíhající pneumonii. Chronická dušnost je způsobena onemocněním srdce a plic (CHOPN, srdeční selhávání).

Z hlediska etiologie je dušnost

- projevem primárního onemocnění plic (chronická bronchitida, astma bronchiale, emfyzém, plicní embolie, pneumotorax)
- projevem srdečního onemocnění (srdeční selhání, arytmie, mitrální ev. trikuspidální insuficience, infarkt myokardu)
- na podkladě obezity, deformity hrudníku - kyfoskolióza, trauma
- na podkladě poruchy transportu kyslíku - anemické stavy, otravy
- na metabolickém podkladě - kompenzační hyperventilace
- CNS onemocnění - encefalitida, nádor, CMP
- neorganické příčiny - úzkostné stavy, hysterie, psychogenní hyperventilace

Terapie závisí na příčině dušnosti, první pomocí je oxygenoterpie. V případě kardiální příčiny dušnosti podáváme diuretika - furosemid, antihypertenziva, antiarytmika. V případě plicní embolie je indikována antikoagulační terapie event. fibrinolytická léčba. U dušnosti na podkladě plicních onemocnění používáme bronchodilatancia, betamimetika, anticholinergika a kortikoidy. V případě infekce podáváme antibiotika spolu s bronchodilatační léčbou a mukolytiky. Symptomatickou léčbou je podání morfinu. (60, 61, 62, 63)

4.9.5. Minerálová dysbalance

Vzhledem k věku pacientů je častým důvodem k hospitalizaci minerálová dysbalance, což může souviset s nedostatečným příjmem tekutin a dehydratací organismu, ale i s užívanými léčivými a jejich kombinacemi. Vzhledem k výše uvedeným diagnózám je v terapii geriatrických pacientů používáno kombinační terapie. ACEi, klíčková diuretika, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, antiarytmika, což může vést ke kolísání hladin hlavně kalia a natria.

4.9.5.1. Hypokalemie, hyperkalemie

Nejčastější minerálová dysbalance u hospitalizovaných pacientů je hypokalémie. Mírná (3,5-3,0 mmol/l) u 20% pacientů, těžká (< 2,5 mmol/l) u 5% pacientů. Nejčastější příčinou hypokalémie jsou užívaná léčiva (diuretika, laxativa, steroidy), onemocnění GIT (průjemy, zvracení, ileostomie), onemocnění ledvin. Hypokalémie je rizikovým faktorem pro vznik arytmií (prodloužení repolarizace komor, pomalé vedení vzruchu).

K příčinám vzniku hyperkalémie kromě léčiv (ACEi, sartany, NSAIDs, betablokátory, draslík, kalium šetřící diuretika) patří renální a metabolické poruchy (renální selhání, metabolická acidosa), diety, endokrinní onemocnění. Stejně tak jako hypokalemie je hyperkalemie příčinou poruchy vedení. (64, 65)

4.9.5.2. Hyponatremie, hypernatremie

Hyponatremie je stav organismu, kdy dochází k depleci natria (sérové hladiny pod 130 mmol/l Na). Z patofyziologického hlediska je hyponatremie způsobena poruchou regulace vasopresinu (antidiuretický hormon), z důvodu nemocí CNS, nadměrným příjmem tekutin, z důvodu sekundární aktivace renin-angiotenzin-aldosteronové osy (srdeční selhání, nefrotický syndrom) nebo iatrogenně (infúzní terapie, diuretika). Akutně vzniklá hyponatremie vede k riziku edému mozku, křečím až selhání životně důležitých orgánů, chronická hyponatremie vede ke změně mentálního stavu pacienta, riziku pádů a zvyšuje riziko mortality u hospitalizovaných pacientů.

Léčba spočívá v odstranění příčiny a pomalé infúzní terapii. Příčinou rychlé korekce chronické hyponatremie může být demyelinizace bílé hmoty CNS.

Hypernatremie je stav organismu, kdy sérové hladiny natria jsou vyšší než 150mmol/l. Hypernatremie je způsobena deficitem vody a sodíku v důsledku zvýšených ztrát vody, nedostatečného příjmu vody nebo (méně často) nadbytku hypertonických tekutin. V klinickém obraze je

přítomna žízeň, apatie, slabost, zmatenost, zhoršující se vědomí, event. i křeče a bezvědomí. Léčba má být zaměřena především na vyvolávající příčinu. Cílem je dosáhnout koncentrace sodíkových iontů < 145 mmol/l. Ke korekci používáme hypotonické roztoky, např. roztok 5% glukózy. Pokud je hypernatrémie akutní (méně než 24 hodin), je možná rychlá korekce k normálním hodnotám. U chronické hypernatrémie (trvá déle než 24 hodin) musí být korekce pomalejší, abychom zabránili vývoji mozkového edému. Doporučuje se (za stálé monitorace neurologického stavu) snižovat natrémii maximálně o 0,5 mmol/l/hodinu a o 10 mmol/l/den. Během jednoho dne by mělo být korigováno maximálně 50 % deficitu volné vody. (66, 67, 68)

4.9.6. Močová infekce

Infekce močových cest patří u osob nad 65 let k nejčastějšímu zdroji septikemie a bakteriemie. Incidence se odhaduje na 10%. Dle lokalizace se může jednat o postižení ledvin a jejich sběrných systémů (pyelonefritida) nebo postižení močového měchýře (cystitida). U geriatrických pacientů může být infekce zpočátku asymptomatická. U starších pacientů mohou být v popředí alterace mentálního stavu (delirium) nebo exacerbace demence. U starších pacientů mohou být určujícími znaky močové infekce pády, abdominální bolest, relapsy horečky, anorexie, nauzea a zvracení. Také náhle vzniklá inkontinence nebo zhoršení původního inkontinence může být projevem močové infekce. Nejčastějším patogenem - až v 80% je *Escherichia coli*, dále kmeny enterobakterií *Klebsiela*, *Enterobacter* a *Proteus*. Riziko vzniku močové infekce se zvyšuje za přítomnosti permanentního močového katetru a při současném onemocnění diabetes mellitus. Diagnostika močové infekce se opírá o diagnostické a klinické údaje: teplota nebo nachlazení, suprapubická bolest nebo citlivost, změna charakteru moči, zhoršení stavu mentálních funkcí. U pacientů s PMK pak teplota a nachlazení, nově

vzniklá suprapubická bolest nebo citlivost, změna charakteru moči, zhoršení celkových mentálních funkcí.

U symptomatické infekce močových cest je nutné vždy zahájit léčbu infekce antibiotiky, doporučení je 7-10 dní u nekomplikovaných infekcí, u žen 10-14 dní. U komplikovaných infekcí se podávají ATB parenterálně po dobu alespoň 14 dnů a to v závislosti na klinickém stavu pacienta. ATB první volby je trimetoprim-sulfometoxazol, nebo chinolony. K pokrytí enterokoků je ampicilin. Nitrofurantoin lze podávat u pacientů s clearance kreatininu nad 40 ml/min. (69, 70, 71, 72, 73)

4.9.7. Krvácení GIT

Krvácení do GIT lze rozdělit podle lokalizace zdroje krvácení - horní a dolní část GIT. Incidence krvácení do horní části GIT je 100-190/100000 s letalitou 5-12%. Častěji bývají postiženi muži, dvě třetiny nemocných je nad 60 let. Mortalita je závislá na věku a komorbiditách. Nejčastější příčinou krvácení horní části GIT jsou peptické ulcerace (49%), kongestivní a hemoragické gastropatie (21%), varixy jícnu a žaludku (10%) refluxní ezofagitida, syndrom Mallory-Weiss, tumory, malformace, aj. (20%). Příčinou krvácení do dolní části GIT jsou hemoroidy, anální fisury, nádory, angiodyplázie, divertikulitida. V klinickém obraze krvácení do GIT dominuje hemateméza, meléna a enterorhagie doprovázené slabostí a změnami krevního obrazu.

S věkem dochází v gastrointestinálním traktu k řadě morfologických a funkčních změn, snižuje se tvorba cytoprotektivních prostaglandinů buňkami žaludeční sliznice vedoucí k oslabení mnoha ochranných mechanismů, snižuje se prokrvení sliznice což vede ke sníženému zásobení kyslíkem a živinami. Na poškození sliznice se kromě žaludeční kyseliny a pepsinu podílí i řada léčiv. V roce 1970 byla poprvé popsána ezofagitida vyvolávaná polykáním léků („pill esophagitis“), způsobující slizniční ulcerace. Bývá častá např. při perorálním podávání kalia, doxycyklinu nebo alendronátu a NSAIDs.

Prevenčí je užití léků ve vzpřímeném sedu a zapití větším množstvím vody. U starých osob je také častější atrofická gastritida a zvyšuje se kolonizace bakterií *Helicobacter pylori*.

Při gastroscopickém vyšetření je peptický vřed objektivně diagnostikován asi u jednoho z každých pěti pacientů. K zvláštnostem stáří patří, že vředy jsou téměř stejným poměrem lokalizovány v žaludku a v duodenu. U většiny postižených je hlavním příznakem bolest v epigastriu, ale u starších osob bývá bolest zpravidla slabší, často jí pacient nevěnuje příliš pozornosti a u některých pacientů úplně bolest chybí a jedinými příznaky jsou nauzea a zvracení nebo únava a malátnost. Úmrtí z důvodů krvácení je u pacientů nad 65 let je 10x častější, než u mladších. U geriatrického pacienta přitom může být vřed základním onemocněním. Při sledování skupiny pacientů se žaludečním krvácením, starších 80 let, bylo zjištěno, že u třetiny z nich bylo krvácení prvním příznakem vředu.

U geriatrických pacientů také častěji dochází ke krvácení v dolní části GIT. Hlavním zdrojem akutního krvácení přitom mohou být divertikly v tlustém střevě nebo vývojové poruchy cév, nejčastější příčinou chronického krvácení hemoroidy a nádory. V souvislosti se zvláštnostmi GIT seniorů je namístě připomenout i skutečnost zvýšeného, proti běžné populaci asi pětinasobného výskytu dysfagie: polovina osob žijících v pečovatelských zařízeních má problémy s polykáním, a z nejrůznějších důvodů může dojít k obstrukci zpravidla v souvislosti s polykáním určité potravy.

Všichni pacienti s hemodynamicky významným krvácením potřebují rychlé zajištění životně důležitých funkcí. Po stabilizaci životních funkcí je provedeno endoskopické vyšetření s okamžitým ošetřením krvácející léze. Léčba spočívá ve vyloučení perorálního příjmu, doplnění tekutin, nutná je kontrola krevního obrazu a koagulace. Kromě endoskopického ošetření pomocí vazoaktivních a sklerotizačních látek a tkáňových lepidel jsou používány elektro a

termokoagulační metody a provádí se ligace mechanicky. K používaným léčivům úpatří inhibitory protonové pumpy - bolus i.v. 80 mg omeprazolu, dále kontinuální infuze 6-8 mg/hod. po dobu 3-5 dnů, v kritických stavech terlipresin - při léčbě varikózního krvácení, po dobu 5 dnů 1mg každé 4hod. a neselektivní betablokátory - propranolol, carvedilol (off label). (74, 75, 76, 77, 78, 79)

4.10. Možnosti identifikace potenciálních lékových interakcí

K hodnocení potenciálních lékových interakcí je v současné době k dispozici mnoho programů (software) identifikující potenciální interakce. Tyto programy se od sebe liší způsobem hodnocení potenciálních interakcí, ve shodě jsou tím, že zohledňují kvalitu použité dokumentace k hodnocení závažnosti potenciálních interakcí. Díky rozdílnému způsobu hodnocení lze jen obtížně porovnávat výsledky různých studií, protože se kromě použitého software k identifikaci potenciálních lékových interakcí liší i v metodice a designu.

