

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

**ANALÝZA LIEKOVÝCH PROBLÉMOV
POTENCIÁLNE VEDÚCICH K HOSPITALIZÁCI
U GERIATRICKÝCH PACIENTOV**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Školitel specialista: PharmDr. Martina Maříková

Hradec Králové 2018

Zuzana Očovská

Prehlásenie

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové

Dňa:

Podpis:

Pod'akovanie

Za inšpiráciu, vedenie, podnetné pripomienky a usmernenie pri spracovávaní tejto diplomovej práce ďakujem svojmu školiteľovi prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc., za umožnenie spracovania tejto diplomovej práce, ochotu, čas, konzultácie a cenné rady ďakujem svojej školiteľke-špecialistke z praxe PharmDr. Martine Maříkovej a za podporu ďakujem svojmu priateľovi Martinovi Juhásovi.

ABSTRAKT

Kandidát: Zuzana Očovská¹

Školiteľ: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Konzultant: PharmDr. Martina Maříková²

¹ Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociálnej a klinickej farmácie

² Fakultná nemocnica v Hradci Králové, Nemocničná lekáreň, Vedúca oddelenia klinickej farmácie

Názov diplomovej práce: Analýza liekových problémov potenciálne vedúcich k hospitalizácii u geriatrických pacientov

Hospitalizácie z dôvodu liekových problémov predstavujú závažný klinický problém, ktorý má významné ekonomické dôsledky. Obzvlášť starší pacienti sú náchylní k liekovým problémom z dôvodu častej polyfarmácie a s vekom-súvisiacich zmien farmakokinetiky a farmakodynamiky.

Cieľom teoretickej časti tejto diplomovej práce bolo predstaviť problematiku liekových problémov a načrtnúť výsledky štúdií zaoberajúcimi sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov. Cieľom praktickej časti bolo určenie prevalence liekových problémov potenciálne vedúcich k hospitalizácii na geriatrické oddelenie a identifikácia najčastejších liekových skupín zodpovedných za tieto liekové problémy.

Počas šiestich mesiacov bolo retrospektívne hodnotených 200 hospitalizácií na geriatrickom oddelení III. internej gerontometabolickej kliniky Fakultnej nemocnice v Hradci Králové s cieľom určiť či hospitalizácia bola z dôvodu liekového problému. Identifikované liekové problémy boli následne klasifikované podľa PCNE klasifikácie.

Výsledná prevalencia poliekových hospitalizácií bola 11,5 %. Väčšina liekových problémov (83 %) bola klasifikovaná ako nežiadúce lieková príhoda. Súvisiacimi dôsledkami bolo krvácanie a narušenie elektrolytovej rovnováhy. Najčastejšími liekovými skupinami, ktoré sa súviseli s liekovými problémami boli antitrombotiká a diuretiká nasledované liečivami s účinkom na renín-angiotenzínový systém. Výsledky tiež naznačujú, že vek nie je až tak dôležitým ako počet užívaných liečiv v predikcii rizika hospitalizácie súvisiacej s liečivami u geriatrických pacientov.

Táto práca poukazuje na rizikové liekové skupiny potenciálne súvisiace s hospitalizáciami u geriatrických pacientov. Limitáciou je, že niektoré aspekty ako je lieková adherencia, samoliečba a režimové opatrenia neboli hodnotené.

Kľúčové slová: liekové problémy, hospitalizácie, explicitné kritériá, implicitné kritériá

ABSTRACT

Candidate: Zuzana Očovská¹

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Consultant: PharmDr. Martina Maříková²

¹ Department Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

² University Hospital Hradec Králové, Hospital Pharmacy, Head of the Division of Clinical Pharmacy

Title of the master thesis: The analysis of drug-related problems potentially leading to hospitalization among geriatric patients

Hospital admissions due to drug-related problems (DRPs) represent a relevant clinical issue with significant economic consequences. Polypharmacy and age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes make elderly patients particularly prone to develop DRPs.

The aim of the theoretical part of this thesis was to introduce the issue of drug-related problems and to outline the results of previous studies concerning drug-related hospitalizations among geriatric patients. The aim of the practical part was to determine the prevalence of DRPs potentially leading to hospitalization and to identify the most common medication classes involved in these DRPs.

Over the period of six months 200 admissions to geriatric ward of III. Internal Gerontometabolic Clinic of University Hospital Hradec Králové have been retrospectively evaluated in order to determine whether the hospitalization was potentially drug-related. The identified DRPs were consequently classified according to PCNE classification.

The overall prevalence of drug-related hospitalizations was 11.5 %. The majority of DRPs (83 %) were classified as adverse drug event. The associated outcomes were bleeding and electrolyte disturbances. Antithrombotics and diuretics were the most common medication classes associated with DRPs, followed by drugs acting on renin-angiotensin system. The results also indicate that age might not be as important as the number of drugs taken when predicting the risk of drug-related hospitalization to geriatric ward.

This thesis reveals high-risk medication classes potentially associated with hospital admissions among geriatric patients. The limitation is that certain aspects like medication adherence, self-medication, dietary and hydration habits were not assessed.

Key words: drug-related problem, hospitalizations, explicit criteria, implicit criteria

OBSAH

ZOZNAM SKRATIEK.....	8
1. ÚVOD A CIEĽ	9
2. TEORETICKÁ ČASŤ.....	10
2.1 Systematika teoretickej časti a vyhľadávania zdrojov.....	10
2.2 Vymedzenie pojmov.....	11
2.2.1 Liekový problém	11
2.2.2 Nežiadúci účinok liečiva a nežiadúca lieková príhoda.....	13
2.2.3 Liekové pochybenie	15
2.2.1 Geriatrický pacient.....	15
2.2.2 Polyfarmácia.....	16
2.2.3 Potenciálne nevhodné liečivá	16
2.3 Klasifikácie DRP	17
2.3.1 PCNE klasifikácia DRP	17
2.3.2 Ostatné klasifikácie DRP	19
2.4 Algoritmy minimalizácie rizik DRP	23
2.4.1 SOAP	23
2.4.2 Dader	23
2.4.3 SAZE.....	24
2.4.4 Algoritmus troch pilierov	25
2.5 Hodnotenie kauzality ADR.....	25
2.5.1 Naranjo škála.....	26
2.5.2 WHO-UMC.....	27
2.6 DRP u geriatrických pacientov.....	28
2.6.1 Príčina potenciálnej nevhodnosti liečiv v starobe	28
2.6.2 Zmeny farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv	30
2.6.3 Geriatrické syndrómy	32

2.6.4	Nízkodávkové režimy.....	33
2.6.5	Liekové interakcie	34
2.6.6	DRP vedúce k hospitalizáciám.....	36
2.7	Kritéria potenciálnej nevhodnosti liečiv	39
2.7.1	Explicitné kritériá.....	40
2.7.1	Implicitné kritériá	42
2.8	Úloha farmaceuta v prevencii poliekových hospitalizácií.....	43
2.9	Prehľad štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov.....	45
3.	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	51
3.1	Metodika	51
3.2	Výsledky.....	52
3.2.1	Demografické údaje pacientov	52
3.2.2	Prehľad liečiv v liekovej anamnéze pacientov	53
3.2.3	Počet užívaných liečiv.....	53
3.2.4	Charakteristika hospitalizácií.....	54
3.2.5	DRP potenciálne vedúce k hospitalizácii.....	55
3.2.6	Explicitné kritériá.....	57
4.	DISKUSIA.....	58
4.1	Diskusia prehľadu štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov.....	58
4.2	Diskusia praktickej časti.....	61
5.	ZÁVER.....	65
5.1	Zhrnutie prehľadu štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov.....	65
5.2	Záver praktickej časti.....	65
	PRÍLOHY.....	66

ZOZNAM SKRATIEK

ACEi	inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu
ADE	adverse drug event (nežiadúca lieková príhoda)
ADR	adverse drug reaction (nežiadúca lieková reakcia)
ASA	acetylsalicylic acid (kyselina acetylsalicylová)
CKD	chronic kidney disease (chronické ochorenie obličiek)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (rovnica k odhadu rýchlosti glomerulárnej filtrácie)
CMP	cievna mozgová príhoda
CNS	centrálny nervový systém
DM	diabetes mellitus
DRP	drug-related problem (liekový problém)
EBM	evidence-based medicine
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
MAI	Medication Appropriateness Index
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
NOAC	non-vitamin K oral anticoagulants (non-vitamin K perorálne antikoagulanciá)
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidné antiflogistiká)
INR	International Normalized Ratio (mezinárodný normalizovaný pomer)
LMWH	low-molecular-weight heparin (nízkomolekulárny heparín)
PIM	potentially inappropriate medication (potenciálne nevhodné liečivo)
TK	tlak krvi
PCNE	Pharmaceutical care network Europe
WHO-UMC	World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre

1. ÚVOD A CIEĽ

Farmakoterapia umožňuje účinnú liečbu a prevenciu viacerých ochorení. Avšak každé liečivo so sebou nesie určité riziko. Súhrnným názvom všetkých problémov súvisiacich s farmakoterapiou je liekový problém.

Starší pacienti sú obzvlášť náchylný k výskytu a dôsledkom liekových problémov. So zvyšujúcim sa vekom narastá počet chorôb, ktoré vyžadujú liečbu. Následná polyfarmácia je významným rizikovým faktorom nežiadúcich liekových reakcií a nonadherencie. Príčinou zvýšeného rizika liekových problémov u starších pacientov sú tiež zmeny farmakodynamiky a farmakokinetiky liečiv, fyziologické zmeny súvisiace so starnutím, narušenie mechanizmov homeostázy a obmedzenie sebestačnosti.

Hospitalizácie z dôvodu liekových problémov sú rozšírené. Ich prevalencia sa významne líši v závislosti na použitej klasifikácii, študovanej populácii a designu štúdie. U geriatrických pacientov priemerne skoro každá desiatka hospitalizácia súvisí s liekovým problémom.

Poliekové hospitalizácie predstavujú závažný klinický problém, ktorý má významné ekonomické dôsledky. Avšak tejto záťaži na zdravotný systém sa dá predísť. Liekové problémy sa najčastejšie týkajú nežiadúcich účinkov, z ktorých väčšina je považovaná za preventabilné.

Keďže geriatrickí pacienti sú najviac náchylný k liekovým problémom, špeciálna pozornosť by mala byť venovaná práve tejto skupine pri riešení poliekových hospitalizácií. Poznatky z klinických štúdií ohľadom bezpečnosti a účinnosti liečiv sú u geriatrických pacientov obmedzené. Pacienti ktorý naozaj liečivo užívajú sú starší, menej adherentní, majú viac komorbidít a preto užívajú viac liečiv.

Diplomová práca má za úlohu analyzovať liekové problémy potenciálne vedúce k hospitalizácii u geriatrických pacientov. Teoretická časť zhrňuje problematiku liekových problémov a slúži ako podklad k následnej analýze liekových problémov v rámci praktickej časti. Zaoberá sa liekovými problémy, ich klasifikáciou, algoritmami riešenia a hodnotením nevhodnosti liečiv v starobe.

Cieľom experimentálnej časti je sledovanie vplyvu farmakoterapie ako možnej príčiny hospitalizácií na geriatrickom oddelení III. internej gerontometabolickej kliniky Fakultnej nemocnice v Hradci Králové a identifikácia najčastejších liekových skupín, ktoré súviseli s liekovými problémami potenciálne vedúcimi k hospitalizácii.

2. TEORETICKÁ ČASŤ

2.1 Systematika teoretickej časti a vyhľadávania zdrojov

Prvým cieľom teoretickej časti bolo predstaviť problematiku liekových problémov potenciálne vedúcich k hospitalizácii u geriatrických pacientov. Vymedzené sú základné pojmy — liekový problém, nežiadúci účinok liečiva, nežiadúca lieková príhoda, liekové pochybenie, geriatrický pacient, polyfarmácia a potenciálne nevhodné liečivá. Ďalej sa teoretická časť venuje klasifikácii liekových problémov, algoritmom minimalizácie rizík liekových problémov a určovaniu kauzality nežiadúcich účinkov. Zvlášť je popísaná problematika liekových problémov u geriatrických pacientov, pretože praktická časť diplomovej práce sledovala hospitalizácie práve na geriatrickom oddelení. Uvedené sú i explicitné a implicitné kritériá potenciálnej nevhodnosti liečiv v starobe. Keďže liekovými problémami sa zaoberá predovšetkým klinický farmaceut, teoretická časť je doplnená výstupmi štúdií, ktoré skúmali dopad práce klinického farmaceuta na zníženie rizika hospitalizácie u geriatrických pacientov.

K vyhľadávaniu zdrojov slúžili relevantné kľúčové slová. Zdroj predstavoval Pubmed, ale i knižné publikácie, odporúčané postupy, odborné články a knihy vyhľadané pomocou Google, Google Scholar a Google Books.

Druhým cieľom teoretickej časti bola analýza publikovaných štúdií zaoberajúcich sa rovnakou problematikou ako praktická časť tejto diplomovej práce. Štúdie týkajúce sa poliekových hospitalizácií u geriatrických pacientov boli vyhľadávané systematicky.

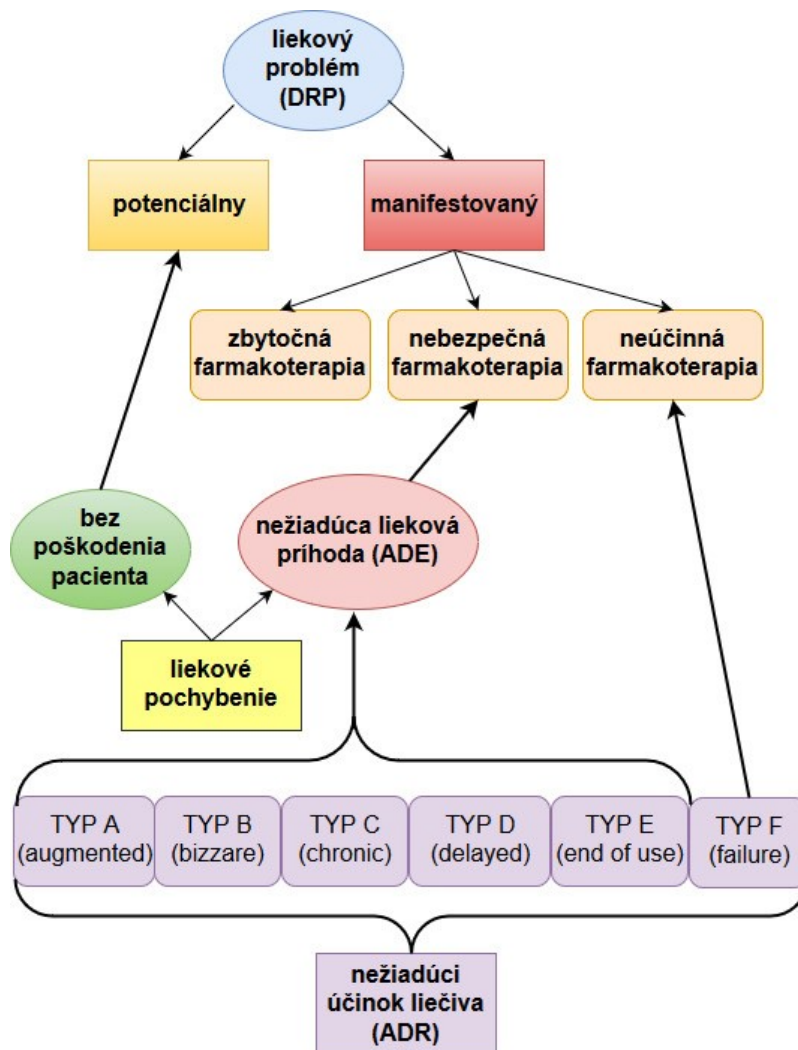
K vyhľadávaniu boli použité bibliografické databázy Medline a Embase. Vyhľadávanie v databáze Medline prebiehalo prostredníctvom MeSH termínov v rámci Pubmedu a vyhľadávanie v databáze Embase prostredníctvom platformy Ovid. V rámci Pubmedu boli k vyhľadávaniu použité nasledujúce MeSH termíny: "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" a "Hospitalization". Vyhľadali sa štúdie za posledných 10 rokov (31.1.2008-27.1.2018) týkajúce sa geriatrických pacientov (ako filter sa použil „Aged: 65+ years“). V databáze Embase boli použité nasledujúce kľúčové slová a spojovacie frázy: “adverse drug reation* or adverse drug event* or medication-related problem* or drug-related problem* and geriatric patient* or aged or patient* over 65 and hospital admission* or hospitalization*“. Ako filter sa použil „aged <65+ years>“ a „last 10 years“.

2.2 Vymedzenie pojmov

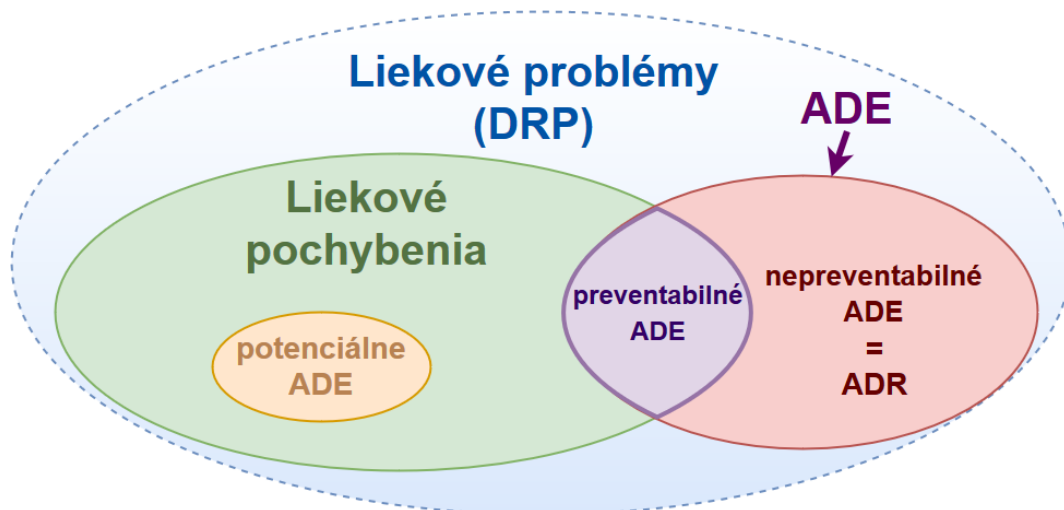
2.2.1 Liekový problém

Liekový problém (DRP = drug-related problem) je definovaný ako udalosť alebo okolnosť týkajúca sa farmakoterapie, ktorá skutočne alebo potenciálne zasahuje do žiadúceho výsledku terapie.¹

Liekové problémy je možné rozdeliť na vnútorné a vonkajšie. Vnútnú toxicitu predstavujú nežiadúce účinky liečiva (ADR= adverse drug reaction). Je spôsobená farmaceutickými, chemickými a farmakologickými vlastnosťami samotného liečiva. Vonkajšia toxicita je zapríčinená zachádzaním s liečivom zdravotníckym pracovníkom alebo pacientom. Ak liečivo nie je používané správne, jedná sa o liekové pochybenie (medication error).² Na obrázku 1 a 2 sú znázornené vzťahy DRP k nežiadúcej liekovej príhode a liekovému pochybeniu a v tabuľke 1 sú príklady ďalších definícií DRP.



Obrázok 1: Vymedzenie pojmu DRP (vlastný pohľad)



Obrázok 2: Vymedzenie pojmu DRP

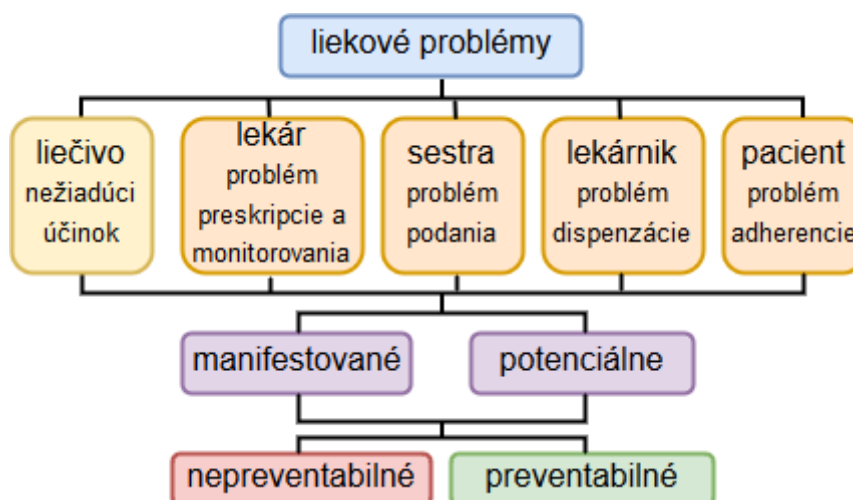
(podľa Morimoto, 2004³ a PCNE working symposium on DRP 2009⁴)

DRP — liekový problém, ADE — nežiadúca lieková príhoda, ADR — nežiadúci účinok liečiva

Tabuľka 1: Príklady definície DRP

Autor	Definícia DRP
Westerlund, 2001	Okolnosť súvisiaca s farmakoterapiou, ktorá môže zasahovať do žiadúceho terapeutického cieľu. ⁵
Granadský konsenzus, 1998	Zdravotný problém, chápaný ako negatívny klinický výsledok farmakoterapie, ktorá z viacerých príčin buď nedosiahla ciele liečby alebo viedla k nežiadúcim účinkom. ⁶
American Society of Hospital Pharmacists, 1996	Udalosť alebo okolnosť týkajúca sa farmakoterapie, ktorá skutočne alebo potenciálne zasahuje do optimálneho výsledku terapie pre konkrétneho pacienta. ⁷
Hepler a Strand, 1990	Udalosť alebo okolnosť týkajúca sa farmakoterapie, ktorá skutočne alebo potenciálne zasahuje do dosahovania optimálneho výsledku. ⁸

Na obrázku 3 sú znázornené príčiny a typy DRP.



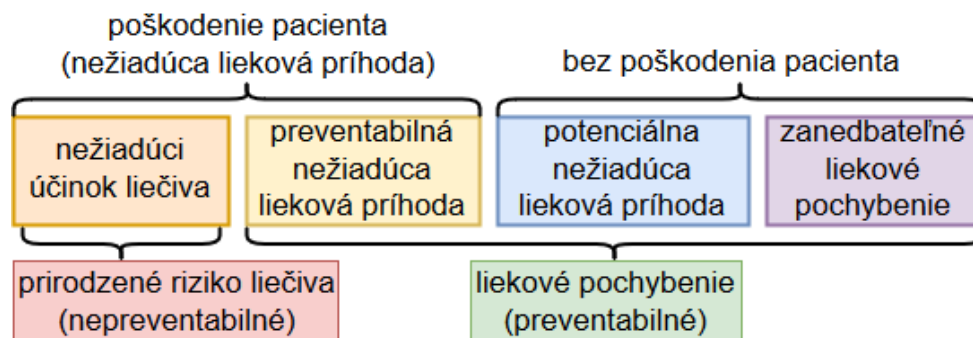
Obrázok 3: Príčiny a typy liekových problémov (voľne upravené podľa Foppe van Mil⁹)

2.2.2 Nežiadúci účinok liečiva a nežiadúca lieková príhoda

Tabuľka 2 uvádza príklady definícií nežiadúceho účinku liečiva (ADR = adverse drug reaction) a nežiadúcej liekovej príhody (ADE = adverse drug event). Najdôležitejší spoločný znak všetkých definícií je kauzálny vzťah, ktorý sa v rámci ADE nevyžaduje, ale v rámci ADR sa určitá mierna kauzality vyžaduje. ADE zahŕňa súčasne ADR i liekové pochybenia. Bližšie je vzťah vysvetlený na obrázku 4.

Tabuľka 2: Definície nežiadúceho účinku liečiva a nežiadúcej liekovej príhody

	ADR (Adverse Drug Reaction) nežiadúci účinok liečiva	ADE (Adverse Drug Event) nežiadúca lieková príhoda
WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre)	<i>Škodlivý účinok, o ktorom sa predpokladá, že je spôsobený liekom. Tento pojem je správne vyhradený pre analýzu v neskoršom štádiu, keď je už spojenie medzi liečivom a nežiaducim účinkom viac než "nezmerateľné" alebo "neisté".</i>	<i>Akákoľvek negatívna alebo škodlivá príhoda, ktorá sa vyskytuje počas liečby, ktorá môže, ale nemusí byť spojená s liečivom. (Takouto udalosťou môže byť pád – môže, ale i nemusí súvisieť s liečivom)</i>
Výbor expertov pre management bezpečnosti a kvality zdravotnej starostlivosti (Rada Európy)¹⁰	<i>odozva na liečivý prípravok, ktorá je nepriaznivá a nezamýšľaná a ktorá sa dostaví po dávkach bežne užívaných u človeka k profylaxii, stanoveniu diagnózy alebo liečbe ochorení či k obnoveniu, úprave alebo ovplyvneniu fyziologických funkcií.</i>	<i>Poškodenie pacienta, ktoré sa vyskytlo počas liečby a ktoré vyplýva buď z primeranej starostlivosti, alebo z nevhodnej či suboptimálnej starostlivosti. Nežiadúce liekové udalosti zahŕňajú: nežiadúci účinok liečiva pri bežnom užívaní lieku a akékoľvek poškodenie vyplývajúce z liekového pochybenia, chyby opomenutia i zrealizovanej chyby.</i>
„Zákon o liečivách“¹¹	<i>odozva na liečivý prípravok, ktorá je nepriaznivá a nezamýšľaná</i>	<i>nepriaznivá zmena zdravotného stavu postihujúca pacienta alebo subjekt hodnotenia, ktorý je príjemcom liečivého prípravku, okrem transfúzneho prípravku, i keď nie je známe, či je v príčinnom vzťahu k liečbe týmto prípravkom</i>



Obrázok 4: Vzťah medzi nežiadúcim účinkom, nežiadúcou liekovou príhodou a liekovým pochybením¹²

Nežiadúci účinok liečiva

Nežiadúci účinok liečiva (adverse drug effect) a nežiadúca lieková reakcia (adverse drug reaction) sú ekvivalentné termíny. Jediný rozdiel je, že účinkom je z perspektívy liečiva a reakciou z perspektívy pacienta.¹³

Do roku 1992 sa nežiadúce účinky rozdeľovali na 2 typy (A-závislé na dávke a B-nezávislé na dávke). Neskoršia klasifikácia rozlišovala 5 typov a od roku 2000 pribudol typ F.¹⁴ Nežiadúce účinky typu A (Augmented) predstavujú zosilnený farmakologický účinok, sú závislé na dávke a predvídateľné (krvácanie po antikoagulanciách, hypoglykémia po inzulíne, bradykardia po betablokátoroch). Medzi nežiadúce účinky typu B (Bizarre) patria hypersenzitívne a idiosynkratické reakcie. Nie sú závislé na dávke, nesúvisia s farmakologickým účinkom liečiva a sú nepredvídateľné. Príkladom je trombocytopenia po tiazidových diuretikách a heparíne, hemolytická anémia po metyldope alebo pľúcna toxicita po nitrofurantoíne. Nežiadúce účinky typu C (Chronic) sú závislé na kumulatívnej dávke (osteoporóza po glukokortikoidoch, tardivná dyskinézia po neuroleptikách, analgetická nefropatia). Medzi nežiadúce účinky typu D (Delayed) patria oneskorené reakcie ako mutagenita a teratogenita. Príkladom je teratogenita po retinoidoch a karcinogézia po alkylačných chemoterapeutikách. Nežiadúce účinky typu E (End of use) vznikajú vplyvom fyzickej adaptácie organizmu na podávanie liečiva. Jedná sa o reakcie z vysadenia liečiva ako abstinenčný syndróm a rebound fenomén. Príkladom je adrenokortikálna nedostatočnosť po vysadení kortikosteroidov alebo abstinenčný syndróm po vysadení benzodiazepínov. Dôsledkom nežiadúcich účinkoch typu F (Failure) nedochádza k terapeutickým účinkom liečiva. Často sú spôsobené liekovými interakciami (ak je liečivom substrát cytochrómu, induktor rovnakého typu cytochrómu spôsobí zrýchlenie jeho metabolizmu, čo má za následok stratu účinku liečiva).¹⁵

Termín nežiadúci účinok by sa nemal zamieňať s pojmom toxický účinok a vedľajší účinok. Toxický účinok je vždy závislý na dávke podaného liečiva a zvyčajne sa nevyskytuje pri bežnom dávkovaní. Vedľajší účinok je nezamýšľaný účinok, ktorý sa vyskytuje pri bežných dávkach a súvisí s farmakologickými vlastnosťami liečiva.¹⁶ Predstavuje teda účinok, ktorý síce nie je cieľom terapie, ale môže byť i prospešný.

