

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**ANALÝZA LÉKOVÝCH PROBLÉMŮ („DRUG-RELATED PROBLEMS“)
V AMBULANCI LÉKAŘE II.**

**ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN GENERAL
PRACTITIONERS OFFICE II.**

Diplomová práce

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

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Šárka Sperottová

Prohlášení

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

V Hradci Králové

Dne

Podpis

Poděkování

Chtěla bych tímto poděkovat všem blízkým za podporu při tvorbě práce. Paní doktorce za ochotu a zpřístupnění dokumentace k auditu, vedoucí lékárny magistře Krebsové za zprostředkování kontaktu s lékařkou. A hlavně svému vedoucímu diplomové práce doktoru Dosedělovi za rady, připomínky a trpělivost.

Obsah

1	Abstrakt ČJ	5
	Abstrakt AJ	6
2	Seznam zkratek	6
3	Úvod a cíl práce	9
4	Teoretická část	10
4.1	Metodika řešerše	10
4.2	Vlastní řešerše	11
4.2.1	Proces hemostázy a možnosti jejího ovlivnění léčivy	11
4.2.2	Farmakoterapeutická klasifikace léčiv ovlivňujících proces srážení krve	16
4.2.3	Lékové problémy užívaných antikoagulancií dle Pharmaceutical Care Network Europe Classification for Drug related problems	20
5	Praktická část	42
5.1	Metodika	42
5.2	Výsledky	44
5.3	Diskuze	63
6	Závěr	66
7	Seznam tabulek	67
8	Seznam obrázků	68
9	Seznam grafů	68
10	Použitá literatura	69

1 Abstrakt ČJ

Analýza lékových problémů („drug-related problems“) v ambulanci lékaře II.

Autor: Šárka Sperottová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Úvod: Lékový problém (DRP – drug-related problem) je dle Pharmaceutical Care Network Europe – PCNE – událost nebo okolnost zahrnující farmakoterapii, která skutečně nebo potenciálně interferuje se zamýšleným výsledkem terapie. S lékovými problémy se setkáme snad v každé ambulanci lékaře všude na světě. Patříčnou spoluprací lékaře a farmaceuta by jejich četnost mohla klesnout a být přínosem pro pacienta i zdravotní systém. Práce je v teoretické části zaměřená na antikoagulancia, hlavně léčiva skupiny DOAC – direct oral anticoagulants – a jejich lékové problémy. Obsahem praktické části je pak samotná analýza lékových problémů vyskytujících se v ordinaci praktického lékaře.

Cíl: Teoretická část – popsat proces hemostázy a možnosti ovlivnění tohoto procesu léčiv. Rozebrat lékové problémy, vyskytující se ve skupině antikoagulancií, zvláště perorálních antikoagulancií a heparinů. Praktická část – identifikovat a popsat lékové problémy, zařadit je do PCNE klasifikace pro V5.01. Analyzovat a popsat nejčastější DRP vyskytující se v ambulanci praktického lékaře. Navrhnout jejich řešení a po konzultaci s lékařkou zapsat, jak byla daná intervence přijata.

Metodika: Data byla sbírána od 20. února do 29. března 2018 a analyzována deskriptivní statistikou. Sběr probíhal v ordinaci praktických lékařů, která byla součástí nemocničního komplexu ve městě Olomouc. Celkem bylo zkontrolováno 54 pacientů. Pacienty k auditu vybírala lékařka na základě vlastního uvážení. Následovala identifikace, popsání a zařazení lékových problémů zjištěných z dokumentace podle klasifikace PCNE verze 5.01 a jejich vyhodnocení. Po konzultaci s lékařem bylo uvedeno přijetí intervence.

Výsledky: Farmakoterapie byla zkontrolována u 54 pacientů, 28 mužů a 26 žen. Průměrný věk byl 72,6 let. Průměrně bral jeden pacient 6,9 léčivého přípravku a bylo u něj evidováno 2,8 problému. Bylo u nich nalezeno celkem 150 DRP. Mezi nejčastější DRP patřily problémy s výběrem léčiva (50 % ze 150) a jeho dávkováním (41 % ze 150). Konkrétněji šlo o nejasné či nevhodné indikace, kdy byl léčivý přípravek užíván bez podpory indikace v anamnéze. U nevhodného dávkového schématu a časování léčiva se jednalo většinou o dávku užívanou odděleně od ostatních léčiv, i když nebylo nutné užívat ji odděleně od ostatních. Většina našich návrhů na změnu farmakoterapie byla lékařkou přijata.

Závěr: Identifikované DRP byly rozřazeny do klasifikace, statisticky zpracovány a konzultovány s lékařkou. Naše práce analyzovala nejčastěji se vyskytující problémy v ordinaci praktického lékaře a navrhla jejich management. Výsledky jsou nicméně limitovány hlavně malým počtem pacientů a nemožností mluvit s ostatními lékaři a pacienty. Do budoucna by bylo dobré aspoň částečně tyto limity omezit.

Klíčová slova: lékové problémy, klinická farmacie, ambulantní péče, PCNE klasifikace, antikoagulancia

Abstrakt AJ

Analysis of drug-related problems in general practitioners office II.

Author: Šárka Sperottová

Supervisor of the thesis: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

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

Background: A Drug-Related Problem – DRP – is according to Pharmaceutical Care Network Europe – PCNE – an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes. We can encounter DRP in every general practitioner’s – GPs – office all around the world. But with proper cooperation between practitioners and pharmacists we could reduce the number of problems. That would be big benefit for patients and health system as well. This thesis is focused on anticoagulant drugs, mainly on DOAC group – direct oral anticoagulants - and their DRP in it’s theoretical part. Practical part of thesis is analysis of DRP in GPs office itself.

Aim: Theoretical part – describe the process of haemostasis and the possibilities of influencing this process by drugs. Discuss DRP of anticoagulants, especially oral anticoagulants and heparins. Practical part – identify and describe DRP. Sort them by PCNE Classification for DRP V5.01. Analyse and describe the most frequent drug-related problems occurring in general practitioner’s office. Suggest a solution to the GP, and after consultation write down her rate of acceptance of our intervention.

Methodology: The data collection was held at the GPs office in Olomouc from February 20 to March 29 in 2018. The data was analysed by descriptive statistics. We checked 54 patients. They were selected by the doctor. Selection by GP was based on her own discretion. We continued with the identification of DRP from the medical records, then description and classification of the DRP according to PCNE classification for DRP version 5.01. Finally, we evaluated the problems, and after consultation with the doctor, wrote down her acceptance of the intervention.

Results: We revised medical records of 54 patients, 28 men and 26 women. An average age was 72,6. One patient took 6,9 drugs on average and there were registered 2,8 drug-related problems per one patient on average. Overall there were 150 DRP. The most common DRP were problems with drug choice (50 % of 150 DRP) and its dosage (41 % of 150 DRP). Specifically, it was unclear or inappropriate indication when medication was used without proper indication in medical history. Most of our suggestions for pharmacotherapy changes were accepted by the practitioner.

Conclusion: Identified DRP were categorized, statistically processed and consulted with GP. Our work analysed the most common problems in the GPs office and suggested their management. However, the results were limited mainly by the small number of patients and the inability to speak to other doctors and patients. For next time it would be appropriate reduce the limits as much as possible.

Key words: drug-related problems, clinical pharmacy, ambulant care, PCNE classification, anticoagulants

2 Seznam zkratek

5-HT – serotonin

AB – astma bronchiale

ADP – adenosindifosfát

AH – arteriální hypertenze

AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

ASA – kyselina acetylsalicylová

ATIII – antitrombin III

ATC klasifikace – Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

cAMP – cyklický adonsinmonofosfát

cGMP – cyklický guanosinmonofosfát

CMP – cévní mozková příhoda

COX-1 – cyklooxygenáza 1

DOAC – direct oral anticoagulants

DRP – drug related problems

Fis – fibrilace síní

GERD – gastroezofageální reflux

GFR – glomerulární filtrace

GPIa – glykoprotein Ia

GPIb – glykoprotein Ib

HCTH – hydrochlorothiazid

HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie

HŽT – hluboká žilní trombóza

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

ICHs – ischemická choroba srdeční

INR – International normalized ratio

IPP – inhibitory protonové pumpy
KVO – kardiovaskulární onemocnění
LMWH – nízkomolekulární heparin(y)
LČ – léčivo
LI – lékové interakce
LP – léčivý přípravek/léčivé přípravky
MU – mechanismus účinku
NCBI – National Center for Biotechnology Information
PAR-1 – protease-activated receptor
PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe
PDE – fosodiesteráza
PE – plicní embolie
PGI₂ – prostaglandin I₂, prostacyklin
P-gp – P-glykoprotein
Receptor P2Y₁₂ – polygenní receptor 2Y₁₂
SPC – summary of product characteristics (souhrn údajů o přípravku)
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEN – tromboembolická nemoc
TXA₂ – tromboxan A₂
Vit. – vitamín
vWf – von Willebrandův faktor

3 Úvod a cíl práce

Lékové problémy jsou často velmi závažné a zatěžují mimo samotného pacienta i zdravotní systém, který pak musí vynaložit více finančních zdrojů na léčbu problémů, kterým by bylo možné se vyhnout správným posouzením všech užívaných léků daného pacienta. Lékové problémy představují značné riziko i pro pacienta, jelikož často vedou k hospitalizaci až úmrtí. Kvůli nežádoucím lékovým událostem je hospitalizováno až 42 % vzniklých případů a 19 % takových událostí může pacienta ohrozit na životě. Ty nejzávažnější končí úmrtím 44 000 – 98 000 pacientů ročně (v USA). Lékař někdy při své práci nemá čas ani možnosti zhodnotit celkovou farmakoterapii, a proto by bylo vhodné, aby se do procesu zapojil kvalifikovaný farmaceut, který by posoudil DRP, které se mohou při preskripci vyskytnout. ⁽¹⁾

Teoretická část práce je zaměřená na farmakoterapeutickou skupinu antikoagulantů a jejich lékové problémy, především na DOAC – direct oral anticoagulants. Po přiblížení procesu hemostázy a mechanismu účinku léčiv ovlivňujících hemostázu zhodnotím, které DRPs – drug-related problems – jsou nejčastější, a zpracuji je podle klasifikace PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe.