4.10.1. Kompendium lékových interakcí InfoPharm©

Cílem publikace (InfoPharm) bylo zpracovat problematiku hodnocení lékových interakcí jednotným způsobem. Autoři se soustředili především na otázky spojené s klinickou bezpečností farmakoterapie pacientů užívajících více léků. Podle jejich šetření roste riziko výskytu nežádoucích reakcí v důsledku lékových interakcí s počtem užívaných léků. (tab. č.6)

Tab. č. 6: Závislost výskytu nežádoucích reakcí na počtu užívaných léků podle InfoPharm

Počet užívaných léků	Riziko výskytu nežádoucích reakce v důsledku lékové interakce
Do 5 léků	4%
6 až 10 léků	7%
11 až 15 léků	15%
Nad 16 léků	40 a více %

Společnost InfoPharm testovala elektronickou databázi ve spolupráci se Zdravotní pojišťovnou Škoda Mladá Boleslav. Analyzováno bylo 3,5 miliónu recepturních tiskopisů za období od 1. 1. 2001 do 30. 4. 2004. Sledována byla kopreskripce léků vedoucích k závažným lékovým interakcím a bylo zjištěno, že závažné lékové interakce významu 4 a 5 (definice viz níže) se vyskytly v 118 029 případech. (3,37% z celkového počtu sledovaných případů).

Z tohoto počtu bylo 10,12% společných kopreskripcí spironolaktonu s ACE-inhibitory, 1,37% kopreskripcí simvastatinu a verapamilu, 0,97% kopreskripcí simvastatinu a diltiazemu, 0,78% kopreskripcí chloridu draselného a spironolaktonu, 0,05% kopreskripcí cisapridu a klaritromycinu a 0,03% kopreskripcí sotalolu a terfenadinu.

V hodnocení lékových interakcí databází InfoPharm je zohledněna kvalita dokumentace relevance dokumentace literárních zdrojů (tab. č. 7) a klinická závažnost lékové interakce (tab. č. 8)

Tab. č. 7: relevance dokumentace literárních zdrojů podle InfoPharm

Číselné hodnocení	Hodnocení slovy
1	neprůkazná
2	informace výrobce
3	kazuistika
4	dobrá
5	velmi dobrá

Neprůkaznou dokumentací se rozumí několik primárních zdrojů, jejichž výsledky jsou zásadně odlišné. Informacemi výrobce se rozumí

relevantní lékové interakce vyplývající z náležitě dokumentované firemní dokumentace nebo takové, kde výrobce považuje kombinaci dvou léků za kontraindikovanou nebo jinak závažnou. Kazuistikou se rozumí situace, kdy zdrojem informací je jediná kazuistika nebo soubor do 3 kazuistik včetně. Dobrou dokumentací se hodnotí situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující méně nebo 6 osob nebo kdy bylo publikováno 4 a více kazuistik, jejichž výsledky byly blízké. Velmi dobrou dokumentací se rozumí situace, kdy zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující nejméně 6 osob.

Celkové skóre hodnocení bylo autory určeno tak, že v případě kazuistiky do tří případů včetně snížili hodnotu celkového významu o jeden až dva stupně podle celkového charakteru obou léků, lékové interakce a jejich dopadů. V případě informací výrobce snížili nebo ponechali hodnotu celkového významu podle úplnosti dat a podle terapeutické šíře hodnocených léčiv.

Nulou byla označena situace, kdy při současném podání dvou léků nebyla statisticky významně ovlivněna hladina ani jednoho z nich, tj. léčiva spolu neinteragovala. Jako nezávažnou interakci autoři vyhodnotili takové případy, kdy mělo současné podání dvou léčiv jenom malý vztah ke změně farmakokinetických parametrů (vzestup c_{\max} o méně než 25% nebo pokles o méně než 20%, vzestup nebo pokles AUC o méně než 25% při statistické významnosti $p < 0,05$). Dvojkou, tj. málo závažnou lékovou interakcí byla hodnocena stejná situace jako u hodnocení jedna avšak změny při hladině statistické významnosti $p < 0,01$. Za středně závažnou byla hodnocena situace, kdy vzestup farmakokinetických parametrů měl velký rozsah (c_{\max} stoupla o 25-99% nebo klesla o 20-49% a AUC vzestoupila o 25-199% či poklesla o 25-59%). Závažná léková interakce je situace, kdy změna farmakokinetických parametrů má velký rozsah (vzestup c_{\max} o více než 100% nebo pokles o více než 50% a vzestup AUC o více než 200% a pokles o více než 60%). Jako velmi závažná interakce je považována

situace, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň podle literárních zdrojů vedla k projevům závažných nežádoucích účinků, k projevům toxicity, k nutnosti hospitalizace nebo smrti nebo je výrobcem obecně považována za kontraindikaci. (80)

Tab. č. 8: Klinická závažnost LI

Číselné hodnocení	Hodnocení slovy
0	neinteraguje
1	nezávažná
2	málo závažná
3	středně závažná
4	závažná
5	Velmi závažná

4.10.2. Drug Interactions Checker

Drugs.com je webová stránka, podporována čtyřmi předními nezávislými lékařskými poskytovateli informací o léčivech: Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum and Thomson Reuters Micromedex, která poskytuje přesné a nezávislé informace o více než 24 000 léčivech, včetně volně prodejných produktů, je informační zdroj určený pro edukační účely a nelze jej použít pro lékové poradenství a diagnostiku a léčbu. Zdroje dat vycházejí z Micromedex™, Cerner Multum™, Wolters Kluwer™, které jsou pravidelně aktualizované (naposledy březen 2013).

Drugs. com vydává Harvard health publications, vydavatelství Lékařské fakulty University v Harvardu. Drug Interaction Checker je modul určený k identifikaci potenciálních lékových interakcí, obsahuje popis (mechanismus) jednotlivých lékových interakcí, závažnost (používá slovní

hodnocení: major, moderate, minor) a v některých případech popisuje management potenciální interakce. Tento modul také obsahuje informace o potenciálních interakcích lék-potrava.(81)

4.10.3. Micromedex® drug interactions module

Modul je určený pro rychlou orientaci lékařů a farmaceutů při řešení otázky potenciálních lékových interakcí. Poskytuje přesné informace o managementu interakcí a obsahuje doporučení prevence interakcí. Hodnotí souhrn informací o lécích a pracuje s informacemi s primární literatury. Obsahuje informace o potenciálních interakcích lék-lék, lék-potrava, lék-alkohol, lék-tabák, lék-laboratorní hodnoty. Hodnocení potenciálních lékových interakcí je slovní: závažné, středně závažné, mírné. Zároveň poskytuje informaci o tom, jaká byla úroveň dokumentace popisované interakce. Praktické je grafické znázornění interakce. (tab. č. 9; tab. č. 10) (82)

Tab. č. 9: definice interakcí podle Micromedex®

Contraindicated	The drugs are contraindicated for concurrent use.
Major	The interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects.
Moderate	The interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy.
Minor	The interaction would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a Major alteration in therapy.
Unknown	Unknown.

Tab. 10: relevance dokumentace dle Micromedex®

Excellent	Controlled studies have clearly established the existence of the interaction.
Good	Documentation strongly suggests the interaction exists, but well-controlled studies are lacking.
Fair	Available documentation is poor, but pharmacologic considerations lead clinicians to suspect the interaction exists; or, documentation is good for a pharmacologically similar drug.
Unknown	Unknown.

5. Praktická část

5.1. Metodika

Na základě dostupných údajů z dokumentace v NIS jsem analyzovala kompletní farmakoterapii padesáti konsekutivně přijatých pacientů kardiologické JIP I. Interní kliniky FN HK (24 žen a 26 mužů) a padesáti konsekutivně přijatých pacientů (26 žen a 24 mužů) geriatrického oddělení III. Interní kliniky FN HK. Hodnotila jsem terapii poslední dva dny pobytu v nemocnici. Jako potenciální interakci jsem hodnotila všechny interakce vyhodnocené systémem. Pro zjišťování potenciálních interakcí byl použit Informační systém lékových interakcí DrugAgency společnosti InfoPharm. Informační systém DIInS poskytuje odborné informace o účinných látkách a lékových interakcích na základě původních odborných textů.

Klasifikace interakcí poskytovaná systémem je na základě:

- klinické závažnosti : hodnocení klinické závažnosti interakce 0-5
- kvality dokumentace : hodnocení dokumentace interakce 0-9

Doložení klinické závažnosti lékové interakce má šest stupňů:

0 neinteraguje

1 nezávažná

2 málo závažná

3 středně závažná

4 závažná

5 velmi závažná

Hodnoceny byly všechny dvojice léčiv identifikované softwarem InfoPharm, vyhodnocen počet léčiv v jednotlivých věkových skupinách, 18-30, 31-50, 51-60, 61-70, 71-80, 80 a více let. V hodnocení jsem se zaměřila na potenciální lékové interakce klinické závažnosti 3 - 5 dle InfoPharm.

Nalezená nejčastěji interagující léčiva byla rozdělena podle jejich ATC skupiny. Léčivům vstupujícím do LI byly přiřazeny ATC kódy (2. úroveň), byla analyzována incidence jednotlivých léčiv dle ATC klasifikace a vyhodnoceny nejčastěji zastoupené ATC skupiny léčiv vstupující do interakcí.