Z definície Rady Európy¹⁰ navyše vyplýva, že ADR by nemal zahŕňať intoxikácie, pretože sa vyskytuje len pri po dávkach bežne užívaných u človeka k profylaxii, stanoveniu diagnózy alebo liečbe ochorení či k obnoveniu, úprave alebo ovplyvneniu fyziologických funkcií.

Napriek týmto zaužívaným definíciám navrhla Smernica Európskeho Parlamentu a Rady 2010/84/EÚ z 15. decembra 2010 zmenu vymedzenia pojmu nežiadúci účinok

v záujme zvýšenia nahlasovania nežiadúcich účinkov, tak, aby bolo možné zaručiť, že okrem škodlivých a nežiaducich účinkov po oprávnenom užití bežných dávok lieku bude zahŕňať aj škodlivé a nežiaduce účinky vyplývajúce z nesprávnej medikácie a použitia nad rámec podmienok povolenia na uvedenie na trh, vrátane nesprávneho použitia a zneužitia lieku. Smernica 2010/84/EÚ preto mení definíciu nežiadúceho účinku zo Smernice 2001/83/ES (reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nežiadúca a ktorá sa vyskytne pri dávkach normálne používaných u ľudí na profylaxiu, diagnostikovanie alebo liečenie choroby, alebo na obnovenie, úpravu alebo zmenu fyziologických funkcií) na reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená.¹⁷

Nežiadúca lieková príhoda

Nežiadúca lieková príhoda (udalosť, jav) je každé poškodenie pacienta súvisiace s užívaním liečiv bez ohľadu na podanú dávku. Medzi ADE spadajú ADR i liekové pochybenia, ale v prípade liekových pochybení iba tie, ktorých dôsledkom je poškodenie pacienta. Niektoré definície považujú za ADE i poškodenie pacienta, ktoré plynie z chýbajúceho podania liečiva¹⁸, ale väčšinou spadá neliečená indikácia do kategórií DRP.

2.2.3 Liekové pochybenie

Liekové pochybenie je možné definovať ako udalosť, ktorá by mohla spôsobiť alebo viesť k nevhodnému používaniu liečiva. Týka sa preskripcie, interpretácie, monitoringu, dispenzácie, podania liečiva zdravotníckym personálom a pacientovej adherencie. Na rozdiel od nežiadúceho účinku liečiva nemusí vždy vyústiť v poškodenie pacienta.² V kohortovej štúdií (Bates, 1995) vyústilo v ADE iba 0,9 % liekových pochybení.¹⁹

Príkladom situácie, ktorá sa označuje ako liekové pochybenie je napríklad podanie antibiotika pacientovi napriek alergii v anamnéze. Ak sa podá pacientovi antibiotikum po prvý krát a vyvinie sa u alergická reakcia, o liekové pochybenie sa nejedná.

Liekovým pochybeniam je možné predchádzať a ich prítomnosť poukazuje na kvalitu poskytovanej zdravotnej starostlivosti.

2.2.1 Geriatrický pacient

V širšom slova zmysle sa hovorí o pacientovi určitého veku (obvykle vo veku nad 75 rokov). Za najnižší vek, ktorý oprávňuje začlenenie pacienta do geriatrických programov, napr. v súvislosti s vekovo podmienenými zmenami, je považovaný vek 65 rokov. V užšom slova zmysle sa hovorí o seniorovi, ktorý vykazuje s vekom súvisiaci pokles potenciálu zdravia, ktorý ho disponuje ku špecifickým zdravotným problémom, k modifikácii priebehu a manifestácie chorôb, k potrebe upravených prístupov, služieb a režimov a ktorý ho v súvislosti so zdravotnou starostlivosťou znevýhodňuje a robí zraniteľnejším.²⁰

2.2.2 Polyfarmácia

Definícia pojmu polyfarmácia (polyfarmakoterapia) nie je medzinárodne stanovená a v rámci štúdií existujú veľké nezrovnalosti. Niektoré štúdie definujú polyfarmáciu počtom užívaných liečiv a niektoré berú do úvahy nevhodnosť užívaných liečiv. Najčastejšie sa pod pojmom polyfarmácia rozumie užívanie 5 a viac liečiv.²¹ Pôvodne mal tento termín výhradne negatívny význam, ale dnes môžeme nájsť i štúdie, ktoré polyfarmáciu považujú za prospešnú, pokiaľ je indikácia liečiv súlade s EBM (Evidence-based medicine).²² Polyfarmácia súvisí s polymorbiditou, ktorá je častá vo vyššom veku. Niektorí autori ju zaraďujú medzi geriatrické syndrómy.²³ Medzi jej príčiny patrí okrem multimorbidity i defenzívna medicína, preskripčné kaskády, terapeutická nerozhodnosť a zotrvačnosť.²⁴ Polyfarmácia je všeobecne považovaná za nezávislý faktor zdravotného rizika. Je spojená s nepriaznivou adherenciou, nevypočítateľnými interakciami, akumuláciou ADR, zvýšeným rizikom liekových pochybení, častejšími hospitalizáciami a so zvýšenými nákladmi na liečbu.²⁴

2.2.3 Potenciálne nevhodné liečivá

Potenciálne nevhodné liečivá sú definované ako liečivá s neistou terapeutickou účinnosťou alebo ako liečivá, ktorých potenciálne nežiadúce reakcie prevažujú klinický prospech.²⁵ U starších pacientov sú liečivá považované za vhodné pokiaľ majú jasné indikácie založené na dôkazoch, sú dobre tolerované u väčšiny pacientov, cenovo priaznivé a musia dosahovať ciele terapie. Vhodné predpisovanie vyžaduje znalosť očakávanej dĺžky života pacienta, vynechanie preventívnej liečby u pacientov s nepriaznivou prognózou na prežitie a uprednostňovanie liečiv s priaznivejším pomerom rizika a prospešnosti. Pre starších pacientov sú nevhodné liečivá bez jasnej na dôkazoch založenej indikácie, liečivá s výrazne vyššou pravdepodobnosťou nežiadúcich účinkov než u mladšej populácie a nákladné liečivá.²⁶ Liečivá sú považované za potenciálne rizikové kvôli riziku toxicity pri náhlych zmenách zdravotného stavu, napr. pri dehydratácii, malnutrícii, poklese renálnych funkcií, zhoršení srdcového zlyhávania a pod. Zvýšené riziko pri ich podávaní súvisí s ich vysokým interakčným potenciálom, významnou kumuláciou v organizme, prípadne toxicitou, ktorú nie je možné predpokladať z podanej dávky ani plazmatickej koncentrácie liečiva.²⁷

2.3 Klasifikácie DRP

Identifikácia, prevencia a riešenie DRP je základným procesom farmaceutickej starostlivosti.²⁸ Klasifikácia DRP je potrebná k rozvoju výskumu, ale i pre každodenné použitie pri poskytovaní farmaceutickej starostlivosti v lekárni.

Existuje veľké množstvo spôsobov klasifikácie DRP. Odlišujú sa účelom (výskumné účely, praktické využitie v lekárni), hierarchiou (problémy, príčiny, intervencie) a orientáciou (na pacienta, na zdravotníckeho pracovníka). Vhodná klasifikácia by mala mať jasnú definíciu DRP, jasné definície jednotlivých kategórií, mala by byť validovaná a použiteľná v praxi. Štruktúra by mala byť otvorená a hierarchická, príčina oddelená od problému. Najviac sa požadovaným kritériám približuje klasifikácia PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe).²⁸

2.3.1 PCNE klasifikácia DRP

V roku 2009 bola v rámci PCNE zhotovená schéma klasifikácie liekových problémov. Klasifikácia PCNE je validovaná a pravidelne aktualizovaná. Liekový problém definuje ako udalosť alebo okolnosť týkajúcu sa farmakoterapie, ktorá skutočne alebo potenciálne zasahuje do žiadúceho výsledku terapie. Liekové problémy môžu byť preto manifestované, ale i potenciálne. Základom klasifikácie sú 3 domény problémov (účinnosť liečby, bezpečnosť liečby, ostatné) a 8 domén príčin DRP (voľba liečiva, liekovej formy, voľba dávky, dĺžka liečby, dispenzácia, podávanie liečiva, súvisiaca s pacientom). Bližšie sú domény problémov popísané v tabuľke 3 a domény príčin v tabuľke 4. Súčasťou klasifikácie je i 5 domén intervencií (žiadna, na úrovni predpisujúceho, na úrovni pacienta, na úrovni liečiva, ostatné), 3 domény prijatia intervencie (intervencia prijatá, intervencia neprijatá, ostatné) a 4 domény miery vyriešenia DRP.¹

Tabuľka 3: Rozdelenie problémov podľa PCNE klasifikácie verzie 8.02¹⁰

Primárne domény problémov	Kód	Problém
1. účinnosť liečby (potenciálny) problém s účinnosťou farmakoterapie	P1.1	neúčinnosť liečiva
	P1.2	neoptimálny efekt liečiva
	P1.3	neliečený symptóm alebo neliečená indikácia
2. bezpečnosť liečby pacient trpí alebo môže trpieť nežiadúcou liekovou udalosťou	P2.1	výskyt (možnosť výskytu) nežiadúcej liekovej udalosti
3. ostatné	P3.1	problém s nákladovou efektivitou liečby
	P3.2	zbytočná farmakoterapia
	P3.3	nejasný problém/sťažnosť

Tabuľka 4: Rozdelenie príčin problémov podľa PCNE klasifikácie verzie 8.02¹⁰

Primárna doména príčin	Kód	Príčina
1. voľba liečiva	C1.1	voľba nevhodného liečiva vzhľadom k odporúčaniam
	C1.2	voľba nevhodného liečiva z dôvodu kontraindikácie
	C1.3	pre liečivo nie je indikácia
	C1.4	nevhodná kombinácia liečiv alebo liečiva s rastlinnou drogou
	C1.5	nevhodná duplicita terapeutických skupín liečiv alebo účinných látok
	C1.6	pre liečivo je prítomná indikácia, ale nie je liečená
	C1.7	príliš veľa liečiv predpísaných pre jednu indikáciu
2. lieková forma	C2.1	nevhodná lieková forma (pre daného pacienta)
3. voľba dávky	C3.1	príliš vysoká dávka
	C3.2	príliš nízka dávka
	C3.3	dávkovanie nie je dostatočne časté
	C3.4	dávkovanie je príliš časté
	C3.5	nesprávne, nejasné alebo chýbajúce inštrukcie ohľadom načasovania dávkovania
4. dĺžka trvania terapie	C4.1	príliš dlhé trvanie terapie
	C4.2	príliš krátke trvanie terapie
5. dispenzácia	C5.1	predpísané liečivo nie je dostupné
	C5.2	neposkytnutá potrebná informácia
	C5.3	nesprávny liek, sila alebo dávkovanie odporúčené v rámci voľného predaja
	C5.4	vydané nesprávne liečivo alebo nesprávna sila liečiva
6. Podávanie liečiva	C6.1	nevhodné načasovanie užívania alebo dávkovacieho intervalu
	C6.2	podanie liečiva je príliš časté
	C6.3	Podanie liečiva je príliš zriedkavé
	C6.4	liečivo nie je podané vôbec
	C6.5	podané nesprávne liečivo
	C6.6	liečivo podané nesprávnou cestou
7. Zo strany pacienta	C7.1	pacient liečivo podužíva alebo vôbec neužíva
	C7.2	pacient liečivo nadužíva
	C7.3	pacient liečivo zneužíva
	C7.4	pacient používa nepotrebné liečivo
	C7.5	pacient konzumuje potravu, ktorá interaguje s liečivom
	C7.6	nevhodné uchovávanie liečiva
	C7.7	nevhodné načasovanie užívania alebo dávkovací interval
	C7.8	pacient užíva liečivo nesprávnym spôsobom
	C7.9	pacient nedokáže použiť liečivo tak, ako by mal
8. ostatné príčiny	C8.1	chýbajúci/
	C8.2	iná príčina
	C8.3	neznáma príčina

2.3.2 Ostatné klasifikácie DRP

Častým nedostatkom väčšiny klasifikácií je absencia validácie.^{28,29} V tabuľkách 5-10 sú uvedené príklady klasifikácií DRP, ale zoznam nie je kompletný. Boli popísané i ďalšie klasifikácie ako DOCUMENT, FASTHUG-AIDENS, Cipolle/Morley/Strand, ABC, Hanlon, Mackie a iné.

Klasifikácia DRP, ktorú popísali Hepler a Strand v roku 1990 v publikácii „Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care“ je uvedená v tabuľke 5. Hepler a Strand v tejto publikácii taktiež zdôraznili zmenu orientácie farmaceutickej starostlivosti na pacienta a farmaceutickú starostlivosť definovali ako zodpovedné zabezpečenie farmakoterapie s cieľom dosiahnuť konkrétny výsledok, ktorý zlepší kvalitu života pacienta. DRP definovali ako udalosť alebo okolnosť týkajúcu sa farmakoterapie, ktorá skutočne alebo potenciálne zasahuje do dosahovania optimálneho výsledku.²⁸

Tabuľka 5: Hepler–Strand klasifikácia DRP

Hepler–Strand klasifikácia DRP ⁸	
1. neliečená indikácia	Pacient má zdravotný problém, ktorý vyžaduje farmakoterapiu (indikácia pre použitie liečiva), ale neobdržal žiadne liečivo pre túto indikáciu
2. nevhodná voľba liečiva	Pacient má indikáciu pre liečivo, ale užíva nesprávne liečivo
3. subterapeutická dávka	Pacient má zdravotný problém, ktorý je liečený príliš nízkou dávkou správneho liečiva
4. zlyhanie užívania liečiva	Pacient má zdravotný problém, ktorý je výsledkom neužívania liečiva (napr. z dôvodov farmaceutických, psychologických, sociologických)
5. predávkovanie	Pacient má zdravotný problém, ktorý je liečený príliš vysokou dávkou správneho liečiva (toxicita)
6. nežiadúci účinok	Pacient má zdravotný problém, ktorý je dôsledkom nežiadúcej liekovej reakcie alebo nežiadúceho účinku
7. liekové interakcie	Pacient má zdravotný problém, ktorý je dôsledkom interakcie liek-liek, liek-potrava, liek-laboratórny výsledok
8. užívanie liečiva bez indikácie	Pacient užíva liečivo, ale nie pre zdravotne validnú indikáciu

DRP — drug-related problem (liekový problém)

V tabuľke 6 je znázornená španielska klasifikácia, ktorá rozdeľuje problémy (Drug Therapy problems) do troch kategórií (potreba, účinnosť a bezpečnosť). Prvý krát bola popísaná v roku 1998 počas konsenzu v Granade a v roku 2002 vyšla zrevidovaná verzia pod názvom Granada-II. Táto klasifikácia nezahŕňa potenciálne problémy.²⁸

Tabuľka 6: Granadská klasifikácia liekových problémov

Granaský konsenzus DTP (drug therapy problem)⁶		
	Prvý konsenzus (1998)	Druhý konsenzus (2002)
potreba	pacient neužíva potrebné liečivo	pacient neužíva potrebné liečivo
	pacient užíva liečivo, ktoré nepotrebuje	pacient užíva liečivo, ktoré nepotrebuje
účinnosť	Pacient užíva chybné vybrané liečivo	nekvantitatívny problém neúčinnosti liečiva
	Pacient užíva liečivo v príliš nízkej dávke, frekvencia dávkovania je nedostatočná alebo trvanie terapie je príliš krátke	kvantitatívny problém neúčinnosti liečiva
bezpečnosť	Pacient užíva liečivo, ktoré vedie k nežiadúcim účinkom	nekvantitatívny problém bezpečnosti liečiva
	Pacient užíva liečivo v príliš vysokej dávke, frekvencia dávkovania je príliš častá alebo trvanie terapie je príliš dlhé	kvantitatívny problém bezpečnosti liečiva

V tabuľke 7 je znázornená klasifikácia, ktorá sa zaoberá záležitosťami farmaceutickej starostlivosti (PCI = Pharmaceutical Care Issue). PCI sú skutočné i potenciálne liekové problémy a taktiež pacientova potreba informácií, podpory a iných farmaceutických služieb. Na rozdiel od iných klasifikácií liekových problémov, PCI zahrňuje i potrebu edukácie pacienta a používanie expirovaných liečiv.

Tabuľka 7: Klasifikácia záležitostí farmaceutickej starostlivosti podľa Krška

Škótska klasifikácia PCI (Pharmaceutical Care Issue) podľa Krška³⁰
1. nežiadúci účinok (potenciálny nežiadúci účinok, podozrenie na nežiadúci účinok)
2. lieková interakcia (potenciálna lieková interakcia, podozrenie na liekovú interakciu)
3. voľba liečiva alebo dávky (potenciálne neúčinná terapia, nevhodné podávanie liečiva, nákladná farmakoterapia)
4. noncompliance (potenciálna, skutočná)
5. indikácia (chýbajúca indikácia, neliečená indikácia)
6. potrebná edukácia pacienta
7. opakovaná preskripcia (pacient liečivo už neužíva alebo liečivo užíva inak)
8. monitoring
9. duplikácia liečiv
10. potenciálna interakcia liek-choroba
11. expirované liečivá
12. nevhodné trvanie terapie

V roku 1996 popísal Westerlund v rámci svojej dizertačnej práce klasifikáciu DRP, ktorá bola v roku 2001 inkorporovaná do národného softwaru verejných lekární vo Švédsku.²⁸ Klasifikácia z roku 2006 je znázornená v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Švédsky Westerlund systém klasifikácie DRP³¹

Westerlund systém – švédská klasifikácia DRP a farmaceutických intervencií	
Kategórie DRP	Kategórie intervencií farmaceuta
1. nejasnosť ohľadom indikácie liečiva	1. konzultácie
2. duplicita	2. informácie pre pacientovho reprezentanta
3. interakcia	3. vytlačená informácia
4. kontraindikácia	4. praktické inštrukcie
5. zlyhanie terapie	5. kontakt predpisujúceho lekára/ poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
6. nežiadúci účinok liečiva	6. zmena liečiva
7. podušívanie liečiva	7. odporúčenie pre predpisujúceho lekára/ poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
8. nadušívanie liečiva	8. iná intervencia
9. nevhodná doba užívania liečiva/ nesprávny dávkovací interval	9. žiadna intervencia
10. problém s podaním liečiva	
11. problém s otváraním liekového obalu	
12. nevhodné skladovanie liečiva	
13. ostatné DRP	

DRP — drug-related problem (liekový problém)

Americká klasifikácia problémov farmakoterapie (Medication-Therapy Problems) je znázornená v tabuľke 9. Táto klasifikácia bola popísaná v roku 1996 Americkou spoločnosťou nemocničných farmaceutov v odporúčanom postupe štandardizovanej metódy farmaceutickej starostlivosti.⁷

Tabuľka 9: ASHP klasifikácia liekových problémov

Klasifikácia problémov farmakoterapie podľa ASHP
1. užívanie liečiva bez indikácie
2. neliečená indikácia
3. nevhodné liečivo pre konkrétny stav
4. nevhodná dávka, lieková forma, dávkovanie, cesta alebo metóda podania
5. terapeutická duplicita
6. predpísanie liečiva, na ktoré je pacient alergický
7. skutočná alebo potenciálna nežiadúca lieková príhoda
8. klinicky významné skutočné alebo potenciálne liekové interakcie, interakcie liek-choroba, liek-potrava, liek-laboratórny test
9. sociálne alebo rekreačné zneužívanie liečiva, ktoré interferuje s liečbou
10. nemožnosť plne prosperovať z liečby
11. problémy vyplývajúce z finančnej nákladnosti liečby
12. nepochopenie liečby
13. nonadherencia

ASHP — American Society of Hospital Pharmacists

PI-DOC (Problem-Intervention Documentation) je nemecká klasifikácia DRP, ktorá bola prvý krát zverejnená v roku 1995.²⁸ V tabuľke 10 popísaná verzia z roku 2000.³²

Tabuľka 10: PI-DOC klasifikácia DRP

PI-Doc (Problem-Intervention Documentation) klasifikácia DRP	
A. nevhodná voľba liečiva	A1: nevhodné liečivo pre danú indikáciu
	A2: nezávažná fyziologická kontraindikácia
	A3: nezávažná kontraindikácia z dôvodu inej choroby
	A4: nezamýšľané použitie dvoch liečiv s rovnakou účinnou látkou
	A5: nezamýšľané použitie dvoch liečiv z rovnakej terapeutickej skupiny
	A6: chýbajúce alebo nesprávne aplikačné pomôcky
	A7: nesprávna sila
	A8: nevhodný liečivý prípravok
	A9: nevhodná veľkosť obalu
	A10: nesprávny názov liečivého prípravku, nečitateľný predpis
	A11: neobchodovateľný liečivý prípravok
C. nevhodné používanie liečiva pacientom/ compliance	C1: nedostatočné znalosti ohľadom aplikácie liečiva
	C2: problémy so zachádzaním s liečivom
	C3: pacient používa liečivo napriek chýbajúcej indikácii
	C4: pacient nepoužíva odporúčané liečivo
	C5: pacient si sám upravil dávku liečiva
	C6: nevhodná doba užívania liečiva
	C7: nevhodný čas aplikácie liečiva
	C8: chýbajúci alebo nedostatočný monitoring
D. nevhodné dávkovanie	D1: pacient nepozná dávkovanie
	D2: neurčená sila
	D3: predávkovanie
	D4: poddávkovanie
	D5: nevhodný dávkovací interval
E. liekové interakcie	E1: literatúra poukazuje na interakciu
	E2: symptómy interakcie
	E3: pacient má obavy z interakcie
F. ADR	F1: pacient má obavy z ADR
	F2: symptómy ADR
	F3: vysadenie liečiva z dôvodu neakceptovateľného ADR
G. ostatné	súvisiace s pacientom
	súvisiace s lekárom
	súvisiace s komunikáciou
	technické a logistické

DRP — liekový problém, ADR — nežiadúci účinok liečiva

2.4 Algoritmy minimalizácie rizik DRP

2.4.1 SOAP

Algoritmus SOAP vyvinul Larry Weed v roku 1969 s cieľom zjednodušiť klinické uvažovanie štruktúrovaním priebežných správ v rámci chorobopisov.³³ Skratka SOAP je akronym zložený zo začiatkových písmen anglických slov – Subjective, Objective, Assessment a Plan.

Subjective (zhodnotenie subjektívnych pocitov pacienta) ³⁴

Subjektívna časť popisuje informácie, ktoré nemôžu byť potvrdené diagnostickými metódami. Farmaceut využíva informácie od pacienta, rodiny alebo ošetrojúceho (napr. symptómy ako nauzea a neschopnosť vstať z postele). Pozostáva z hlavnej sťažnosti, súčasného zdravotného stavu pacienta, liekovej, osobnej a rodinnej anamnézy, ktorú poskytne pacient.³⁵

Objective (posúdenie, či pre spomínaný problém existujú objektívne príčiny) ³⁴

Objektívna časť zahŕňa informácie, ktoré sa dajú objektívne zmerať (informácie z lekárskeho vyšetrenia, diagnostických testov, laboratórnych výsledkov a elektronických profilov liečiv) ako napríklad TK, pulz, teplota, váha, lipidogram, INR, sérové hladiny liečiv a iné.³⁵

Assessment (zhrňuje hodnotenie subjektívnych a objektívnych informácií) ³⁴

Časť hodnotenia sumarizuje vyhodnotenie nazbieraných subjektívnych a objektívnych informácií. Farmaceut systematicky zhodnotí každé liečivo vzhľadom na vhodnosť, účinnosť, bezpečnosť a adhérenciu. Ciele terapie by sa mali riadiť odbornými odporúčaniami a princípmi EBM. Zhodnotenie pozostáva i z dokumentácie etiológie problému, ktorá by mala brať do úvahy nielen objektívne, ale aj subjektívne informácie (napr. pacientovu nonadhérenciu).³⁵

Plan (plán, ako postupovať) ³⁴

V poslednej časti farmaceut ku každému identifikovanému problému navrhne plán, ktorý bude obsahovať kompletnú a podrobnú dokumentáciu všetkých farmakologických i nefarmakologických odporúčaní, monitoring, edukáciu pacienta, odporúčenie a následné sledovanie.³⁵

2.4.2 Dader

Daderova metóda bola popísaná Výskumnou skupinou farmaceutickej starostlivosti (Pharmaceutical Care Research Group) na Granadskej univerzite v Španielsku v roku 1999. Daderova metóda je nástroj, ktorý pomáha farmaceutom dosiahnuť čo najlepšiu účinnosť a bezpečnosť farmakoterapie.³⁶ Jedná sa o postup sledovania farmakoterapie, ktorý vznikol

so zámerom vytvoriť štandardné postupy, ktoré zaručia účinnosť intervencie a pacientovu bezpečnosť. Hlavnou úlohou je hľadanie možných riešení k reálnym problémom. Je zbytočné generovať varovania, pokiaľ nie sú založené na odôvodnenom podozrení.

V prvom rade je potrebné získať informácie o stave pacienta a jeho súčasnej farmakoterapii. Na základe všetkých získaných informácií vznikne hodnotiaci formulár (Assesment Form), ktorý umožní odborníkovi rozhodnúť sa či intervenovať alebo nie. Základným prvkom modelu hodnotiaceho formulára je spárovanie zdravotných problémov s liečivami, ktoré sú použité k ich liečbe. Ciele terapie (zmiernenie, liečba, zlepšenie zdravotného problému) sa píše oddelene podľa druhu do zvlášť riadku. Napríklad u pacienta s perzistentnou astmou, má preventívna inhalácia kortikosteroidov a dlhodobopôsobiacich betamimetík odlišný terapeutický cieľ než rýchlo-pôsobiace betamimetiká. Následne sa pri hodnotení zohľadňujú tri definície.