Cílem praktické části bylo identifikovat lékové problémy vyskytující se v ambulanci praktického lékaře, rozřadit je podle PCNE klasifikace pro lékové problémy, navrhnout jejich řešení a analyzovat a popsat nejčastěji se vyskytující DRP u pacientů praktického lékaře. Po konzultaci nalezených problémů s lékařem stanovit míru akceptace intervence.

4 Teoretická část

4.1 Metodika rešerše

K vyhledávání informací jsem použila zdroje knižní i internetové. V části popisu hemostázy jsem vycházela především z knižní literatury. Jednotlivé vysvětlení pojmů jako například „tkáňový faktor“ bylo nalezeno na PubMed Central přes hesla „Thromboplastin“ a „Blood Coagulation.“ Statistika dopadu lékových problémů na pacienty a zdravotnický systém byla nalezena na stránkách Solen Medical Education. Seznamy jednotlivých látek jsou převzaty ze stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Ze stejného zdroje byly staženy Souhrny údajů o přípravcích pro uváděná léčiva.

Lékové problémy a informace o léčivech jsem dále hledala v databázích Micromedex, Medscape, PubMed a odborných časopisech jako jsou Remedia, Praktické lékárenství a další časopisy dostupné na webu Solen Medical Education. Využila jsem také MeSH vyhledávač na NCBI – National Center for Biotechnology Information, PubMed Central a anglickou stránku o výzkumu trombózy – Thrombosis research. Jako hesla jsem používala názvy léčivých látek, popřípadě celé skupiny. Jednalo se například o klíčová slova jako „Antithrombin III,“ „Fondaparinux,“ „Antifibrinolytic Drugs“ nebo „Rivaroxaban Pharmacology.“ Při vyhledávání lékových problémů byla zadávána do vyhledávače hesla typu „Warfarin dosing,“ „Pharmacodynamic interaction warfarin“ atd. K tvorbě tabulek interakcí sloužil Micromedex – drug interactions.

Pro klasifikaci lékových problémů byla použita PCNE klasifikace pro lékové problémy verze 5.01. Oproti nejnovější verzi 8.02, ve které jsou problémy členěny do 3 hlavních domén, poskytuje starší verze detailnější klasifikaci lékových problémů na 6 hlavních kategorií. Verze 5.01 je využívána k účelům auditů na Farmaceutické fakultě již delší dobu, pro tento typ studie je vyhovující a je výhodná i díky možnosti lepšího porovnání dat s ostatními studiemi.

4.2 Vlastní řešerše

V této části práce je přiblížen proces hemostázy a možnosti farmakoterapeutických zásahů do koagulace. Dále jsou uvedena jednotlivá léčiva a jejich zařazení do skupin, rozřazení antiagregancií a antikoagulancií a nakonec jsou zpracovány DRP – drug-related problems antikoagulancií dle klasifikace PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe.

4.2.1 Proces hemostázy a možnosti jejího ovlivnění léčivy

4.2.1.1 Hemostáza

Fáze cévní je první fáze hemostázy. Při poranění cévy a následném krvácení se aktivuje proces zvaný hemostáza. Jedná se o děj, při kterém dochází ke spontánní zástavě krvácení aktivací koagulačního systému. Po porušení cévní stěny dochází k lokální vasokonstrikci, díky čemuž se sníží průtok krve. Podílí se na ní endogenní vasokonstriktory (serotonin – 5-HT, tromboxan A_2 – TXA_2), které jsou tvořeny trombocyty. Naopak vasodilatační funkci plní PGI_2 – prostacyklin produkovaný endotelem, díky kterému je udržována potřebná rovnováha. ^(2, 3)

Fáze destičková, při které dochází k vytvoření destičkové zátky, je zahájena aktivací trombocytů. Na specifické glykoproteinové receptory GPIa a GPIb se naváží fosfolipidy uvolněné z poškozené subendoteliální vrstvy kolagenu. Na adhezi (přilnutí k cévní stěně) a agregaci (shlukování) se podílí i von Willebrandův faktor – vWf, který tvoří endoteliální buňky, a faktor V vznikající v destičkách. Po přilnutí ke stěně cévy destičky ztrácejí svoji membránu a tvar a uvolňují agonisty agregace, mezi které patří adenosindifosfát – ADP, TXA_2 a 5-HT. Ty aktivují selektivní receptory na povrchu destiček a umožní expresi receptorů GPIIb/IIIa, díky čemuž mohou vázat fibrinogen, který je pak pomocí enzymatické aktivity trombinu (faktoru IIa) přeměněn na fibrin. Ten upevní spoje mezi destičkami a vznikne bílý trombus, primární destičková zátky. Celý proces až do navázání fibrinogenu na exprimované receptory GPIIb/IIIa je také nazýván *primární hemostázou*. ^(3, 5)

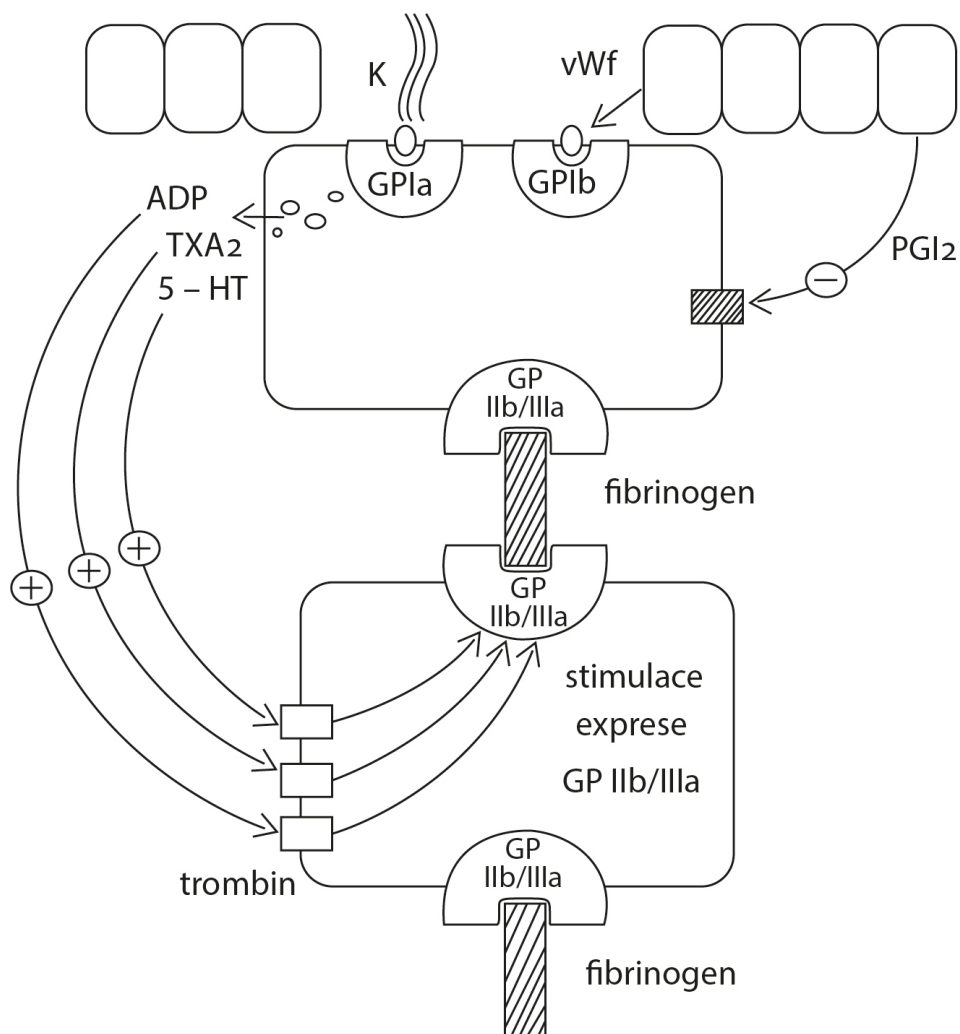
Sekundární hemostázou pak nazýváme děj, kdy dochází k aktivaci trombinu a následné stabilizaci trombu polymerizací fibrinogenu na fibrin. Tato *fáze koagulace* může být spuštěna cestou zevní nebo vnitřní. Na počátku zevní cesty stojí tkáňový faktor (faktor III), což je glykoprotein umožňující přeměnu faktoru VII. Ten je díky vápenatým iontům (Ca^{2+}) aktivován na faktor VIIa a vzniklý komplex tkáňový faktor-VIIa umožňuje přeměnu faktoru X na faktor Xa. Na rozdíl od zevní cesty, při které musí dojít k poškození cévní stěny a následnému uvolnění faktoru III, je faktor XII, stojící na počátku cesty vnitřní, aktivován kontaktem krve a smáčivého či negativně nabitého povrchu. Tento faktor XIIa spolu s prekalkerinem a vysokomolekulárním kininogenem aktivuje faktor XI na XIa, který spolu s Ca^{2+} přeměňuje faktor IX na jeho aktivní formu IXa. Faktor IXa pak umožňuje spolu s fosfolipidy uvolněnými z trombocytů a dvoumocnými ionty vápníku aktivaci faktoru X na Xa. ^(2, 3, 6)