6. Výsledky

6.1. Sledování potenciálních interakcí léčiv u pacientů kardiologické JIP

39 pacientů bylo přijato s diagnózou akutního koronárního syndromu (akutní infarkt myokardu - 22, dekompenzace srdečního selhání - 9, fibrilace síní - 8). Dalšími diagnózami pro přijetí byly cévní mozková příhod (2 pacienti), srdeční selhání (2 pacienti), perikarditida (1 pacient), ICHDK (2 pacienti), disekce aorty (1 pacient), respirační selhání (1 pacient), amenní stav (1 pacient), intoxikace (1 pacient). Průměrný věk pacientů byl 60, 63 let (medián 65,25), kteří byli v průměru 7,86 léky (medián 7). U 26 % pacientů nebyla nalezena žádná potenciální interakce. U 74 % pacientů byly nalezeny potenciální lékové interakce. Největší počet potenciálních lékových interakcí byl hodnocen 1 (33,6%), interakcí hodnocených 2 (27,3%). Nejméně bylo nalezeno interakcí hodnocených 3 (15,3%) a 4 (2,1%). Nebyla nalezena žádná potenciální interakce hodnocená 5. Jako neinteragující, tedy 0 bylo identifikováno 21,7%. (tab. č. 12, graf č. 1) Počet potenciálních interakcí roste s počtem léčiv. (graf č. 2) S věkem roste počet užívaných léčiv a počet potenciálních lékových interakcí. (tab. č.11, graf č. 3)

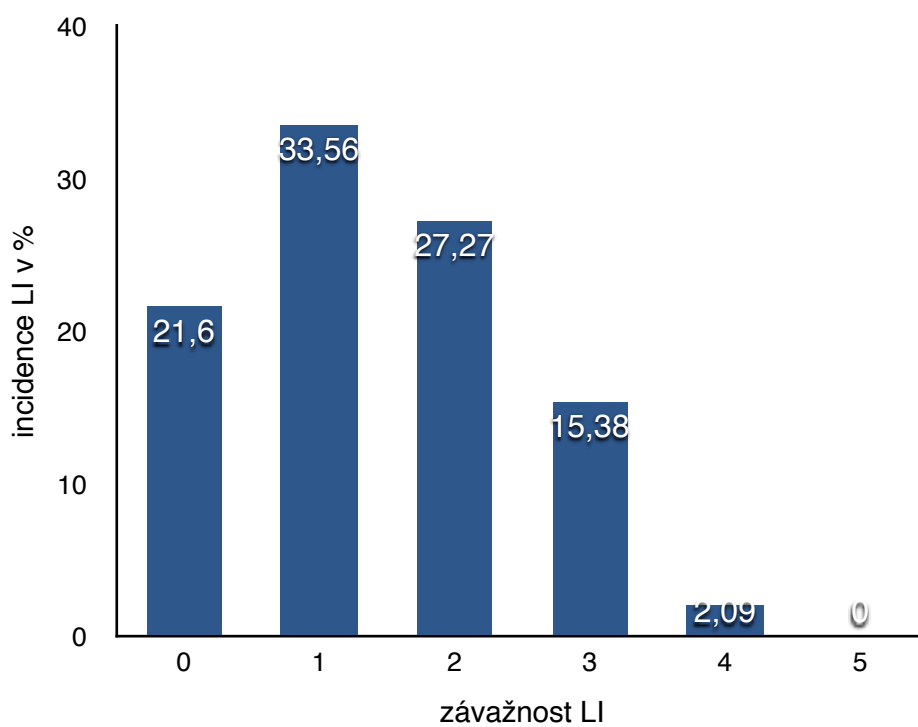
Tab. č. 11: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách JIP

Věk	Průměrný počet léčiv (n=393)	Průměrný počet interakcí (n=143)
18 - 30	4,8	1,4
31 - 50	4,5	2,5
51 - 60	7,8	2,4
61 - 70	8,3	2,9
71 - 80	9,5	3,4
80 a více	7,8	4,25

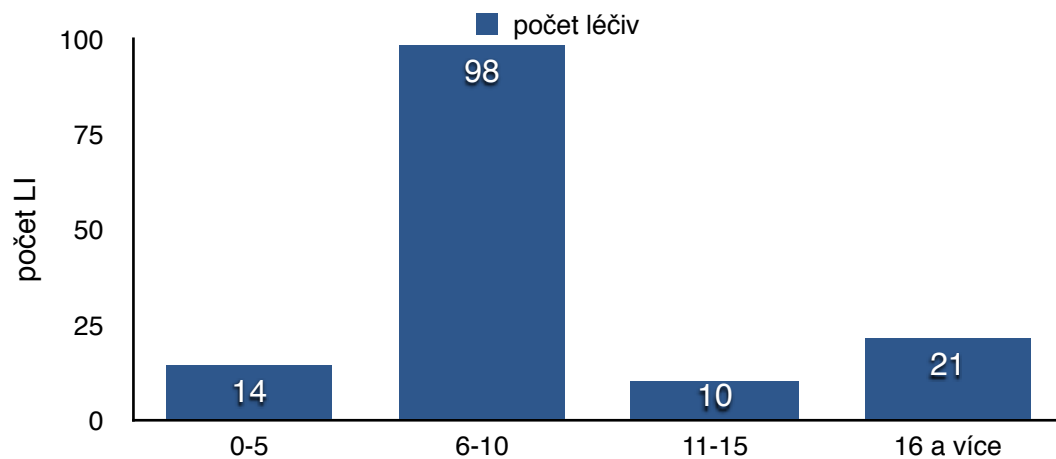
Tab. č. 12 : Počet interakcí podle závažnosti JIP

závažnost potenciální IT	počet IT	% (143)
1	48	33,56
2	39	27,27
2	22	15,38
4	3	2,09
0	31	21,67

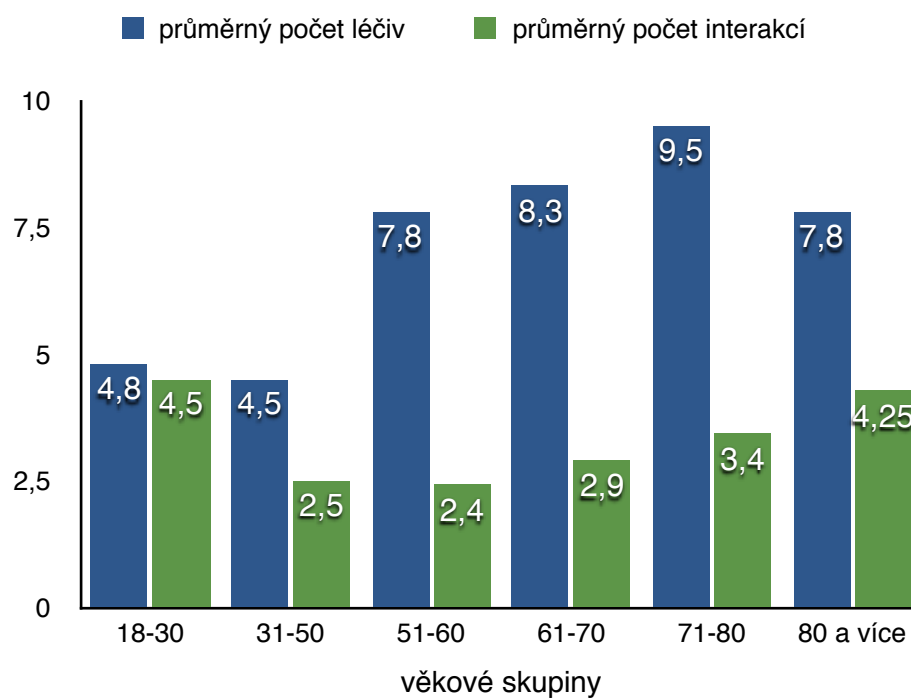
Graf č. 1: Počet interakcí podle závažnosti JIP



Graf č. 2: Počet potenciálních interakcí (n=143) v závislosti na počtu užívaných léčiv JIP



Graf č. 3: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách JIP



6.2. Sledování potenciálních interakcí léčiv u pacientů geriatrického oddělení.

Oddělení G je určeno pro geriatrické pacienty 78 a starší, k dispozici máme 21 akutních lůžek.

Nejčastějšími důvody k hospitalizaci geriatrických pacientů byla dušnost kardiálního (21 pacientů - městnavé srdeční selhání) i nekardiálního původu (12 pacientů- pneumonie, bronchitida), krvácení do GITu (5 pacientů v souboru), kolapsy a pády (4 pacienti souboru), minerálové dysbalance (2 pacienti v souboru), renální selhání (2 pacienti), močová infekce (2 pacienti), dekompenzace hypertenze (2 pacienti). Průměrný věk pacientů byl 86,18let (medián 86), kteří byli v průměru 7,67 léky (medián 7). U 5 % pacientů nebyla nalezena žádná potenciální interakce. U 95 % pacientů byly nalezeny potenciální lékové interakce. Závažnost 1 byla nalezena v 14,8% případů. Největší počet potenciálních lékových interakcí byl hodnocen 2 (31,8%), interakcí hodnocených 3 (20,5%). Nejméně bylo nalezeno interakcí hodnocených 4 (5,7%) a 5 (1,1%). Jako neinteragující bylo označeno 26,1%. Počet užívaných léčiv roste s věkem a počtem užívaných léčiv. Výsledky tříděné podle věku jsou jistě zkreslené velmi nízkým počtem pacientů ve věku 61-70 let (dva pacienti) a ve věku 71-80 let (jeden pacient). Převážný počet pacientů geriatrického oddělení je ve věku nad 80 let (průměrný věk: 86, 18 let).

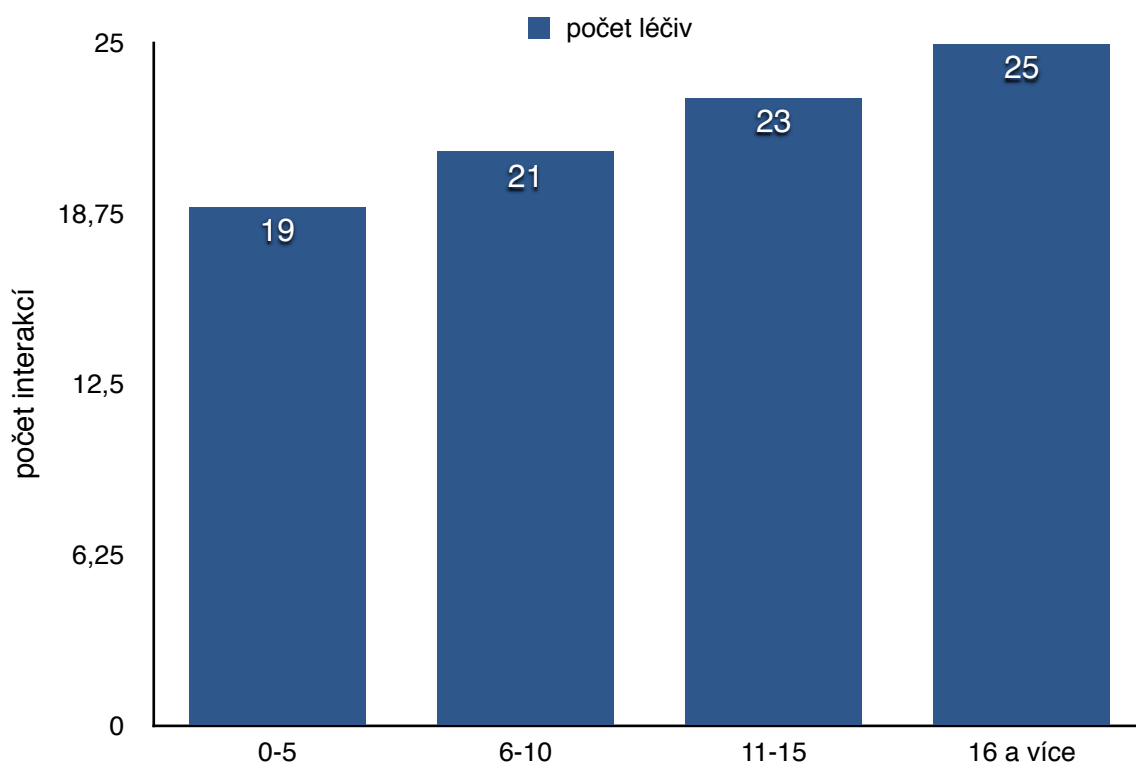
Tab. č. 13. Počet interakcí podle závažnosti geriatrie