1. Farmakoterapia je považovaná za potrebnú, pokiaľ bola vedome predpísaná pre zaznamenaný zdravotný problém.
2. Farmakoterapia je považovaná za účinnú, pokiaľ dostatočne kontroluje zdravotný problém, pre ktorý bola predpísaná.
3. Liečivo je považované za bezpečné, pokiaľ nespôsobuje zdravotný problém alebo jeho dekompenzáciu.

Pri neúčinnosti a nebezpečnosti liečiva sa zisťuje, či sú kvantitatívne (či závisia na dávke liečiva). V rámci intervencie je potrebné prioritizovať - najskôr riešiť tie problémy, ktoré predstavujú závažné riziko pre pacienta, potom problémy, ktoré je možné vyriešiť v krátkej dobe a až potom zvyšné.³⁷

2.4.3 SAZE

Algoritmus SAZE je českou alternatívou algoritmu SOAP. Jedná sa o akronym zo začiatkových písmen jednotlivých krokov algoritmu: signál rizika, analýza signálu, zmeranie rizika a eliminácia rizika. Algoritmus SAZE napomáha odhaľovať riziká, ktoré sú klinicky významné a racionalizuje klinické uvažovanie. Hlavnou úlohou zdravotníka je spoznať, keď je pacient naozaj ohrozený a keď intervencia nie je nutná.³⁸ Ak je signál generovaný v prvom a druhom kroku dostatočne silný, malo by sa pokračovať v treťom a vo štvrtom kroku a pokúsiť sa riziko minimalizovať.³⁴

Signál

Prvým krokom je posúdenie populačného rizika. Signálom rizika môže byť vlastnosť liečiva (s úzkym terapeutickým oknom, s interakčným potenciálom), riziková lieková forma (parenterálna), vek pacienta (dieťa alebo senior), polyfarmácia, chyby v predpisovaní,

dispenzácii, podávaní a užívaní, chyby pri presune pacienta, riziko nonadherencie, liečivá vyžadujúce monitoring rizík, výskyt nežiadúcej liekovej príhody alebo liečivo v anamnéze signalizujúci výskyt rizika.

Analýza

Druhým krokom je podozrenie na individuálne riziko. Analýza prebieha na teoretickej úrovni, do hodnotenia sú zahrnuté všetky faktory, ktoré môžu populačné riziko zvýšiť.³⁴ Zohľadňujú sa kontraindikácie liečiva, rizikové kombinácie liečiv, riziková dávková schéma, rizikové správanie pacienta, neznalosť liekovej a osobnej anamnézy, priebehu farmakoterapie a dôvodu podávania liečiva.

Zmeranie

Tretím krokom je potvrdenie individuálneho rizika. Vyhľadávajú sa subjektívne symptómy, zmeny vo fyzikálnom vyšetrení, zmeny v biochemických a hematologických testoch, hladina liečiva pri monitorovaní.³⁸ Hodnotí sa pomer prospešnosti a rizika, význam rizikových faktorov, dechallenge/rechallenge, časová závislosť a dĺžka liečby alebo potvrdenie podozrenia na liekovú nonadherenciu.

Eliminácia

Štvrtým krokom je minimalizácia rizika. Možnosti sú revízia farmakoterapie, zmena spôsobu podania, monitorovanie, prevencia nonadherencie, režimové opatrenia a podporná liečba.³⁴

2.4.4 Algoritmus troch pilierov

Algoritmus troch pilierov dopĺňa algoritmus SAZE, ktorý sa venoval komplexnému riešeniu liekových problémov. Prvé dva piliere sú teoretické a tretí piliér predstavuje vlastnú minimalizáciu rizík.

V rámci prvého piliera sa hodnotí individuálne riziko (rizikové faktory nežiadúceho javu a rizikové faktory komplikácií). Je dôležité poznať etiopatogenéziu ochorenia a spôsob správania zdravotníkov a pacientov pri predpisovaní a užívaní liečiv. Druhý piliér sa zaoberá monitorovaním nežiadúceho javu, jeho rizikových faktorov a rizikových faktorov komplikácií. V rámci tretieho piliera sa rovnako ako v algoritme SAZE uplatňuje 6 možností minimalizácie rizika (revízia farmakoterapie, monitoring, zmena spôsobu podania, adherencia, režimové opatrenia a podporná liečba).

2.5 Hodnotenie kauzality ADR

Odhad pravdepodobnosti, že liečivo spôsobilo nežiadúcu liekovú udalosť je založený na klinickom úsudku. Absencia metódy, ktorá by potvrdila kauzalitu má za následok veľkú variabilitu v hodnotení.³⁹ Preto vzniklo veľa nástrojov, ktoré hodnotia

kauzalitu ADR, avšak žiadny nástroj nespĺňa všetky kritéria.⁴⁰ K určení kauzality ADR sa najviac používajú WHO-UMC metóda a Naranjo škála pravdepodobnosti ADR^{41,42}

2.5.1 Naranjo škála

Naranjo škála definuje štyri kategórie pravdepodobnosti ADR (jednoznačná, pravdepodobná, možná, nepravdepodobná), ktoré sú založené na vyhodnotení desiatich otázok. Podrobne je hodnotenie otázok znázornené v tabuľke 11. Naranjo definoval ADR v súlade s definíciou WHO - každý škodlivý nezamýšľaný nežiadúci účinok liečiva, ktorý sa vyskytne po podaní dávok, ktoré sa používajú k profylaxii, diagnostike alebo terapii. Definícia vylučuje zlyhanie liečby, zámernú a náhodnú intoxikáciu a zneužívanie liečiva.⁴³

Kedže Naranjo algoritmus vznikol kurčeni ADR vyskytujúcich sa počas randomizovaných klinických štúdií, tento nástroj je najjednoduchší v hodnotení ADR, ktoré sa týkajú nerizikových pacientov v sekundárnej starostlivosti.⁴⁰

Tabuľka 11: Naranjo škála hodnotenia pravdepodobnosti ADR

Otázka	odpoveď		
	áno	nie	neviem
1. Existujú záverečné správy ohľadom tejto reakcie?	+1	0	0
2. Nastala nežiadúca lieková okolnosť potom, čo sa liečivo podalo?	+2	-1	0
3. Zlepšila sa ADR po vysadení liečiva alebo po podaní špecifického antagonistu?	+1	0	0
4. Objavila sa ADR potom, čo bolo liečivo znovu podané?	+2	-1	0
5. Existujú alternatívne príčiny, ktoré by mohli sami spôsobiť túto reakciu?	-1	+2	0
6. Objavila sa reakcia znovu po podaní placeba?	-1	+1	0
7. Bolo liečivo detegované v telesných tekutinách v toxických koncentráciách?	+1	0	0
8. Zhoršila sa reakcia po zvýšení dávky liečiva alebo sa zlepšila po znížení dávky liečiva?	+1	0	0
9. Mal pacient podobnú reakciu na rovnaké alebo podobné liečivo v minulosti?	+1	0	0
10. Bola nežiadúca lieková udalosť potvrdená objektívnym dôkazom?	+1	0	0
Hodnotenie výsledného skóre: > 9 = jednoznačná ADR 5-8 = pravdepodobná ADR 1-4 = možná ADR 0 = nepravdepodobná ADR			

ADR— nežiadúci účinok liečiva

Zdá sa, že Naranjo škála nie je aplikovateľná na hodnotenie nežiadúcich liekových reakcií vyskytujúcich sa na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Medzi limitácie používania Naranjo skóre v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti patrí nemožnosť rechallenge

(otázka č.4), nemožnosť administrácie placeba (otázka č.6), možné chýbanie sérových hladiny liečiv (otázka č.7) a objasnenie objektívnym meraním (otázka č.10).⁴³

2.5.2 WHO-UMC

Algoritmus WHO-UMC sa považuje za najjednoduchší a najlepší nástroj hodnotenia kauzality v nemocnici. Tento nástroj vznikol s cieľom hodnotiť výskyt ADR v postmarketingovej dobe. Vďaka tomu dosahuje vyššie skóre pravdepodobnosti kauzálnej asociácie a má lepšiu reprodukovateľnosť medzi hodnotiteľmi.⁴⁰ Kategórie kauzality ADR podľa WHO-UMC sú popísané v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Kategórie kauzality podľa WHO-UMC⁴⁴

kauzalita	Hodnotiace kritéria
jednoznačná	Udalosť alebo odchýlka laboratórnych testov je v pravdepodobnej časovej súvislosti s užitím liečiva
	Reakciu nie je možné objasniť chorobou alebo iným liečivom
	Odpoveď na vysadenie liečiva vyzerá hodnoverne
	Udalosť je farmakologický alebo fenomenálne jednoznačná
	Uspokojivá rechallenge, pokiaľ bola potrebná
pravdepodobná	Udalosť alebo odchýlka laboratórnych testov je v primeranej časovej súvislosti s užitím liečiva
	Je nepravdepodobné pripisovať reakciu chorobe alebo inému liečivu
	Odpoveď na vysadenie liečiva klinicky primeraná
	Rechallenge nebola vyžadovaná
možná	Udalosť alebo odchýlka laboratórnych testov je v primeranej časovej súvislosti s užitím liečiva
	Reakciu je možné objasniť chorobou alebo iným liečivom
	Odpoveď na vysadenie liečiva chýba alebo vyzerá nejednoznačne
nepravdepodobná	Udalosť alebo odchýlka laboratórnych testov je v nepravdepodobnej časovej súvislosti s užitím liečiva
	Choroba alebo iné liečivo poskytujú pravdepodobné vysvetlenie reakcie
podmienená/ neklasifikovaná	Udalosť alebo odchýlka laboratórnych testov
	Ďalšie údaje sú potrebné k správne mu zhodnoteniu alebo dodatočné údaje sú skúmané
nehodnotiteľná/ neklasifikovateľná	Správa naznačuje nežiadúci účinok liečiva
	Nie je možné posúdiť, pretože informácie sú nedostatočné alebo protichodné
	Údaje sa nedajú doplniť alebo overiť

WHO-UMC — World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre

2.6 DRP u geriatrických pacientov

Starnutie je možné definovať ako postupnú stratu anatomickej a fyziologickej integrity, ktorá má za následok poškodenie funkcií a zvýšenú náchylnosť k nežiadúcim zdravotným dôsledkom.⁴⁵ Vyšší vek je často spojený s nižšou účinnosťou a bezpečnosťou farmakoterapie.

Medzi faktory, ktoré u geriatrických pacientov komplikujú výsledný efekt farmakoterapie patrí zhoršená schopnosť adaptácie, zmeny farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv, obmedzená sebestačnosť, sociálne faktory, polymorbidita, polyfarmácia a nižšia adherencia.

Geriatrickí pacienti preto predstavujú vysoko rizikovú skupinu populácie. U starších pacientov sú ARD asociované s predĺžením doby hospitalizácie, vyššími finančnými nákladmi a vyšším rizikom úmrtia.⁴⁶ V štúdií Ruiter et al., 2012⁴⁷ bolo u pacientov nad 75 rokov 4 krát vyššie riziko poliekovej hospitalizácie v porovnaní s pacientami vo veku od 55 do 64 rokov. Výsledkom metanalýzy prospektívnych štúdií (Beijer et al. 2002⁴⁸) bolo 4 krát vyššie riziko poliekových hospitalizácií u starších pacientov (väčšinou vo veku > 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientami. U starších pacientov bolo 87,9 % poliekových hospitalizácií preventabilných, ale len 24,0 % poliekových hospitalizácií bolo preventabilných u mladších pacientov.⁴⁸

Predpisovanie liečiv starším pacientov preto vyžaduje individuálny prístup s prihliadnutím k viacerým faktorom, ktoré komplikujú liečbu. Bežné odporúčané postupy a dávkovacie schémy klasickej internej medicíny v geriatrickej praxi často neplatia a pri voľbe liečiva je dôležité zohľadniť poznatky aplikovanej farmakológie a farmakoepidemiológie.²⁷

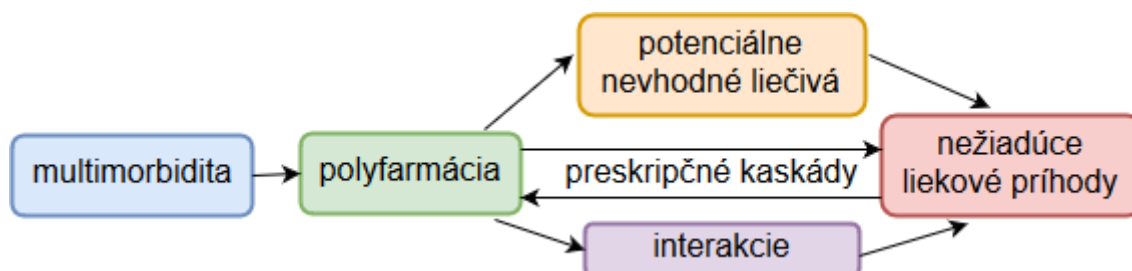
2.6.1 Príčina potenciálnej nevhodnosti liečiv v starobe

Poznatky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti liečiv v starobe sú limitované. Jedným z dôvodov je nízke zastúpenie geriatrických pacientov v klinických štúdiách. Napriek odporúčaniam ICH (International Conference on Harmonisation) z roku 1993⁴⁹, ktoré zdôrazňovalo dôležitosť zastúpenia geriatrických pacientov v klinických štúdiách, geriatrickí pacienti sú stále z niektorých štúdií vylúčení.⁵⁰ Podľa štúdie (Cruz-Jentoft AJ, 2013) zameranej na 440 klinických štúdií týkajúcich sa DM (diabetes mellitus) 2. typu boli najčastejšími dôvodmi vylúčenia geriatrických pacientov prítomnosť komorbidít a horná veková hranica.⁵¹

Skutočná terapeutická hodnota lieku nemôže byť presne definovaná ani v rámci preregistračných štúdií. Cieľom predregistračného skúšania je preukázať účinnosť, bezpečnosť v časovo obmedzenej dobe a musí priniesť dostatok informácií, ktoré umožnia

registráciu. Účinnosť je možné za týchto podmienok preukázať iba na relatívne homogénnej skupine v rámci randomizovaného klinického sledovania. Tá však obvykle nereprezentuje celú populáciu, ktorá bude liek užívať. Získané informácie preto nemôžu pokrývať všetky riziká liečiva, ktoré sa v priebehu jeho užívania v praxi môžu potenciálne objaviť.⁵² Významnou prekážkou je tiež skutočnosť, že klinické štúdie často nezohľadňujú krehkosť, multimorbiditu a polyfarmáciu. Aj napriek poznatku, že konkrétne liečivo má priaznivý pomer rizika a prospechu u geriatrických pacientov, musí sa vždy zohľadniť individualita pacienta. Nové liečivo pre jednu chorobu môže zhoršiť druhú chorobu alebo interagovať s ostatnými liečivami.⁴⁵ Napríklad, ak by predpisujúci lekár postupoval podľa odporúčaní NICE pre DM 2 a 11 ďalších chorôb, výsledkom by bolo 32 potenciálne závažných interakcií liek-choroba.⁵³ Niekedy sa stáva, že pacient dlhodobo toleroval určité liečivo a napriek tomu sa uňho vyskytne ADR v dôsledku zmien farmakokinetiky a farmakodynamiky súvisiacich so starnutím alebo v dôsledku liekovej interakcie s novonasadeným liečivom.⁴⁵

Polyfarmácia sa zdá byť najvýznamnejším rizikovým faktorom ADR. Súvislosť je vysvetľovaná častými liekovými interakciami a zároveň často sa vyskytujúcim nevhodným predpisovaním.⁴⁵ Na obrázku 5 je znázornené postavenie polyfarmácie a jej vzťah k ADE.



Obrázok 5: Vzťah polyfarmácie, potenciálne nevhodných liečiv a nežiadúcej liekovej príhody (voľne upravené podľa Oxford Textbook of Geriatric Medicine, 2018⁴⁵)

Liečivá potenciálne nevhodné v starobe vo viacerých prípadoch prehlbujú vekom podmienený deficit neuromediátorov a vedú k vzniku geriatrických syndrémov napr. polievkovým depresiám, kognitívnym dysfunkciám, ortostatickej hypotenzii, polievkovému parkinsonizmu apod. Tieto reakcie sú v niektorých prípadoch chybné diagnostikované ako nová choroba a zaliečené ďalším liečivom (jav označovaný ako preskripčná kaskáda).⁵⁴ Príkladom preskripčnej kaskády môže byť nespavosť spôsobená fluoxetínom alebo indometacínom liečená hypnotikami, nasadenie inhibítorov protónovej pumpy u pacientov s NSAID, edém po amlodipíne liečený furosemidom alebo hyperurikémia po hydrochlorotiazide liečená allopurinolom.

Riziko vzniku ADR u seniorov je najväčšie pri zmene terapie, pri súčasnej chorobe (dehydratácia, nemožnosť prijímať stravu, horúčka) a pri zmene prostredia.

Pravdepodobnosť vzniku ADR je vyššia nielen pri vysokom počte užívaných liečiv, ale i pri komplikovanejšom spôsobe užívania a u pacientov s poruchami pamäti, zraku a hybnosti rúk.²⁰

Onder v roku 2010 vytvoril a validoval skóre rizika ADR u geriatrických pacientov (GerontoNet). Podľa tohto skóre sú najsilnejšími prediktormi rizika ADR počet užívaných liečiv a ADR v anamnéze, ďalej nasleduje srdcové zlyhávanie, ochorenie pečene, prítomnosť 4 a viac komorbidít a renálne zlyhávanie.⁵⁵

2.6.2 Zmeny farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv

Zmeny farmakokinetiky

Z hľadiska absorpcie liečiv dochádza u starších pacientov k zníženému prekrveniu splanchiku a periférie, zníženej motilite gastrointestinálneho traktu, poklesu absorpčnej plochy a k zvýšeniu pH žalúdka. Dôsledkom je spomalenie nástupu účinku liečiv miernym predĺžením absorpčnej fázy perorálne podávaných kyslých liečiv a intramuskulárne podávaných liečiv.⁵⁴ Spomalené vyprázdňovanie žalúdka môže zhoršiť vstrebávanie liečiv. Evakuácia žalúdka môže byť spomalená u pacientov s diabetickou polyneuropatiou a u parkinsonikov. Vstrebávanie liečiv z tenkého čreva je tiež spomalené pri stáze v splanchickej oblasti pri kardiálnej dekompenzácií.⁵⁶

V starobe rastie podiel tukového tkaniva a znižuje sa podiel distribučného priestoru pre látky rozpustné vo vode. Distribúcia liečiv závisí na prekrvení jednotlivých tkanív a priestupnosti jednotlivých bariér. Výsledkom môže byť vyšší prienik benzodiazepínov do CNS (prestupnosť hematoencefalickej bariéry sa zvyšuje), vyššia hladina digoxínu v krvi (vyššia ustálená hladina hydrofilných liečiv v krvi v dôsledku zníženia celkovej telesnej vody),⁵⁶ riziko toxicity pri kumulácii liposolubilných liečiv v tukovom tkanive a zvýšenie voľnej frakcie liečiv s väzbou na albumin.⁵⁴

Liečivá sa transformujú predovšetkým v pečeni, ktorá je hlavný orgán metabolizmu. Jej hmotnosť a prietok krvou sa v starobe znižuje. Starnutie ovplyvňuje najmä prvú fázu metabolizmu liečiv (hydroxyláciu a dealkyláciu).⁵⁶ Dôsledkom zmien metabolizmu je zvýšené riziko nežiadúcich účinkov hlavne kvôli liekovým interakciám pri polyfarmácii a významnému poklesu metabolizmu liečiva pri prvom priechode pečeňou.⁵⁴ Znížená biotransformácia je významná napríklad u benzodiazepínov, ktoré predstavujú liečivá nevhodné v starobe. Za najviac rizikové sa považujú benzodiazepíny s viacerými krokmi metabolizácie.

Eliminácia liečiv sa uskutočňuje hlavne v obličkách, ktorých glomerulárna filtrácia sa po 30-40. roku života začína zmenšovať rýchlosťou asi o 8 ml/min/1,72 m² za decénium.

Následkom redukcie kostrového svalstva sa znižuje tvorba kreatinínu, a tak má 85-ročný muž s hmotnosťou 70 kg pri rovnakej koncentrácii kreatinínu približne polovičnú hodnotu glomerulárnej filtrácie ako rovnako ťažký 20-ročný muž.⁵⁶ Riziko toxicity je už pri fyziologickom vekom podmienenom poklese glomerulárnej filtrácie u liečiv významne vylučovaných obličkami.⁵⁴ Renálna eliminácia môže byť v starobe spomalená napr. u digoxínu, metotrexátu, allopurinolu, gabapentínu, lítia, metformínu, vankomycínu, aminoglykosidov a H₂-blokátorov.⁵⁴

Zmeny farmakodynamiky

Medzi hlavné fyziologické, regulačné a farmakologické zmeny, ktoré podmieňujú zmenenú odpoveď starnúceho organizmu na potenciálne nevhodné liečivá a predisponujú seniorov k poliekovým reakciám pri užití týchto liečiv patrí vyššia citlivosť receptorových miest k sedatívnym účinkom liečiv (napr. pri užívaní benzodiazepínov, sedatívnych antihistaminík, klasických neuroleptík) a vekom-podmienený cholinergný deficit spolu so zvýšenou citlivosťou k anticholinergným účinkom.

So zvyšujúcim sa vekom dochádza k poklesu cholinergných neurónov v neokortexu a hipokampu a klesá aktivita enzýmov syntetizujúcich acetylcholín v mozgovej kôre a limbickom systéme. Liečivá so silným anticholinergným potenciálom (napr. amitriptylín, imipramín, doxepín, klasické neuroleptiká, spazmolytiká) môžu prehlbovať cholinergný deficit a prispievať k centrálnym i periférnym anticholinergným reakciám ako je retencia moču, zápcha, glaukóm, tachykardia, xerostómia, kognitívna dysfunkcia, demencia, stavy zmätenosti až delíriá.

Taktiež sa zvyšuje predispozícia k ortostatickej hypotenzii, pádom a následným zlomeninám. K týmto prejavom prispieva spomalená reakcia baroreceptorov na náhly pokles krvného tlaku, poruchy prekrvenia centrálného nervového systému i nedostatočná odpoveď betaadrenergických receptorov sympatiku na hypotenziu. K ďalším faktorom zvyšujúcim sklon seniorov k pádom patrí zhoršená kontrola posturálnych reflexov, pokles svalovej koordinácie a znížená periférna perцепcia. Medzi liečivá ktoré zvyšujú riziko pádov patria napríklad kľúčkové diuretiká, digoxín⁵⁷, antipsychotiká, antidepresíva, benzodiazepíny⁵⁸, opioidy a antiepileptiká.⁵⁹

Odpoveď na hyponatriémiu a dehydratáciu je znížená. Vzhľadom k poklesu sekrécie antidiuretického hormónu je v starobe vyššie riziko strát sodíka a prejavov hyponatriémie. Účinok navyše potencujú diuretiká. Nedostatočný pocit smädu a pokles celkovej telesnej vody ohrozuje seniori častou dehydratáciou a potenciálnou toxicitou hydrofilných liečiv (napr. lítium, digoxín).

Seniori sú ohrozený vznikom hypoglykémie viac než iné vekové skupiny. Hypoglykémia je spojená s rizikom mozgových príhod a opakované hypoglykémie môžu byť príčinou zhoršenia kognitívnych funkcií.²⁰

Pravdepodobný je i vyšší sklon k extrapyramidovým reakciám podmienený úbytkom dopaminergných D2 receptorov. Liečivá antagonizujúce centrálnu dopaminergnú D2-receptory (klasické neuroleptiká, metoklopramid) môžu dosiahnutím určitého neuromediátorového prahu navodiť liekový parkinsonizmus s typickými hypertonicko-hypokinéckymi prejavmi u citlivých seniorov.

Príklady fyziologických zmien, ktoré súvisia so starnutím sú popísané v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Fyziologické zmeny v starobe

oblasť	Popis zmien v starobe
Nervový systém	oneskorený čas reakcie, narušená kontrola jemnej motoriky, spomalené reflexy ⁴⁵
Kardiovaskulárny systém	hypertrofia a fibróza myokardu, diastolická dysfunkcia, zvýšený systolický tlak, endoteliálna dysfunkcia, ⁴⁵ znížená betaadrenergná odpoveď ⁶⁰
Pľúca	znížená poddajnosť steny hrudníka, deštrukcia alveol, atrofia dýchacích svalov a únava, znížená vitálna kapacita a reziduálny objem, porušená odpoveď na hypoxiu a hyperkapniu ⁴⁵
Obličky	znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie, znížený prietok krvi obličkami, poškodená homeostáza tekutín a elektrolytov, znížená aktivácia vitamínu D, ⁴⁵ väčšia náchylnosť k elektrolytovým a acidobázickým abnormalitám ⁶⁰
Endokrinný systém	znížená hladina vitamínu D, syndróm nízkeho T3, inzulínová rezistencia a porušený metabolizmus glukózy ⁴⁵
Imunitný systém	chronický zápal, reaktivácia latentných infekcií, znížená odpoveď na vakcíny ⁴⁵
Muskuloskeletálny systém	sarkopénia, zvýšený intra- a inter-muskulárny tuk, svalová fibróza, osteoporóza, bolesť a stuhnutie svalov, znížená pohyblivosť ⁴⁵
Gastrointestinálny systém	zmeny neuromuskulárnych funkcií, zmeny štruktúry gastrointestinálnej výstelky, zmeny sekrécie a absorpcie ⁶⁰

2.6.3 Geriatrické syndrómy

Geriatria sa označuje ako medicína pôvodne 4 a neskôr 5 „i“ — instabilita, imobilita, intelektové poruchy (demencia, delírium), inkontinencia a neskôr priradené iatrogénne poškodenie. Pojatie geriatrických syndrómov sa líši od bežného chápania pojmu syndróm v klinickej medicíne, kde väčšinou znamená množinu symptómov spôsobených jednou spoločnou príčinou. Geriatrické syndrómy sú charakterizované multikauzálnou etiológiou,

chronickým priebehom, obmedzovaním pacientovej nezávislosti a neexistenciou jednoduchej kauzálnej liečby. Jeden z možných prístupov vymedzenia pojmu geriatrický syndróm je zložitejší súbor symptómov a problémov s vnútornou patogenetickou previazanosťou. V tabuľke 14 je zoznam geriatrických syndrómov podľa tohto vymedzenia.²⁰

Tabuľka 14: Typy geriatrických syndrómov

➤ syndróm hypomobility, dekondície a svalovej slabosti (sarkopénie)
➤ syndróm anorexie a malnutricie
➤ syndróm instability s pádmi
➤ syndróm inkontinencie
➤ syndróm imobility
➤ syndróm kognitívneho deficitu, porúch pamäti a správania
➤ Syndróm duálneho (kombinovaného) senzorického deficitu
➤ syndróm maladaptácie
➤ syndróm týrania, zanedbávania a zneužívania starého človeka
➤ syndróm terminálnej geriatrickej deteriorácie

Multifaktoriálna etiológia bola potvrdená u geriatrických syndrómov ako sú delírium, synkopa, pády, akútna strata funkcionality, závrate, malnutricia, inkontinencia, sarkopénia, osteoporóza a krehkosť. Krehkosť je špeciálnym geriatrickým syndrómom, splňuje kritéria geriatrického syndrómu, avšak taktiež zvyšuje riziko ostatných geriatrických syndrómov.⁴⁵

Hospitalizáciám u starších pacientov často predchádza geriatrický syndróm. Je však pravdepodobné, že za príčinou hospitalizácie sa môže skrývať liečivo. U starších pacientov sa ADE často prezentujú s atypickými symptómami a môžu byť ľahko prehliadnuté. ADE sa môžu zo začiatku prejavovať ako geriatrické syndrómy (napr. pády, delíriá).⁶¹ Geriatrické syndrómy navyše zvyšujú riziko ADE, preto by mala byť preskripcia u starších pacientov obozretná a liečivá by mali byť nasadené až po zvážení rizík a vplyvu na kvalitu života.