Od aktivace faktoru X pak probíhají obě cesty shodně. Vznikne aktivátor protrombinu, což je komplex faktoru Xa, který se ihned váže na fosfolipidy, a faktoru Va. Za přítomnosti vápenatých iontů je pak protrombinový aktivátor schopen přeměnit protrombin (faktor II) na trombin (faktor IIa). Trombin pak

odštěpuje z bílkoviny fibrinogenu peptidy za vzniku monomerního fibrinu, který vytváří fibrinovou síť polymerizací. K následné stabilizaci koagula kovalentními vazbami dochází díky trombinem a Ca^{2+} aktivovanému faktoru XIII. ^(3, 5, 7)

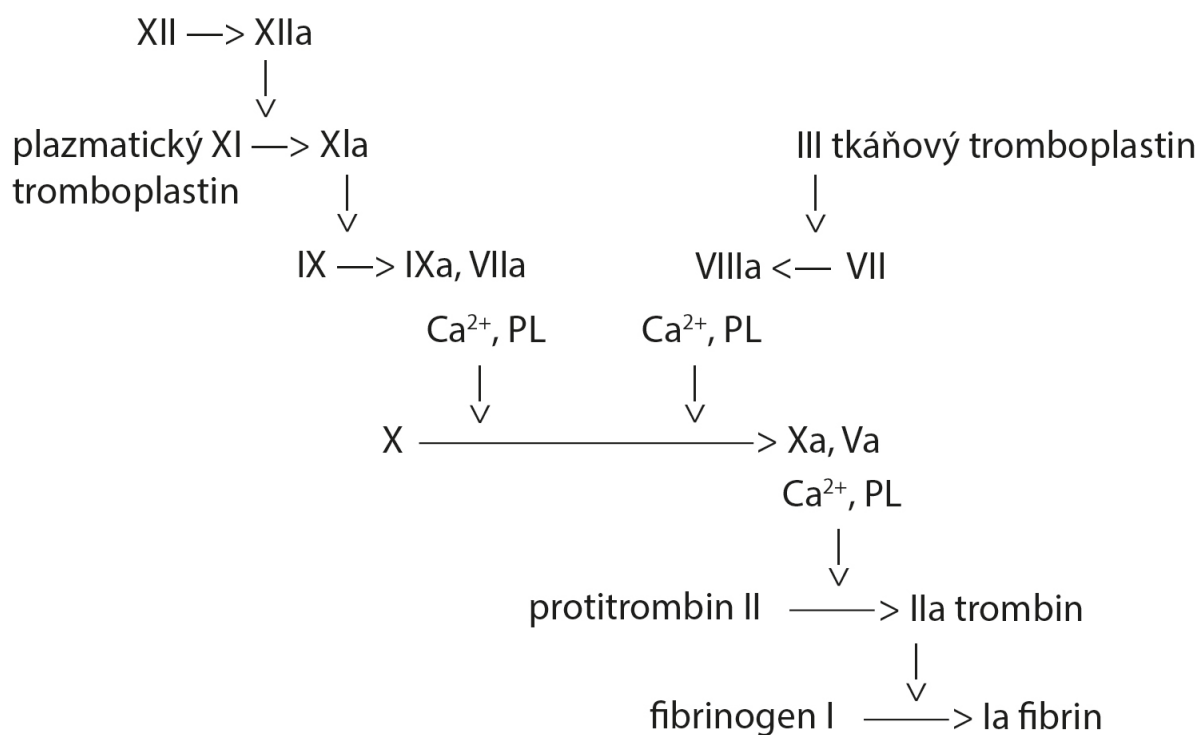
Společně s procesem hemokoagulace je aktivována i fibrinolýza sloužící k odstranění trombu. Endogenní aktivátory plazminogenu, což je globulin deponovaný na vláknech fibrinu v destičce, pronikají do trombu, kde aktivují přeměnu plazminogenu na plazmin. Peptidáza plazmin pak destrukuje fibrinovou síť díky rozštěpení fibrinu na produkty rozpustné ve vodě, štěpí také fibrinogen a další proteiny a zajišťuje rozpuštění trombu. ^(3, 8)

Obrázek 1: Destičková fáze ⁽³⁾



Volně překresleno podle MARTÍNKOVÁ, Jiřina. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů.

Obrázek 2: Řetězec krevního srážení ⁽⁸⁾



Volně překresleno podle LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. Farmakologie a toxikologie.

4.2.1.2 Možností ovlivnění hemostázy farmaky

Z mechanismu hemostázy je patrná vysoká důležitost vápenatých iontů v celém procesu, proto deionizací kalcia můžeme sázhlivost krve potlačit. *In vitro* můžeme vápník komplexně navázat na citrátový iont nebo kyselinu ethylendiamintetraoctovou, popřípadě jej vysrážet šťavelanem sodným. *In vivo* je však tento postup nepoužitelný kvůli vzniku tetanií způsobených nedostatkem kalciových iontů. ⁽⁸⁾

Mezi využitelné zásahy do procesu krvetvorby řadíme modifikaci funkce destiček, kdy můžeme inhibovat nebo naopak podporovat agregaci destiček. Modifikace koagulace zahrnuje její inhibici nebo stimulaci produkce koagulačních faktorů. Stimulovat nebo inhibovat můžeme také proces fibrinolýzy. Přehled skupin farmak ovlivňujících hemostázu je uveden v Tabulce 1. ⁽⁵⁾

Tabulka 1: Přehled skupin farmak ovlivňujících hemostázu ⁽³⁾

Mechanismus ovlivnění krevní srážlivosti		Skupina léčiv
Modifikace funkce destiček	Inhibice agregace trombocytů	Antiagregancia
	Podpora agregace trombocytů	Antihemoragika
Modifikace koagulace	Stimulace produkce koagulačních faktorů	Vitamin K

	Inhibice koagulace	Antikoagulancia
Ovlivnění fibrinolýzy	Stimulace fibrinolýzy	Fibrinolytika = trombolytika
	Inhibice fibrinolýzy	Antifibrinolytika

Antiagregancia

Inhibitory agregace trombocytů zasahují do hemokoagulace v destičkové fázi.

Inhibiční kaskády kyseliny arachidonové mění rovnováhu mezi TXA₂ (proagregační působení) a PGI₂ (protiagregační působení). Tromboxan je tvořen hlavně v destičkách zatím co prostacyclin v endotelu cév z arachidonové kyseliny působením cyklooxygenázy – COX. Acetylací cyklooxygenázy 1 – COX-1 – dojde k trvalé bloádě její aktivity a k obnově dojde až po vytvoření nových trombocytů. Obsazením receptorů pro PGI₂ je stimulován antiagregační efekt prostacyclinu, zvýší se koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu – cAMP – díky aktivaci adenylátcyklázy trombocytů a tím dojde k redukcí kalciových iontů. ^(3, 8)

Další cesta k potlačení agregace vede přes selektivní bloádou polygenických receptorů 2Y₁₂ – P2Y₁₂ – pro adenosindifosfát – ADP – které jsou umístěny na trombocytech. Jejich aktivací je umožněn přechod GP IIb/IIIa do exprimovaného stavu. Dochází také k potlačení chemotaxe a aktivace dalších destiček. ⁽³⁾

Vazbou antagonisty GP IIb/IIIa na RGD sekvenci – připojovací sekvence proteinu obsahující aminokyseliny arginin, glycin a aspartan (Arg-Gly-Asp) – tohoto integrinového receptoru je zblokována možnost zvýšení afinity k fibrinogenu a předávání dalších signálů buňce, jako například signál k přeskupení cytoskeletonu nebo produkci TXA₂. ^(8, 9, 10)

Inhibičí fosfodiesterázy 3 – PDE3 – je dosaženo zvýšení intracelulární koncentrace hlavního antiagregačního působku – cAMP, který stabilizuje trombocyty a snížení Ca²⁺. Obdobně můžeme hemostázu ovlivnit i zvýšením koncentrace cyklického guanosinmonofosfátu – cGMP. Ve fázi klinického hodnocení jsou nyní látky, které by působily na Vwf. Buď inhibičí receptoru Ib na destičkách, kde se váže von Willebrandův faktor, nebo bloádou jeho vazné domény, popřípadě bloádou vazných míst a tím snížením aktivity vWF. Testováním teď také prochází látky, které inhibují trombinový receptor PAR-1 – protease-activated receptor – a znemožňují tak trombinu aktivovat trombocyty. Samotná méně významná, ale do kombinace s kyselinou acetylsalicylovou – ASA – možná nadějná, je bloáda serotoninových receptorů. Zatím je však ve fázi výzkumu. ^(3, 11)

Antihemoragika

Antihemoragika jsou hemostatika podporující první fázi agregace a tvorbu primární destičkové zátky. Díky usnadnění adheze destiček a úpravě kapilární rezistence snižují ztrátu krve. Používají se proto například při chirurgických výkonech na vysoce prokrvených tkáních jako léčba a prevence předoperačního, případně pooperačního vlásečnicového krvácení. Využití mají také při prevenci a léčbě epistaxe, melény, hematurie a dalších vlásečnicových krvácení různého původu. Používanou látkou je etamsylát. ⁽¹³⁾

Vitamin K

Vitamin K je kofaktor nezbytný pro posttranslační úpravu koagulačních faktorů protrombinového komplexu (faktory II, VII, IX a X) v játrech. Do prekurzorů koagulačních faktorů se díky oxidačnímu produktu vitaminu K – epoxidu – zabuduje karboxylová skupina za vzniku negativního náboje, který umožňuje vazbu koagulačních faktorů na fosfolipidy a jejich aktivaci zprostředkovanou dvoumocnými ionty vápníku. ^(2, 3, 8)

Antikoagulancia

Antitrombotika jsou užívána proti venóznímu trombu. Mohou působit přímo na koagulační faktory nebo nepřímo ovlivněním jejich syntézy. ^(3, 8)