Závažnost potanciální IT	počet It	%(88)
1	13	14,77
2	28	31,82
3	18	20,45
4	5	5,67
5	1	1,14
0	23	26,14

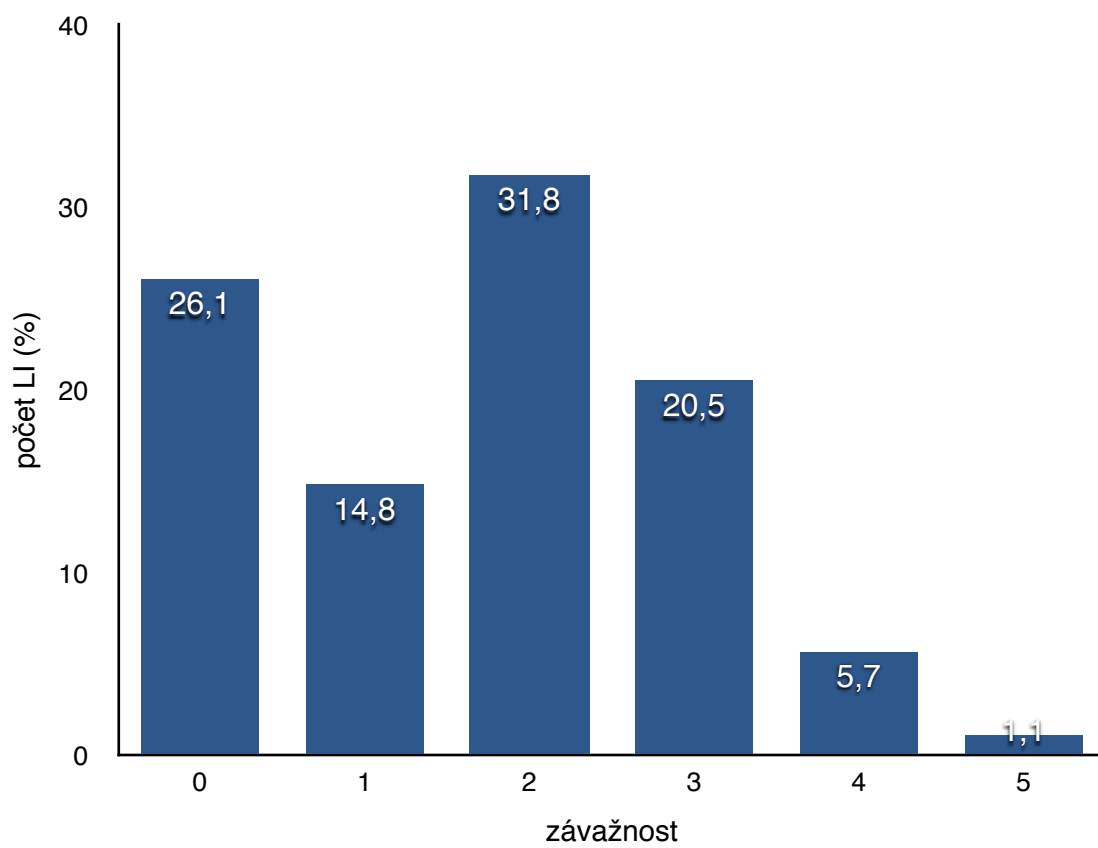
Tab. č. 14.: Počet potenciálních v závislosti na počtu užívaných léčiv geriatric

Počet léčiv	Počet IT
0-5	19
6-10	21
11-15	23
16 a více	25

Graf č. 4: Počet potenciálních v závislosti na počtu užívaných léčiv geriatric



Graf č. 5: Počet interakcí podle závažnosti (%) geriatrie



Tab. č. 15: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách geriatry

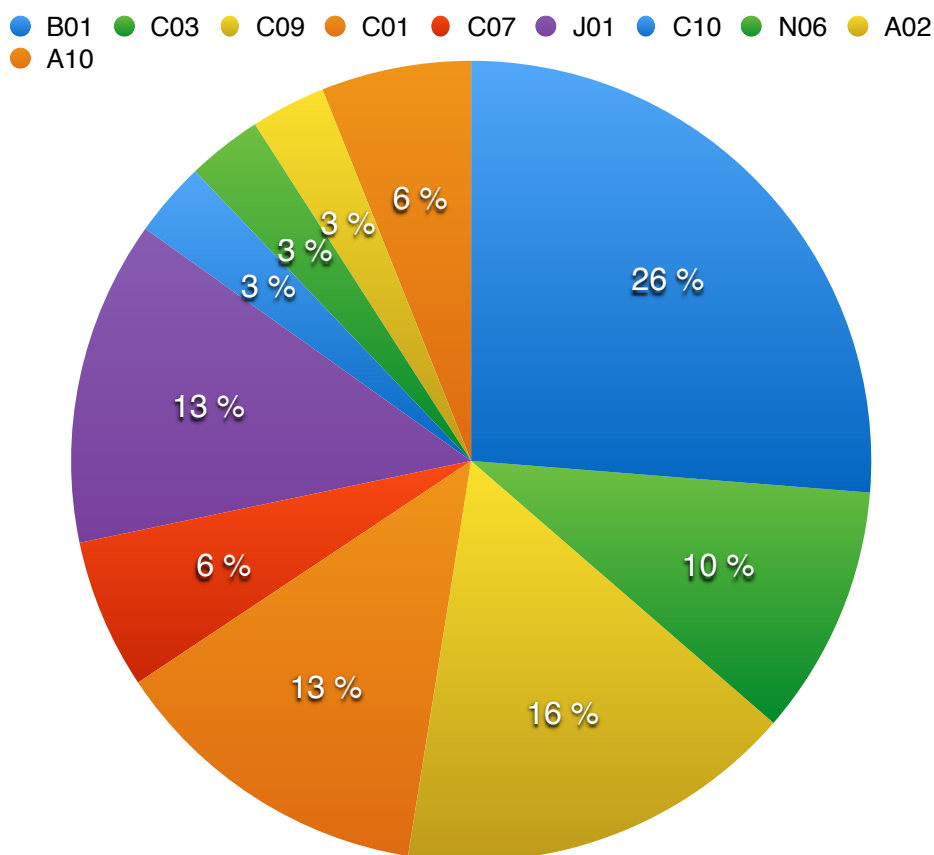
věk	průměrný počet léčiv (n=389)	průměrný počet IT (n=88)
61-70	6,5	1,0
71-80	6,0	3,0
80 a více	7,7	3,4

Do interakcí na obou odděleních nejčastěji vstupovalo 13 párů léčiv resp. 26 léčiv. (tab. č. 16)

Tab. č. 16: Nejčastěji identifikované dvojice potenciálně interagujících léčiv

Interagující léčivo	ATC	ATC	Oddělení/počet pacientů
clopidogral+ASA	B01AC04	B01AC	JIP/24
ACEi+furosemid	C09AA	C09CA	GER/9
warfarin+amiodaron	B01AA	C01BD	JIP/7 +GER/4
klaritromycin+simvastatin	J01FA	C10AA	GER/1
klaritromycin+amiodaron	J01FA	C01BD	GER /7 + JIP/11
Warfarin+ASA	B01AA	B01AC	JIP/3 + GER/6
Clopidogrel+citalopram	B01AC	N06AB	GER/2
Omeprazol+clopidogral	A02BC	B01AC	JIP/10
warfarin+ciprofloxacín	B01AA	J01MA	GER/2
betablokátory+inzulin	C07AB	A10AD;A10AD	GER/4
digoxin+carvedilol	C01AA	C07AG	JIP/1
digoxin+klaritromycin	C01AA	J01FA	GER/4
spironolakton+ACEI/nebo sartan	C03DA	C09AA	GER/21

Graf č. 6: Rozdělení nejčastěji identifikovaných interagujících léčiv podle ATC skupin:



V celkovém souboru bylo identifikováno 231 IT, 88 na geriatrickém oddělení a 143 na JIP. Nejčastěji byly potenciální interakce identifikovány u léčiv kardiovaskulárního systému (ATC C01 13%, C03 10%, C09 16%, C07 6%, C10 3%) a u léků ovlivňujících krev a krvetvorné orgány (B01 26%) tj. 33% interakcí z celkového souboru identifikovaných. Nejčastěji interagující léčiva v obou skupinách pacientů byla warfarin, amiodaron, kyselina acetylsalicylová, klopidogrel. Další interagující léčiva byla ze skupiny protinfekčních léčiv, konkrétně ciprofloxacin a klaritromycin, léčiva ATC skupiny A10 - omeprazol a léčiva skupiny N06 - citalopram.

7. Diskuze

Do sledování bylo zařazeno 50 konsekutivně přijatých pacientů kardiologické JIP I. interní kardioangiologické kliniky (24 žen a 26 mužů) a 50 konsekutivně přijatých geriatrického oddělení III. interní gerontometabolické kliniky (26 žen a 24 mužů) FN Hradec Králové.

Výčet léčiv vstupujících do potenciálních interakcí (identifikované dvojice léčiv softwarem) odpovídá spektru léčiv používaných k léčbě nejčastějších onemocnění na jednotlivých odděleních.

K nejčastěji identifikovaným interakcím patří:

Clopidogrel + ASA: přesný mechanismus interakce není znám, zřejmě se na něm podílí vznik gastropatie po podávání kyseliny acetylosalicylové a antiagregační působení klopidogrelu. Dochází k synergickému působení a tím zvýšení rizika krvácení z horní části GIT. Studie potvrdily přínos této kombinací léčby v terapii akutních koronárních syndromů. Podle studie CURE má tato kombinace přínos pro pacienty a byl potvrzen její pozitivní efekt na morbiditu a mortalitu pacientů (náhlé úmrtí na kardiovaskulární příhodu, nefatální IM, CMP), ale současně je vyšší riziko krvácivých příhod. Po dobu konkomitantní terapie je nutné pečlivě sledovat možné nežádoucí účinky terapie (krvácivé příhody, vznik modřin). (83,84, 85, 86) Přes tuto záměrnou kombinaci nelze zapomenout a její rizkový potenciál zvláště u vysokověkých pacientů.