2.6.4 Nízkodávkové režimy

Základným pravidlom liečby geriatrických pacientov je „start low, go slow“.⁶² Väčšina nežiadúcich účinkov je dávkovo závislá a preto výsledkom zahajovania liečby nižšími dávkami je nižší výskyt nežiadúcich účinkov, predchádzanie farmakokinetickým interakciám a lepšia adherencia. Nízkodávkové režimy nemajú byť dogmatom, je potrebné zvážiť zahajujúcu dávku individuálne pre každého pacienta. U niektorých pacientov je potrebné dávku titrovať na vyššiu aby nastali očakávané výsledky. Nízkodávkové režimy neplatia tiež pre závažné alebo život ohrozujúce situácie.⁶³

Na základe randomizovaných kontrolovaných štúdií sa zistilo, že niektoré liečivá majú podobný efekt v nižšej dávke a v dávke klasicky používanej. Jedná sa napríklad o fluoxetín, u ktorého stačí 5 mg/deň namiesto 20mg/deň.⁶⁴ Znížením dávky je možné predísť hyponatriémií, nespavosti a nervozite, ktoré sú časté u geriatrických pacientov.⁶⁵ Čo sa týka znižovania krvného tlaku pomocou hydrochlorotiazidu, tak medzi dávkami 12,5 mg a 25 mg nie je významný rozdiel.⁶⁶ Nižšie dávky majú nižšiu incidenciu hypokalémie a menej zvyšujú hladiny kyseliny močovej na rozdiel od dávky 25 mg/deň.⁶⁷ V prípade metoprololu je možné znížiť dávku na 50 mg alebo 25 mg.⁶⁸ V prípade zolpidemu sa odporúča dávka 5 mg.⁶⁹ Zmena farmakokinetiky u starších pacientov umožňuje tiež podávanie každý druhý deň namiesto podávania každý deň. Časový interval podávania by mohol byť predĺžený napríklad u atorvastatinu⁷⁰ a inhibítorov protónovej pumpy.⁶³ Pri tomto type podávania je však riziko zníženia adherencie.

Nízkodávkové režimy neznamenujú maximálnu dávku liečiva u geriatrických pacientov. U atorvastatínu sa odporúča dávka 5-10 mg/deň. Vždy je avšak dôležité sledovať dosahovanie cieľov terapie a následne dávky individuálne prispôbiť. Tieto dávky sú preto skôr zahajovacími dávkami.

V niektorých prípadoch chýbajú dôkazy z klinických štúdií, ktoré by podporovali nižšie dávky u starších pacientov. Tento prístup vyplýva zo znalostí farmakokinetických a farmakodynamických zmien v starobe a z obáv zvýšeného rizika ADR.

2.6.5 Liekové interakcie

U starších pacientov sú liekové interakcie častejšie z dôvodu polyfarmácie a farmakokinetických a farmakodynamických zmien a ich klinická významnosť je vyššia z dôvodu narušených mechanizmov homeostázy.^{71,72}

Liekové interakcie sa rozdeľujú na farmakokinetické (týkajúce sa absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie) a farmakodynamické (účinnosť liečiva na organizmus). K zmene plazmatickej hladiny liečiva dochádza iba u farmakokinetických interakcií, preto u farmakodynamických interakcií nie je monitorovanie hladín liečiva v krvi dostačujúce.

Farmakokinetické interakcie sa najčastejšie týkajú metabolizmu pomocou cytochrómu P450. Izoforma CYP 3A4 je zodpovedná za metabolizmus viac než 50 % liečiv a izoforma CYP2 za metabolizmus 25% liečiv. U starších ľudí dochádza k 8% poklesu metabolizmu v pečeni, čo môže mať za následok zníženie metabolizmu substrátov CYP 1A2 a CYP 2C19 prípadne i CYP 3A4, CYP 2A a CYP 2C9. Tento pokles môže byť významný u liečiv s nízkym terapeutickým indexom.⁷³

Významným faktorom, ktorý ovplyvňuje klinickú významnosť interakcií je zníženej glomerulárnej filtrácie, ktoré súvisí so starnutím. Dochádza k poklesu clearance liečiv vylučovaných renálnou cestou⁷⁴ a zvyšuje sa riziko hyperkalémie. Hyperkalémia je riziková hlavne u pacientov s renálnou insuficienciou a pri liečbe hyperkalemizujúcimi liečivami ako sú spironolaktón, ACEi a NSAIDs. Kombinácia diuretík, ACEi alebo AT₁-blokátorov a NSAIDs, v anglosaskej literatúre označovaná ako „triple whammy“⁷⁵, sa môže vyskytnúť pri liečbe srdcového zlyhávania alebo arteriálnej hypertenzie a je nebezpečná z dôvodu rizika poškodenia obličiek.

Medzi ďalšie faktory súvisiace so starnutím, ktoré zvyšujú sklon k interakciám patrí malnutícia a chronické zápalové procesy, pri ktorých bola pozorovaná nižšia aktivita enzýmov cytochrómu P450.⁷⁴

Interakcie na úrovni metabolizmu sú významné pri kombinácii liečiva významne odbúravaneho jednou metabolickou cestou a silného inhibítora rovnakej metabolickej cesty. O tom, či dôjde k nežiadúcemu účinku rozhoduje hlavne terapeutický index liečiva. Medzi liečivá s nízkym terapeutickým indexom, ktoré sú častou príčinou hospitalizácií u geriatrických pacientov patrí warfarín, digoxín, antiarytmiká, teofylín a tricyklické antidepresíva.^{74,76} Úlohu hrá i časová súvislosť podania substrátu a inhibítora metabolickej cesty. Nasadenie substrátu a inhibítora v rovnakej dobe nie je tak rizikové ako nasadenie substrátu po určitej dobe expozície inhibítora. Nástup klinického prejavu závisí i na polčase inhibítora a substrátu. Napríklad enzymatická inhibícia vyvolaná amiodarónom sa klinicky prejaví až v rozmedzí týždňov i mesiacov.⁷⁴

Medzi časté dôsledky liekových interakcií u geriatrických pacientov patrí krvácanie, hyperkalémia a digitálisová intoxikácia.²⁴ Príklady farmakokinetických interakcií sú znázornené v tabuľke 15 a príklady farmakodynamických interakcií sú v tabuľke 16.

Tabuľka 15: Príklady farmakokinetických interakcií ^{77, 78, 79, 80, 81}

Interagujúce liečivo	Interagujúce liečivo	Riziko
digoxín	klaritromycín, verapamil, amiodarón	digitálisová intoxikácia
digoxín	spironolaktón	digitálisová intoxikácia
warfarín	kotrimoxazol, azolové antimykotiká	krvácanie
teofylín	ciprofloxacín	arytmie
blokátory vápnikových kanálov	klaritromycín	hypotenzia, pády
lítium	ACEi, kľúčkové diuretiká	toxická lítia
fenytoín	kotrimoxazol	toxická fenytoínu

ACEi — Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín

Tabuľka 16: Príklady farmakodynamických interakcií ^{77, 82}

Interagujúce liečivo	Interagujúce liečivo	Riziko
digoxín	furosemid	zvýšenie toxicity digoxínu
digoxín	betablokátory	bradykardia
ACEi AT ₁ -blokátory	amilorid, spironolaktón, trimetoprim, draslík	hyperkalémia
ACEi AT ₁ -blokátory	NSAIDs	hyperkalémia, pokles funkcie obličiek
antikoagulanciá	NSAIDs, antiagreganciá	krvácanie
betablokátory	diuretika	hypotenzia, vertigo
blokátory vápnikových kanálov	nitráty	hypotenzia
tiazidové diuretiká	SSRI	hyponatriémia

ACEi — Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, NSAIDs — nesteroidné antiflogistiká, SSRI — selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu

Okrem interakcií liek-liek sú u geriatrických pacientov časté interakcie liek-choroba. Medzi typické príklady patrí užívanie NSAIDs pri chronickom poškodení obličiek, závažnej hypertenzii a srdcovom zlyhávaní, užívanie liečiv s anticholinégnym potenciálom pri benígnej hyperplázii prostaty, tricyklických antidepresív pri poruchách rytmu alebo užívanie digoxínu pri hypokalémií.²⁴ Interakcie liek-choroba sú bližšie popísané v Beersových kritériách (Príloha 2) a sú i súčasťou STOPP/START kritérií.

2.6.6 DRP vedúce k hospitalizáciám

Najčastejšími typmi DRP, ktoré vedú k hospitalizáciám sú ADE a nonadherencia.⁸³⁻⁸⁵ Geriatrickí pacienti sú približne 4 až 7 krát náchylnejší k ADE, ktoré vedú k hospitalizáciám v porovnaní s mladšími pacientami.⁸⁶ Príčinou týchto hospitalizácií sú často liečivá ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém, warfarín, antiagreganciá, inzulín, perorálne antidiabetiká, NSAIDs a liečivá ovplyvňujúce CNS ^{42,86}

Nonadherencia

Pri hľadaní príčin DRP je dôležité vždy myslieť i na pacientovu nonadherenciu k liečbe. Problémy v užívaní liečiv pacientom sú pravdepodobne najčastejšou príčinou DRP, lenže nie vždy sú zaznamenané.⁹ Nonadherencia sa môže vyskytnúť v každom kroku liečby (napr. nevyzdvihnutie predpísaných liečiv, nesprávne dávkovanie a načasovanie dávkovania, predčasné vysadenie liečiv, liekové prázdny, podužívanie liečiv, nesprávna technika aplikácie) a často vedie nielen k nedosiahovaniu cieľov liečby, ale i k zvýšeniu rizík farmakoterapie. Rizikom môže byť napríklad vysadenie inhibítora alebo induktora metabolizmu pri nastavenom dávkovaní v prípade známej liekovej interakcie, syndróm z vysadenia, nadužívanie liečiv alebo drtenie tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Nonadherencia preto predstavuje bariéru maximalizácie účinku, ale i minimalizácie rizík.

Na užívanie liečiv vplýva viacero faktorov, ktoré sa týkajú buď farmakoterapie alebo pacienta samotného.⁸⁷ Nonadherencia je príčinou nedosahovania cieľov terapie, zvýšenia počtu hospitalizácií a mortality. Z dôvodu vyššieho výskytu komorbidít a polyfarmácie vo vyššom veku má nonadherencia u geriatrických pacientov závažnejšie dôsledky.⁸⁸

Príčinou nonadherencie, ktorá sa týka farmakoterapie môže byť napríklad výskyt nežiadúcich účinkov, ktoré znižujú kvalitu života; komplexnosť režimu (nepraktická frekvencia dávkovania; vyšší počet liečiv, rôzne stratégie) alebo nevyhovujúca lieková forma. Medzi príčiny, ktoré súvisia s pacientom patrí chýbajúca edukácia, nízka motivácia k liečbe alebo obavy z liečby, liekové prázdny alebo zabúdanie, ktoré súvisí s poruchami pamäte, depresia, predsudky, nedostatok financií, porucha hybnosti a sebestačnosti. Ďalšími príčinami môže byť napríklad charakter ochorenia (asymptomatické), návšteva viacerých lekárov alebo nesprávna interpretácia doporučení.

Príkladom nonadherencie, ktorá by potenciálne mohla viesť k hospitalizácií by mohlo byť nadužívanie NSAIDs u rizikových pacientov, nedodržiavanie režimových opatrení (napr. dehydratácia pri užívaní digoxínu, vynechanie potravy a zároveň užitie antidiabetík), užitie interagujúceho liečiva, doplnku stravy alebo potraviny (napr. u pacientov na warfaríne). Pri liečbe diabetu sa môže stať, že pacient je nonadheretný, čo má za následok nedosahovanie cieľových hodnôt. Následne sa pacientovi navýši sila antidiabetika (napr. sulfonylurey) a zvýši sa riziko hypoglykémie.⁹⁰

Nežiadúce liekové príhody súvisiace s hematologickými liečivami

Príčinou hematologických komplikácií sú najčastejšie antikoagulanciá a antiagreganciá. Dabigatran a xabany sa vyznačujú nižším rizikom krvácania než warfarín.⁹¹ Na druhú stranu sú NOAC nákladnejšie,⁹¹ a ich účinok nie je možné optimálne monitorovať, preto je problém odhadnúť správnu dávku pri zmenách koncentrácie liečiva z dôvodu liekovej interakcie a zníženia renálnych funkcií. Beersové kritériá upozorňujú na zvýšenú opatrnosť u dabigatranu u pacientov vo veku nad 75 rokov a u pacientov s clearance kreatinínu <30ml/min. U geriatrických pacientov je preto potrebné zohľadniť dávku NOAC podľa renálnych funkcií. Warfarín sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity⁹², preto renálna insuficiencia nepredstavuje vysoké riziko jeho toxicity. Zohľadnenie renálnych funkcií je dôležité u LMWH. U geriatrických pacientov môže viesť ku kumulácií LMWH i malé zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie.⁹³

Antiagreganciá sú častejšie spájané s krvácaním do gastrointestinálneho traktu.⁸⁶ Starší pacienti sú vo vyššom riziku tromboembolických príhod, ale i krvácania. Riziko závažného krvácania sa prudko zvyšuje s vekom u pacientov vo veku nad 75 rokov.⁹⁴

Duálna antiagregačná terapia je spojená s vysokým rizikom krvácaním do gastrointestinálneho traktu.⁸⁶ U pacientov vo vysoko pokročilom veku je vhodná gastroprotekcia vo forme inhibítorov protónovej pumpy.⁹⁴

Nežiadúce liekové príhody súvisiace s liečivami ovplyvňujúcimi endokrinný systém

Za väčšinu hospitalizácií je zodpovedná hypoglykémia. U starších pacientov sa častejšie prezentuje v podobe neuroglykopénických (závrate, slabosť, zmätenosť, delírium) než adrenergických manifestácií (potenie, palpitácie, tremor). Najčastejšími prejavmi sú zmeny mentálneho stavu, strata vedomia a záchvaty. Možné sú i pády a arytmie. Medzi faktory, ktoré zvyšujú riziko hypoglykémie patrí napríklad renálna insuficiencia (napr. znížená clearance niektorých antidiabetík), liekové interakcie, kognitívne poruchy a súčasná terapia betablokátormi (potlačenie adrenergických symptómov hypoglykémie).

Hypoglykémie vyžadujúce hospitalizáciu sú častejšie po inzulíne než po perorálnych antidiabetikách. Spomedzi perorálnych antidiabetík sú rizikové sulfonylmočoviny s dlhším pôsobením (glibenklamid, glimepirid).^{95,96} Rizikové sú i liečivá vylučované renálne, pretože v starobe je zhoršenie renálnych funkcií častejšie. U diabetikov sa navyše môže jednať o prejavy diabetickej nefropatie, hypertenznej nefropatie alebo chronickej intersticiálnej nefritídy z opakovaných infekcií močových ciest. U thiazolidindiónov (pioglitazonu) nedochádza k hypoglykémii, avšak použitie u geriatrických pacientov je limitované z dôvodu retencie tekutín, nárastu hmotnosti a kontraindikácie u srdcového zlyhávania. Metformín je liečivom prvej voľby, ale nie je odporúčaný u pacientov so s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min/1.73m², so závažným dekompenzovaným srdcovým zlyháváním, s ochorením pečene, pri dehydratácií a hypoxii z dôvodu rizika laktátovej acidózy. Z dôvodu rizika hypoglykémie sú u geriatrických pacientov modifikované cieľové hodnoty liečby diabetu. Hodnota cieľového glykovaného hemoglobínu je v niektorých prípadoch zvýšená až na 7-8,5 %.^{97,98}

Nežiadúce liekové príhody súvisiace s liečivami ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém

Najčastejšou príčinou hospitalizácií v rámci tejto skupiny sú diuretiká. Medzi časté dôsledky patrí synkopa a narušenie rovnováhy elektrolytov (hyponatriémia, hypokalémia), hypotenzia, pády a dehydratácia. U starších pacientov je častá hyponatriémia súvisiaca s liečbou tiazidovými diuretikami. ACEi sú zodpovedné za pády, synkopu, hyperkalémiu, hypoglykémiu, zlyhanie obličiek a angioedém. Hospitalizácie z dôvodu betablokátorov súvisia napríklad s bradykardiou, synkopou, atrioventrikulárnym blokom alebo inými arytmiami. Vysoko rizikovým liečivom je digoxín, ktorý môže viesť k arytmiám, synkope, bradykardii, pádom, gastrointestinálnym a neurologickým poruchám. S blokátorami

kalciových kanálov je spojená synkopa, u nedihydropyridínových zástupcov i bradykardia a arytmie.⁸⁶

Nežiadúce liekové príhody súvisiace s NSAIDs

Pri užívaní NSAIDs sú geriatrickí pacienti vystavení zvýšenému riziku gastrotoxicity, kardiotoxicity a nefrotoxicity. Vyšší vek je rizikovým faktorom nefrotoxicity NSAIDs.^{99,100} Inhibícia syntézy prostaglandínov vedie k zníženému prekrveniu obličiek a zhoršeniu renálnych funkcií.¹⁰¹ Riziko akútneho poškodenia obličiek sa zvyšuje pri súčasnom užívaní ACEi a diuretík.¹⁰² Predpokladá sa, že vyšší vek zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania štvornásobne.¹⁰³ Závažnosť a frekvencia ulcerácií sa s vekom taktiež zvyšuje.¹⁰⁴ NSAIDs sú tiež známe kardiotoxicitou.⁹⁹ Podľa štúdie Page, 2000¹⁰⁵ a metaanalýzy randomizovaných štúdií¹⁰⁶ užívanie NSAIDs zvyšuje šancu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania dvojnásobne.

Príkladom nevhodného liečiva u starších pacientov je indometacín. Rizikový je z dôvodu akútneho zlyhania obličiek a CNS toxicity. Indometacín je silným inhibítorom renálnych prostaglandínov, a preto znižuje účinok niektorých diuretík a antihypertenzív.

Nežiadúce liekové príhody súvisiace s liečivami pôsobiace na CNS

Medzi najčastejšie ADE tejto skupiny patria pády, zmeny mentálneho stavu (delírium, zmätenosť), synkopa, gastrointestinálne, respiračné, neurologické symptómy a hyponatriémia. Medzi liečiva s rizikom pádov patria napríklad antidepressíva, antipsychotiká, benzodiazepíny a sedatíva.¹⁰⁷

Vek je významným rizikovým faktorom hyponatriémie. Možnou príčinou je zníženie percentuálneho podielu tekutiny, ktorého dôsledkom sú väčšie fluktuácie v sérovej koncentrácii sodíku.¹⁰⁸ Ďalšími príčinami je častejší výskyt polymorbidít, polyfarmácie a syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu. Napriek tomu, že najčastejšími liekovými príčinami sú tiazidové diuretiká, riziko je i pri užívaní antidepressív (napr. citalopram), antipsychotík, antiepileptík (napr. karbamazepín) a benzodiazepínov.

2.7 Kritéria potenciálnej nevhodnosti liečiv

K meraniu potenciálne nevhodného predpisovania slúžia implicitné a explicitné kritéria. Implicitný prístup znamená podrobné individuálne posúdenie kvality užívaných liečiv spolu s komplexným zhodnotením všetkých faktorov (napr. polymorbidita, interakcie, prognóza pacienta, ochota užívať medikáciu).¹⁰⁹ Explicitné kritéria predstavujú zoznam tvrdení, ktoré sú stanovené v rámci expertných konsenzov na základe dôkazov získaných z menších geriatrických štúdií.¹⁰⁹

2.7.1 Explicitné kritériá

Explicitné kritériá sú skoncipované z publikovaných štúdií, názorov odborníkov a konsenzných technik. Väčšinou sú zamerané na liečiva alebo choroby a je možné ich aplikovať bez použitia klinického zhodnotenia. Sú vhodné pre edukačné, epidemiologické účely a pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

Na druhej strane, explicitné kritériá nemusia brať do úvahy všetky faktory, ktoré definujú vysokou kvalitu individuálnej zdravotnej starostlivosti, ako sú napríklad komorbidita a preferencie pacienta. Nezohľadňujú predpokladanú dĺžku života pacienta a nenahradzujú komplexné klinické zhodnotenie farmakoterapie. Kvôli heterogenite geriatrickej populácie sú orientačným skriningovým nástrojom hodnotenia kvality preskripcie. Je preto nutné poznať dôvod, prečo sú dané liečivá nevhodné a následne tieto vedomosti využiť pri individuálnom rozhodovaní.

Medzi najvýznamnejšie explicitné kritériá patria americké Beersove a írské STOPP/START kritériá.²⁴ Existujú i ďalšie kritériá - nemecké PRISCUS, kanadské McLeodové kritériá, francúzske LAROCHE, nórské NORGEK kritériá a iné.¹¹⁰ Pre Českú Republiku sú významné výsledky Expertného konsenzu ČR 2012 v oblasti liečiv.¹⁰⁹

Beersove kritéria

Beersové kritériá predstavujú prvé publikované explicitné kritériá nevhodného predpisovania u starších pacientov. Prvé kritériá z roku 1991 sa zameriavali na krehkých pacientov v ošetrovateľských ústavoch v USA. Postupne sa rozšírili i do ostatných oblastí geriatrickej medicíny a boli aktualizované v rokoch 1997, 2003, 2012 a 2015. Posledné dve aktualizácie boli navrhnuté a validované expertným panelom Americkej Geriatrickej Spoločnosti (American Geriatric Society).⁴⁵

Beersové kritériá sú explicitné kritériá potenciálne nevhodných liečiv, ktorým je potreba sa vyhnúť u geriatrických pacientov všeobecne a u tých pacientov, ktorí majú určitú chorobu alebo syndróm. V poslednej verzii Beersových kritérií pribudol zoznam liečiv, u ktorých je potrebné upraviť dávku podľa renálnych funkcií a zoznam liekových interakcií. Zoznam potenciálne nevhodných liečiv z Beersových kritérií z roku 2015 je uvedený v prílohách 1-5 (str. 66-74).

Nevýhodou Beersových kritérií je, že obsahujú liečivá, ktoré sa už na trhu v našich oblastiach nevyskytujú alebo sú používané minimálne (rezerpín, klonidín, chlorpropamid, prazosín, kyselina mefenámová, sulindak, ketorolak, meprobamát, metaxalón a iné)²⁶ Ako i iné explicitné kritériá nezohľadňujú duplicity v terapii, vplyv na kvalitu života a preferencie pacienta.

Explicitné kritéria v Českej Republike

Z dôvodu skutočnosti, že explicitné kritéria sú špecifické pro farmaceutický trh danej krajiny boli v Českej republike publikované výsledky expertného konsenzu v oblasti liečiv a liekových postupov potenciálne nevhodných v starobe.¹⁰⁹ Tieto kritéria vznikli na základe trojročných prác výskumného tímu Geriatrickej kliniky 1. lekárskej fakulty UK (2008–2011) v spolupráci s multidisciplinárnou expertnou komisiou 15 expertov z oborov geriatrickej, internej medicíny, všeobecného praktického lekárstva, klinickej farmácie a klinickej farmakológie. Na základe konsenzu expertnej skupiny bolo do českých explicitných kritérií zaradených 121 kritérií. Prvý oddiel kritérií tvorí zoznam 75 potenciálne nevhodných liečiv v starobe (súčasťou je dôvod nevhodnosti a bezpečné alternatívy) a druhý oddiel tvorí 46 kritérií z oblasti základných interakcií liek-choroba u geriatrických pacientov.¹⁰⁹ Tieto kritériá obsahujú podobne ako Beesové kritéria skupiny liečiv s jednotlivými nevhodnými zástupcami a dôvod ich nevhodnosti v starobe. Na rozdiel od Beersových a STOPP kritérií uvádzajú i bezpečné alternatívy k daným PIM. Obsahujú tiež komentár k Beersovým kritériám z roku 2012. České kritéria pri porovnaní s Beersovými kritériami uvádzajú ako PIMs navyše kontaktné laxatíva, tolterodín, solifenacín, glipizid a iné. Upozorňujú tiež na nevhodnosť liečiv z dôvodu nižšej účinnosti v starobe (moxonidín, rilmenidín) a nepriaznivejšieho pomeru prospešnosti a rizík (námelové alkaloidy, vazodilatanciá, nootropiká). Ďalším príkladom odlišnosti je ibuprofén a niektoré antipsychotiká (napr. melperón), ktoré nie sú uvedené ako PIM, ale sú uvedené ako bezpečnejšie alternatívy v rámci svojej skupiny.

STOPP/START kritériá

V roku 2008 boli publikované kritériá STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions - skríningový nástroj potenciálne nevhodného predpisovania u seniorov) a START (Screening Tool to Alert to Right Treatment - skríningový nástroj upozorňujúci na vhodnú liečbu). STOPP kritériá vznikli na základe analýzy farmakoterapie geriatrických pacientov v univerzitnej nemocnici v írskom Corku a boli validované širokým medzinárodným konsenzom odborníkov. Označujú zoznam liečiv, ktoré sú podľa odborného konsenzu najčastejšie chybné predpisované a ich nežiadúce účinky sú závažné. Okrem neadekvátne predpisovaných liečiv, sú niektoré liečivá či skupiny liečiv u geriatrických pacientov málo predpisované, a to i napriek tomu, že je dostatok vedeckých dôkazov pre ich priaznivý efekt. Vznikol tak zoznam odporúčaných liečiv – kritéria START.