Mezi nepřímá antikoagulancia patří antagonisté vitaminu K jako jsou kumarinové deriváty. Tyto látky inhibují syntézu vitamin K reductázy, což znemožní redukci vit. K na aktivní formu. Vzhledem k tomu, že k nástupu účinku musí nejdříve z krve vymizet aktivní koagulační faktory, je začátek pozorovatelného účinku pomalý a odvíjí se od poločasu jednotlivých faktorů. ^(3, 8)

Glykoprotein antitrombin III – ATIII – je odpovědný za deaktivaci koagulačních faktorů tvorbou komplexu hlavně s faktory IIa (trombinem) a Xa, ale také s IXa, XIa a XIIa. K urychlení této pomalé reakce slouží látky jako je heparin a jeho deriváty či syntetické analogy. Pentasacharid obsažený v těchto látkách se váže na kladně nabitě lyzinové skupiny ATIII a tím změní jeho konformaci a aktivuje jej. Aktivovaný ATIII pak ireversibilně inhibuje aktivní místo faktorů. K inhibici faktoru Xa stačí pouze tato pentasacharidová sekvence. K inaktivaci ostatních faktorů je ovšem zapotřebí, aby byly vázány na obě složky komplexu ATIII-koagulační faktor, na což malá molekula pentasacharidu nebo nízkomolekulárních heparinů – LMWH – nestačí. Proto je zapotřebí využít mukopolysacharid heparin. K jeho správné funkci je třeba mít v těle dostatek antitrombinu III, jinak nemá potřebný efekt. ^(3, 8, 14)

Hirudiny a gatraný jsou selektivní antagonisté trombinu, které přímo inhibují faktor IIa a nejsou závislé na ATIII. Parenterálně podávané hirudiny reverzibilně inhibují volný i vázaný trombin díky vazbě na jeho katalytické a anionové vazebné místo. Obdobně působící kompetitivní inhibitor trombinu dabigatran se liší perorální formou podání ve formě proléčiva. ^(3, 15, 16)

Dále mezi přímo působící antikagulancia patří xabany, které reverzibilně inhibují volný faktor Xa i vázaný v protrombinázovém komplexu, a aktivitu protrombinázy mimo novější edoxaban, který inhibuje volný faktor Xa. Všechny látky jsou vysoce selektivní a jsou podávány perorálně. Spolu s gatraný řadíme xabany do DOAC – direct oral anticoagulants, přímá perorální antikoagulancia. ^(17, 18, 19, 20)

Fibrinolytika

Trombolytika jsou látky, které aktivují fibrinolýzu. Podporují modifikaci glykoproteinu plazminogenu na proteázu plazmin, který štěpí fibrin na produkty rozpustné ve vodě a inhibují enzymatickou aktivitu trombinu. Fibrinolytika redukují krevní sraženiny, zatímco antikoagulancia či antiagregancia zabraňují růstu sraženin na pozůstatcích rozpadajícího se trombu. Využití našla fibrinolytika na rekanalizaci cév

při srdečním infarktu, mrtvici, hluboké žilní trombóze – HŽT – dolních končetin, plicní embolii – PE – a dalších cévních uzávěrech způsobených tromby. Patří sem například altepláza a retepláza. ^(2, 3, 8, 21, 22)

Antifibrinolytika

Analoga lysinu, která tlumí nadměrnou fibrinolýzu, kompetují s fibrinem o vazebná místa pro lysin na plazminogenu (či proteáze plazminu). Touto reverzibilní blokadou vazebného místa plazminogenu zabrání jeho aktivaci na plazmin a tím zastaví lýzu polymerizovaného fibrinu. Antifibrinolyticky působící kyselina p-aminomethylbenzoová (PAMBA) se s výhodou používá u krvácivých stavů. ^(2, 3, 23, 24)

4.2.2 Farmakoterapeutická klasifikace léčiv ovlivňujících proces srážení krve

Klasifikace antikoagulancií a antiagregancií dle Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv – ATC, oddělené rozdělení antiagregancií a antikoagulancií, jejich obchodovatelní zástupci.

4.2.2.1 Klasifikace dle ATC

Seznam látek řazených dle ATC skupin uvedený na stránkách Státního úřadu pro kontrolu léčiv – SUKL – spolu s rozřazením na obchodovatelné a hrazené léky je uveden v Tabulce 2. Z AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků – jsou uvedeny počty spotřebovaných balení za roky 2016 a 2017 v doporučených denních dávkách celkem. ⁽¹²⁾

Tabulka 2: ATC skupina B01 a jednotlivé látky, obchodovatelnost, spotřeba – počet spotřebovaných balení (DDD – doporučená denní dávka celkem) ⁽¹²⁾

B – KREV A KRVETVORNÉ ORGÁNY	Kód SÚKL	Obchodovatelný lék	Hrazený lék	Spotřeba 2016 (DDD)	Spotřeba 2017 (DDD)
B01 – ANTIKOAGULNACIA, ANTITROMBOTIKA					
B01A – ANTIKOAGULNACIA, ANTITROMBOTIKA					
B01AA – ANTAGONISKÉ VITAMINU K					
	Dikumarol	B01AA01	Ne		
	Fenindion	B01AA02	Ne		
	Warfarin	B01AA03	Ano	Ano	44 708 205 44 921 993
	Fenprokumon	B01AA04	Ne		
	Acenokumarol	B01AA07	Ne		
	Ethyl-biskumacetát	B01AA08	Ne		
	Klorindion	B01AA09	Ne		
	difenadion	B01AA10	Ne		
	Tioklomarol	B01AA11	Ne		
	Fluindion	B01AA12	Ne		
B01AB – HEPARINY					
	Heparin	B01AB01	Ano	Ano	827 640 801 455

	Antithrombin III	B01AB02	Ano	Ano	3 292	3 198
	Dalteparin	B01AB04	Ne		80	
	Enoxaparin	B01AB05	Ano	Ano	16 713 170	17 756 075
	Nadroparin	B01AB06	Ano	Ano	17 359 123	18 213 177
	Parnaparin	B01AB07	Ne			
	Reviparin	B01AB08	Ne			
	Danaparoid	B01AB09	Ne			
	Tinzaparin	B01AB10	Ne			
	Sulodexid	B01AB11	Ano	Ano	4 592 310	4 774 384
	Bemiparin	B01AB12	Ano	Ano	2 065 030	2 021 618
	Heparin, kombinace	B01AB51	Ne			
B01AC – ANTIAGREGANCIA KROMĚ HEPARINU						
	Ditazol	B01AC01	Ne			
	Klorikromen	B01AC02	Ne			
	Pikotamid	B01AC03	Ne			
	Klopidogrel	B01AC04	Ano	Ano	26 266 406	27 779 270
	Tiklopidin	B01AC05	Ano	Ano	631 350	573 490
	Kyselina acetylsalicylová	B01AC06	Ano	Ano	226 773 382	223 031 688
	Dipyridamol	B01AC07	Ne			
	Vápenatá sůl karbasalátu	B01AC08	Ne			
	Epoprostenol	B01AC09	Ano	Ano		
	Indobufen	B01AC10	Ano	Ne		
	Iloprost	B01AC11	Ano	Ano	930	941
	Abciximab	B01AC13	Ano	Ne	284	270
	Aloxipirin	B01AC15	Ne			
	Eptifibatid	B01AC16	Ano	Ne	766	764
	Tirofiban	B01AC17	Ne			
	Triflusal	B01AC18	Ne			
	Beraprost	B01AC19	Ne			
	Treprostinil	B01AC21	Ano	Ano	14 977	19 058
	Prasugel	B01AC22	Ano	Ano	259 560	244 664
	Cilostazol	B01AC23	Ano	Ano	1 836 872	2 212 360
	Tikagrelor	B01AC24	Ano	Ano	628 908	929 432
	Kangrelor	B01AC25	Ne			
	Vorapaxar	B01AC26	Ne			
	Selexipag	B01AC27	Ne			

	Antiagregancia kromě heparinu, kombinace	B01AC30	Ano	Ano	650 034	438 122
	Kyselina acetylsalicylová, kombinace s inhibitory protonové pumpy	B01AC56	Ne			
B01AD – ENZYMY						
	Streptokináza	B01AD01	Ne			
	Altepláza	B01AD02	Ano	Ano	4 793	5 136
	Anistrepláza	B01AD03	Ne			
	Urokináza	B01AD04	Ne			
	Fibrinolyzin	B01AD05	Ne			
	Brináza	B01AD06	Ne			
	Retepláza	B01AD07	Ne			
	Sarupláza	B01AD08	Ne			
	Ankrod	B01AD09	Ne			
	Drotrekogin alfa (aktivovaný)	B01AD10	Ne			
	Tenektepláza	B01AD11	Ne			
	Protein C	B01AD12	Ano	Ano		
B01AE – PŘÍMÉ INHIBITORY TROMBINU						
	Desirudin	B01AE01	Ne			
	Lepirudin	B01AE02	Ne			
	Argatroban	B01AE03	Ne			
	Melagatran	B01AE04	Ne			
	Ximelagatran	B01AE05	Ne			
	Bivalirudin	B01AE06	Ne			
	Dabigatran-etexilát	B01AE07	Ano	Ano	6 109 248	7 257 020
B01AF – PŘÍMÉ INHIBITORY FAKOTRU XA						
	Rivaroxaban	B01AF01	Ano	Ano	9 395 611	9 490 132
	Apixaban	B01AF02	Ano	Ano	4 800 317	6 589 296
	Edobaxan	B01AF03	Ano	Ano		59 440
B01AX – JINÁ ANTIKOAGULANCIA, ANTITROMBOTIKA						
	Defibrotid	B01AX01	Ne		98	86
	Dermatan-sulfát	B01AX04	Ne			
	Fondaparinux	B01AX05	Ano	Ano	28 220	35 690

4.2.2.2 Antiagregancia

Jednotlivé skupiny a obchodovatelní zástupci viz Tabulka 3: Rozdělení antiagregancií a obchodovatelní zástupci