ACEi + furosemid: kličková diuretika mohou potencovat hypotenzní efekt terapie ACEi, rizikem je vznik posturální hypotenze. Monitoring je velmi důležitý hlavně po prvních dávkách. Dalším velmi důležitým krokem je sledování renálních funkcí a mineralogram, hlavně při dlouhodobé konkomitantní terapii. Je doporučeno snížit dávku buď ACEi nebo diuretika nebo obou při náhlém zvýšení hladiny sérového kreatininu a řešit kalémii. (87, 88, 89, 90, 91)

Amiodaron + warfarin: amiodaron inhibuje 2C9, 2D6 a 3A4, warfarin je biotransformován 2C9 a 3A4, inhibicí amiodaronem se sníží biotransformace warfarinu a dojde ke zvýšení účinku warfarinu. Monitoring INR je důležitý pravidelně a vždy, hlavně však při titraci dávky warfarinu při sycení amiodaronem a při event. ukončování léčby amiodaronem. Díky dlouhému poločasu účinku amiodaronu je nutné sledovat výskyt rizikových komplikací i několik týdnů po vysazení amiodaronu. Doporučuje se snížit dávku warfarinu při zahájení léčby amiodaronem o 30-50%. Pečlivá kontrola INR je důležitá, nejohroženější skupinou jsou geriatrickí pacienti ve věku nad 75 let. (92, 93, 94)

Klaritromycin + atorvastatin: klaritromycin zvyšuje sérové koncentrace atorvastatinu, doporučená dávka atorvastatinu při současném podávání klaritromycinu je 20 mg. Pokud je tato kombinace léčiv podána, sledujeme pečlivě výskyt nežádoucích účinků jako jsou svalové bolesti a renální funkce. Společné podávání klaritromycinu nebo erytromycinu se simvastatinem, lovastatinem nebo atorvastatinem bylo asociováno s vyšším počtem hospitalizací pro výskyt rabdomyolýzy, akutního selhání ledvin a zvýšenou mortalitou. Bezpečnější alternativou se jeví azitromycin. (95,96,97)

Klaritromycin + amiodaron: společné podávání těchto léčiv může vést k významnému prodloužení QT intervalu s rizikem vzniku Torsade de Pointes nebo jiné závažné komorové arytmie. Ve vysokém riziku jsou pacienti vysokého věku, více ženy, pacienti se sklonem k bradykardii, s diagnózou srdečního selhání, s hypokalémií a hypomagnesémií. (98, 99,100)

Warfarin + ASA: při podávání kyseliny acetylosalicylové a to i v antiagregačních dávkách (80-325mg/den) se obecně doporučuje monitorování pacienta, ASA může i v malých dávkách (inhibicí agregace trombocytů) zvýšit riziko krvácivosti a způsobit krvácivé léze GIT. Riziko je vyšší u analgetických a antipyretických dávek. Řešením je obecně platné pravidlo vyhnout se takovým to kombinacím, při nutnosti podávat

antikoagulaci s antiagregačními dávkami ASA je na místě pečlivý monitoring, pozornost je nutné věnovat příznakům jako je náhle vzniklá dušnost a krvácení, vznik modřin bez zjevné příčiny, slabost. Současně je nutné pravidelně sledovat INR a upravovat dávku warfarinu podle měřených hodnot. (100,101,102, 103)

Clopidogrel + citalopram: Epidemiologické studie ukazují na dvojnásobně zvýšené riziko krvácení z GIT, zvýšené riziko krvácení po chirurgických zákrocích a ve spojitosti s konkomitantním podáváním NSAIDs, antikoagulancii a protidestičkovými léčivy. Riziko krvácení se zvyšuje u pacientů s cirhózou a selháním jater. Zároveň se ukazuje, že tato terapie má pozitivní léčebný efekt u pacientů s ICHS. Údaje jsou příliš omezené na to, aby se dal přesně interpretovat vliv na vznik ischemické nebo hemoragické CMP. Na základě literárních dat lze usuzovat, že SSRI indukují zvýšení sekrece žaludeční kyseliny a to může vysvětlit riziko krvácení do GIT. SSRI ovlivňují reaktivitu destiček, endoteliální reaktivitu a aktivitu zánětlivých mediátorů, tím lze vysvětlit pozitivní terapeutický efekt na ICHS. Vzhledem k tomu, že absolutní riziko krvácení do GIT při léčbě SSRI je nízké, opatření jsou pravděpodobně nutná pouze u pacientů s vysokým rizikem, jako jsou pacienti s vředovou chorobou a osoby s anamnézou krvácení do GIT. (84, 104, 105, 106, 107, 108)

Omeprazol + clopidogrel: snížení protidestičkového působení clopidogrelu, protože biotransformace přes CYP2C19 na aktivní metabolit, který inhibován omeprazolem. Omeprazol 80 mg podávaný jednou denně buď ve stejnou dobu jako klopidogrel nebo v odstupu 12 hodin mezi podáními těchto dvou léčivých přípravků, snížil expozici aktivnímu metabolitu o 45% (úvodní dávka) a o 40% (udržovací dávka). Pokles byl spojen s 39% (úvodní dávka) a 21% (udržovací dávka) snížením inhibice agregace destiček. Očekává se, že podobné interakce vzniknou i při podávání esomeprazolu s klopidogrelem. Jak v observačních, tak v klinických studiích byly hlášeny rozporné údaje týkající se klinických důsledků této farmakokineticko/farmakodynamické interakce z hlediska vážných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba

vyvarovat se současného podávání omeprazolu nebo esomeprazolu. Méně výrazné bylo snížení po podání pantoprazolu nebo lansoprazolu. (84, 109,110)

Warfarin + ciprofloxacin: při současném užívání dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací warfarinu, mechanismus účinku není znám. Současné podávání ciprofloxacinu a warfarinu může umocňovat jeho antikoagulační efekt. Bylo hlášeno velké množství případů vykazujících zvýšení aktivity perorálních antikoagulancií u pacientů užívajících antibiotika, včetně fluorochinolonů. Velikost rizika závisí na probíhající infekci, věku a celkovém stavu pacienta. Proto je těžké stanovit, podíl fluorochinolonů na nárůstu INR (international normalised ratio). Proto se v průběhu současného podávání ciprofloxacinu s perorálními antikoagulancií, ale i krátce po jeho ukončení, doporučuje častější sledování protrombinového času (INR), a pokud je to nutné, upravit perorální dávky antikoagulačních přípravků.(104, 110, 111)

Betabokátory + inzulin: snížením tepové frekvence maskují betablokátory příznaky hypoglykemie, tedy kardiovaskulární odpověď organismu na hypoglykémii, tedy zabraňují vzniku tachykardie, která hypoglykémii zpravidla předchází. V případě správného vedení léčby diabetes mellitus se tato LI považuje za málo významnou.(112, 113)

Digoxin+carvedilol: působením karvedilolu dochází ke snížení clearance digoxinu (karvedilol inhibuje P glycoprotein, digoxin je substrát) pravděpodobně snížením nonrenální exkrece digoxinu. Je vhodné redukovat dávky a monitorovat hladiny digoxinu. Při současném užití obou léčiv dochází ke zvýšení hladiny digoxinu v krvi přibližně o 15%. Obě léčiva zpomalují AV vedení, doporučuje se hlavně na počátku a při přerušení léčby sledovat hladiny digoxinu.(114, 115)

Digoxin+klaritromycin: k potenciální interakci dochází dle SPC obou léčiv. Při současném podávání může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace digoxinu. Mechanisme účinku je inhibice *Eubacterium lentum* vyvolaná klaritromycinem, nevzniká farmakologicky neaktivní metabolit digoxinu.

Zároveň se pravděpodobně uplatňuje inhibice P-glykoproteinu klaritromycinem a tím zvýšení hladiny digoxinu. (116, 117)

Spironolakton + sartany a/nebo ACEi: při konkomitantní léčbě dochází k retenci kalia a tím se zvyšuje riziko hyperkalemie. Spironolakton potencuje účinky diuretik a antihypertenziv, ale kombinační léčba s kalium šetřícími diuretiky, inhibitory ACE nebo AT blokátory může vyvolat těžkou hyperkalémii. Při konkomitantní terapii je nutné pravidelně monitorovat hladiny kalia a reagovat úpravou dávek podávaných léčiv.

V mnou sledovaném souboru jsem nezjišťovala, zdali se potenciální interakce projevila či nikoli. Snažila jsem se pouze potenciální interakce identifikovat a vytvořit prostor pro budoucí spolupráci, kde by samozřejmě bylo potřeba ověřit, zda se interakce projevila klinicky a jak byla významná. Zjištěné výsledky korelují s výstupy studie společnosti InfoPharm, která byla provedena ve spolupráci s pojišťovnou Škoda v letech 2001-2006 (počet interakcí roste s počtem užívaných léčiv, počet užívaných léčiv roste s věkem pacientů a nejčastěji se vyskytující potenciální interakce jsou interakce léčiv kardiovaskulárního systému). Podle sledování InfoPharmu byla nejčastější kontraindikovanou kombinací interakce simvastatin+klaritromycin. Tuto interakci jsem v mnou analyzovaném souboru našla jedenkrát. Třetí nejčastěji identifikovaná interakce v hladině závažnosti 5, tedy velmi závažná, byla identifikována interakce warfarinu a amiodaronu, tuto potenciální interakci jsem v mém souboru pacientů našla v sedmi případech u pacientů kardiologické JIP a ve čtyřech případech u pacientů geriatrických.

Některé programem identifikované lékové interakce jsou v podstatě lékovými kombinacemi a jejich kombinací dosahujeme lepšího efektu léčby při nedostatečné léčbě či selhání monoterapie.

Jisté je, že potenciální interakce nejsou jediným faktorem ohrožující bezpečnost a účinnost terapie nejen u geriatrické populace, ale vysokověcí pacienti jsou ve vyšším riziku, protože stárnutím jsou

změněné fyziologické funkce organismu a tím ve vyšším věku dochází ke změnám farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv a zároveň častěji užívají vyšší počet léčiv než mladší pacienti. Počet pacientů starších 75 let stoupá a tím roste i potřeba velmi dobré orientace ve změnách farmakodynamiky a farmakokinetiky léčiv v této populaci. Je potřeba pečlivě vyhodnocovat léčbu a vynechat zbytečná léčiva. Mít na zřeteli kvalitu života pacienta a racionalizovat léčbu s ohledem na všechny faktory ovlivňující výsledek léčby.

Je jisté, že lékové interakce jsou závažnou příčinou nežádoucích účinků léčiv a mohou být i příčinou sníženého účinku léku či jeho toxicity. Výskyt a zvyšující se riziko nežádoucích účinků léčby a vznik potenciální interakce roste s počtem podávaných léčiv. Přitom racionálně podávané kombinace mohou zvýšit farmakodynamický i klinický efekt léčby a umožňují snížení dávek a tím snížení toxicity a vzniku nežádoucích účinků na straně jedné nebo potenciaci účinků a tím vyšší klinický efekt léčby na straně druhé. Například při kombinační antihypertenzní terapii či augmentace při léčbě těžké depresivní epizody či na léčbu nereagující léčbě deprese.

Je známé, že existuje málo kontraindikovaných lékových kombinací a často je podávání dvou interagujících léčiv výhodné a nezbytné. Důležitý je management a monitoring léčby ve prospěch pacienta. Pacient by měl být o léčbě a jejích účincích i rizicích dobře informován a měl by se spolupodílet a být spoluzodpovědný za výsledek léčby. Pravidelné sledování rizikových kombinací je důležité pro včasné řešení případně vzniklých potíží.

Analýzou obou skupin pacientů byly nalezeny potenciální lékové interakce všech stupňů závažnosti. Většina potenciálních interakcí byla nezávažných nebo mírně závažných. K interakcím závažným patřila interakce warfarinu s amiodaronem. Tato léčba byla přítomna u 11 pacientů sledovaného souboru. Přestože je tato interakce identifikována jako závažná, lze ji poměrně snadno sledovat a správným

managementem terapie a rizikům z ní vyplývajícím předejít. Monitoring a úprava dávek je nutná vždy na začátku konkomitantní léčby a při ukončení podávání amiodaronu. Sledovaný laboratorním parametrem je INR. Doporučená úprava dávky warfarinu při zahájení léčby amiodaronem je snížení o 30-50%.