STOPP/START kritéria na rozdiel od Beersových kritérií neobsahujú liečivá, ktoré sa v Európe nepredpisujú, a sú štrukturované podľa fyziologických orgánových systémov. Ukazuje sa, že majú vyššiu globálnu použiteľnosť v praxi a odhaľujú viac potenciálne nevhodných liečiv.^{45,111}

STOPP kritéria sú validovaný skrínigový nástroj, ktorý má vysokou senzitivitu (je schopný zachytiť čo najviac prípadov potenciálne nevhodnej preskripcie), ale nízku specificitu, a nie je preto dogmatom, podľa ktorého by bolo nutné pristupovať ku každému geriatrickému pacientovi, pretože platí, že liečba pacientov vyššieho veku musí byť individualizovaná a mala by odpovedať nielen klinickým diagnózam a syndrómom, ale aj priradiam, hodnotám a prioritám pacienta. STOPP kritéria poukazujú na neadekvátnu preskripciu, START kritéria upozorňujú na to, že niektorý z potrebných a pre diagnózu užitočných liečiv v zoznamu ich preskripcie chýba. Preto vzniklo odporúčenie, aby boli tieto kritéria používané v „tandemu“ a vznikol tak pojem STOPP/START kritéria.¹¹²

2.7.1 Implicitné kritériá

Implicitné kritériá používajú informácie o pacientovi. Tento prístup je najcitlivejší a zohľadňuje i preferencie pacienta. Na druhú stranu je to proces časovo náročný, ovplyvnený vedomosťami a postojmi hodnotiteľa a preto má nízku spoľahlivosť.¹¹³

The Medication Appropriateness Index (MAI)

MAI je jedným z najbežnejších implicitných kritérií, ktoré sú publikované vo vedeckej literatúre. Predstavujú najkomplexnejší a najpresvedčivejší prístup hodnotenia pacientovej farmakoterapie a nemusia byť používané iba u geriatrických pacientov.¹¹⁴

MAI kritériá hodnotia každé liečivo z hľadiska 10 kritérií. Výsledkom hodnotenia sú tri možnosti — vhodné (0 bodov), okrajovo vhodné (0,5 bodu) a nevhodné (1 bod). S cieľom zvýšiť spoľahlivosť týchto kritérií boli vypracované všeobecné návody na používanie a konkrétne definície každého kritéria.¹¹⁵ MAI kritériá hodnotia 10 prvkov preskripcie: indikácie, účinnosť, dávku, správne a praktické odporúčania, interakcie liek-liek, interakcie liek-choroba, duplikácie, dĺžku a náklady liečby.¹¹³ Ku každému kritériu je priradený určitý počet bodov podľa významnosti (tri body pre indikáciu a účinnosť, dva body pre dávku, správne odporúčanie, interakcie liek-liek a liek-choroba a jeden bod pre praktickosť odporúčaní, dĺžku a náklady farmakoterapie). Kritériá sa zohľadňujú u každého liečiva, vhodnosť sa vynásobí s významnosťou kritéria a následne sa body pre jednotlivé kritériá sčítajú a získa sa celkové skóre. Ak je liečivo bezproblémové, tak MAI skóre predstavuje 0 bodov, naopak najviac problematické liečivo dosahuje 18 bodov.¹¹⁶

Nevýhodou je časová náročnosť tohoto nástroja (predpokladá sa 10 minút na každé liečivo) a náchylnosť k subjektívnemu postoju.¹¹⁴ Ďalšou nevýhodou MAI kritérií je skutočnosť, že neberú do úvahy podúžívanie liečiv.

2.8 Úloha farmaceuta v prevencii poliekových hospitalizácií

V roku 1990 Hepler a Strand⁸ popísali úlohu farmaceuta, ktorou je zabezpečiť bezpečnú a účinnú farmakoterapiu u konkrétneho pacienta. Zdôraznili zmenu profesnej orientácie od zabezpečenia čistoty a kvality liečiv na orientáciu na pacienta. Farmaceutická starostlivosť musí smerovať k prospechu pacienta a chrániť ho pred nežiadúcimi liekovými príhodami. V súčasnosti je vhodnou misiou farmaceuta zabrániť morbidite a mortalite, ktorá súvisí s liečivami.

Poliekové hospitalizácie predstavujú vysoké finančné náklady. V holandskej štúdiu HARM (Leendertse et al., 2011) boli priemerné náklady na preventabilnú poliekovú hospitalizáciu 6 009 eur.¹¹⁷ Autori nemeckej štúdie (Rottenkolber et al., 2011) zistili, že v období 2006-2007 boli priemerné ročné náklady na poliekové hospitalizácie 434 milión eur. Po zvážení podielu preventabilných prípadov (20,1 %) došli k záveru, že je možné ušetriť 87 miliónov eur ročne.¹¹⁸

Randomizované kontrolované štúdie dokazujú klinický významné zlepšenie po intervenciách farmaceuta v rámci akútnej starostlivosti. Vo Švédsku prebehla randomizovaná kontrolovaná štúdia (Gillespie et al, 2009) so 400 pacientami vo veku nad 80 rokov, ktorej záverom bolo, že cielená a trvalá farmaceutická starostlivosť od prijatia do prepustenia z nemocnice mala za následok 16% pokles návštev nemocnice, 46% pokles návštev pohotovostných oddelení a 80% pokles poliekových rehospitalizácií.¹¹⁹

Ďalšia švédská štúdia (Hellström et al, 2011) ukázala že cielená revízia farmakoterapie, ktorú vykonával klinický farmaceut v rámci multidisciplinárneho tímu mala za následok významné zníženie potenciálne nevhodného predpisovania a následne i počtu poliekových rehospitalizácií u starších pacientov.¹²⁰

Revízia farmakoterapie, ktorá mala za následok klinicky významný prospech pre starších pacientov bola charakterizovaná pozorným „medication reconciliation“ (zistenie, ktoré liečiva pacient naozaj užíva v rámci preskripcie i v rámci samoliečby), multidisciplinárnou spoluprácou farmaceuta a ošetrojúceho lekára, veľmi jasnou písomnou i verbálnou komunikáciou farmaceuta s pacientom v rámci procesu „medication reconciliation“ a jasnou štruktúrou a postupom revízie farmakoterapie.⁴⁵

V roku 2008 bola síce publikovaná metaanalýza (Holland et al.), ktorej záverom bolo, že revízia farmakoterapie nemá významný vplyv na výskyt hospitalizácií u starších pacientov alebo na mortalitu, avšak od roku 2008 cielená revízia farmakoterapie, ktorá sa realizovala rámci medziodborového tímu, tak ako popísali Spinewine et al. (2007)

a Gillespie et al. (2009), výrazne zmenila negatívnu percepciu týchto intervencií v rutinej klinickej starostlivosti o starších pacientov v nemocnici.⁴⁵

Mueller uviedol v systematickom prehľade z roku 2012, že dôkazy podporujú intervencie farmaceutov v rámci „medication reconciliation“, hlavne ak sú sústredené na pacientov s vysokým rizikom ADE (starší pacienti, pacienti užívajúce veľké množstvo liečiv, a pacienti s viacerými komorbidityami).¹²¹

Podľa systematického prehľadu z roku 2015 (Ensing et al.) je blízka kolaborácia medzi farmaceutom a lekárom počas všetkých krokov hospitalizácie prospešná. Ak je „medication reconciliation“ vykonávané samostatne, tak je pravdepodobne nedostatočné. Je potrebné aktívna konzultácia s pacientom a klinická revízia farmakoterapie. Dôležitá je tiež integrácia nemocničných alebo verejných lekárníkov s cieľom zabezpečiť kontinuitu starostlivosti o pacienta.¹²²

2.9 Prehľad štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov

Výsledkom vyhľadávania (popísaného v kapitole 2.1) v databázach Medline a Embase bolo 15 observačných štúdií a 1 metaanalýza. V tabuľke 17 je prehľad observačných štúdií. Popis a výsledky týchto štúdií sú uvedené v tabuľkách 18 až 20.

Tabuľka 17: Prehľad štúdií poliekových hospitalizácií u geriatrických pacientov

Rok	autor	názov štúdie	krajina
2009	Rogers et al.	Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. ⁸⁵	UK
2010	Somers et al.	Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. ⁸³	Belgicko
2017	Sevilla-Sanchez et al.	Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. ¹²³	Španielsko
2008	Paul et al.	Adverse drug reactions a common cause of hospitalization of the elderly. A clinical retrospective study. ¹²⁴	Švédsko
2008	Franceschi et al.	Prevalence, Clinical Features and Avoidability of Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to a Geriatric Unit ¹²⁵	Taliansko
2009	Wawruch et al.	Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. ⁴⁶	Slovensko
2012	Marcum et al.	Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. ¹²⁶	USA
2017	Parameswaran Nair et al.	Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals. ¹²⁷	Austrália
2017	Cabré et al.	Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. ¹²⁸	Španielsko
2018	Schmiedl et al.	Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. ¹²⁹	Nemecko
2011	Budnitz et al.	Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. ¹³⁰	USA
2012	de Paula et al.	Clinical and epidemiological analysis of hospitalizations of elderly due to poisoning and adverse effects of medications, Brazil from 2004 to 2008. ¹³¹	Brazília
2012	Ruiter et al.	Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. ⁴⁷	Holandsko
2014	Bayoumi et al.	Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults. ¹³²	Kanada
2016	Pedrós et al.	Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. ¹³³	Španielsko

Tabuľka 18: Štúdie skúmajúce DRP a ADE ako príčiny hospitalizácie

Štúdia	Rogers, 2009 ⁸⁵	Somers, 2010 ⁸³	Sevilla-Sanchez, 2017 ¹²³
typ štúdie	retrospektívna, DRP	retrospektívna, DRP	prospektívna, ADE
počet hospitalizácií	409	110	235
prevalencia DRP/ADE ako príčiny hospitalizácie	6,4 %	20,9 % (12,7 % liečivo ako hlavná príčina hospitalizácie, 8,2 % liečivo prispievalo k hospitalizácii)	8,51 % liečivo ako hlavná príčina hospitalizácie (18.72 % liečivo prispievalo k hospitalizácii)
rizikové faktory	počet užívaných liečiv	počet užívaných liečiv, predošlá hospitalizácia 6 mesiacov dozadu	extrémna polyfarmácia (nad 10 liečiv), zložitá liečba
Klasifikácia DRP/ADE	Strand (chýbajúce liečivo, nesprávne liečivo, nízka dávka liečiva, vysoká dávka liečiva, ADR, LI, pacient neužíva predpísané liečivo, pacient užíva liečivo, pre ktoré nie je indikácia)	Hallas 1. ADR (v bežných dávkach, pri predávkovaní, v dôsledku nerešpektovania KI, v dôsledku LI) 2. Zlyhanie farmakoterapie (nonkompliance, poddávkovanie, LI)	ADE = každá ujma spôsobená terapeutickým užívaním (i neužívaním) liečiva 1. ADR 2. liekové pochybenie
Najčastejšie typy DRP/ADE	1. ADR 2. neliečená diagnóza	1. ADR 2. noncompliance	nadmerná antikoagulácia, hyperglykémia, metabolický a elektrolytový rozvrat, akútne zlyhanie obličiek, zápcha
najčastejšie liečivá vedúce k hospitalizácii	1. diuretiká (17%) 2. antiagreganciá (17%) 3. ACEi (14%) 4. betablokátoary (10%)	1. liečivá ovplyvňujúce CNS 2. antidiabetiká 3. liečivá ovplyvňujúce RS 4. liečivá ovplyvňujúce KVS 5. NSAIDS	1. antitrombotiká 2. systémové kortikosteroidy 3. diuretiká 4. analgetiká 5. NSAIDS
Min. a ø vek	65; 79,9	65; 82,7	66; 86,8

DRP — liekový problém, ADE — nežiaduca lieková príhoda, ADR — nežiadúci účinok liečiva, ACEi—inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, LI — lieková interakcia, NSAIDS—nesteroidné antiflogistiká, CNS—centrálny nervový systém, KVS—kardiovaskulárny systém, RS — respiračný systém

Tabuľka 19: Štúdie skúmajúce ADR ako príčiny hospitalizácie

štúdia	Franceschi, 2008 ¹²⁵	Paul, 2008 ¹²⁴	Wawruch, 2009 ⁴⁶	Marcum, 2012 ¹²⁶	Parameswaran Nair, 2017 ¹²⁷	Cabré, 2017 ¹²⁸	Schmiedl, 2018 ¹²⁹
Typ štúdie	prospektívna	retro-spektívna	retrospektívna	retro-spektívna	prospektívna	retrospektívna	prospektívna
Počet hospitalizácií	1 756	40	600	678	1 008	3 292	-
Prevalencia	5,8 %	35 %	7,8 %	10 %	18,9 %	6 %	-
rizikové faktory	-	-	Polyfarmácia, polymorbidita, depresia, ICHS srdcové zlyhávanie,	polyfarmácia	polyfarmácia, srdcové zlyhávanie, kombinácia liečiv s rovnakým nežiadúcim účinkom	Ženské pohlavie, polyfarmácia, CKD 4, užívanie sedatív a liečiv z Beersovho zoznamu	Multimorbidita, užívanie konkrétnych liečiv
Najčastejšie typy ADR	GIT (krvácanie, peptický vred) nadmerná antikoagulácia a KVS (synkopa)	závrate, synkopa, zranenia v dôsledku pádov; GIT krvácanie	Pády Arytmie hyperkalémia krvácanie	Bradykardia hypoglykémia pády zmeny mentálneho stavu	KVS (hypotenzia, synkopa, bradykardia) Neuropsychiatrické (závrate, zmätenosť) Renálne a genitourinárne (poškodenie obličiek) hematologické (krvácanie) endokrinné a metabolické (hyperkalémia, hyponatriémia)	digitalisová toxicita delírium a zmeny mentálneho stavu akútna nedostatočnosť obličiek pády	hypoglykémia; GIT krvácanie; arytmie; GIT vredy a ulcerácie
liečivá	NSAIDs, warfarín, ASA digoxín, ACEi, amiodarón, analgetiká, antibiotiká	diuretiká, anti-trombotiká	ACEi, warfarín, betablokátory	betablokátory, antidiabetiká, ACEi, liečivá centrálneho nervového systému	1. diuretiká 2. RAAS 3. betablokátory 4. antidepresíva 5. antitrombotiká	1. digoxín 2. NSAIDs 3. Benzodiazepíny 4. diuretiká 5. antibiotiká 6. opioidy	1. ASA 2. Fenpropromón 3. digitoxín 4. diklofenak 5. metoprolol 6. inzulín
Min. a ø vek	65; -	72; -	65; 76,6	65; 76,4	65; 81	70; 84,7	(18) a 70; -

ADR— nežiadúci účinok liečiva, ICHS— Ischemická choroba srdca, CKD— chronické ochorenie obličiek, GIT— gastrointestinálne, KVS— kardioaskulárny systém, NSAIDs—nesteroidné antiflogistiká, ASA — kyselina acetylsalicylová, ACEi — inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, RAAS — Renín-angiotenzín-aldosteronový systém

Tabuľka 20: Štúdie zaoberajúce sa hospitalizáciami súvisiacimi s ADE/ADR na základe diagnóz

Štúdia	Budnitz, 2011 ¹³⁰	de Paula, 2012 ¹³¹	Ruiter, 2012 ⁴⁷	Bayoumi, 2014 ¹³²	Pedrós, 2016 ¹³³
Typ štúdie	retrospektívna, ADE	retrospektívna, ADE	retrospektívna, ADR	retrospektívna, ADR	Retrospektívna, ADR
počet hospitalizácií	-	-	2 127 133	3 246 241	60 263
typy ADE/ADR	<ul style="list-style-type: none"> alergické reakcie nežiadúce účinky neúmyselné predávkovania ostatné 	primárna a sekundárna diagnóza súvisiaca s ADR a intoxikáciami	sekundárna diagnóza súvisiaca s ADR (mimo úmyselného predávkovania, pochybení počas administrácie, terapeutického zlyhania)	diagnóza súvisiaca s ADR v terapeutických dávkach	vstupná diagnóza súvisiaca s ADR (každá nepriaznivá nezamýšľaná odozva na liečivo)
prevalencia	1,5 %	-	1,30 %	2,9 %	3,30 %
rizikové faktory	-	vyšší vek	vyšší vek, ženské pohlavie	-	polyfarmácia, interakcie
ADE	<ul style="list-style-type: none"> ➤ krvácanie ➤ hypoglykémia ➤ elektrolytová a objemová nerovnováha a slabosť 	pády	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antikoagulanciá (krvácanie) 2. Antineoplastiká a imunosupresíva 3. Antidiabetiká, inzulín (hypoglykémia) 4. Kľúčkové diuretika (volumová deplécia, hyposmolalita a hyponatriémia) 5. salicyláty, NSAIDS (krvácanie do GIT, žalúdočné vredy) 6. kardioglykosidy (intoxikácia) 7. opiáty (zápcha) 8. ostatné antihypertezíva (angioedém) 9. kortikoidy (diabetické komplikácie) 	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. akútne zlyhanie obličiek 2. krvácanie v hornej časti GIT 3. krvácanie v dolnej časti GIT 4. intrakraniálne krvácanie 5. digitálisová intoxikácia
liečivá	<ol style="list-style-type: none"> 1. warfarín 2. inzulín 3. antiagreganciá 4. perorálne antidiabetiká 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ostatné liečivá 2. systémové ATB 3. liečivá ovplyvňujúce CNS 		<ol style="list-style-type: none"> 1. antikoagulanciá 2. antineoplastiká 3. opiody 4. protimikróbne 5. diuretiká 6. NSAIDS 	<ol style="list-style-type: none"> 1. antitrombotiká 2. NSAIDS 3. kľúčkové diuretiká 4. ACEi
Min. a ø vek	65; -	60; -	55; 73,5	65; -	65; -

ADE — nežiadúca lieková príhoda, ADR — nežiadúci účinok liečiva, KVS— kardioaskulárny systém, NSAIDS — nesteroidné antiflogistiká, GIT— gastrointestinálny trakt, ATB — antibiotika, CNS — centrálny nervový systém, ACEi — inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu

V tabuľke 21 sú uvedené štúdie z tabuľky 17, ktoré zároveň hodnotili vplyv užívania PIM na poliekové hospitalizácie. V tabuľke sú uvedené použité explicitné kritériá, zistená súvislosť s hospitalizáciami a príklady PIM, ktoré potenciálne viedli k hospitalizácii.

Tabuľka 21: Štúdie skúmajúce vplyv explicitných kritérií na poliekové hospitalizácie

Autor štúdie	Typ kritérií	Súvislosť s hospitalizáciami	Príklady potenciálne nevhodných liečiv
Sommers	Beers 1997	nevýznamná	lorazepam, diazepam
Sevilla-Sanchez	STOPP 2015	3,4 % všetkých hospitalizácií, 40 % hospitalizácií z dôvodu ADE	-
Budnitz	HEDIS (americké kritériá) Beers 2002	1,2 % (HEDIS) a 6,6 % (Beers) hospitalizácií z dôvodu ADE	digoxín
Marcum	HEDIS	nevýznamná	hyocymín, lorazepam pri demencii
Cabré	Beers 1991 a STOPP	76% hospitalizácií z dôvodu ADR	digoxín, benzodiazepíny
Schmiedl	PRISCUS (nemecký kritériá)	nevýznamná (poznámka: digitoxín, glibenklamid, ibuprofén, diklofenak a kyselina acetylsalicylová v analgetických dávkach nie sú súčasťou PRISCUS kritérií, ale boli potenciálnou príčinou hospitalizácií)	sotalol, indometacín

ADE — nežiadúca lieková príhoda, ADR — nežiadúci účinok liečiva

V tabuľke 22 sú uvedené štúdie, ktoré sledovali prevalenciu ADE- a ADR-súvisiacich hospitalizácií a zároveň hodnotili ich preventabilitu. V tabuľke je uvedený použitý algoritmus alebo metóda určovania preventability a jej výsledná hodnota.

Tabuľka 22: Štúdie skúmajúce preventabilitu poliekových hospitalizácií

Autor štúdie	Metóda určovania preventability	výsledok
Sevilla-Sanchez	Schumock-Thornton algoritmus	94,45 %
Franceschi	Hallas a Gurwitz algoritmus	76,5 %
Wawruch	preventabilné: nežiadúce účinku typu A	91 %
Marcum	preventabilné: liekové pochybenia	36,8 %
Parameswaran Nair	modifikovaný Schumock-Thornton algoritmus	88,5 %
Cabré	Hallas algoritmus	76,4 %
Schmiedl	modifikovaný Schumock-Thornton algoritmus	21,4 %

V tabuľke 23 sú uvedené štúdie, ktoré sledovali prevalenciu ADR-súvisiacich hospitalizácii a zároveň hodnotili kauzalitu týchto ADR. Uvedené sú metódy hodnotenia kauzality a zahrnuté úrovne kauzality, ktoré sa použili pri vyhodnotení výslednej prevalencie.

Tabuľka 23: Použité algoritmy zisťovania kauzality ADR

Autor štúdie	Algoritmus/ metóda	uróveň kauzality braná do úvahy
Franceschi	Naranjo	„definite,,; „probable,, a „possible,,
Wawruch	odoznenie ADR po vysadení liečiva alebo znížení dávky	nielen ADR, ktoré boli hlavnou príčinou hospitalizácie, ale i ADR, ktoré prispievali k hospitalizácii
Marcum	Naranjo	„definite,,; „probable,, a „possible,,
Parameswaran Nair	Naranjo	„definite,,; „probable,, a „possible,,
Cabré	WHO-UMC	podľa Naranjo
Schmiedl	Bégaud	„very likely,,; „likely,, a „possible,,

ADR — nežiadúci účinok, WHO-UMC—World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre

Výstupy metaanalýzy

Metaanalýza „Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly.“ (Oscanoa et al., 2017) skúmala 42 štúdií z roku 1988-2015. Výsledná prevalencia hospitalizácií v dôsledku ADR u pacientov nad 60 rokov bola 8,7 % (95 % CI, 7,6 %–9,8 %). Najčastejšími rizikovými faktormi boli konkrétne skupiny liečiv a polyfarmácia. Vo väčšine prípadov boli ADR preventabilné. Medzi desiatimi najčastejšími skupinami liečiv spojenými s ADR-súvisiacimi hospitalizáciami u geriatrických pacientov boli NSAIDs (2,5 – 33,3 %), betablokátory (1,8-66,7 %), antibiotiká (1,1-22,2 %), perorálne antikoagulanciá (3,3-55,6 %), digoxín (1,6-18,8 %), ACEi (5,5-23,4 %), chemoterapeutiká (1,5-9,1 %), blokátory vápnikového kanálu (1,0-8,3 %), opioidy (1,5-18,8 %) a perorálne antidiabetiká (4,5-22,2 %). Deväť štúdií skúmalo PIM ako rizikový faktor hospitalizácie a štyri z nich našli štatisticky významný vzťah. K hodnoteniu kauzality sa najčastejšie používali Naranjo škála (34,1 %), WHO-UMC (17,1 %) Hallas (9,7%); a francúzska škála (5%).⁴²

3. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

3.1 Metodika

V pravidelných časových intervaloch boli analyzované hospitalizácie pacientov prijatých na geriatrické oddelenie III. internej gerontometabolickej kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK). Zdroj dát predstavovali elektronické chorobopisy z Nemocničného informačného systému, prípadne informácie od ošetrojúceho lekára a pacienta. Projekt bol schválený etickou komisiou Farmaceutickej fakulty z dňa 10. 11. 2016 a etickou komisiou FN HK z dňa 26.12.2016. Nepracovalo sa s osobnými údajmi ako meno a rodné číslo, ale s číslami chorobopisov. Zbieranie dát prebiehalo od marca 2017 do decembra 2017 na Oddelení klinickej farmácie FN HK. Do súboru boli zaradení geriatrickí pacienti, ktorých hospitalizácia nebola plánovaná.

Do hodnotiacej tabuľky v Microsoft Excel sa vyplňoval dôvod hospitalizácie (príjmová diagnóza), demografické údaje pacientov (vek, pohlavie), lieková anamnéza, laboratórne hodnoty (sérové hladiny draslíku, sodíku, kyseliny močovej, urey, odhadnutá glomerulárna filtrácia podľa CKD-EPI, hemoglobín, INR a iné relevantné výsledky testov, ktoré sledovali plazmatické hladiny a účinok liečiv). Odhad, či dôvod hospitalizácie súvisí s DRP bol určený na základe odborného posudku klinického farmaceuta a ošetrojúceho lekára. Objavené DRP boli následne klasifikované pomocou PCNE klasifikácie verzie 8.02. Odhalili sa liekové skupiny, ktoré súviseli s hospitalizáciou a najčastejšie typy DRP, ktoré potenciálne viedli k hospitalizáciám.

Následne boli dáta štatisticky spracované v Microsoft Excel. K učeniu priemeru, mediánu a smerodatnej odchýlky bola využitá deskriptívna štatistika. Odds ratio (pomer šancí) a 95% konfidenčné intervaly boli vypočítané na základe vzorcov na obrázku č.6

		Event	
		Yes	No
Exposure	Yes	a	b
	No	c	d

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{odds of the event in exposed group}}{\text{odds of the event in non-exposed group}}$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{Upper 95\% CI} = e^{[\ln(\text{OR}) + 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}]}$$

$$\text{Lower 95\% CI} = e^{[\ln(\text{OR}) - 1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)}]}$$

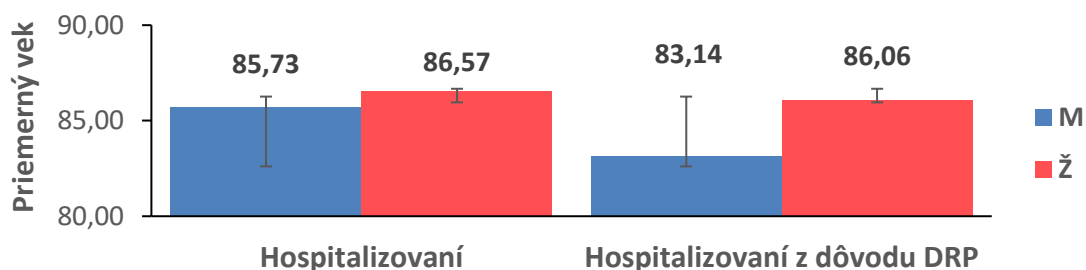
Obrázok 6: Vzorce použité k výpočtu Odds ratio a konfidenčných intervalov
(Prevzaté z StatPearls¹³⁴)

V diplomovej práci je analyzovaných 200 hospitalizácií hodnotených v dobe od 29.3.2017 do 20.9.2017.