Tabulka 3: Rozdělení antiagregancií a obchodovatelní zástupci ⁽¹²⁾

Skupina	Podskupina	Obchodovatelní zástupci
Inhibitory COX		Kyselina acetylsalicylová
		Indobufen
Inhibitory ADP-receptorů	Ireverzibilní	Tiklopidin
		Klopidogrel
		Prasugel
	Reverzibilní	Tikagrelor
Antagonisté GP IIb/IIIa	Monoklonární protilátky	Abciximab
	Syntetické peptidové inhibitory	Eptifibatid
	Nepeptidové inhibitory (fibany)	
Inhibitory PDE		Cilostazol
Prostacykliny		Epoprostenol
	Syntetická analoga	Iloprost
		Treprostinil

COX – cyklooxygenázy, ADP – adenosindifosfát, GP – glykoprotein, PDE – fosfodiesteráza

4.2.2.3 Antikoagulancia

Jednotlivé skupiny a obchodovatelní zástupci viz Tabulka 4: Rozdělení antikoagulancií a obchodovatelní zástupci

Tabulka 4: Rozdělení antikoagulancií a obchodovatelní zástupci ⁽¹²⁾

Nepřímá a přímá	Skupina	Podskupina	Obchodovatelní zástupci
Nepřímá antikoagulancia	Antagonisté vitamínu K		Warfarin
	Látky aktivující AT III		Antithrombin III
		Nefrakcionovaný heparin	Heparin
		Nízkomolekulární hepariny	Enoxaparin
			Dalteparin
			Nadroparin
			Sulodexid
			Bemiparin
		Syntetické pentasacharidy	Fondaparinux

Přímá antikoagulancia	Látky přímo inhibující trombin	Hirudiny	
		Gatraný	Dabigatran-etexilát
	Látky přímo inhibující faktor X	Xabaný	Rivaroxaban
			Apixaban
			Edobaxan

AT – antitrombin

Mezi přímá perorální antikoagulancia řadíme látky ze skupiny gatranů a xabanů a souhrnně je označujeme jako DOAC. Jedná se tedy o dabigatran-etexilát, rivaroxaban, apixaban a edoxaban. ^(20, 25)

Další přímé inhibitory faktoru X jsou ve vývoji. Jedná se například o betrixaban (ten již FDA – úřad pro kontrolu potravin a léčiv – schválil pro použití při profylaxi tromboembolické příhody u hospitalizovaných pacientů), darexaban a otamixaban, u kterého byl vývoj ukončen pro špatné výsledky ve třetí fázi klinického testování. ^(26, 27)

4.2.3 Lékové problémy užívaných antikoagulancií dle Pharmaceutical Care Network Europe Classification for Drug related problems

4.2.3.1 Klasifikace PCNE

Pharmaceutical Care Network Europe – PCNE, česky Evropská síť farmaceutické péče, byla založena v roce 1994 výzkumníky v oblasti farmaceutické péče. Jejím cílem je rozvíjet farmacii v podobě farmaceutické péče všemi možnými způsoby včetně podpory výzkumu farmacie a farmaceutické péče, organizace konference o farmaceutické péči a farmaceutickém výzkumu co dva roky a další. ⁽²⁸⁾

Pracovní skupina PCNE, která se zabývá lékovými problémy, funguje již od roku 2001, ačkoli oficiálně byla založena až o osm let později. PCNE definuje lékový problém jako událost nebo okolnost zahrnující léčbu léky, která skutečně nebo potenciálně narušuje požadované zdravotní výsledky. Samotnou klasifikaci lékových problémů stále zdokonalují a nyní je aktuální verze 8.02, ve které jsou problémy rozděleny do tří primárních kategorií uvedených v Tabulce 5. ^(29, 30)

Tabulka 5: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V8.02 ⁽³⁰⁾

Problém	P1	Efektivita léčby Problém (potenciální) s (nedostatečnou) efektivitou farmakoterapie.
	P2	Bezpečnost léčby Pacient trpí, nebo by mohl trpět, nežádoucí lékovou událostí.
	P3	Ostatní

Ve své práci jsem použila starší klasifikaci V5.01, kde jsou problémy rozděleny do šesti základních kategorií označovanými P1-P6. (viz Tabulka 6: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V5.01) ⁽³¹⁾

Tabulka 6: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V5.01 ⁽³¹⁾

Problém	P1	Vedlejší účinek Pacient trpí nežádoucími účinky.
	P2	Problém s výběrem léčiva Pacient dostal nebo dostane špatné léčivo (nebo žádné) na jeho/její nemoc či zdravotní stav.
	P3	Problém s dávkováním Pacient dostal větší či menší dávku než je potřeba.
	P4	Problém s užíváním léčiva Pacient užívá/byly mu podané špatné či žádné léky.
	P5	Interakce Manifestované nebo potenciální interakce lék-lék nebo lék-potrava.
	P6	Ostatní

4.2.3.2 Lékové problémy prodejných léků ze skupiny B01

Lékové problémy rozřazené podle klasifikace PCNE V5.01 u vybraných léčiv ze skupiny antikoagulancií.

Nepřímá antikoagulancia

Antagonisté vitamínu K – warfarin

Mechanismus účinku

Tento dikumarinový derivát inhibuje vitamin K epoxid reduktázu a zabraňuje tak vzniku aktivní formy vitamínu K. Tím se sníží produkce funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX a X. K léčbě se používá racemát, přičemž S-forma je asi 5x účinnější než R-forma, ale je také rychleji eliminována. ⁽³²⁾

Vedlejší účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení a s ním spojené komplikace. Může se jednat například o intrakraniální krvácení nebo krvácení do gastrointestinálního traktu, fatálních je 0,25 %. Dále může nastat i krvácení z dásní, epistaxe, gynekologické krvácení nebo samovolná tvorba modřin. Méně často se vyskytuje zvracení, průjem a nauzea. ^(32, 33, 34)

Problém s výběrem léčiva

Warfarin je indikován k léčbě a profylaxi tromboembolické nemoci – TEN to je hluboké žilní trombózy – HŽT – a plicní embolie – PE. Také se používá u nemocných s vysokým rizikem tromboembolických příhod. Příkladem jsou pacienti s fibrilací síní – FiS, nebo umělými náhradami chlopní. ^(32, 33)

Pokud má pacient některou z výše uvedených diagnóz a není kompenzován některým z přímých perorálních antikoagulancií, může se jednat o problém s chybějícím léčivem i přes jeho jasnou indikaci. Naopak s nevhodnou či nejasnou indikací se můžeme setkat v například případech, kdy je warfarin

předepsán jako součást prevence po infarktu myokardu, což už není běžná praxe. S duplicitním užíváním warfarinu se nejspíš nepotkáme jednak díky všeobecnému povědomí o tomto léčivu, kdyby pacient upozornil, že již daný lék má, a také díky přísně hlídaným hladinám. Podobně je tu také eliminován problém s nevhodnou lékovou formou vzhledem ke skutečnosti, že na trhu je jenom jedna, a to tablety s obchodním názvem Warfarin orion nebo Warfarin PMCS. ^(34, 33)

U pacientů s fibrilací síní můžeme k rozhodnutí, kdy warfarin podat či nepodat, použít CHA₂DS₂VASc skóre k odhadu rizika tromboembolie. Zkratka je složená z anglických slov pro kongestivní srdeční selhání (1 bod), hypertenzi (1 bod), věk nad 75 let (2 body), diabetes mellitus (1 bod), cévní mozková příhoda (2 body), ischemickou chorobu dolních končetin (1 bod), věk 65-74 let (1 bod) a ženské pohlaví (1 bod). Pokud pacient s FiS dosáhne jednoho a více bodu, je indikována antikoagulační či antiagregační terapie. Pacienti do 65 let se samotnou atriální fibrilací (bez dalších komorbidit zvyšujících riziko TEN) mají riziko vzniku TEN velmi malé odpovídající skóre 0, a proto je u nich možné racionálně léčbu nenasadit. ^(36, 35)

Pro odhadnutí rizika krvácení u pacientů s atriální fibrilací slouží HAS-BLED skóre. V akronymu jsou zahrnuté rizikové faktory pro krvácení jako: hypertenze (s nekontrolovaným systolickým tlakem nad 160 mm Hg), abnormální funkce ledvin (chronická dialýza, transplantace ledviny, glomerulární filtrace – GFR – pod 0,5 ml/s), abnormální funkce jater (chronická choroba jater – například cirhóza, 3x vyšší hodnoty jaterních enzymů než je norma), prodělaná mrtvice, predispozice ke krvácení či krvácení v anamnéze (například anemie), nestálé hodnoty INR, věk nad 65 let, medikace zvyšující riziko krvácení (antikoagulancia, NSA – nesteroidní antiflogistika), užívání alkoholu. Každý z těchto faktorů je za jeden bod. Při hodnotě skóre 3 a vyšším je riziko krvácení vysoké a je nutná opatrnost a pravidelné kontroly pacienta. ⁽³⁵⁾

Kontraindikací pro použití warfarinu je zejména závažné krvácení jako je krvácení z gastrointestinálního traktu nebo nitrolební krvácení. Další stavy mající tendenci ke krvácení, například hemofilie, trombocytopenie, porucha funkce krevních destiček či nekontrolovaná hypertenze, jsou také důvodem k nepodání warfarinu. Stejně tak jakákoli predispozice pro krvácení do GIT, močových cest či konečníku a hypersenzitivita na kteroukoli obsahovou látku. Také nesmí být užíván v graviditě. ^(32, 33)