Odhalila jsem pouze jedinou interakci stupně závažnosti 5, tedy kontraindikané podání. Jednalo se o kombinaci léčiv simvastatin a klaritromycin. Stalo se tak poslední den před dimisí, ošetřující lékař vrátil pacientce veškerou chronicky užívanou medikaci, která byla po dobu hospitalizace vysazena a doporučil užívání klaritromycinu ještě týden po dimisi. Tato riziková kombinace potenciálně interagujících léčiv byla identifikována včas a ošetřujícím lékařem v propouštěcí zprávě upraveno doporučení.

Dalším velmi diskutovaným problémem bylo riziko spojené s potenciálem vzniku interakce při současném podávání léčiv omeprazol a clopidogrel. Tato kombinace se týkala pacientů po prodělaném akutním koronárním syndromu. Pro pacienty, kteří profitují z léčby ať už clopidogrelem v monoterapii nebo jsou kandidáty pro duální event. tripple antiagregaci a zároveň potřebují inhibitory protonové pumpy je vhodné volit jiné molekuly např. pantoprazol, ranitidin nebo famotidin.

Digoxin a rizika spojená s jeho podáváním jsou chronicky známa a jeho podávání se v současné době omezuje na relativně malý počet pacientů. Pro mnou identifikované potenciální interakci digoxinu s carvedilolem je potřeba podání redukované dávky betablokátoru v počátku léčby a event. sledování hladin digoxinu. Tato kombinace nebyla po dobu hospitalizace nasazena nově, pacient užíval dlouhodobě. Dávka digoxinu byla 0,125 mg a carvedilolu 12,5 mg denně rozdělena do dvou denních dávek. Za hospitalizace byla kontrolována plazmatická hladina digoxinu a byla v terapeutickém rozmezí. Stejně tak byla kontrolována hladina kalia a hydratace pacienta.

Druhá identifikovaná potenciální interakce digoxinu byla s klaritromycinem. V tomto případě byla kombinační léčba ukončena dnem dimise. Pacientka byla hospitalizována pro pneumonii a podle doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP byla empiricky podána kombinace amoxicilinu s klavulanátem a klaritromycinu po dobu 5 dní za hospitalizace. Dnem propuštění byla léčba ukončena léčba klaritromycinem a po dobu dalších sedmi dnů po propuštění doporučeno pokračováním léčby pouze amoxicilinem s kyselinou klavulanovou. Obecně vhodnější řešení by však bylo už vstupně podat namísto klaritromycinu azitomycin s menším inetrakčním potenciálem. Dalším doporučeným léčivem jsou chinolony, konkrétně moxifloxacin. Ten je ale hlediska bezpečnosti léku kontraindikovaný u pacientů s vrozeným nebo získaným prodloužením QT, poruchami elektrolytů a s významným srdečním selháním a v kombinaci s léky prodlužujícími QT interval. (118, 119)

Z výše uvedeného vyplývá, že jsou situace, kdy není možné se potenciální interakci vyhnout, důležité však je o ní vědět a sledovat pacienta i rizika s takovou terapií spojená. S množstvím analyzovaných situací a kombinací léčiv roste i povědomí odborníků o rizicích a díky analýzám dochází i ke změnám hodnocení jednotlivých potenciálních interakcí a na základě hlášení nežádoucích účinků léčby dochází i ke změnám v SPC. Příkladem takové změny bylo například hodnocení programu InfoPharm v případě potenciální interakce mezi clopidogrelem a omeprazolem. V době sledování potenciálních interakcí v mém souboru pacientů byla tato IT programem hodnocena jako středně závažná, v aktualizované verzi došlo ke změně a IT je hodnocena jako 5, tedy závažná, současné podávání těchto léčiv je hodnoceno jako nevhodné. Doporučená alternativa léčby je pantoprazol a esomeprazol. (120, 121, 122)

Pacienti kardiologické jednotky intenzivní péče jsou v ohrožení života a součástí léčebných postupů je rutinní sledování biochemických

parametrů - glykemie, hladiny draslíku, hořčíku, troponin, kreatin Kináza, dusíkaté metabolity, aspartát aminotransferáza, laktátdehydrogenáza, myoglobin. Zároveň je pravidelně sledována tepová a dechová frekvence a podle stavu a potřeby EKG. Z tohoto hlediska jsou do jisté míry v bezpečí i v případě užívání kombinací potenciálně nebezpečných léčiv. Komplikace by mohly nastat při nedostatečné edukaci po propuštění a nedostatečném sledování pacienta v terénu praktického lékaře.

Co se týče geriatrických pacientů je existující riziko při nedostatečné edukaci vyšší jak z hlediska věkově podmíněných změn organismu, vyšší morbiditě a mortalitě osob vyššího věku, snížené soběstačnosti, snížené adaptační schopnosti atd. Ze stejných důvodů je namístě používat co nejméně riziková léčiva v dostatečných dávkách a věnovat pozornost rizikům, monitorovat je a eliminovat.

8. Závěr

Rozbor farmakoterapie obou skupin pacientů prokázal, že pacienti byli vystaveni riziku vzniku potenciálních interakcí. Ve větším riziku vzniku interakcí byla skupina pacientů geriatrického oddělení 95% ve srovnání s pacienty JIP 76%. Riziko vzniku interakcí roste s počtem léčiv a věkem pacientů. Většina interakcí byla programem identifikována jako nezávažná nebo středně závažná, méně potom interakce identifikované jako velmi závažné a pouze jedna kontraindikovaná interakce. Mnou zjištěné výsledky nelze jednoznačně porovnat s výstupy dostupných studií, protože neexistuje jednotná klasifikace existujících programů a jednotná metodika práce.

Právě proto, že užívání více léčiv s sebou nese potenciální rizika mohou software pro identifikaci potenciálních interakcí a především znalost jejich managementu být významným bezpečnostním prvkem na poli farmakoterapie. Protože takové programy jsou dnes celkem běžnou součástí jak lékárenských tak lékařských software, je nutné rozvíjet spolupráci mezi farmaceuty a lékaři a naučit se velmi dobře s informacemi nakládat a vést farmakoterapii s minimálními riziky. Software jako pomocník, identifikátor. Může pomoci s identifikací potenciálních interakcí, ale bez znalosti managementu a dostatečného tréninku odborníků jak z řad lékařů, tak z řad farmaceutů nelze dosahovat uspokojivých výsledků a lze jen omezeně snížit riziko pro pacienty vyplývající z rizik kombinované farmakoterapie. V budoucnu bude nutné rozvíjet spolupráci se zdravotními pojišťovnami a jejich prostřednictvím dávat zpětnou vazbu lékařům. V neposlední řadě je velmi potřebné a užitečné zapojit pacienty a jejich rodiny do léčby, dostatečně je edukovat a informovat o rizicích farmakoterapie a tím snížit rizika.

9. Literatura:

1. Mokdad, A., Marks, J; Stroup D., Gerberding J. Actual Causes of Death in the United States, 2000. *Jama*, 2000; 291 (10): 1238-45.
2. Simborg, DW. Medication prescribing on a university medical service: the incidence of drug combinations with potential adverse interactions. *Johns Hopkins Med J*, 1976; 139,23.
3. Tinawi, M., Alguire, P. The prevalence of drug interactions in hospitalized patients. *Clin Res*, 1992; 40, 773A
4. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research G. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-1681.
5. Teixeira JJV, Crozatti MTL, dos Santos CA, Romano-Lieber NS Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. 2012; 7(10): e47062 [cit 2014-5-13] dostupné z: <<http://www.plosone.org/article/ fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0047062&representation=PDF>>
6. Vlček J., Fialová D. et al. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada, 2010; 27-31
7. Zákon, kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů [cit 2014-2-2] dostupné z: <<http://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>>
8. Bonetti, P.O.; Hartmann, K.; Kun, M.; Linhart W.H.; Wieland, T. Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Verordnungshäufigkeit vom Medikamenten mit speziellem Instruktionsbedarf bei Spitalaustritt

9. Sepehri G., P. Khazaelli, F. Arabpour Dahooie, E. Sepehri, and M. R. Dehghani; Prevalence of Potential Drug Interactions in an Iranian General Hospital Indian J Pharm Sci. 2012; Jan-Feb; 74(1): 75-79.
10. Walker R., Whittlesea C., Clinical pharmacy and Pharmacotherapeutics, Churchill Livingstone Elsevier, fourth edition 2007; 3-11
11. Kongkaev, Ch. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. The Annals of Pharmacotherapy: 2008; 42: 7-8; 1017-1025
12. Bjerrum L.; Begard J.; Hallas J.; Kragstrup J.. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen; European Journal of Clinical Pharmacology 1998; 6, 54(3), 197-202
13. Obreli Neto PR., Nobili A., Marusic S., Pilger D., Guidoni CM., de Oliveira Baldoni A., Cruciol-Souza JM., Negri da Cruz A., Gaeti WP., Cuman RKN., Prevalence and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Primary Public Health System, J Pharm Pharmaceut Sci 2012; 15(2) 344 - 354,
14. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 12; 68(12):1667-76.
15. Krähenbuhl-Melcher, A.; Schlienger, R.; Lambert, M.; Haschke, M.; Drewe, J.; Krähenbuhl S. Drug- related problems in hospitals: a review of the recent literature. Drug safety, 2007; 30(5): 379-407.

16. Burkhardt, H.; Fehling, M.; Gladisch, R.; Prevention of averse drug reactions in older patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2007; 8; 40(4):241-254
17. Walker R., Whittlesea C., *Clinical pharmacy and Pharmacotherapeutics*, Churchill Livingstone Elsevier, fourth edition 2007; 51-63
18. Brawn, LA., Castleden, CM., *Adverse Drug Reactions, Drug Safety* November 1990; 5(6): 421-435
19. Edwards, R., Aronson, JK., *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*, *The Lancet*, 2000; 356(9237): 1255-1259
20. Dostálek M., *Postgraduální medicína, Enzymatický systém cytochromu P450*, [cit 2013-6-15] dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/enzymaticky-system-cytochromu-p450-170727>>
21. *Cytochrom P450* [cit 2013-9-25] dostupné z : <<http://web.lfhk.cuni.cz/farmakol/interakce/P450.htm>>
22. Kousalová L., Baranová J., Anzenbacher P., *Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 - Část I. Interakce na úrovni CYP3A4*. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151-157
23. Lynch T., Price A., *The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects*; *Am Fam Physician*. 2007; 1; 76(3):391-396.
24. Köhler, G.I.; Bode-Böger, S.M.; Busse, R.; Hoopmann, M.; Welte, T.; Böger, R.H. *Drug-drug interactions in medicated patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000; 11; 38(11): 504-513