3.2 Výsledky

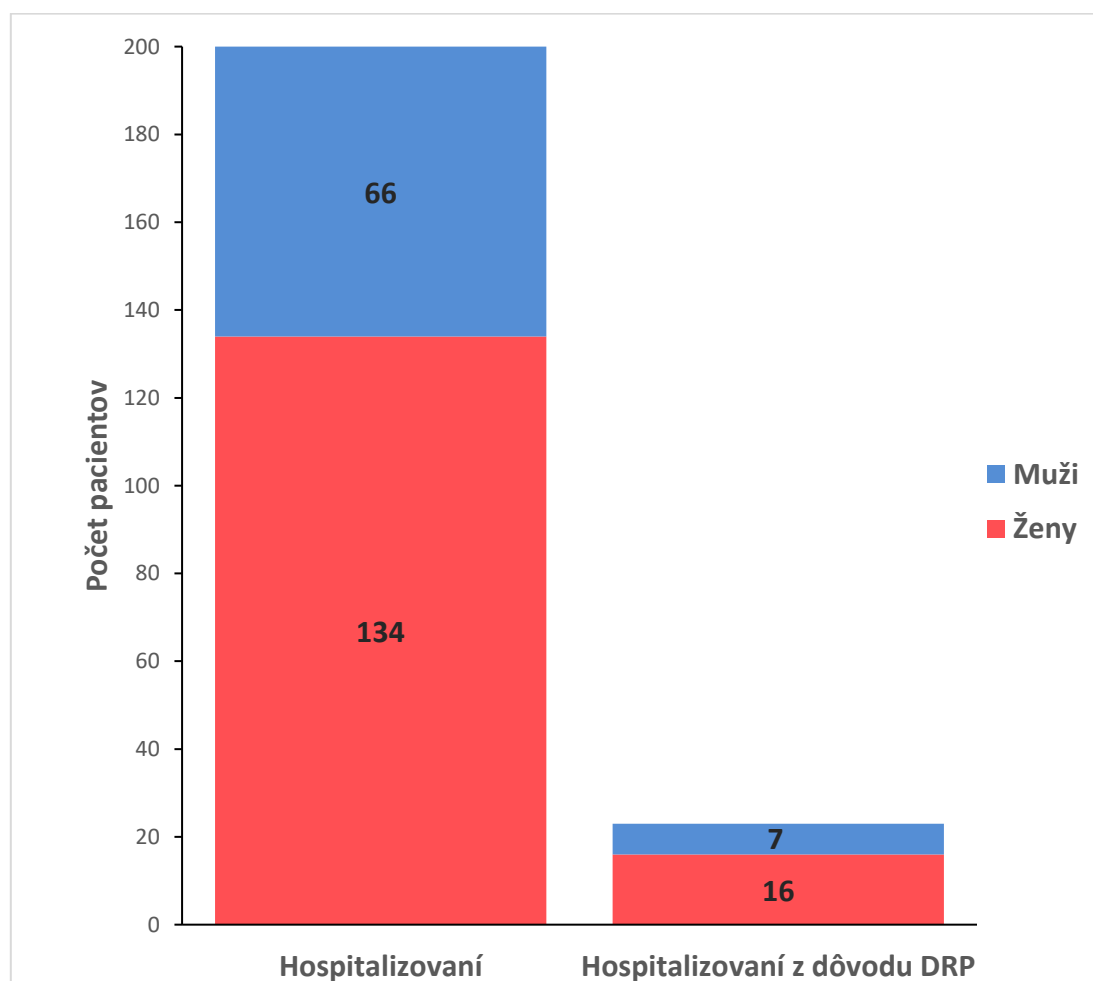
3.2.1 Demografické údaje pacientov

Priemerný vek pacientov bol 86 rokov a vekový rozptyl bol 78— 103 rokov. V grafe 1 znázornený priemerný vek hospitalizovaných žien a mužov a priemerný vek mužov a žien, ktorých hospitalizácia potenciálne súvisela s liečivami.



Graf 1: Priemerný vek hospitalizovaných žien a mužov a priemerný vek mužov a žien, ktorých hospitalizácia bola polieková
DRP — liekový problém

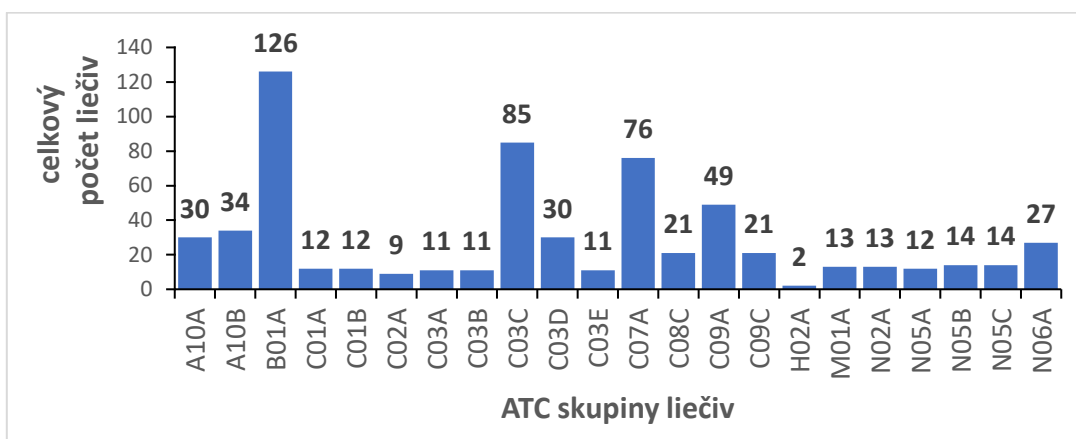
V grafe 2 je znázornený podiel všetkých hospitalizovaných mužov a žien a podiel mužov a žien, ktorých hospitalizácia bola potenciálne z dôvodu DRP.



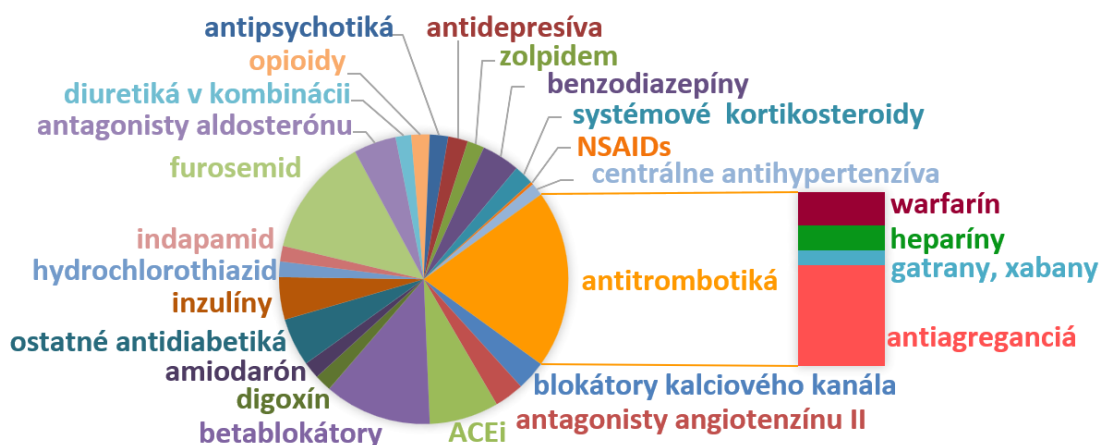
Graf 2: Podiel všetkých hospitalizovaných mužov a žien a podiel mužov a žien, ktorých hospitalizácia bola polieková
DRP — liekový problém

3.2.2 Prehľad liečiv v liekovej anamnéze pacientov

Liečivá, ktoré boli súčasťou liekovej anamnézy pacientov pred hospitalizáciou sú uvedené v grafe 3 (zoskupené do ATC skupín) a v grafe 4 (konkrétne názvy liečiv).



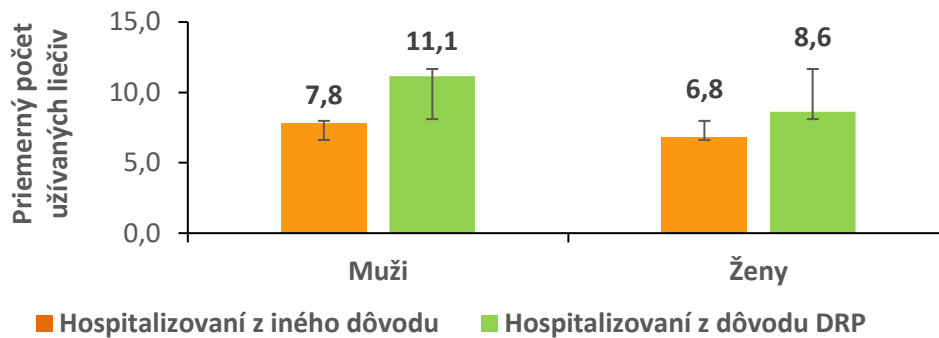
Graf 3: Prehľad zastúpenia vybraných liečiv podľa ATC skupín
ATC — Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikačný systém



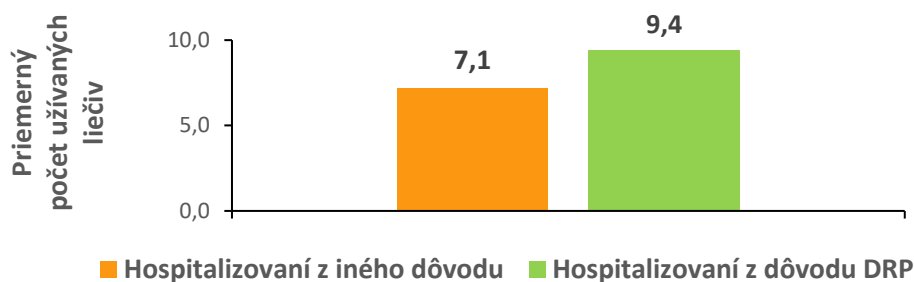
Graf 4: Prehľad zastúpenia vybraných liečiv užívaných pred hospitalizáciou
ACEi — Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, NSAIDs — Nesteroidné antiflogistiká

3.2.3 Počet užívaných liečiv

Priemerný počet liečiv užívaných pred hospitalizáciou bol 7 a najvyšší počet liečiv užívaných liečiv bol 16. Porovnanie priemerného počtu užívaných liečiv u pacientov potenciálne hospitalizovaných z dôvodu liekového problému a priemerného počtu užívaných liečiv u pacientov hospitalizovaných z iného dôvodu je znázornené v grafe 5 zvlášť u žien a u mužov a v grafe 6 celkovo bez ohľadu na pohlavie.



Graf 5: Počet užívaných liečiv u pacientov hospitalizovaných potnciálne z dôvodu DRP (zelenou) a počet užívaných liečiv u pacientov z iného dôvodu (oranžovou) zvlášť u mužov a žien
DRP — liekový problém



Graf 6: Počet užívaných liečiv u pacientov hospitalizovaných potenciálne z dôvodu DRP (zelenou) a počet užívaných liečiv u pacientov z iného dôvodu (oranžovou) celkovo
DRP — liekový problém

Odds ratio (pomer šancí) DRP-súvisiacej hospitalizácie u pacientov vystavených polyfarmácií oproti pacientom bez polyfarmácie je v tabuľke 24. Polyfarmácia bola pri výpočte odds ratio definovaná ako užívanie 5 a viac liečiv.

Tabuľka 24: Odhad pomeru šancí (Odds ratio) hospitalizácie potencialne z dôvodu DRP u pacientov vystavených polyfarmácií oproti pacientom bez expozície

	Počet liečiv	Počet hospitalizovaných pacientov	
		Z iného dôvodu	Z dôvodu DRP
Pacienti bez polyfarmácie	<5	38	1
Pacienti vystavení polyfarmácii	≥5	139	22

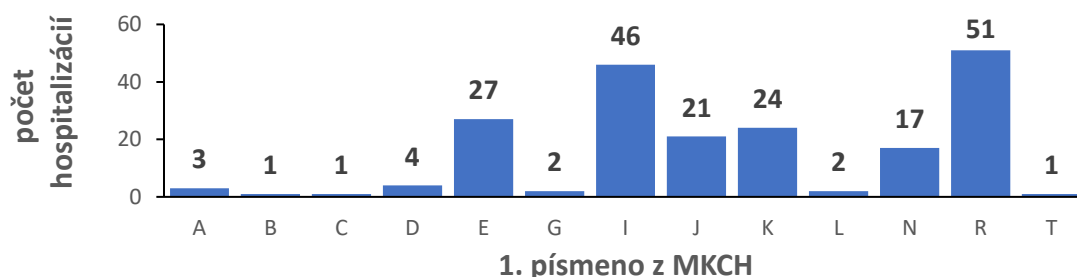
Odds ratio (95 % CI) 6,01 (0,79-46,07)

DRP — liekový problém, CI — konfidenčný interval

3.2.4 Charakteristika hospitalizácií

Medzi najčastejšie zastúpenými príjmovými diagnózami boli I50.0 (kongestívne srdcové zlyhanie, 11,5 %), R06.0 (dýchavica-dyspnoe, 10,5 %), E86 (zníženie objemu telovej tekutiny - hypovolémia, 5 %), N30.0 (akútna cystitída, 4,5 %), I25.8 (iné bližšie určené formy chronickej ischemickej choroby srdca, 3,5 %), J18.0 (bližšie neurčená

pneumónia, 3,5 %) a R55 (synkopa a kolaps, 3,5 %). V grafe 7 sú znázornené príjmové diagnózy podľa prvého písmena MKCH.



Graf 7: Príjmové diagnózy podľa 1.stupňa MKCH
MKCH — Medzinárodná klasifikácia chorôb

3.2.5 DRP potenciálne vedúce k hospitalizácii

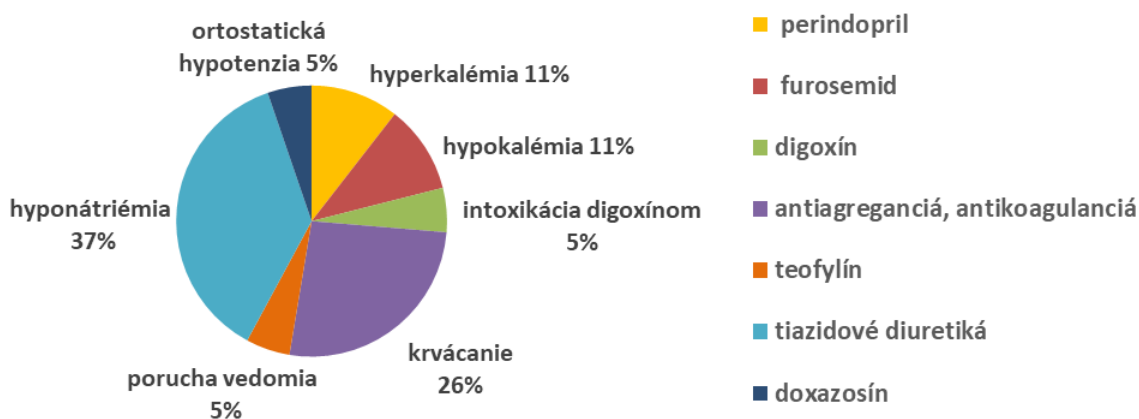
Prevalencia poliekových hospitalizácií bola 11,5 % (23 hospitalizácií potenciálne z dôvodu DRP z celkového súboru 200 hospitalizácií). V tabuľke 25 sú rozdelené DRP podľa primárnych domén problémov klasifikácie PCNE verzie 8.

Tabuľka 25: Typy problémov podľa klasifikácie PCNE verzie 8.2 a ich početnosť (N=23)

Problém podľa PCNE klasifikácie V 8.2	Absolútna početnosť	Relatívna početnosť
P1.2 neoptimálny efekt liečiva	4	17 %
P2.1 nežiadúca lieková príhoda	19	83 %

N — denominátor (100 %), PCNE —Pharmaceutical Care Network Europe

V grafe 8 sú zoskupené dôsledky ADE a v legende sú uvedené liečivá potenciálne súvisiace s týmito ADE.



Graf 8: Dôsledky nežiadúcich liekových príhod súvisiace s hospitalizáciou (N=19)
N — denominátor (100 %)

Jednotlivé DRP, ktoré mohli potenciálne viesť k hospitalizáciám sú uvedené v tabuľke 26. V tabuľke sú uvedené i liečivá, ktoré boli pravdepodobnou príčinou týchto DRP, klasifikácia DRP podľa PCNE klasifikácie verzie 8.02 a pohlavie i vek pacientov u ktorých k týmto problémom došlo.

Tabuľka 26: Prehľad liekových problémov potenciálne vedúcich k hospitalizácii

Pohlavie, vek	Popis DRP	Problém podľa PCNE klasifikácie 8.2	Liečivo
Muž, 86	hyperkalémia	P2.1 (ADE)	perindopril
Žena, 79	ortostatická hypotenzia	P2.1 (ADE)	doxazosín
Žena, 96	krvácanie zo žalúdka a čriev	P2.1 (ADE)	ASA, ibuprofén warfarín
Žena, 86	hyperglykémia	P1.2 (neoptimálny efekt liečiva)	<i>glimepirid</i>
Žena, 89	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	indapamid, perindopril
Muž, 79	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	indapamid
Žena, 79	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	indapamid, trandolapril
Muž, 86	hyperglykémia	P1.2 (neoptimálny efekt liečiva)	<i>glimepirid</i> , <i>inzulín glargin</i>
Žena, 83	hyperglykémia	P1.2 (neoptimálny efekt liečiva)	<i>metformín</i>
Žena, 89	hyperglykémia	P1.2 (neoptimálny efekt liečiva)	<i>inzulíny Actrapid a Novomix</i>
Žena, 86	hypokalémia	P2.1 (ADE)	furosemid, indapamid,
Muž, 79	krvácanie	P2.1 (ADE)	ASA, warfarín, enoxaparin
Žena, 93	hypokalémia	P2.1 (ADE)	furosemid
Žena, 88	porucha vedomia	P2.1 (ADE)	teofylín
Žena, 82	hyperkalémia	P2.1 (ADE)	perindopril
Žena, 88	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	hydrochlorotiazid
Žena, 87	intoxikácia digoxínom	P2.1 (ADE)	digoxín
Žena, 86	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	losartan
Žena, 81	krvácanie	P2.1 (ADE)	nandroparin
Muž, 87	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	indapamid, <i>telmisartan</i>
Žena, 85	hyponatriémia	P2.1 (ADE)	hydrochlorotiazid, <i>telmisartan</i>
Muž, 81	krvácanie	P2.1 (ADE)	warfarín
Muž, 84	ulcerácia	P2.1 (ADE)	ASA, klopidogrel

DRP — liekový problém, PCNE — Pharmaceutical Care Network Europe ADE — nežiadúca lieková príhoda, ASA — kyselina acetylsalicylová

3.2.6 Explicitné kritériá

K hodnoteniu potenciálnej nevhodnosti liečiv v starobe boli použité Beersové kritériá z roku 2015 (Príloha 1).

Medzi najčastejšie PIM identifikované v liekovej anamnéze patrili zolpidem, amiodarón, antipsychotiká, digoxín, NSAIDs, benzodiazepíny a metyldopa.

V tabuľke 27 je znázornený priemerný počet potenciálne nevhodných liečiv identifikovaných v liekovej anamnéze u pacientov hospitalizovaných potenciálne z dôvodu DRP a u pacientov pravdepodobne hospitalizovaných z iného dôvodu.

Tabuľka 27: Priemerný počet identifikovaných PIMs v liekovej anamnéze

	Priemerný počet potenciálne nevhodných liečiv identifikovaných pomocou Beersových kritérií
Pacienti hospitalizovaní z dôvodu DRP	0,87
Pacienti hospitalizovaní z iného dôvodu	0,32

PIMs — potenciálne nevhodné liečivá, DRP — liekový problém

V tabuľke 28 je znázornený výsledný pomer šance DRP-súvisiacej hospitalizácie u pacientov s identifikovaným potenciálne nevhodným liečivom v anamnéze oproti pacientom bez identifikovaného potenciálne nevhodného liečiva.

Tabuľka 28: Odds ratio DRP-hospitalizácie u pacientov s PIM v anamnéze

PIM v liekovej anamnéze	Počet hospitalizovaných pacientov	
	Z dôvodu DRP	Z iného dôvodu
neidentifikované	10	128
Identifikované	13	49
	Odds ratio (95 % CI)	3,4 (1,4-8,3)

PIM — potenciálne nevhodné liečivo, DRP — liekový problém, CI — konfidenčný interval

Príkladmi potenciálne nevhodnej preskripcie definovanej na základe STOPP kritérií 2015¹³⁵ bola kombinácia NSAIDs a antiagregancií bez gastroprotektie, kombinácia NSAIDs a warfarínu, ASA v kombinácii s warfarínom pri fibrilácii predsiení, použitie alfa₁-lytika u pacienta s rizikom ortostatickej hypotenzie.

4. DISKUSIA

4.1 Diskusia prehľadu štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov

V štúdiách (Tabuľka 17) nachádzame veľké rozdielnosti, ktoré limitujú ich následné vyhodnocovanie. Prvou limitáciou porovnávania týchto štúdií je rozdielnosť v zameraní. Ako príčinu hospitalizácie skúmali dve štúdie DRP, tri štúdie ADE a desať štúdií ADR. Prvým dôvodom je nízky počet štúdií, ktoré by sa zaoberali problematikou samotných DRP vedúcich k hospitalizácii u geriatrických pacientov. Druhým dôvodom, je fakt, že k vyhľadávaniu štúdií boli ako prvé použité MESH termíny, medzi ktorými sa nenachádza DRP. Pomocou MESH termínu „Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions“ boli vyhľadané štúdie zaoberajúce sa ADR, ADE i DRP.

Druhou limitáciou je nejasnosť a rozdielnosť definícií ADR, ADE, DRP. Koncept ADE prekračuje definíciu ADR tým, že zahŕňa i liekové pochybenia a ostatné druhy nesprávneho používania liečiva. A na rozdiel od DRP, ADE sa netýka neliečených indikácií, neliečených symptómov, neoptimálnej či neúčinnnej liečby. PCNE klasifikácia DRP sa okrem bezpečnosti liečby (ADE) zaoberá i účinnosťou liečby a potrebou liečby (zbytočná alebo nákladná liečba). Príkladom DRP môže byť situácia, ak u pokročilého astmatika s vysokou spotrebou úľavových liečiv, nie je súčasťou liečby pravidelná inhalácia kortikosteroidov.

Problémom štúdií nebolo odlíšenie DRP od ADE, ale odlíšenie ADR od ADE a definovanie termínov ADR a ADE. V kanadskej štúdií (Bayoumi et al., 2014¹³²) je dokonca skratka ADE definovaná prvýkrát ako „adverse drug effect“ a druhýkrát ako „adverse drug event“. Čo sa týka intoxikácií, niektoré štúdie považujú toxické reakcie za súčasť ADR a niektoré za ADE. Dôvodom je skutočnosť, že niektoré štúdie definovali ADR podľa definície WHO (World Health Organization) z roku 1972 (*odozva na liečivý prípravok, ktorá je nepriaznivá a nezamýšľaná a ktorá sa dostaví po dávkach bežne užívaných u človeka k profylaxii, stanoveniu diagnózy alebo liečbe ochorení či k obnoveniu, úprave alebo ovplyvneniu fyziologických funkcií*) a niektoré podľa definície z európskej smernice z roku 2010¹⁷ (*odozva na liečivý prípravok, ktorá je nepriaznivá a nezamýšľaná*).

Tretou limitáciou je rozdielna metodika štúdií. Päť štúdií vyhodnocovalo prevalenciu ADR/ADE na základe štatistických údajov o diagnózach. Na základe ICD bola jednoznačne nižšia prevalencia poliekových hospitalizácií. Dôvodom je skutočnosť, že vstupná i výstupná diagnóza sa nemusia vždy jednoznačne týkať liečiva, napriek tomu, že skutočnou príčinou hospitalizácie môže byť liečivo.

V rámci designu boli 4 štúdie prospektívne a 11 štúdií retrospektívnych. Prospektívne štúdie majú väčšinou vyššiu prevalenciu poliekových hospitalizácií (napr. až 18,9 % v štúdiu Parameswaran Nair et al., 2017¹²⁷), pretože je možné hodnotiť i symptómy a konzultovať liečbu s lekárom a pacientom.

Čo sa týka vyhodnocovania nazbieraných údajov, líšili sa počtom i zložením hodnotiteľov. Všeobecne existujú názory, že farmaceuti majú tendenciu reportovať viac ADR než nefarmaceuti.¹³⁶

Rozdiel bol v i metóde kauzality a výsledného vyhodnotenie. Najviac štúdií využívalo Naranjo škálu pravdepodobnosti, iba jedna štúdia metódu WHO-UMC.

Čo sa týka určenia preventability niektoré štúdie sa riadili tým, že ADR sú nepreventabilné a liekové pochybenia sú preventabilné, slovenská štúdia (Wawruch, et al., 2009⁴⁶) považovala ADR typu A za preventabilné a ADR typu B za nepreventabilné a niektoré štúdie modifikovali Schumock-Thornton algoritmus. Schumock a Thornton uvádzajú že okrem liekových pochybení sú preventabilné i niektoré ADR. Príkladom sú alergické reakcie alebo idiosynkratické reakcie, ktoré boli v minulosti zdokumentované, nežiadúce účinky, ktoré sú závislé na dávke a ADR, ktoré nastali v dôsledku liekovej interakcie, noncompliance, nevhodnej preskripcie alebo podávania liečiva.

Medzi ďalšie limitácie patrí odlišná definícia „elderly“, rozdielna dostupnosť liečiv v jednotlivých krajinách a odlišnosť nemocničných oddelení. Príčinou odlišných definícií môže byť odlišné legislatívne vymedzenie (Brazília 60 rokov) alebo záujem o porovnanie rizika hospitalizácie v rôznych vekových kategóriách. V holandskej štúdií (Ruiter, et al., 2012⁴⁷) bolo u pacientov nad 75 rokov zaznamenané 4-krát vyššie riziko hospitalizácie v porovnaní s pacientami vo veku 55 až 64 rokov. Je zaujímavé poznamenať, že ani jedna štúdia, ktorej vstupným kritériom bol vek nad 65 rokov, nevyhodnotila vek ako štatisticky významný rizikový faktor poliekovvej hospitalizácie. Opačné výsledky mali štúdie, ktoré zahŕňali i pacientov od 55 alebo 60 rokov (de Paula et al. 2012; Ruiter et al., 2012). Z týchto skutočností by sa dalo predpokladať, že vyšší vek všeobecne zvyšuje riziko poliekových hospitalizácií, ale od určitého veku toto riziko nie je štatisticky významné.

Čo sa týka rozdielnej dostupnosti liečiv, tak napríklad v nemeckej štúdiu (Scmiedl, et al., 2017) bol digitoxín častou príčinou hospitalizácii a v Brazílii boli najčastejšou príčinou poliekových hospitalizácií antibiotiká, ktoré boli v tom čase voľnopredajné. Vzťah pádov, ktoré boli častou príčinou hospitalizácií a antibiotík by mohol súvisieť s interakciou erytromycínu alebo klaritromycínu s blokátormi vápnikových kanálov.¹³¹

Len niektoré štúdie skúmali hospitalizácie na geriatrickom oddelení (švédska Paul et al., 2008; talianska Franceschi et al., 2008; belgická Somers et al., 2010; španielske Sevilla-Sanchez, 2017 et al. a Cabre, 2017 et al.). Odlišnosti v oddeleniach nemocníc môžu mať vplyv na výsledné spektrum poliekových hospitalizácií.

Asociácia užívania PIM s hospitalizáciami podľa daných štúdií nebola veľmi významná. Dôvodom môže byť využitie starších verzií Beersových kritérií, ktoré ešte neobsahovali zoznam liečiv nevhodných k renálnej funkcii, zoznam interakcií a iné. Použitie STOPP/START kritérií prípadne novej verzie Beersových kritérií by mohli priniesť presvedčivejšie výsledky. Napriek tomu samotná znalosť explicitných kritérií PIM nie je dostatočná k hodnoteniu vhodnosti liečiv. Každý pacient je individuálny, je preto dôležité zohľadniť i kontraindikácie, liekové interakcie, správne dávkovanie a dĺžku trvania terapie.

Metaanalýza (Oscanoa, 2017⁴²) sa venovala ADR-súvisiacim hospitalizáciám. Avšak k definovaniu ADR použila definíciu z európskej smernice, ktorá odpovedá definícií ADE, pretože nevyžaduje, aby sa nežiadúca a nezamýšľaná reakcia vyskytovala v dávkach bežne používaných a táto udalosť nemusí súvisieť s liečivom samotným, ale i s liekovým pochybením. Táto metaanalýza preto zahrnila štúdie súvisiace s ADR a ADE a dokonca i DRP. Štúdie, ktoré sa venovali ADR väčšinou použili k určovaniu ADR definíciu WHO. Z uvedených skutočností je zrejmé, že nie je ľahké porovnávať alebo určovať výslednú prevalenciu ADR-, ADE- a DRP-súvisiacich hospitalizácií.