Problém s dávkováním

Dávkování warfarinu je extrémně individuální a pohybují se od 1 mg do 10 mg denně, ale může to být i více. Dávka se upravuje podle výsledků Quickova tromboplastinového testu, kdy se měří protrombinový čas a vyjadřuje se pomocí INR – International normalized ratio. U většiny pacientů je ideální rozmezí hodnot INR 2-3, hodnota pod 2 ukazuje na nedostatečnou warfarinizaci a hodnoty vyšší jak 3 potom na jeho příliš vysokou dávku warfarinu s vysokým rizikem krvácení. U profylaktického podávání pacientům s náhradou srdeční chlopně je terapeutické rozmezí INR posunuto na hodnoty 2,5 – 3,5. ^(32, 33, 41)

Nízké dávky warfarinu (2 až 5 mg) jsou užívané například při prevenci tromboembolických nemocí u arytmií, nicméně je třeba kontrolovat INR, které by nemělo klesnout pod hodnotu 2, což by už mohlo

značit nedostatečnou kompenzaci a zvýšené riziko tromboembolické příhody. Naopak příliš vysoká dávka, která zvýší hodnotu protrombinového času, může vést ke krvácivosti. Při předávkování je možnost podání vitamínu K při vysokém riziku krvácení. U pacientů vyžadujících hospitalizaci pro vysoké riziko krvácení lze využít protrombinový komplex. ^(36, 40)

Výhodou warfarinu je jeho 100 % biologická dostupnost a dlouhý biologický poločas (cca 40 h). Nevýhodou je ovšem jeho obrovská inter- a intraindividuální variabilita antikoagulačního působení. Účinku je dosaženo s latencí dva až pět dní a po vysazení účinek přetrvává ještě 4-5 dní. ^(32, 41)

Na začátku léčného procesu dochází paradoxně k hyperkoagulačnímu stavu, kdy jsou kromě vitamínů K – dependentních koagulačních faktorů eliminovány také proteiny S a C. Ty mají ale na rozdíl od koagulačních faktorů kratší poločas a k jejich depleci dochází rychleji. S tímto jevem je třeba počítat obzvláště při vyšších zahajovacích dávkách (nad 10 mg), kdy může dojít až k nekrotám kůže a podkoží. Tento jev by však neměl být indikací k ukončení medikace. Tím by mohlo dojít k problému s příliš krátkou dobou léčby. Spíše je vhodné ze začátku do terapie přidat nízkomolekulární heparin, který se po ustálení INR vysadí. ⁽³⁶⁾

Užívání warfarinu není vázané na určitou denní dobu, je tedy vhodné nastavit užití dávky tak, aby na ni pacient co nejméně zapomínal. Z hospitalizace v nemocnici bývá dávkování nastaveno na poledne díky možnosti reagovat tak na výsledek INR z rána, kdy se provádí měření. Zpravidla pak lékař dávku v poledne ponechá. Pokud však pacient užívá další léčivé přípravky například ráno nebo pokud mu více vyhovuje ranní užívání, není problém upravit časování dávky. ^(33, 36, 37)

Problém s užíváním

Dlouhý biologický poločas umožňuje podávání jednou denně, výhodou je také perorální aplikace. Nevýhodné je ovšem nestandardní podávání, kdy pacient neužívá každý den stejnou dávku a musí se držet předepsaného dávkového schématu, což může mít za následek problém s compliance a nedostatečnou kompenzací onemocnění. ^(33, 41)

Minimalizovat tento problém lze například pomocí lékových dávkovačů, do kterých si pacient nachystá léky podle předpisu. Také se dají využít různé upomínky na telefonu. Vhodné je zvolit takové dávkové schéma, které bude pro pacienta snadno zapamatovatelné, například střídání vyšší a nižší dávky ob den nebo vázat jedinou rozdílnou dávku na určitý den. Lékárník by měl pacienta upozornit na nutnost pravidelného dávkování, napsat správně dávkování při výdeji a případně pomoci pacientovi vybrat pro něj nevhodnější způsob k zapamatování užívání. ⁽³⁶⁾

Interakce

Seznam interakcí warfarinu je velice rozsáhlý a jsou způsobeny několika různými mechanismy. Příkladem může být ovlivnění jaterního metabolismu, tzn. cytochromu P450 hlavně jeho izoenzymových složek CYP2C9, CYP3A4 a CYP1A2. Jedná se např. o kombinace s amiodaronem (inhibitor CYP2C9 a CYP1A2), flukonazolem (inhibuje CYP2C9), ketokonazolem či itraconazolem (inhibují CYP3A4), které zvyšují kumulaci warfarinu a tím je zvýšeno i riziko krvácení. Naopak snížení účinku

indukcí isoenzymů může způsobit karbamazepin nebo z přírodních zdrojů třezalka tečkovaná. Tabulka s přehledem vybraných interakcí warfarinu na cytochromu P450 včetně toho, jaký izomer je ovlivňován, je uvedena níže. ^(32, 33, 42)

Tabulka 7: Přehled lékových interakcí warfarinu na CYP450 – volně dle KESSLER Petr ⁽³⁸⁾

Enzym	Izomer warfarinu	Látky	Působení
CYP2C9	S-warfarin	Cotrimoxazol Metronidazol Azolová antimykotika Amiodaron	Inhibice Často způsobují rychlé předávkování warfarinem
		Sulfonamidy Sulfinpyrazon (metabolity) 5-fluorouracil Capecitabin Gemfibrozil	Inhibice
		Lornoxicam	Kompetitivní inhibice
		Rifampicin Karbamazepin Barbituráty	Indukce
CYP3A4	R-warfarin	Erytromycin Makrolidová antibiotika (mimo azitromycinu a spiramycinu) Azolová antimykotika	Inhibice Vedou až k předávkování
		Propafenon	Kompetitivní inhibice
		Rifampicin Karbamazepin Barbituráty (fenobarbital) Rifabutin	Indukce
CYP1A2	R-warfarin	Ciprofloxacín Norfloxacín	Inhibice Klinicky nevýznamné zvýšení INR
		Propafenon	Kompetitivní inhibice
		Rifampicin Karbamazepin	Indukce

Dále se může jednat o vytěsnění warfarinu z vazby na plazmatické bílkoviny (jeho vazba na plazmatické bílkoviny je 97–99 %), při kombinaci s nesteroidními antiflogistiky, která navíc ovlivňují krevní destičky a primární hemostázu. Spolu s antiagregancii vedou ke zvýšenému riziku krvácení. ^(32, 33)

Hladina albuminu je ovlivněna i při dietě s vysokým obsahem proteinů. Dochází ke zvýšení hladiny tohoto proteinu a tím i navýšení vazebné kapacity pro warfarin, což snižuje jeho účinnost. Naopak pokles hladiny albuminu při malnutrici účinek warfarinu zvyšuje. ⁽³⁸⁾

Účinek snižují léčiva, která zmenší absorpci, například cholestyramin a carbo medicinalis. Potrava, doplňky stravy či výživa obsahující vitamin K může také vést k nedostatečné kompenzaci. Vysoký obsah vitaminu K má kapusta, listy zeleného čaje nebo špenát. Aktivitu trombocytů ovlivňuje také žen-šen a při jeho užívání hrozí vznik trombózy. ⁽³²⁾

Zvýšený účinek také můžeme zaznamenat při kombinaci s látkami inhibujícími vitamin K epoxid reduktázu nebo snižujícími tvorbu vitaminu K v GIT. Jde hlavně o širokospektrá antibiotika jako je doxycyklin, některá antibiotika typu cefalosporinů nebo metronidazol. ⁽³²⁾

Salicyláty a antibiotika, jako je cefamandol, cefoperazon, cefotetan a lamoxfen, zhoršují obnovu aktivní formy vitaminu K podobně jako warfarin. Mají společně aditivní účinek a mohou vést k předávkování warfarinem. Účinek warfarinu zvyšují také fibráty, především fenofibrát, pomocí navýšení afinity ke kumarinovému receptoru. ⁽³⁸⁾

Ke snížení hladin warfarinu dochází také při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů. Ta se objevuje v důsledku ztrát tekutin z těla cév, kdy se krev zahustí – hemokoncentrace. Tento stav může vyvolat podání diuretik. ⁽³⁸⁾

K potenciaci účinku warfarinu dochází při kombinaci s antiagregancii, kdy se zvyšuje jak terapeutický účinek, tak i riziko krvácení. Naopak ke snížení účinku dochází při kombinaci s kortikoidy díky mechanismu nekompetitivního antagonismu. ⁽³⁹⁾

V Tabulce 8 je uveden přehled vybraných interakcí warfarinu.

Tabulka 8: Vybrané interakce warfarinu podle databáze Micromedex ⁽⁴⁰⁾

Látky	Závažnost interakcí	Důsledek
Tamoxifen	Kontraindikováno	Zvýšené riziko krvácení
Defibrotid	Kontraindikováno	Zvýšené riziko krvácení
Amifampridin	Kontraindikováno	Zvýšení nebo snížení expozice léčiv s úzkým terapeutickým indexem
Klaritromycin Erythromycin Azitromycin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Moxifloxacin Levofloxacin Ciprofloxacin Ofloxacin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Erythromycin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fluorouracil	Závažné	Zvýšené riziko krvácení

Simvastatin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení a zvýšené riziko rabdomyolýzy
Sulfomethoxazol	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Mirtazapin	Závažné	Zvýšení INR
SSRI	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Venlafaxin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Amiodaron	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Doxorubicin	Závažné	Zvýšené hodnoty INR a následné krvácení
DOAC	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Enzalutamid	Závažné	Snížená expozice warfarinu
Teriflunomid	Závažné	Snížená antikoagulační účinnost
Ceftazidim Cefpodoxim Cefotetan	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Vorikonazol Itrakonazol	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Ekonazol	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Penicilin V Penicilin G Piperacillin Ampicilin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Oxacillin	Závažné	Snížené INR / protrombinový čas a antikoagulační účinnost
Valproová kyselina	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fenobirát	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
NSA	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
Piracetam	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Orlistat	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Nízkomolekulární hepariny	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Heparin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Brusinkový džus a granátová jablka	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Paracetamol	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Fenobarbital	Mírné	Snížená antikoagulační účinnost
Methylprednisolon	Mírné	Zvýšené riziko krvácení nebo snížené účinky warfarinu
Salicyláty	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Rifabutin	Mírné	Snížená antikoagulační účinnost
Tramadol	Mírné	Zvýšené riziko krvácení

Gemfibrozil	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Etanol	Mírné	Zvýšení nebo snížení INR

DOAC – direct oral anticoagulants, NSA – nesteroidní antiflogistika, SSRI – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin, Escitalopram, Citalopram, Fluoxetin)

(Souhrnný přehled dopadu lékových interakcí na hladiny perorálních antikoagulancií v krvi je uveden v Tabulce 14 na konci kapitoly.)