25. Ledwige, M.; Travers, B.; Ryder, M.; McDonald E.R. and K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense greater polypharmacy and drug-interactions. *European journal of Heart failure*, 2004; 3, 6:235-243
26. Bjerum, L., Andersen M., Krastrup, J., Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scandinavian Journal of health care* 2003; 21, 153-158
27. Jabor, A. Nemoci iontových kanálů, *Klinické aspekty* 2008; 46-50
28. Vlček J., Falová D. et al. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada, 2010; 52-55
29. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus* 2009; 8: 10-15
30. Vlček J. Řešení interakcí metodou SAZE. [online]. *Solutio* 2003/2004. [cit. 2010-8-03]. Dostupné z: <<http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&lang=1>>
31. Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revision: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4(1): 44-53. [cit 2014-4-20] dostupné z: <<http://pharmacypractice.org/vol04/pdf/044-053-en.pdf>>
32. Vyhláška MZ ČR č.134/1998 Sb. v platném znění [cit 2014-8-30] dostupné z: <http://www.mzcr.cz/dokumenty/novela-vyhlc-sb-ktterou-se-vydava-seznam-zdravotnich-vykonu_2411_999_3.html>
33. Standard pro JIP [cit 2014-8-30] dostupné z: <www.mzcr.cz/odbornik/Soubor.ashx?souborID=5188&typ>
34. Ševčík, P.; Černý, V.; Vítovec, J. at al. *Intenzivní medicína*. Galén, 2000; 64 - 81.
35. Scoring systems for ICU and surgical patients [cit 2014-7-10] dostupné z: <<http://www.sfar.org/scores2/apache22.php>>

36. DiPiro, J. T. at al. A pathophysiological approach, 7th edition 2008, 95-121
37. Ševčík, P.; Černý, V.; Vítovec, J. at al. Intenzivní medicína. Galén, 2000; 64 - 81.
38. Vojáček J.; Akutní koronární syndrom; Postgraduální medicína 08/10 [cit 2014-1-18] dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/akutni-koronarni-syndrom-454810>>
39. Sabatine, MS., Cannon, CP., Gibson, CM., et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med, 2005; 352, 1179-1189.
40. Touboul P, Kirkorian G, Attallah G, et al. Bundle branch reentrant tachycardia treated by electrical ablation of the right bundle branch. J Am Cardiol 1986; 7:1404
41. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu arytmií [cit 201-8-25] dostupné z: <<http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=108>>
42. Ševčík, P.; Černý, V.; Vítovec, J. at al. Intenzivní medicína. Galén, 2000; 64 - 81.
43. Hlinomaz, O. Akutní koronární syndromy. Ročenka intenzivní medicíny 2006; 9-15
44. Wohl, P.; Wohl, R.; Zazula, R.; Pelikánová, T. Hyperglykémie, insulin a koronární syndrom. Ročenka intenzivní medicíny 2006; 17-22
45. Ignasevski, A.; Chua, D. Clopidogrel in acute coronary syndromes, BMJ 2009; 338:B1180
46. Knezovic R., Ralbovska R., Aspekty compliance u seniorov; Geriatrie a gerontologie 2012; 1; 40-42

47. Fialová D., Topinková E., Ballóková A., Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klinická farmakologie pa farmacie*; 2013;27(1)
48. DiPiro, J. T. at al. *A pathophysiological approach*, 7th edition, 2008; 57-66
49. Nobili, A., Pasina, L., Tettamanti, M., Lucca, U., Riva, E., Marzona, I., Monesi, L., Cucchiani, R., Bortolotti, A., Fortino, I., Merlino, L., Locatelli W., Giuliani, G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2009; 34: 377-386.
50. Fialová, D., Topinková, E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia*, 2002; 12, 6: 434-440.
51. Topinková, E. *Geriatricie pro praxi*. Praha : Galén, 2005; 270
52. Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R., et al. *Geriatricie a gerontologie*. Praha: Grada Publishing, 2004; 861
53. Topinková E., Červený R., Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře; *Geriatricie*, SVL ČLS JEP, 2010.
[cit 2014-8-25] dostupné z: <<http://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-roku-2013/>>
54. Fialová D., Topinková E., Ballóková A., Matějovská-Kubešová H., Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 18-28
55. Lincová, D.; Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie* 2007; 219-269.

56. Marek, J. a kol. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada Publishing 2005; ISBN 80-247-0839-6
57. Harvey R. A., Lippincott's Illustrated review: Pharmacology 5th Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business 2012; 193-290. ISBN-10: 1-4511-4320-6
58. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am. Heart J. 2000; 139(1): 72-7.
59. Bultas, M., Doporučení pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin, Cor Vasa 2009;51(2)
60. Šmalcová J., Dušnost -diagnostika a léčba; Interní med.2011; 13(3): 120-122
61. Štejfka M, a kol. Kardiologie. Praha: Grada 2007; 397-346.
62. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56(4): 325-330.
63. Thomas JR, von Gunten CHF. Management of dyspnea. J Support Oncol 2003; 1(1): 23-34.
64. Genari F., J. Disorders of potassium homeostasis: Hypokalemia and hyperkalemia; Critical Care Clinics 2002; 18(2); 759-764
65. Mandal A.K., Hypokalemia and hyperkalemia; Medical Clinics of North America, 1997; 81(3), 611-639
66. Jiskra J., Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti, Interní medicína pro praxi, 2012; 14(8 a 9), [cit 2014-5-12] dostupné z: <www.internimedicina.cz>
67. Jabor, A., Vnitřní prostředí, Grada publishing, a.s., 2008; 21-55

68. Reynolds, R. M; Padfield, PL; Seckl, JR (2006). Disorders of sodium balance. 2006; BMJ 332 (7543): 702-5
69. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary infection in older patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 1235-1241.
70. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH et al (eds). Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4th ed. New York: McGraw-Hill 1999; 823-833.
71. Bartoníčová K. Uroinfekce. Praha: Galén 2000; 7.
72. Topinková E, Neuwirth J. Geriatrie pro praktického lékaře, Praha: Grada 1995;166: 35.
73. Beharka R., Pacík D., Infekce močových cest v gerontologii, Česká geriatrická revue 2004;3: 19-23
74. Barkun AN, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Am Intern Med 2003; 139: 843-857
75. Dítě P, Dolina J, Novotný I. Terapie akutního nevarikózního krvácení do GIT i.v. aplikací inhibitorů protonové pumpy, Česká a Slovenská Gastroent a Hepatol 2006; 60(4): 179-181
76. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol CME. 2008;5(2): 80-93. © 2008 Medscape [cit 2014-8-8] dostupné z: <www.medscape.org/viewarticle/569251>
77. Rubenstein LZ, Rubenstein LV: Comprehensive geriatric assessment of older patients with gastrointestinal disorders; in Pilotto A, Malfertheiner P, Holt PR: Aging and the Gastrointestinal Tract. Interdiscip Top Gerontol. Basel, Karger, 2003; 32,12-27.

78. Kaplan, R. C., Heckbert, S. R., Koepsell, T. D., Furberg, C. D., Polak, J. F., Schoen, R. E., Psaty, B. M. and For The Cardiovascular Health Study Investigators, Risk Factors for Hospitalized Gastrointestinal Bleeding Among Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001; 49: 126-133.
79. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Paris F., Niro V., Longo M.G., D'Ambrosio P. L., Andriulli A., Di Mario F.: The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs: The role of gastroprotective drugs, 2003;15(6): 494-499
80. Kompendium© InfoPharm 2005, Cover Photo© MIB s.r.o., 2004; 6-32
81. Drugs. com Copyright © 2000-2013 Drugs.com. All rights reserved. dostupne z: <<http://www.drugs.com>>
82. Micromedex® [online]
83. SPC Anopyrin [cit 2013-8-15] dostupné z: <<http://www.sukl.cz>>
84. SPC Plavix [cit 2013-8-15] dostupné z: <<http://www.sukl.cz>>
85. CURE Trial Investigators, Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation, *N Engl J Med*; 2001, 345(7):494-502.
86. CAPRIE Steering Committee, A Randomised, Blinded Trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), *Lancet*, 1996; 348:1329-39.
87. SPC Furon [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
88. SPC Prestarium [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
89. SPC Tritace [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>

90. Leary WP, Reyes AJ, Van der Byl K., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on urinary excretions: interactions with diuretics. *Am J Med.* 1992; Apr 27;92(4B):64S-68S
91. Andersson F, Cline C, Rydén-Bergsten T, Erhardt L. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and heart failure. The consequences of underprescribing. *Pharmacoeconomics.* 1999; Jun; 15(6):535-50
92. Sanoski C.A., Bauman J.L., Clinical observations With the Amiodarone/Warfarin Interaction*: Dosing Relationships With Long-term Therapy, *Chest.* 2002;121(1):19-23.
93. Lam J, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani MM, Pullenayegum EM, Kearon C, et al. Hospitalization for hemorrhage among warfarin recipients prescribed amiodarone. *Am J Cardiol.* 2013;112(3):420-423
94. Fondevila C, Meschengieser S, Lazzari M. Amiodarone-acenocoumarin interaction. *Thromb Haemost.* 1991;65(3):328
95. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al, Statin Toxicity from Macrolide Antibiotic Coprescription: A Population-Based Cohort Study, *Ann Intern Med,* 2013; 158:869-76.
96. Amsden GW, Kuye O, and Wei GC, A Study of the Interaction Potential of Azithromycin and Clarithromycin with Atorvastatin in Healthy Volunteers, *J Clin Pharmacol,* 2002; 42(4):444-9
97. Alreja G, Inayatullah S, Goel S, et al, Rhabdomyolysis Caused by an Unusual Interaction between Azithromycin and Simvastatin, *J Cardiovasc Dis Res,* 2012; 3(4):319-22.
98. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al, Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation, *J Am Coll Cardiol,* 2010; 55(9):934-47

99. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G, Mechanisms of Drug Induced QT Interval Prolongation, *Curr Drug Saf*, 2010; 5(1):44-53
100. InfoPharm Kompedium, Infopharm© a.s. 2004; Cover Photo© MIB s.r.o. 1-5
101. Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA, et al. Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding, *Dig Dis Sci*, 1997; 42(1):79-82.
102. Homma S, Thompson JL, Sanford AR, Mann DL, Sacco RL, Levin B, Pullicino PM, Freudenberger RS, Teerlink JR, Graham S, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Di Tullio MR, Gabriel AP, Lip GY, Estol CJ, Lok DJ, Ponikowski P, Anker SD; WARCEF Investigators. Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(5):988-97.
103. SPC anopyrin [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
104. SPC warfarin [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
105. de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55:591-595
106. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2003; 163:59-64
107. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(6): 1475-1482

108. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(12):1565-75
109. SPC Seropram [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
110. SPC Ciplox [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
111. Glasheen, JJ., Fugit, RV., Prochazka AV., Effect of levofloxacin coadministration on the international normalized ratio during warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1079-80
112. Douglas I. J., Evans S. J. W., Hingorami D. A., Grosso A.M., Timmis A., Hemingway H., Smeeth L.; Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs; *BMJ* 2012; 7, 10;345
113. SPC Helicid [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
114. SPC Humalog [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
115. SPC Humulin R [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
116. SPC Carvedilol [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
117. SPC Digoxin [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
118. Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých [cit 2014-2-20] dostupné z: <<http://www.infekce.cz/Legislativa/Pneumonie%20DP170311.pdf>>
119. SPC Avelox [cit 2013-8-15] dostupne z: <<http://www.sukl.cz>>
120. Grundmann M., Kacířová I., Léčba hypertenze a lékové interakce. [cit 2014-3-12] Dostupné z: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/>>

postgradualni-medicina/lecba-hypertenze-a-lekove-
interakce-308628>

121.Češková E. Kombinace antidepresiv, Remedia 2005; 15: 520-524.