Je dôležité priznať, že z dôvodu použitia obmedzených kľúčových slov počas vyhľadávania v databázach Medline a Embase je možné, že v prehľade nie sú zahrnuté všetky štúdie, ktoré sa týkajú problematiky. Príkladom je talianska štúdia (Conforti et al., 2012¹³⁸). Pri vyhľadávaní boli použité termíny „geriatric“, „aged“ a „elderly“. Kľúčové slovo „older“, ktoré použil Conforti nebolo zahrnuté vo vyhľadávaní.

Napriek nejednotnosti algoritmov hodnotenia preventability sa dá predpokladať, že väčšine poliekových hospitalizácií geriatrických pacientov je možné predísť. Preto je dôležité venovať sa problematike liekových problémov vedúcich k hospitalizáciám geriatrických pacientov.

Najväčšia pozornosť by mala byť venovaná pacientom užívajúcim vyšší počet liečiv a pacientom, ktorí užívajú rizikové liečivá (napr. ovplyvňujúce krvné zrážanie, glykémiu, mineralogram).

4.2 Diskusia praktickej časti

Literárna rešerš nám ukázala, že je dôležité zaoberať sa problematikou vplyvu farmakoterapie na hospitalizácie geriatrických pacientov a i to, že existujú rôzne prístupy definovania a identifikácie liekových problémov.

V našej pilotnej štúdii sme využili informácie z príjmovej diagnózy. Na odhade, či konkrétna hospitalizácia súvisí s liečivom sa zhodli ošetrojúci lekár oddelenia a klinický farmaceut. Odhad bol založený na odbornom posudku lekára a klinického farmaceuta, ktorí využívali relevantné poznatky o farmakologickom účinku liečiva, zvažovali alternatívne príčiny reakcie, plazmatické koncentrácie liečiva a výsledky relevantných laboratórnych testov. Podobne sa na identifikácií poliekových hospitalizácií podieľali súčasne lekár i farmaceut i v štúdiách Franceschi et al., 2008; Sevilla-Sanchez et al., 2017; Somers et al., 2010 a Schmiedl et al., 2017.

V našej pilotnej štúdii sme sa zaoberali hospitalizáciami na geriatrickom oddelení, ktoré prijíma iba pacientov vo vekovej kategórii 75 rokov a viac. To nám umožnilo porovnávať naše výsledky s výskytom potenciálne nevhodných liečiv definovaných podľa explicitných kritérií pre geriatrických pacientov.

Ukázalo sa, že v našom súbore boli získané podobné výsledky, čo sa týka najčastejších typov ADE, ktoré viedli k hospitalizácii. Najčastejšou potenciálnou príčinou poliekových hospitalizácií bola elektrolytová dysbalancia a krvácanie. Podobne boli tieto príčiny prítomné i v štúdiách Rogers et al., Sevilla Sanches et al., Wawruch et al., Parameswaran Nair et al., Budnitz et al. a Ruiter et al. Okrem krvácania a elektrolytového rozvratu boli v ostatných štúdiách (Tabuľka 17) časté i výkyvy glykémie, akútne zlyhanie obličiek, arytmie a pády. Na rozdiel od nášho súboru hospitalizácií bola častá predovšetkým hypoglykémia spôsobená antidiabetikami. Dôvodom nižšej prevalencie poliekovej hypoglykémie v našej pilotnej štúdii by mohla byť skutočnosť, že v prípadoch hypoglykémie došlo ku korekcii na pohotovosti a hospitalizácia pacientov nebola vyžadovaná.

S odlišným spektrom liečiv, ktoré sa podieľali na hospitalizácií môže súvisieť i voľba konkrétneho oddelenia. Geriatrickí pacienti, ktorí boli prijatí z dôvodu zlomenín po pádu nemuseli byť hospitalizovaní geriatrickom oddelení. Pády predstavujú významné riziko v starobe a ich komplikácie majú u starších pacientov nepriaznivé dôsledky.¹³⁷ Je pravdepodobné, že geriatrickí pacienti boli tiež hospitalizovaní na oddelení nefrológie z dôvodu zlyhania obličiek, na diabetologickom oddelení z dôvodu hypoglykémie alebo na psychiatrickej klinike z dôvodu sedácie, zmätenosti a delírií. Uvedené DRP preto

nepredstavujú najčastejšie poliekové hospitalizácie u geriatrických pacientov, ale skôr najčastejšie DRP, ktoré súvisia s hospitalizáciou na geriatrickom oddelení.

Na základe údajov o počte liečiv uvedených v liekovej anamnéze pred hospitalizáciou bolo možné sledovať vplyv polyfarmácie na riziko hospitalizácie. V našej štúdií bol zistený vyšší počet poliekových hospitalizácií u pacientov vystavených polyfarmácii v porovnaní s pacientami, ktorí jej neboli vystavení. Podobne i štúdie Rogers et al., Somers et al., Sevilla-Sanchez et al., Waruch et al., Marcum et al., Parameswaran Nair et al. a Cabré et al. považovali polyfarmáciu za rizikovú z hľadiska poliekových hospitalizácií. Keďže je vysoko pravdepodobné, že polyfarmácia zvyšuje pravdepodobnosť DRP-súvisiacich hospitalizácií je potrebné u geriatrických pacientov zvážiť pomer prospechu a rizika u každého liečiva. Mimoriadne dôležité je zváženie rizika krvácania pri nasadzovaní liečiv ako sú antikoagulácia a vyhýbanie sa kombinácii týchto liečiv navzájom a spolu s NSAIDs alebo antiagreganciami. V našej pilotnej štúdií boli zaznamenané tri prípady farmakodynamických interakcií medzi liečivami ovplyvňujúcimi krvné zrážanie, ktoré potenciálne súviseli s hospitalizáciou.

Okrem interakcií sa polyfarmácia dáva do súvislosti i s vyššou pravdepodobnosťou užívania potenciálne nevhodných liečiv. Na základe liekovej anamnézy pred hospitalizáciou sme identifikovali potenciálne nevhodné liečivá definované explicitnými kritériami. Podobne ako Somers et al.⁸³ sme použili zoznam liečiv, ktorým je vhodné sa všeobecne vyhýbať u geriatrických pacientov — bez ohľadu na diagnózu pacienta. K identifikácií potenciálne nevhodných liečiv boli použité Beersové kritériá (Príloha 1). Preferovali sme použitie zahraničných explicitných kritérií k hodnoteniu potenciálnej nevhodnosti liečiv, z dôvodu vyššej aktuálnosti (posledná aktualizácia v roku 2015).

Väčšina štúdií (Tabuľka 21) sledovala zastúpenie PIM ako potenciálnej príčiny poliekových hospitalizácií. V štúdiách Budnitz et al., 2011¹³⁰ a Cabré et al., 2017¹²⁸ bol najčastejším PIM, ktorý súvisel s hospitalizáciami digoxín. Podobne bol digoxín potenciálnou príčinou hospitalizácie i v našej pilotnej štúdií. Štúdie Cabré et al., 2017¹²⁸ a Somers et al., 2010⁸³, zaznamenali taktiež súvislosť hospitalizácií s užívaním benzodiazepínov. Dôvodom, prečo sa benzodiazepíny nepodielali na hospitalizáciách v našej štúdií by mohol byť predpoklad, že výskyt hospitalizácií z dôvodu zlomenín v dôsledku pádov a autonehód (na ktorých sa môžu podieľať benzodiazepíny¹³⁹) je pravdepodobnejší na oddelení chirurgie a ortopedie než na geriatrickom oddelení. Medzi ďalšie PIM, ktoré súviseli s hospitalizáciou v našej pilotnej štúdií patrí doxazosín, ktorý potenciálne viedol k ortostatickej hypotenzii a ibuprofén, ktorý mohol prispievať k riziku krvácania u pacientov liečených antikoagulanciami.

V našej štúdií bolo taktiež možné sledovať vplyv užívania PIM na riziko hospitalizácie a porovnať priemerný počet PIM u pacientov hospitalizovaných potenciálne z dôvodu DRP a u pacientov hospitalizovaných potenciálne z iného dôvodu. Napriek tomu, že výsledky naznačujú že pomer šancí (odds ratio) poliekovej hospitalizácie je vyšší u pacientov s PIM v liekovej anamnéze a pacienti hospitalizovaní potenciálne z dôvodu DRP užívali vyšší počet PIM, nie je možné vyvodit' definitívne závery, pretože prítomnosť confounderu nemôže byť vylúčená.

V rámci následného výskumu by bolo vhodné aplikovať i ďalšie kritériá ako sú STOPP-START, podobne ako to bolo v štúdiách Sevilla-Sanchez et al., 2017 a Cabré et al., 2017, k hodnoteniu využiť i národné kritériá („Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří“¹⁰⁹) a implicitné kritériá.

Štúdia Sevilla-Sanchez et al., 2017 hodnotila nevhodnosť liečiv taktiež na základe implicitných MAI (Medication Appropriateness Index) kritérií. Nedostatkem našej pilotnej štúdie je chýbajúce vyhodnotenie nevhodnosti liečiv pomocou implicitných kritérií. Pri hodnotení farmakoterapie sa síce postupovalo individuálne - zohľadňovala sa správnosť dávky; liekové interakcie a duplicity; kontroloval sa mineralogram, funkcie obličiek; hladiny liečiv, ak boli monitorované a ostatné relevantné výsledky testov (INR, hemoglobín, hematokrit a iné). No na rozdiel od MAI kritérií sa nehodnotila nákladnosť liečby, správnosť a praktickosť odporúčaní. Navyše z dôvodu retrospektívneho designu našej pilotnej štúdie nebolo možné adekvátne určiť výslednú hodnotu MAI. Limitáciu, v podobe absencie použitia MAI si priznala i štúdia Somers et al., 2010.

Napriek tomu, že najčastejšie zastúpené príčiny poliekovej hospitalizácie (elektrolytový rozvrat a krvácanie) sú relatívne podobné s výsledkami ostatných štúdií, je nutné upozorniť na limitácie tejto práce.

Hlavnou limitáciou štúdie bol retrospektívny design. K správne určenie, či je hospitalizácia polieková by bolo potrebné získať ďalšie informácie (napr. skutočná lieková adherencia, dodržiavanie režimových opatrení, samoliečba pacientov).

Zdrojom informácií ohľadom farmakoterapie bol predovšetkým nemocničný informačný systém. Lieková anamnéza uvedená pred hospitalizáciou preto nemusela byť kompletná a keďže sme neskúmali liekovú adherenciu pacientov, tak nevieme, či pacienti naozaj užívali uvedené liečivá. Nedostupné boli taktiež informácie o samoliečbe pomocou doplnkov stravy (napr. ginkgo), ktoré by tiež v niektorých prípadoch mohli prispieť k zvýšenému riziku nežiadúcich príhod (napr. krvácania).

Limitáciou je chýbajúce zisťovanie kauzality pri podozrení, že hospitalizácia súvisí s liečivom. Jednou z podmienok určenia jednoznačného kauzálneho vzťahu liečiva a ADR je pozitívna rechallange (znovuobjavenie ADR po opakovanom nasadení liečiva), ktorú často nie je možné počas hospitalizácie uskutočniť. Hodnotenie kauzality nebolo možné z dôvodu retrospektívneho designu našej pilotnej štúdie. Rovnakú limitáciu si priznáva i štúdia Parameswaran Nair et al., 2017.¹²⁷

Významnou limitáciou je taktiež obmedzené množstvo pacientov, ktoré skresľuje následné vyhodnotenie výsledkov.

5. ZÁVER

5.1 Zhrnutie prehľadu štúdií zaoberajúcich sa poliekovými hospitalizáciami u geriatrických pacientov

Častými liečivami spojenými s hospitalizáciami boli diuretiká, antikoagulanciá, NSAIDs, antiagreganciá, ACEi, betablokátory a antidiabetiká. Potenciálne nevhodné liečivá v starobe, ktoré najčastejšie spôsobovali hospitalizácie boli kardioglykosidy a benzodiazepíny. Častými príčinami poliekových hospitalizácií bolo krvácanie, výkyvy glykémie, elektrolytový rozvrat, akútne zlyhanie obličiek, arytmie a pády. Najčastejším rizikovým faktorom poliekových hospitalizácií bola polyfarmácia.

5.2 Záver praktickej časti

Táto práca sledovala vplyv farmakoterapie na hospitalizácie na geriatrickom oddelení III. internej gerontometabolickej kliniky FNHK. Toto oddelenie prijíma geriatrických pacientov s internými chorobami s výnimkou nefrologických. V tejto kohorte pacientov bol najčastejšou poliekovou príčinou hospitalizácií elektrolytový rozvrat a krvácanie. Medzi najčastejšie liečivá, ktoré potenciálne súviseli s hospitalizáciami patrili diuretiká a antikoagulanciá. Prevalencia potenciálnych poliekových hospitalizácií bola 11,5 % (23 z 200 hospitalizácií). Nežiadúca lieková príhoda bola najčastejším typom liekového problému, ktorý potenciálne viedol k hospitalizácii. Na základe našich pozorovaní sa zdá, že polyfarmácia môže prispievať k zvýšenému riziku poliekového hospitalizácie. Opatrnosť je namieste i u pacientov, ktorí užívajú potenciálne nevhodné liečivá, predovšetkým digoxín.

Práca identifikuje rizikové liečivá, ktoré môžu potenciálne viesť k hospitalizáciám na geriatrickom oddelení. Keďže táto práca bola súčasťou pilotnej štúdie, jej význam spočíva i v odhalení limitácií, ktorým je nutné predísť v rámci následného výskumu. Z dôvodu sledovania hospitalizácií na jednom oddelení a z dôvodu limitácií tejto práce nie je možné považovať identifikované skupiny liečiv za jediné, ktoré vedú k hospitalizáciám geriatrických pacientov.

PRÍLOHY

Príloha 1: Beersové kritériá 2015 – zoznam potenciálne nevhodných liečiv v starobe

Liečivo	Dôvod	Odporúčanie
1.generácia antihistaminík <ul style="list-style-type: none"> ➤ prometazín ➤ chlorfenamín ➤ klemastín ➤ cyproheptadín ➤ dimenhydrinát ➤ hydroxyzín 	vysoko anticholínergné; s vekom sa znižuje clearance; rozvoj tolerancie na hypnotický účinok; riziko zmätenosti, sucha v ústach, zápchy, a iných anticholínergných účinkov a toxicity	Vyvarovať sa
spazmolytiká <ul style="list-style-type: none"> ➤ atropín ➤ orfenadrín 	vysoko anticholínergné, neistá účinnosť	Vyvarovať sa
antitrombotiká <ul style="list-style-type: none"> ➤ tiklopidín 	sú dostupné bezpečnejšie účinné alternatívy	Vyvarovať sa
antiinfektíva <ul style="list-style-type: none"> ➤ nitrofurantoín 	riziko pľúcnej toxicity, hepatotoxicity a periférnej neuropatie obzvlášť pri dlhodobom používaní, sú dostupné bezpečnejšie alternatívy	Vyvarovať sa u pacientov s clearance kreatínu < 30 ml/min a dlhodobému používaniu
periférne alfa ₁ -blokátory <ul style="list-style-type: none"> ➤ doxazosín ➤ terazosín 	vysoké riziko ortostatickej hypotenzie, nie sú odporúčané ako rutinná liečba hypertenzie, alternatívne liečiva majú priaznivejší risk-benefit profil	Vyvarovať sa použitiu alfa ₁ -blokátorov k rutinnej liečbe hypertenzie
centrálne alfa ₂ -blokátory <ul style="list-style-type: none"> ➤ metyldopa 	vysoké riziko nežiadúcich CNS účinkov, riziko bradykardie, ortostatickej hypotenzie, nie je odporúčaná ako rutinná liečba hypertenzie	Vyvarovať sa
dronedarón	u pacientov s permanentnou fibriláciou predsiení alebo závažným/nedávne dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním boli pozorované horšie výstupy	Vyvarovať sa u pacientov s fibriláciou predsiení alebo závažným/nedávno dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním
digoxín	nemal by byť používaný ako prvá voľba v liečbe fibrilácie predsiení, pretože existujú účinnejšie alternatívy, digoxín môže byť asociovaný so zvýšenou mortalitou	Vyvarovať sa ako liečiva prvej voľby u fibrilácie predsiení
	môže byť asociovaný s vyššou mortalitou u starších pacientov so srdcovým zlyhávaním	Vyvarovať sa ako liečiva prvej voľby u srdcového zlyhávania
	Znížená renálna clearance digoxínu môže viesť k toxickým účinkom, potreba zníženia dávky digoxínu u pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD 4 alebo CKD5)	Vyvarovať sa dávkam nad 0,125 mg/deň u pacientov s fibriláciou predsiení alebo srdcovým zlyhávaním

Príloha 1 pokračovanie:

amiodarón	amiodarón je účinný v udržovaní sinusového rytmu, ale v liečbe fibrilácie predsiení má vysokú toxicitu, môže byť ale rozumnou prvou voľbou v terapii fibrilácie predsiení u pacientov so srdcovým zlyhávaním alebo s podstatnou hypertrofiou ľavej komory pokiaľ je viac preferovaná kontrola rytmu než kontrola frekvencie	Vyvarovať sa používaniu amiodarónu ako prvej voľby u pacientov s fibriláciou predsiení pokiaľ pacient nemá srdcové zlyhávanie alebo podstatnú hypertrofiu ľavej komory
Antidepresíva ➤ amitriptylín ➤ klomipramín ➤ imipramín ➤ nortriptylín ➤ paroxetín	vysoko anticholínergné, sedatívne a vedú k ortostatickej hypotenzii	Vyvarovať sa
antipsychotiká 1. a 2. generácie	Vyššie riziko cerebrovaskulárnych príhod (CMP) a vyššia rýchlosť kognitívnej dysfunkcie a mortality u pacientov s demenciou. Vyvarovať sa použitiu antipsychotík na problémy so správaním u pacientov s demenciou alebo delíriom pokiaľ nezlyhali nefarmakologické opatrenia alebo nie sú možné a zároveň pacient podstatne ohrozuje seba i ostatných	Vyvarovať sa, okrem liečby schizofrénie, bipolárnej poruchy alebo krátkodobému použitiu ako antiemetík počas chemoterapie
barbituráty ➤ fenobarbital	rýchly rozvoj fyzickej závislosti, tolerancie na prínosy súvisiace so spánkom, vyššie riziko predávkovania u nízkych dávok	Vyvarovať sa
benzodiazepíny krátkodobé a strednodobé ➤ alprazolam ➤ lorazepam ➤ oxazepam	zvýšená senzitivita na účinky benzodiazepínov u starších pacientov a zníženie metabolizmu dlhodobých zástupcov, všeobecne všetky benzodiazepíny zvyšujú riziko kognitívneho poškodenia, delírií, pádov, zlomenín a autonehôd u starších pacientov	Vyvarovať sa
benzodiazepíny dlhodobé ➤ chlórdiazepoxid ➤ klonazepam ➤ diazepam	vhodné pre záchvatovité poruchy, REM poruchy spánky, odvykanie od benzodiazepínov, alkoholu, závažnú generalizovanú úzkostnú chorobu a periproceduálnu anestéziu	
nebenzodiazepínové hypnotiká ➤ zopiklón ➤ zolpidem	u starších pacientov majú agonisty benzodiazepínových receptorov podobné nežiadúce príhody ako benzodiazepíny (delírium, pády, zlomeniny), zvyšujú frekvenciu hospitalizácií, autonehôd, minimálne zlepšujú latenciu a dĺžku spánku	Vyvarovať sa
testosterón	možné srdcové problémy, kontraindikovaný u mužov s karcinómom prostaty	Vyvarovať sa pokiaľ nie je indikovaný pre potvrdený hypogonádizmus s klinickými symptómami

Príloha 1 pokračovanie:

estrogény	<p>Dôkazy karcinogénneho potenciálu (prís a endometria), u starších žien nedostatočný kardioprotektívny účinok a kognitívna ochrana.</p> <p>Dôkazy naznačujú , že vaginálne estrogény k liečbe vaginálnej suchosti sú bezpečné a účinné.</p> <p>U žien s karcinómom prís v anamnéze, ktoré neodpovedali na nehormonálnu liečbu, sa odporúča prediskutovať rizika a výhody nízкодávkových vaginálnych estrogénov s poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.</p>	<p>Vyvarovať sa perorálnym a topickým náplastiam.</p> <p>Intravaginálne estrogény vo forme vaginálneho krému alebo vaginálnej tablety sú prípustné v nízkych dávkach k zvládnutiu dyspareunie, infekcie dolných močových ciest a iných vaginálnych symptómov</p>
rastový hormón	<p>Dopad na stavbu tela je malý a spojený s opuchmi, artralgiou, syndrómom karpálneho tunelu, gynekomastiou, porušenou glykémiou nalačno</p>	<p>Vyvarovať sa okrem použitia ako hormonálnej substituční terapie po odstránení hypofýzy</p>
inzulín podľa glykémie	<p>vysoké riziko hypoglykémie bez zlepšenia kompenzácie hyperglykémie vzťahujúce sa k použitiu samotných krátkodobých alebo rýchlo účinkujúcich inzulínov k zvládnutiu alebo predchádzaniu hyperglykémie bez bazálnych dlhodobých inzulínov, neplatí pre titráciu bazálneho inzulínu alebo použitie krátkodobých alebo rýchlo účinkujúcich inzulínov v spojení s naplánovaným inzulínom.</p>	<p>Vyvarovať sa</p>
megestrol	<p>minimálny efekt na váhu, zvyšuje riziko trombotických príhod a úmrtí u starších pacientov</p>	<p>Vyvarovať sa</p>
metoklopramid	<p>môže spôsobiť extrapyramídové nežiadúce účinky, zahrňujúce tardívnu dyskineziu, riziko môže byť vyššie u krehkých pacientov</p>	<p>Vyvarovať sa pokiaľ sa nejedná o gastroparéziu</p>
inhibítory protónovej pumpy	<p>riziko infekcie Clostridium difficile, straty minerálov a zlomenín</p>	<p>Vyvarovať sa používaniu viac ako 8 týždňov pokiaľ sa nejedná o vysoko rizikových pacientov (napr. chronické užívanie NSAID, p.o. kortikosteroidov), liečbu erozívnej a Barrettovej esofagitídy, patologickej hypersekrécie alebo preukázanú potrebu udržovania liečby (v dôsledku zlyhania prerušenia liečby a H2-blokátorov)</p>

Príloha 1 pokračovanie:

<p>COX-2 neselektívne NSAIDs p.o.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ASA > 325 mg/deň ➤ diklofenak ➤ ibuprofén ➤ ketoprofén ➤ meloxicam ➤ naproxén ➤ piroxikam 	<p>Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania alebo vredové choroby u vysoko rizikových skupín, zahrňujúcich pacientov starších viac než 75 let, užívajúcich p.o. alebo parenterálne kortikosteroidy, antikoagulancia, antiagregancia. Používanie inhibítorov protónovej pumpy znižuje, ale neeliminuje riziko. Ulcerácie horného zažívacieho traktu, závažné krvácanie alebo perforácie spôsobené NSAIDs sa vyskytujú u približne 1% pacientov liečených 3-6 mesiacov a u 2-4 % pacientov liečených NSAIDs po dobu 1 roku, tento trend rastie s dĺžkou doby užívania.</p>	<p>Vyvarovať sa chronickému používaniu až na prípady, keď sú iné alternatívy neúčinné a pacient môže užívať inhibítory protónové pumpy</p>
<p>indometacín</p>	<p>častejšie CNS nežiadúce účinky než ostatné NSAIDs</p>	<p>Vyvarovať sa</p>
<p>myorelaxancia</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ orfenadrín 	<p>väčšina myorelaxancií je horšie tolerovaná staršími pacientami kvôli anticholinergným nežiadúcim účinkom, sedácii, zvýšenému riziku zlomenín, účinnosť v dávkach tolerovaných staršími pacientami je diskutabilná</p>	<p>Vyvarovať sa</p>
<p>desmopresín</p>	<p>vysoké riziko hyponatriémie, bezpečnejšie alternatívy</p>	<p>Vyvarovať sa v liečbe nyktúrie alebo nočnej polyúrie</p>

Príloha 2: Beersové kritériá 2015 - interakcie liek-choroba

stav	liečivo	dôvod	odporúčanie
srdcové zlyhávanie	NSAIDs	Riziko retencie tekutín a exacerbácie srdcového zlyhávania	Vyvarovať sa
	diltiazem, verapamil (ak je znížená ejekčná frakcia)		
	thiazolidindióny		
	cilostazol		
	dronedarón		
synkopa	Inhibítory acetylcholinesterázy doxazosín, terazosín	zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie a bradykardie	Vyvarovať sa
	TCA s terciárnym amínom		
	chlorpromazín		
	olanzapín		
chronické záchvaty a epilepse	bupropion	znižujú prah záchvatu, môžu byť prípustné u pacientov s veľmi dobre kontrolovanými záchvatmi, u ktorých sú iné alternatívy neúčinné	Vyvarovať sa
	chlorpromazín		
	klozapín		
	maprotilín		
	olanzapín		
tramadol			
delírium	anticholinergiká	Vyvarovať sa u starších pacientov s vysokým rizikom delírií kvôli potenciálu navodenia alebo zhoršenia delírií. Vyvarovať sa používaniu antipsychotík na behaviorálne problémy demencie alebo delíria až na prípady, keď nefarmakologické opatrenia zlyhali alebo nie sú možné a pacient podstatne ohrozuje seba i ostatných. Antipsychotiká sú asociované s vyšším rizikom cerebrovaskulárnych príhod (CMP) a mortalitou u pacientov s demenciou.	
	antipsychotiká		
	benzodiazepíny		
	chlorpromazín		
	kortikosteroidy		
	famotidín, ranitidín		
	sedatívne hypnotiká		
demencia a kognitívna porucha	anticholinergiká	Vyvarovať sa z dôvodu nežiaducich CNS účinkov. Vyvarovať sa používaniu antipsychotík na behaviorálne problémy demencie alebo delíria až na prípady keď nefarmakologické opatrenia zlyhali alebo nie sú možné a pacient podstatne ohrozuje seba i ostatných. Antipsychotiká sú asociované s vyšším rizikom cerebrovaskulárnych príhod (CMP) a mortalitou u pacientov s demenciou.	
	benzodiazepíny		
	H2-antagonisty		
	nebenzodiazepínové hypnotiká		
	antipsychotiká		
anamnéza pádov a zlomenín	antikonvulzíva	Môžu spôsobiť ataxiu, poruchu psychomotorických funkcií, synkopy, dodatočné pády. Pokiaľ musí byť použité jedno liečivo, zväžiť zníženie používania ostatných centrálnych účinkujúcich liečiv, ktoré zvyšujú riziko pádov a zlomenín a implementovať ostatné stratégie znižujúce riziko pádov	Vyvarovať sa, ak sú dostupné bezpečnejšie alternatívy. Vyvarovať sa antikonvulzívam, okrem liečby záchvatov a porúch nálady. Vyvarovať sa opioidom (okrem liečby bolesti z dôvodu zlomenín a výmeny kĺbov)
	antipsychotiká		
	benzodiazepíny		
	nebenzodiazepínové hypnotika		
	tricyklické antidepresíva, SSRI		
	opioidy		