Látky aktivující AT III

Antitrombin III

Mechanismus účinku

Antitrombin III je přirozeně se vyskytující antikoagulační glykoprotein, který inhibuje serinové proteázy vytvořením kovalentní vazby. Inhibuje faktory II, IX, X, XI a XII. ⁽⁴³⁾

Vedlejší účinky

Výskyt nežádoucích účinků jako je hypersenzitivita či anafylaktická reakce je vzácný. S incidencí 5 % se vyskytuje reakce v místě vpichu a hemoragie. ^(44, 46)

Problém s výběrem léčiva

Antitrombin je indikován u vrozeného nebo získaného deficitu antitrombinu jako prevence či profylaxe progresu tromboembolických komplikací. Podání je kontraindikované při hypersenzitivitě na obsahové látky. ^(44, 45)

Problém s dávkováním

Dávkování je značně individuální a upravuje se podle laboratorních výsledků měření biologické aktivity antitrombinu III. Jako běžná počáteční dávka je užíváno 30-50 UI/kg a ta se dále upravuje podle stavu pacienta. ^(44, 45)

Problém s užíváním

Léčivý přípravek je ve formě lyofilizovaného prášku pro injekční nebo infuzní roztok. Musí být správně naředěn podle tabulek přiložených v SPC a pomalu intravenózně podán. ^(44, 45)

Interakce

Jako všechna antikoagulantia nemá být ani antitrombin III podáván zároveň s dalšími látkami z této skupiny. Příkladem je heparin, který výrazně zvyšuje účinek antitrombinu III, ale také zrychluje jeho metabolismus a tím snižuje jeho biologický poločas. ^(44, 45)

Nefrakcionovaný heparin – heparin

Mechanismus účinku

Jedná se o nepřímý inhibitor aktivovaných srážecích faktorů, jako je trombin a faktor Xa, který účinkuje díky zvýšení deaktivčního působení antitrombinu III. Díky jeho vícestupňové blokadě srážecího procesu dojde k inhibici přeměny fibrinogenu na fibrin. ^(47, 48)

Vedlejší účinky

Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je krvácení, a to hlavně u starších osob, kde se riziko zvyšuje až třikrát. U pacientů trpících alkoholismem je riziko zvýšeno až sedmkrát. Při intravenózním podání může dojít k poklesu hladin antitrombinu. Asi u 10–30 % pacientů se vyskytne heparinem indukovaná trombocytopenie – HIT. V případě, kdy se pokles hladiny krevních destiček pod 50 % objeví 5–10 dní od zahájení léčby, se jedná o pravou HIT (HIT II typu), pokud se objeví krátce po podání heparinu jedná se o typ I. Při dlouhodobém podávání je zde riziko osteoporózy. U 7 % pacientů se objevila hypokalémie a hypoaldosteronismus. ^(47, 49)

Problém s výběrem léčiva

Heparin je indikován u všech forem tromboembolií či trombóz, hlavní využití má u hluboké žilní trombózy a plicní embolie a na začátku antikoagulační léčby před zahájením podávání kumarinových perorálních antikoagulancií. V dnešní době se však pro tyto indikace užívají s výhodou nízkomolekulární hepariny (viz níže). ^(48, 54)

Problém nejasné indikace může nastat při použití mimo klasické indikace, nicméně heparin má své využití i v léčbě vzácných onemocnění, jako je například cystická fibróza. Zbytečným se heparin může stát při rezistenci na heparin, když je jeho podávání nevhodné. Rezistence se může projevit během operace či akutní nemoci, ale také se s ní můžeme setkat při užívání nitroglycerinu či aprotininu. Duplicita v terapii není, podobně jako u warfarinu, moc pravděpodobná. Heparin je obchodován ve třech lékových formách: jako injekční roztok (Heparin léčiva) užívaný právě ke zmiňovaným indikacím, jako gel (například Contratubex) a jako krém (např. Heparoid léčiva), které mají své využití například v léčbě jizev. Výběr lékové formy je tedy jednoznačný. ^(14, 50, 51)

Používání je kontraindikováno hlavně u aktivního krvácení nebo stavů s vysokým rizikem krvácení a trombocytopenie, případně HIT v anamnéze. Kontraindikací je, jako u všech léčiv, hypersenzitivita na obsahové látky. Navíc lze ještě uvést stavy, které nedovolují provést koagulační testy v požadovaných intervalech. ^(48, 49)

Problém s dávkováním

Dávkování je individuální podle onemocnění a stavu pacienta. Nicméně jsou doporučená vyzkoušená schémata při intravenózním podávání u zahájení léčby tromboembolismu. Jedno začíná bolusovou dávkou 5000 jednotek a následně se volí fixní dávka 1280 nebo 1680 jednotek podle rizika krvácení.

Druhé se pak odvíjí od hmotnosti pacienta a užívá se hlavně při léčbě žilního tromboembolismu. Začíná se úvodní dávkou 50-80 jednotek na kg a pokračuje se 13–18 jednotkami na kg. ^(47, 48)

U subkutánního podání se dávkování nastaví podle indikace a aktivovaného parciálního tromboplastinového času – aPTT. Při prevenci TEN se podává 5000 jednotek 2krát až 3krát denně. Tromboplastinový čas se měří u pacientů s vysokým rizikem trombózy a měl by se pohybovat v hodnotách 1,2 – 1,3 kontrolního času. V rozmezí 1,5 – 2,5 kontrolního času by se měly pohybovat hodnoty aPTT v případě léčby akutní trombózy. ⁽⁴⁸⁾

Podobně jako u warfarinu je třeba sledovat, zda je onemocnění dostatečně kompenzováno a dávka heparinu není příliš nízká. Naopak příliš vysoká dávka může vést k předávkování a závažným krvácivým komplikacím. Jako antidotum se podává polypeptid protamin v dávce přibližně 1 mg na neutralizaci 100 jednotek heparinu. S vysokou dávkou roste i riziko hepatotoxicity, kdy dojde ke zvýšení hladin transamináz, po vysazení heparinu se hladiny opět normalizují. Při dlouhé době léčby a vyšších dávkách heparinu se může objevit heparinem indukovaná osteoporóza, které ale většinou po vysazení léčiva vymizí. ⁽¹⁴⁾

Problém s užíváním

Při podávání heparinu se injekce aplikuje buď subkutánně, nebo intravenózně. Kvůli možnosti vzniku hematomu se nedoporučuje podání intramuskulární, stejně tak by se měla vynechat i další léčiva podávaná intramuskulárně. ⁽⁴⁸⁾

Při léčbě heparinem je nutné provádět kontroly krevní srážlivosti, a to vyšetřením aktivovaného parciálního tromboplastinového času – aPTT. Tyto testy se provádějí po šesti hodinách do stabilizace koagulační doby, která by při správné heparinizaci měla mít hodnotu 1,5–2násobku kontrolního času normálu. Při profylaktické léčbě se kontrola koagulace provádí především u pacientů s vysokým rizikem trombózy. U dlouhodobého podávání je také třeba sledovat počet destiček kvůli možnosti vzniku HIT. Výhodou oproti nízkomolekulárním heparinům je možnost okamžitého vysazení léčby nebo snížení dávek v případě krvácení, a to pomocí protaminu, který je rychle působícím antidotem. ^(47, 48)

Interakce

Kombinace s dalšími antikoagulancii, antiagregancii a fibrinolytiky zvyšuje riziko krvácení. Krvácivost zvyšují také vysoké dávky penicilinů a některé cefalosporiny jako je cefazolin či cefuroxim. ^(48, 49)

V Tabulce 9 je uveden přehled vybraných interakcí heparinu.