122.Seifertová D, Bareš M, Kopeček M. Léčba farmakorezistentní
deprese. Farmakoterapie 2005; 9: 589-594

123.Červený P., Vlček J., Lukáš M., Bortlík M., Potenciální interakce u
pacientů s idiopatickým střevním zánětem. [cit 2014- 8-25] dostupné
z: <[http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?
linkID=txt13&page=2](http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?linkID=txt13&page=2)>

10. Seznam tabulek a grafů

10.1. Seznam tabulek

Tab. č. 1: Kvalitativní zastoupení izoformem CYP 450	17
Tab. č. 2: přehled klinicky významných interakcí	19
Tab. č. 3: Kombinace léčiv s vysokým potenciálem lékových interakcí	21
Tab. č. 4: Léky prodlužující QT interval	22
Tab. č. 5: Hodnocení srdečního selhání na základě míry funkčního postižení NYHA	42
Tab. č. 6: Závislost výskytu nežádoucích reakcí na počtu užívaných léků podle InfoPharm	49
Tab. č. 7: Relevance dokumentace literárních zdrojů podle InfoPharm	50
Tab. č. 8: Klinická závažnosti LI	52
Tab. č. 9: Definice interakcí podle Micromedex	53
Tab. č. 10: Relevance dokumentace dle Micromedex	54
Tab. č. 11: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách JIP	57
Tab. č. 12: Počet interakcí podle závažnosti JIP	58
Tab. č. 13: Počet interakcí podle závažnosti geriatry	60
Tab. č. 14: Počet potenciálních interakcí v závislosti na počtu užívaných léčiv geriatry	61
Tab. č. 15: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách geriatry	63
	88

tab. 16 nejčastěji identifikované dvojice potenciálně interagujících léčiv	63
--	----

2. Seznam grafů

Graf č. 1: Počet LI dle závažnosti JIP	58
--	----

Graf č. 2: Počet potenciálních interakcí v závislosti na počtu užívaných léčiv JIP	59
--	----

Graf č. 3: Průměrný počet léčiv a průměrný počet interakcí v různých věkových skupinách JIP	59
---	----

Graf č. 4: Počet potenciálních interakcí v závislosti na počtu užívaných léčiv geriatric	61
--	----

Graf č. 5: Počet interakcí podle závažnosti	62
---	----

Graf č. 6: Rozdělení nejčastěji identifikovaných interagujících léčiv podle ATC skupin	64
--	----

Abstrakt

SLEDOVÁNÍ POTENCIÁLNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ NA VYBRANÝCH PRACOVÍŠTÍCH FAKULTNÍ NEMOCNICE V HRADCI KRÁLOVÉ

Autor: Maříková M.*

Konzultant: Vlček J.**

*Oddělení klinické farmacie FN HK

**Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova V Praze, Česká republika

Úvod:

Medicína a farmacie jsou dva různé, ale příbuzné obory, které se doplňují, překrývají a potřebují. V 90. letech 20. století byly uveřejněny první práce analyzující chyby v medikaci. To err is human, Building a Safer Health System je zpráva vydaná v listopadu 1999 americkým Institute of Medicine, analyzující lékové chyby. Zpráva byla sestavena na základě analýzy několika studií různých organizací se závěrem, že 44.000 až 98.000 lidí zemře každý rok v důsledku preventabilní lékové chyby. Pro srovnání, ve stejném roce zemřelo méně než 50.000 lidí na Alzheimerovu chorobu a 17,000 lidí na užívání nelegálních drog. Každé podání léku pacientovi je svým způsobem experiment, ve kterém spoléháme na dostupná populační data farmakokinetických a farmakodynamických vlastností lék a nejinak je tomu v oblasti lékových interakcí. Počet užívaných léků zvyšuje riziko vzniku potenciálních lékových interakcí. Lékové interakce mohou ovlivnit výsledek léčby. Díky spolupráci farmaceuta s lékařem a pacientem je možné lékové problémy identifikovat, minimalizovat rizika a předcházet jim.

Cíl práce:

Cílem práce bylo v teoretické části popsat specifika oddělení - akutní kardiologie a geriatry, identifikovat nejčastější diagnózy (podle MKN-10), popsat problematiku nežádoucích účinků léčiv a potenciálních interakcí a možnosti jejich identifikace prostřednictvím databází.

Cílem praktické části byla analýza veškeré farmakoterapie padesáti konsekutivně přijatých pacientů kardiologické jednotky intenzivní péče (JIP) a padesáti pacientů geriatrického oddělení a identifikace potenciálních lékových interakcí, jejich rozdělení podle věku a počtu užívaných léčiv, rozdělení podle závažnosti a určení nejčastěji se vyskytujících interakcí pomocí DInIS - Informačního systému lékových interakcí DrugAgency INFOPHARM ver.07.05.28 (Informační systém DInIS poskytuje odborné informace o účinných látkách a lékových interakcích na základě původních odborných textů)

Metodika:

Na základě dostupných údajů z dokumentace v NIS jsem analyzovala kompletní farmakoterapii padesáti konsekutivně přijatých pacientů kardiologické JIP I. Interní kliniky FN HK (24 žen a 26 mužů) a padesáti konsekutivně přijatých pacientů geriatrického oddělení III. Interní kliniky FN HK (26 žen a 24 mužů). Hodnotila jsem terapii poslední dva dny pobytu v nemocnici. Pro zjišťování potenciálních interakcí byl použit Informační systém lékových interakcí DrugAgency společnosti InfoPharm. Jako potenciální interakci jsem hodnotila všechny interakce vyhodnocené systémem.

Výsledky:

3. Kardiologická JIP

Průměrný věk pacientů byl 60, 63 let (medián 65,25), kteří byli v průměru 7,86 léky (medián 7). U 26 % pacientů nebyla nalezena žádná potenciální interakce. U 74 % pacientů byly nalezeny potenciální lékové interakce. Největší počet potenciálních lékových interakcí byl hodnocen 1 (33,6%), interakcí hodnocených 2 (27,3%). Nejméně bylo nalezeno interakcí hodnocených 3 (15,3%) a 4 (2,1%). Nenalezli jsme žádnou potenciální interakci hodnocenou 5. Jako neinteragující, tedy 0 bylo identifikováno 21,7%.

4. Geriatrie

Průměrný věk pacientů byl 83,88 let, kteří byli léčeni průměrně 7,78 léky (medián 7). U 5 % pacientů nebyla nalezena žádná potenciální interakce. U 95 % pacientů byly nalezeny potenciální lékové interakce. Závažnost 1 byla nalezena v 14,8% případů. Největší počet potenciálních lékových interakcí byl hodnocen 2 (31,8%), interakcí hodnocených 3 (20,5%). Nejméně bylo nalezeno interakcí hodnocených 4 (5,7%) a 5 (1,1%).

Závěr:

výsledky ukazují, že výskyt potenciálních lékových interakcí hodnocených informačním systémem není dramatický, ale vzhledem k rizikům vyplývajícím z takové léčby je nutné IT dobře znát a umět systémem identifikované IT interpretovat a minimalizovat rizika s nimi související. Klinický farmaceut je důležitou součástí multidisciplinárního týmu.

Abstract

ASSESSMENT OF POTENTIAL DRUG DRUG INTERACTION IN TWO INPATIENT WARDS IN UNIVERSITY HOSPITAL IN HRADEC KRÁLOVÉ

Author: Maříková M.*

Tutor: Vlček J.**

*Clinical Pharmacy Department University Hospital Hradec Králové

**Social and Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, the Czech Republic

Background:

Medicine and pharmacy are two different but related disciplines that complement, overlap and need each other. The first work, which has looked at medication errors was published in the nineties of the 20th century by the American Institute of Medicine “To Err is Human, Building a Safer Health System's report”, issued in November 1999. The report is based on analysis of several different studies, concluding that 44.000 to 98.000 people die each year because of preventable drug errors. In comparison, fewer than 50.000 people died from Alzheimer's disease and 17.000 died of illicit drug use in the same year. Each administration of the drug to the patient is a kind of experiment, which rely on available population data of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. The same situation is in a topic of drug interactions. Number of drugs in use increases the risk of potential drug interactions. Drug interactions may affect the treatment outcome. Pharmacist in cooperation with doctors and patients can identify drug problems, minimize risks and prevent them.

Objective:

The aim of the study was to describe the specifics of both departments - acute cardiology and geriatrics, to identify the most frequent diagnosis (ICD-10: classification of mental and behavioral disorders), side effects

and potential drug interactions and possibilities of their identification using databases.

In the practical part the following data were analyzed: all drugs of fifty consecutive patients, who were admitted to the intensive care unit of cardiology department (ICU) and fifty patients, who were admitted to the geriatric department. The most frequent potential drug-drug interactions, their distribution by age and number, drugs which have been used and severity of these potential interactions by DInIS - Drug Information Interactions System of Drug Agency INFOPHARM ver.07.05.28 (Information System DInIS provides expert information on active substances and drug interactions based on available published evidence) were identified.

Methods:

Pharmacotherapy of fifty consecutive admitted patients to cardiac ICU I.Internal Clinic (24 women and 26 men) and fifty consecutively admitted patients (26 women and 24 men) to the geriatric department III.Internal clinic University Hospital in Hradec Králové were analyzed. Data from the hospital electronic documentation, the complete medication given to patients last two days in the hospital using drug interactions Information System of Drug Agency company INFOPHARM was assessed to detect potential interactions.

Results:

1. Cardiac ICU

The mean age of patients was 60.63 years (median, 65.25), who take an average of 7.86 medications (median 7). In 26% of studied patients no potential interactions were discovered. Prevalence of all potential interactions was 74%. Prevalence of potential drug interactions importance 1 (very small risk) was 33.6%, importance 2 (small risk, usually unimportant, in some cases timing of application of one drug should be changed) was 27.3%. The interactions importance 3 (medium risk, dosing should be changed sometimes, and/or lab test or clinical

symptoms watched) was 15.3% and importance 4 (large risk, usually dosing should be changed, or clinical symptoms watched) was 2.1%. There was not potential interaction of importance 5 (very large risk, avoid (if possible), and/or lab tests, clinical symptoms). Risk classification 0 (no drug interaction) was as identified in 21.7% cases.

2. Geriatrics:

The mean age of patients was 86.18 years (median 86), who take an average of 7.67 (median 7) medications. No potential interactions were found in 5% cases. Prevalence of all potential interactions was 95%. Prevalence of potential drug interactions importance 1 was 14.8%, importance 2 was 31.8%, importance 3 was 20.5% and importance 4 was 5.7%. I have found potential interaction importance 5 (very large risk, avoid (if possible) and/or lab tests, clinical symptoms) in one case (1.1%). Risk classification 0 (no drug interaction) was identified in 26.1% cases.

Conclusion:

The results show that the incidence of potential drug-drug interactions in assessed group (using information system) is not dramatic. It is very important to know risks connected to polypharmacy, to know how to manage them, to make the appropriate clinical decision, prevent risks or minimize them. Clinical pharmacist is an important member of a multidisciplinary team of healthcare professionals.