Príloha 2 pokračovanie:

insomnia	perorálne dekongestíva (pseudoefedrín, fenylefrín)	CNS stimulačné účinky	vyvarovať sa
	stimulanciá (methylfenidát, modafinil)		
	metylksantíny		
Parkinsonova choroba	antipsychotiká (všetky s výnimkou aripirazolu, kvetiapínu, klozapínu)	Agonisty dopaminových receptorov s potenciálom zhoršenia parkinsonických symptomov. U kvetiapínu, aripirazolu, klozapínu je menej pravdepodobné urýchľovanie zhoršovania Parkinsonovej choroby.	Vyvarovať sa
	antiemetiká (metoklopramid, prometazín)		
vredy v anamnéze	ASA > 325 mg/deň	môžu exacerbovať prítomné vredy alebo spôsobiť nové alebo ďalšie	vyvarovať sa až na prípád keď sú ostatné alternatívy neúčinné a pacient môže užívať gastroprotekciiu
	COX-2 neselektívne NSAIDS		
chronické ochorenie obličiek štádia IV (clearance kreatinínu pod 30 ml/min)	NSAIDs	môžu zvýšiť riziko akútneho renálneho zlyhania a zníženia renálnych funkcií	vyvarovať sa
močová inkontinencia u žien	perorálne a transdermálne estrogény (netýka sa intravaginálnych)	zhoršenie inkontinencie	vyvarovať sa používaniu u žien
	alfa ₁ -blokátory (doxazosín, terazosín)		
symptómy dolných močových ciest, benígna hyperplázia prostaty	vysoko anticholinergné liečivá s výnimkou antimuskariník na močovú inkontinenciu	môžu znížiť močový tok a spôsobiť retenciu moče	vyvarovať sa používaniu u mužov

Príloha 3: Beersové kritériá 2015 - zoznam liečiv používaných s opatrnosťou

liečivo	dôvod	odporúčanie
ASA k primárnej prevencii	nedostatočné doklady o pomere prospešnosti a rizika u pacientov vo veku ≥ 80 rokov	s opatrnosťou u pacientov vo veku ≥ 80 rokov
dabigatran	Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s perorálnymi antikoagulanciami u pacientov vo veku ≥ 75 rokov, nedostatočne doklady o účinnosti a bezpečnosti pri clearance kreatinínu <30 ml/min	s opatrnosťou u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a u pacientov s clearance kreatinínu <30 ml/min
prasugrel	Zvýšené riziko krvácania u starších pacientov, prospech u vysokorizikových pacientov (pacienti po infarkte myokardu alebo s diabetom) môže prevážiť nad rizikom	s opatrnosťou u pacientov vo veku ≥ 75
antipsychotiká	môžu exacerbovať alebo spôsobiť syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu alebo hyponatriémiu, je potrebné monitorovať hladiny sodíku pri zahájení terapie a pri zmene dávkovania u starších pacientov	s opatrnosťou
diuretiká		
karbamazepín		
karboplatina		
cyklofosfamid		
cisplatina		
mirtazapín		
SNRI, SSRI, TCA		
vinkristín		
vazodilatanciá	môžu exacerbovať epizódy synkopy u pacientov so synkopami v anamnéze	s opatrnosťou

Príloha 4: Beersové kritériá 2015 - interakcie liek-liek

interagujúce liečivo/skupina	interagujúce liečivo/skupina	riziko	odporúčanie
ACEi	amilorid	zvýšené riziko hyperkalémie	vyvarovať sa rutinnému používaniu, vhodné pre pacientov s hypokalémiou pri užívaní ACEi
anticholinergiká	anticholinergiká	zvýšené riziko kognitívneho deficitu	vyvarovať sa , minimalizovať počet anticholinergných liečiv
antidepresíva	≥ 2 iné liečivá pôsobiace na CNS	zvýšené riziko pádov	vyvarovať sa použitiu viac než 3 liečiv pôsobiacich na CNS (antipsychotiká, benzodiazepíny, nebenzodiazepinové hypnotiká, TCA, SSRI, opioidy) minimalizovať počet liečiv pôsobiacich na CNS
antipsychotiká	≥ 2 iné liečivá pôsobiace na CNS	zvýšené riziko pádov	
hypnotiká	≥ 2 iné liečivá pôsobiace na CNS	zvýšené riziko pádov a zlomenín	
agonisty opioidných receptorov	≥ 2 iné liečivá pôsobiace na CNS	zvýšené riziko pádov	
perorálne a parenterálne kortikosteroidy	NSAIDs	zvýšené riziko vredovej choroby alebo gastrointestinálneho krvácania	vyvarovať sa; pokiaľ to nie je možné, je potrebná gastroproteckia
lítium	ACEi	zvýšené riziko toxicity lítia	Vyvarovať sa, monitorovať hladiny lítia
lítium	kľúčkové diuretiká	zvýšené riziko toxicity lítia	Vyvarovať sa, monitorovať hladiny lítia
alfa ₁ -blokátory	kľúčkové diuretiká	zvýšené riziko močovej inkontinencie u starších žien	Vyvarovať sa u starších žien, pokiaľ stav neoprávňuje k použitiu oboch skupín liečiv
warfarín	amidarón	zvýšené riziko krvácania	Vyvarovať sa, keď je to možné, monitorovať INR
warfarín	NSAIDs	zvýšené riziko krvácania	Vyvarovať sa, keď je to možné; pozorné monitorovanie

Príloha 5: Beersové kritériá 2015 - zoznam rizikových liečiv pri zníženej funkcii obličiek

liečivo	clearance kreatinínu (ml/min)	riziko	odporúčanie
amilorid	< 30	↑ K ⁺ , ↓ Na ⁺	vyvarovať sa
apixaban	< 25	zvýšené riziko krvácania	vyvarovať sa
dabigatran	< 30		vyvarovať sa
edoxaban	30 - 50		znižiť dávku
	<30 alebo 90		vyvarovať sa
enoxaparín	< 30		znižiť dávku
fondaparinux	< 30		vyvarovať sa
rivaroxaban	30 - 50		znižiť dávku
	< 30		vyvarovať sa
spironolaktón	< 30	↑K ⁺	vyvarovať sa
duloxetín	< 30	zvýšenie gastrointestinálnych nežiadúcich účinkov (nauzea, hnačka)	vyvarovať sa
gabapentín	< 60	centrálne nežiadúce účinky	znižiť dávku
levetiracetam	< 80		znižiť dávku
pregabalín	< 60		znižiť dávku
tramadol	< 30		okamžité uvoľňovanie - znížiť dávku, predĺžené uvoľňovanie - vyvarovať sa
famotidín	< 50	zmeny mentálneho stavu	znižiť dávku
ranitidín	< 50		znižiť dávku
kolchicín	< 30	gastrointestinálna, neuromuskulárna a myelo- toxicita	znižiť dávku, monitorovať nežiadúce účinky

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1: Vymedzenie pojmu DRP (vlastný pohľad)	11
Obrázok 2: Vymedzenie pojmu DRP.....	12
Obrázok 3: Príčiny a typy liekových problémov	12
Obrázok 4: Vzťah medzi nežiadúcim účinkom, nežiadúcou liekovou príhodou a liekovým pochybením	13
Obrázok 5: Vzťah polyfarmácie, potenciálne nevhodných liečiv a nežiadúcej liekovej príhody.....	29
Obrázok 6: Vzorce použité k výpočtu Odds ratio a konfidenčných intervalov	51

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1: Príklady definície DRP.....	12
Tabuľka 2: Definície nežiadúceho účinku liečiva a nežiadúcej liekovej príhody.....	13
Tabuľka 3: Rozdelenie problémov podľa PCNE klasifikácie verzie 8.02.....	17
Tabuľka 4: Rozdelenie príčin problémov podľa PCNE klasifikácie verzie 8.02.....	18
Tabuľka 5: Hepler–Strand klasifikácia DRP.....	19
Tabuľka 6: Granadská klasifikácia liekových problémov.....	20
Tabuľka 7: Klasifikácia záležitostí farmaceutickej starostlivosti podľa Krska	20
Tabuľka 8: Švédsky Westerlund systém klasifikácie DRP	21
Tabuľka 9: ASHP klasifikácia liekových problémov.....	21
Tabuľka 10: PI-DOC klasifikácia DRP.....	22
Tabuľka 11: Naranjo škála hodnotenia pravdepodobnosti ADR	26
Tabuľka 12: Kategórie kauzality podľa WHO-UMC.....	27
Tabuľka 13: Fyziologické zmeny v starobe	32
Tabuľka 14: Typy geriatrických syndrómov	33
Tabuľka 15: Príklady farmakokinetických interakcií.....	35
Tabuľka 16: Príklady farmakodynamických interakcií	36
Tabuľka 17: Prehľad štúdií poliekových hospitalizácii u geriatrických pacientov	45
Tabuľka 18: Štúdie skúmajúce DRP a ADE ako príčiny hospitalizácie	46
Tabuľka 19: Štúdie skúmajúce ADR ako príčiny hospitalizácie	47
Tabuľka 20: Štúdie zaoberajúce sa hospitalizáciami súvisiacimi s ADE/ADR na základe diagnóz.....	48
Tabuľka 21: Štúdie skúmajúce vplyv explicitných kritérií na poliekové hospitalizácie	49
Tabuľka 22: Štúdie skúmajúce preventabilitu poliekových hospitalizácií.....	49
Tabuľka 23: Použité algoritmy zisťovania kauzality ADR.....	50
Tabuľka 24: Odhad pomeru šancí (Odds ratio) hospitalizácie pacientov vystavených polyfarmácií.....	54
Tabuľka 25: Typy problémov podľa klasifikácie PCNE verzie 8.2 a ich početnosť	55
Tabuľka 26: Prehľad liekových problémov potenciálne vedúcich k hospitalizácii.....	56
Tabuľka 27: Priemerný počet identifikovaných PIMs v liekovej anamnéze	57
Tabuľka 28: Odds ratio DRP-hospitalizácie u pacientov s PIM v anamnéze	57

ZOZNAM GRAFOV

<i>Graf 1: Priemerný vek hospitalizovaných žien a mužov</i>	<i>52</i>
<i>Graf 2: Podiel všetkých hospitalizovaných mužov a žien</i>	<i>52</i>
<i>Graf 3: Prehľad zastúpenia vybraných liečiv podľa ATC skupín</i>	<i>53</i>
<i>Graf 4: Prehľad zastúpenia vybraných liečiv užívaných pred hospitalizáciou</i>	<i>53</i>
<i>Graf 5: Počet užívaných liečiv zvlášť u mužov a žien</i>	<i>54</i>
<i>Graf 6: Počet užívaných liečiv celkovo</i>	<i>54</i>
<i>Graf 7: Príjmové diagnózy podľa 1.stupňa MKCH</i>	<i>55</i>
<i>Graf 8: Dôsledky nežiadúcich liekových príhod súvisiace s hospitalizáciou</i>	<i>55</i>

ZOZNAM PRÍLOH

<i>Príloha 1: Beersové kritériá 2015 – zoznam potenciálne nevhodných liečiv v starobe</i>	<i>66</i>
<i>Príloha 2: Beersové kritériá 2015 - interakcie liek-choroba</i>	<i>70</i>
<i>Príloha 3: Beersové kritériá 2015 - zoznam liečiv používaných s opatrnosťou</i>	<i>72</i>
<i>Príloha 4: Beersové kritériá 2015 - interakcie liek-liek</i>	<i>73</i>
<i>Príloha 5: Beersové kritériá 2015 - zoznam rizikových liečiv pri zníženej funkcii obličiek</i>	<i>74</i>

LITERATÚRA

1. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. The PCNE Classification V 8.02. Available at: http://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf. (Accessed: 10th January 2018)
2. van den Bemt, P. *et al.* Drug-related problems: Definitions and classification. *ResearchGate* Available at: https://www.researchgate.net/publication/46671362_Drug-related_problems_Definitions_and_classification. (Accessed: 22nd April 2017)
3. Morimoto, T. *et al.* Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual. Saf. Health Care* **13**, 306–314 (2004).
4. Defining DRP and medication errors and their relationship. *PCNE WORKING SYMPOSIUM ON DRP 2009* Available at: www.pcne.org/upload/ws2009/DRP%20WS1%20Report.pdf. (Accessed: 7th January 2018)
5. Westerlund, L. T. *et al.* Nonprescription drug-related problems and pharmacy interventions. *Ann. Pharmacother.* **35**, 1343–1349 (2001).
6. Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems (Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos). *Ars Pharm.* **43**, 179–187 (2002).
7. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. American Society of Health-System Pharmacists. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* **53**, 1713–1716 (1996).
8. Hepler, C. D. *et al.* Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* **47**, 533–543 (1990).
9. Foppe Van Mil. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. (2005). Available at:

- <https://www.um.edu.mt/library/oar//handle/123456789/13632>. (Accessed: 10th February 2018)
10. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care. Glossary of terms related to patient and medication safety. Available at:
http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
 11. Zákon č. 378/2007 Sb. - Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). *Zákony pro lidi* Available at:
<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>. (Accessed: 31st January 2018)
 12. Clarifying Terminology for Adverse Drug Events. *ResearchGate* Available at:
https://www.researchgate.net/publication/8101112_Clarifying_Terminology_for_Adverse_Drug_Events. (Accessed: 31st January 2018)
 13. Aronson, J. K. *et al.* Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* **28**, 851–870 (2005).
 14. Talbot, J. *et al.* *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice*. (John Wiley & Sons, 2011).
 15. Schatz, S. *et al.* Adverse Drug Reactions. *American College of Clinical Pharmacy* Available at: www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf. (Accessed: 20th January 2018)
 16. Definitions - World Health Organization. Available at:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf. (Accessed: 7th January 2018)
 17. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use Text with EEA relevance. 348 OJ L*, (2010).
 18. Slee, V. N. *et al.* *Slee's Health Care Terms*. (Jones & Bartlett Learning, 2001).

19. Bates, D. W. *et al.* Relationship between medication errors and adverse drug events. *J. Gen. Intern. Med.* **10**, 199–205 (1995).
20. Kalvach, Z. *et al.* *Geriatrické syndromy a geriatrický pacient.* (Grada Publishing, a.s., 2008).
21. Masnoon, N. *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **17**, (2017).
22. Duerden, M. *et al.* *Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound.* (The King's Fund, 2013).
23. Weber, P. *et al.* [Polypharmacy viewed not only through the prism of multi-morbidity, but also as an independent geriatric syndrome]. *Vnitr. Lek.* **62**, 135–139 (2016).
24. Wehling, M. *Drug Therapy for the Elderly.* (Springer Science & Business Media, 2012).
25. Pohontsch, N. J. *et al.* General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients—A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Fam. Pract.* **18**, 22 (2017).
26. O'Mahony, D. *et al.* Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* **37**, 138–141 (2008).
27. SÚKL Farmakoterapeutické informace. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. (2006).
28. van Mil, J. W. F. *et al.* Drug-related problem classification systems. *Ann. Pharmacother.* **38**, 859–867 (2004).
29. Elseviers, M. *et al.* *Drug Utilization Research: Methods and Applications.* (John Wiley & Sons, 2016).
30. Krska, J. *et al.* A classification system for issues identified in pharmaceutical care practice. *ResearchGate* Available at: https://www.researchgate.net/publication/227915435_A_classification_system_for_issues_identified_in_pharmaceutical_care_practice. (Accessed: 8th February 2018)

31. Westerlund, L. T. *et al.* Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Sweden. *Ann. Pharmacother.* **40**, 1162–1169 (2006).
32. Schaefer, M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm. World Sci. PWS* **24**, 120–127 (2002).
33. Mowery, D. *et al.* Building an Automated SOAP Classifier for Emergency Department Reports. *J. Biomed. Inform.* **45**, 71–81 (2012).
34. Vlček, J. *Klinická farmacie I.* (Grada Publishing a.s., 2010).
35. Lauster, C. D. *et al.* *Fundamental Skills for Patient Care in Pharmacy Practice.* (Jones & Bartlett Publishers, 2013).
36. Salazar-Ospina, A. *et al.* Effectiveness of the Dader Method for Pharmaceutical Care on Patients with Bipolar I Disorder: Results from the EMDADER-TAB Study. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **23**, 74–84 (2017).
37. Pharmaceutical Care Research Group, U. of G. (Spain). Pharmacotherapy follow-up; The Dader method (3rd revision; 2005). *Pharm. Pract.* **4**, 44–53 (2006).
38. Vlček, J. Řešení interakcí metodou SAZE. *SOLUTIO* (2004). Available at: <http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&page=2>. (Accessed: 21st January 2018)
39. Naranjo, C. A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **30**, 239–245 (1981).
40. Varallo, F. R. *et al.* Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PLoS ONE* **12**, (2017).
41. Mittal, N. *et al.* Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **6**, 91–93 (2015).
42. Oscanoa, T. J. *et al.* Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 759–770 (2017).

43. Seger, D. *et al.* Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale in toxicology. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* **51**, (2013).
44. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
Available at:
www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
45. Michel, J.-P. *et al.* *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. (Oxford University Press, 2018).
46. Wawruch, M. *et al.* Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **48**, 186–190 (2009).
47. Ruiter, R. *et al.* Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. *Drugs Aging* **29**, 225–232 (2012).
48. Beijer, H. J. M. *et al.* Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm. World Sci. PWS* **24**, 46–54 (2002).
49. ICH. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7. Available at:
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/studies-in-support-of-special-populations-geriatrics.html>. (Accessed: 21st February 2018)
50. Catic, A. G. *Ethical Considerations and Challenges in Geriatrics*. (Springer, 2017).
51. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Geriatr. Soc.* **61**, 734–738 (2013).
52. Vlček, J. *et al.* *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky, farmakoinformatiky*. (Remedia, 2005).
53. Dumbreck, S. *et al.* Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* **350**, h949 (2015).

54. Červený, R. *et al.* DP GERIATRIE - NOVELIZACE 2014. Available at:
<https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Geriatrie-2014.pdf>. (Accessed: 25th April 2017)
55. Onder, G. *et al.* Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1142–1148 (2010).
56. Zrubáková, K. *et al.* *Farmakoterapie v geriatrici*. (Grada Publishing, a.s., 2016).
57. de Vries, M. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* (2018).
doi:10.1016/j.jamda.2017.12.013
58. Seppala, L. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* (2018).
doi:10.1016/j.jamda.2017.12.098
59. Seppala, L. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* (2018). doi:10.1016/j.jamda.2017.12.099
60. Aalami, O. O. *et al.* Physiological Features of Aging Persons. *Arch. Surg.* **138**, 1068–1076 (2003).
61. Wierenga, P. C. *et al.* Association between Acute Geriatric Syndromes and Medication-Related Hospital Admissions. *Drugs Aging* **29**, 691–699 (2012).
62. Abernethy, D. R. Aging effects on drug disposition and effect. *Geriatr. Nephrol. Urol.* **9**, 15–19 (1999).
63. McCormack, J. P. *et al.* Is bigger better? An argument for very low starting doses. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* **183**, 65–69 (2011).
64. Gram, L. Fluoxetine. *N. Engl. J. Med.* **331**, 1354–1361 (1994).
65. Pillans, P. I. *et al.* Fluoxetine and hyponatraemia--a potential hazard in the elderly. *N. Z. Med. J.* **107**, 85–86 (1994).

66. Messerli, F. H. *et al.* Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 590–600 (2011).
67. Frishman, W. H. *et al.* A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch. Intern. Med.* **154**, 1461–1468 (1994).
68. Eugene, A. R. Gender based Dosing of Metoprolol in the Elderly using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.* **5**, 209–215 (2016).
69. Salvà, P. *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.* **29**, 142–153 (1995).
70. Acharjee, S. *et al.* Atorvastatin and cardiovascular risk in the elderly – patient considerations. *Clin. Interv. Aging* **3**, 299–314 (2008).
71. Karalliedde, L. D. *et al.* *Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers, Second Edition.* (CRC Press, 2016).
72. Midlöv, P. *et al.* *Drug-related problems in the elderly.* (Springer Science & Business Media, 2009).
73. Juárez-Cedillo, T. *et al.* Clinical Weighting of Drug-Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **118**, 298–305 (2016).
74. Fialová, D. *et al.* Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. *Prakt. Lékárenství* **2**, 76–80 (2006).
75. Lobo, K. K. *et al.* Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 239–243 (2005).
76. Blix, H. S. *et al.* Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharm. Pract.* **8**, 50–55 (2010).
77. Hines, L. E. *et al.* Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **9**, 364–377 (2011).

78. SPC DIGOXIN 0,125 LÉČIVA. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* Available at: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC62466.pdf&type=spc&as=digoxin-0-125-leciva-spc>. (Accessed: 12th January 2018)
79. Baillargeon, J. *et al.* Concurrent Use of Warfarin and Antibiotics and the Risk of Bleeding in Older Adults. *Am. J. Med.* **125**, 183–189 (2012).
80. Juurlink, D. N. *et al.* Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 794–798 (2004).
81. Antoniou, T. *et al.* Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced phenytoin toxicity in the elderly: a population-based study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71**, 544 (2011).
82. De Picker, L. *et al.* Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* **55**, 536–547 (2014).
83. Somers, A. *et al.* Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J. Nutr. Health Aging* **14**, 477–482 (2010).
84. Joseph, J. *et al.* Frequency and Nature of Medication-Related Problems in Elderly Indian Inpatients. *J. Pharm. Pract. Res.* **40**, 279–284 (2010).
85. Rogers, S. *et al.* Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging* **26**, 951–961 (2009).
86. Salvi, F. *et al.* Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* **35 Suppl 1**, 29–45 (2012).
87. Gellad, W. F. *et al.* A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **9**, 11–23 (2011).
88. Hughes, C. M. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging* **21**, 793–811 (2004).
89. Marcum, Z. A. *et al.* Prevalence of Potentially Preventable Unplanned Hospitalizations Caused by Therapeutic Failures and Adverse Drug Withdrawal Events Among Older Veterans. *J. Gerontol. Ser. A* **67**, 867–874 (2012).

90. Ho, P. M. *et al.* Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **166**, 1836–1841 (2006).
91. Sterne, J. A. *et al.* Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* **21**, 1–386 (2017).
92. SPC Warfarin Orion. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* Available at: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC117430.pdf&type=spc&as=warfarin-orion-spc>. (Accessed: 22nd January 2018)
93. Robert-Ebadi, H. *et al.* Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin. Interv. Aging* **4**, 165–177 (2009).
94. Li, L. *et al.* Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **390**, 490–499 (2017).
95. Mordarska, K. *et al.* Diabetes in the elderly. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* **16**, 38 (2017).
96. Kalra, S. *et al.* Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **19**, 577–596 (2015).
97. Svačina, Š. *et al.* DIABETES MELLITUS LÉČBA U STARŠÍCH PACIENTŮ V ČR. Available at: https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP_DM_lecba_starsich_pacientu_2014.pdf. (Accessed: 11th April 2018)
98. Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. *International Diabetes Federation* Available at: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=985&task=download>. (Accessed: 30th March 2018)
99. Wongrakpanich, S. *et al.* A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* **9**, 143–150 (2018).

100. Musu, M. *et al.* Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **15**, 1461–1472 (2011).
101. Harirforoosh, S. *et al.* Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* **16**, 821–847 (2013).
102. Kate, R. J. *et al.* Prediction and detection models for acute kidney injury in hospitalized older adults. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **16**, 39 (2016).
103. Sabzwari, S. R. *et al.* Polypharmacy in elderly: a cautious trail to tread. *JPMA J. Pak. Med. Assoc.* **63**, 624–627 (2013).
104. Abdulla, A. *et al.* Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* **42 Suppl 1**, i1-57 (2013).
105. Gunter, B. R. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **42**, 27–38 (2017).
106. Bhala, N. *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **382**, 769–779 (2013).
107. Woolcott, J. C. *et al.* Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* **169**, 1952–1960 (2009).
108. Filippatos, T. D. *et al.* Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin. Interv. Aging* **12**, 1957 (2017).
109. Fialová, D. *et al.* Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klin. Farmakol. Farm.* **27**, 18–28 (2013).
110. Morin, L. *et al.* Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80**, 315–324 (2015).

111. Ubeda, A. *et al.* Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm. Pract.* **10**, 83–91 (2012).
112. Holmerová, I. *et al.* Geriatrický pacient, geriatrická farmakoterapie a kvalita života. *Prakt. Lékárenství* **9**, 114–117 (2013).
113. Spinewine, A. *et al.* Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet Lond. Engl.* **370**, 173–184 (2007).
114. Luo, R. *et al.* Comparison of tools for the assessment of inappropriate prescribing in hospitalized older people. *J. Eval. Clin. Pract.* **18**, 1196–1202 (2012).
115. Hanlon, J. T. *et al.* The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* **30**, 893–900 (2013).
116. Kassam, R. *et al.* Reliability of a modified medication appropriateness index in community pharmacies. *Ann. Pharmacother.* **37**, 40–46 (2003).
117. Leendertse, A. J. *et al.* Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **14**, 34–40 (2011).
118. Rottenkolber, D. *et al.* Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **20**, 626–634 (2011).
119. Gillespie, U. *et al.* A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* **169**, 894–900 (2009).
120. Hellström, L. M. *et al.* Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 741–752 (2011).
121. Mueller, S. K. *et al.* Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* **172**, 1057–1069 (2012).

122. Ensing, H. T. *et al.* Identifying the Optimal Role for Pharmacists in Care Transitions: A Systematic Review. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **21**, 614–636 (2015).
123. Sevilla-Sanchez, D. *et al.* Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 79–89 (2017).
124. Paul, E. *et al.* [Adverse drug reactions a common cause of hospitalization of the elderly. A clinical retrospective study]. *Lakartidningen* **105**, 2338–2342 (2008).
125. Franceschi, M. *et al.* Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* **31**, 545–556 (2008).
126. Marcum, Z. A. *et al.* Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 34–41 (2012).
127. Parameswaran Nair, N. *et al.* Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Elderly Australians: A Prospective Cross-Sectional Study in Two Tasmanian Hospitals. *Drug Saf.* **40**, 597–606 (2017).
128. Cabré, M. *et al.* Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med. Clin. (Barc.)* (2017).
doi:10.1016/j.medcli.2017.06.075
129. Schmiedl, S. *et al.* Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin. Drug Saf.* **17**, 125–137 (2018).
130. Budnitz, D. S. *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2002–2012 (2011).
131. de Paula, T. C. *et al.* Clinical and epidemiological analysis of hospitalizations of elderly due to poisoning and adverse effects of medications, Brazil from 2004 to 2008. *Rev. Bras. Epidemiol. Braz. J. Epidemiol.* **15**, 828–844 (2012).

132. Bayoumi, I. *et al.* Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* **60**, e217-222 (2014).
133. Pedrós, C. *et al.* Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 219-226 (2016).
134. Tenny, S. *et al.* Odds Ratio (OR). in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2018).
135. O'Mahony, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* **44**, 213-218 (2015).
136. Phansalkar, S. *et al.* Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: A meta-analysis and systematic review. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **64**, 842-849 (2007).
137. Rau, C.-S. *et al.* Geriatric hospitalizations in fall-related injuries. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* **22**, 63 (2014).
138. Conforti, A. *et al.* Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc. Patient Saf.* **4**, 75-80 (2012).
139. Brandt, J. *et al.* Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD* **17**, 493-507 (2017).