Tabulka 9: Vybrané interakce heparinu podle databáze Micromedex ⁽⁵⁰⁾

Látky	Závažnost interakcí	Důsledek
Defibrotid	Kontraindikováno	Zvýšené riziko krvácení
Telavancin	Kontraindikováno	Umělé prodloužení výsledků testu aPTT
Oritavancin	Kontraindikováno	Falešně zvýšené výsledky testu aPTT
SSRI	Závažné	Zvýšené riziko krvácení

Ostatní antikoagulancia	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Antiagregancia	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
NSA	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Nitroglycerin (intravenózně)	Závažné	Snížení aPTT
Alprostadil	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Piracetam	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Vortioxetin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Cefamadol Cefoperazon	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fenofibrát	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
Orlistat	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Warfarin	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Chondroitin	Mírné	Zvýšení sérových hodnot INR a potence antikoagulačních účinků
Duloxetin	Mírné	Změněné antikoagulační účinky, včetně zvýšeného rizika krvácení
Vitamin A	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Koenzym Q10	Mírné	Snížená antikoagulační účinnost

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, INR – International normalized ratio, NSA – nesteroidní antiflogistika, SSRI – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Nízkomolekulární hepariny – Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin, Bemiparin

Mechanismus účinku

Nízkomolekulární hepariny – LMWH – na rozdíl od heparinu přes vazbu na AT III selektivněji inhibují faktor Xa a trombin jen částečně. Odlišností je také nízká afinita LMWH k endoteliím a plazmatickým bílkovinám, díky čemuž je výrazně zlepšena jejich biologická využitelnost a lépe se odhaduje jejich antikoagulační působení. ^(52, 53)

Vedlejší účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení vedoucí až k hemoragické anémii. Dále se také s častou incidencí vyskytuje reakce v místě vpichu, například hematomy, a bolesti hlavy se závratí. Vzácněji se objevuje reverzibilní hyperkalémie, jejíž riziko vzrůstá s prodlužující se léčbou. U rizikových pacientů se doporučuje sledovat kalémii. Výhodou oproti nefrakcionovanému heparinu je mnohem menší riziko trombocytopenie (HIT) i snížené riziko osteoporózy. Sleduje se hladina trombocytů, a pokud jejich hodnota klesne o třetinu a víc nebo pod $100 \times 10^9/l$, může se jednat o signál výskytu HIT. ^(14, 52, 54, 55, 56)

Problém s výběrem léčiva

Antitrombotická léčba nízkomolekulárními hepariny je indikována při prevenci žilních tromboembolických onemocnění a arteriálních restenóz, k léčbě akutních koronárních příhod, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. ^(52, 54)

Jasnou indikací pro užití nízkomolekulárních heparinů, je například prevence tromboembolické příhody u pacientů po chirurgickém či větším ortopedickém zákroku. V těchto případech jsou bezpečnější a účinnější než nefrakcionovaný heparin a jejich výhodou je také podávání jedenkrát denně díky delšímu poločas. Téměř ve všech indikacích je použití LMWH výhodnější oproti nefrakcionovanému heparinu, s výjimkou, kdy může dojít k nevhodné indikaci je použití při akutních koronárních příhodách (mimo enoxaparinu). ^(14, 52, 53)

Výběr lékové formy je jednoznačný, jelikož LMWH jsou dostupné ve formě injekčního roztoku. U nás se jedná o léčivé přípravky Fraxiparine (nadroparin), Clexane (enoxaparin) a Zibor (bemiparin). Je třeba pohlídat, aby nedošlo omylem k duplicitě a pacient neužíval více přípravků zároveň. ^(54, 55, 57)

Podání je kontraindikované u pacientů s trombocytopenií v anamnéze, při stavech s vysokým rizikem krvácení či aktivním krvácením. Enoxaparin a nadroparin jsou kontraindikovány u chirurgických výkonů s lokálně-regionální anestézií. Bemiparin pak u závažného poškození jater či slinivky. ^(54, 55, 56, 57)

Problém s dávkováním

Každý nízkomolekulární heparin má své specifické schéma dávkování, proto se nedoporučuje přecházet v průběhu léčby na jiný. Jejich dávky se volí podle hmotnosti pacienta a indikace. U poruchy ledvin je doporučeno snížené dávkování, případně sledování koagulačních parametrů a následná úprava dávkování. Výhodou oproti heparinu je, že není nutné pravidelné monitorování koagulace, a také nižší frekvence aplikace. ^(52, 53, 56)

Aby nedošlo k problému s příliš nízkou či vysokou dávkou, dá se kontrolovat antikoagulační odpověď organismu na léčbu pomocí laboratorních testů, jako je stanovení anti Xa aktivity, která by se měla držet v rozmezí 0,5-1,0 pro nadroparin a 0,6-1,1 pro enoxaparin při terapeutickém podávání a při profylaxi jsou hodnoty pro nadroparin i enoxaparin 0,2 – 0,4. Při podání vysoké dávky léčivého přípravku může dojít k předávkování. Podobně jako u nefrakcionované heparinu lze využít jako antidotum protamin. Ten je ale v případě LMWH méně účinný a anti-Xa aktivitu neutralizuje asi jen ze 60 %. Dlouhodobým podáváním vzniká riziko osteoporózy, které je ale menší než při podávání nefrakcionovaného heparinu. ^(14, 52)

Problém s užíváním

Jedná se o parenterálně podávané přípravky, které se nesmí aplikovat intramuskulárně. Převažuje subkutánní podání a v případě akutního použití se začíná jednou intravenózní injekcí. LMWH lze také injekcí podat na počátku dialýzy do arteriální části setu pro dialýzu. ^(54, 55)

Ačkoli léčba nízkomolekulárními hepariny nevyžaduje monitoring jako heparin nefrakcionovaný, kontroluje se hladina trombocytů. ⁽⁵²⁾

Interakce

Kvůli riziku krvácení by mělo být s opatrností podávání současně s dalšími látkami ovlivňujícími proces srážení krve, jako jsou antiagregancia, fibrinolytika, další antikoagulancia, ale také nesteroidní antiflogistika. Lékařský dohled se také doporučuje u léčivých přípravků zvyšujících koncentraci draslíku v krvi. ^(55, 56, 57)

V Tabulce 10 je uveden přehled vybraných interakcí LMWH.

Tabulka 10: Vybrané interakce LMWH podle databáze Micromedex ^(58, 59)

Látky	Závažnost interakcí	Důsledek
Defibrotid	Kontraindikováno	Zvýšené riziko krvácení
SSRI	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Venlafaxin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
NSA	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
DOAC	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fondaparinux	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Piracetam	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Vortioxetine	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fenofibrát	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
Orlistat	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Duloxetine	Mírné	Změněné antikoagulační účinky, včetně zvýšeného rizika krvácení
Ginkgo	Mírné	Zvýšené riziko krvácení

SSRI – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, NSA – nesteroidní antiflogistika, DOAC – direct oral anticoagulants

Syntetické pentasacharidy – Fondaparinux

Mechanismus účinku

Jedná se o nepřímý selektivní inhibitor faktoru Xa volného, ale i vázaného v protrombokinázovém komplexu. Na rozdíl od heparinu a LMWH neovlivňuje trombin. ⁽⁶⁰⁾

Vedlejší účinky

Nejčastějším rizikem užívání jsou krvácivé stavy, které mohou vést až k anemii. S incidencí nad 10% se také vyskytuje horečka a nevolnost. ^(62, 63)

Problém s výběrem léčiva

Léčivý přípravek je indikován při profylaxi tromboembolické nemoci, a to hlavně u ortopedických, ale i jiných chirurgických pacientů, také u nemocných s vysokým rizikem tromboembolismu a při léčbě HŽT. Lze ho použít i jako alternativu při léčbě akutních koronárních syndromů a u pacientů s anamnézou HIT druhého typu. ⁽⁶⁰⁾

Vzhledem k eliminaci fondaparinuxu ledvinami je kontraindikováno použití při těžší renální insuficienci, kdy je clearance kreatininu pod 30 ml/min, také při aktivním krvácení, infekční endokarditidě, u pacientů s hmotností pod 50 kg a při trombocytopenii. ⁽⁶²⁾

Problém s dávkováním

Výhodou oproti heparinům je dlouhý poločas eliminace, což umožňuje podávání jen jednou denně. Běžná profylaktická dávka 2,5 mg snižuje riziko tromboembolických příhod o více než polovinu a je podávána prvně 6 hodin po operaci. ^(60, 62)

Při léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie se dávkování liší podle hmotnosti pacienta. 7,5 mg jednou denně je dávka používaná pro nemocné vážící 50-100 kg, pro lehčí pacienty je dávka snížena na 5 mg a pro těžší naopak zvýšena na 10 mg. ⁽⁶²⁾

Problém s užíváním

Přípravek je určen pro subkutánní podání a je k dispozici v předpřipravených injekcích. Vzhledem k malému objemu se nevytlačuje vzduchová bublina, aby se zabránilo ztrátám léčivého přípravku – LP (to platí i pro výše uvedené subkutánně podávané LP). Přípravek není určen pro intramuskulární podání. Příznivý efekt tohoto subkutánně podávaného léčiva je vyšší než při použití standardní léčby heparinem či LMWH. Je sníženo i riziko krvácení. Problémem však je, že na český trh je uvedena zatím jen jedna síla přípravku. ^(60, 61)

Interakce

Podobně jako u nízkomolekulárních heparinů je u fondaparinuxu zvýšeno riziko krvácení za současného podávání látek jako jsou fibrinolytika, antiagregancia, a další antikoagulancia. Současně by se neměli vůbec podávat nebo jen za pečlivého monitoringu, s kyselinou acetylsalicylovou, tiklopidinem, klopidogrelem nebo dipyridamolem. Zvýšený risk krvácení je zaznamenán také u současného podávání s SSRI – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a NSA – nesteroidní antiflogistika. Ke zvýšení koagulačního efektu může vést podání spolu s fenofibrátem. Přímo kontraindikované je podání spolu s defibrotidem (zvýšené riziko krvácení). Výhodou je, že farmakokinetiku fondaparinuxu neovlivňuje digoxin. ^(61, 64)

Přímá antikoagulancia – DOAC – direct oral anticoagulants

Látky přímo inhibující trombin – Gatrany – dabigatran-etexilát

Mechanismus účinku

Hydrolytickým štěpením aktivovaný dabigatran působí jako přímý, reverzibilní a kompetitivní inhibitor trombinu volného i vázaného na fibrin. Inhibuje také trombinem navozenou agregaci trombocytů. ⁽⁴⁷⁾

Vedlejší účinky

U dabigatranu jsou zaznamenané nežádoucí účinky docela vzácné a snášenlivost v populaci je považován za dobrou. ⁽⁵⁶⁾

Nejčastějším NU, který se vyskytl u asi 14 % pacientů, je krvácení. Závažných krvácivých komplikací se pak vyskytlo méně jak 2 %. Jako druhé nejčastější se vyskytují dyspeptické potíže typu průjem, nauzea, zvracení atd. Problém hypersenzitivity je vzácný a uvádí se u méně než 0,1 % pacientů. ^(16, 47, 56)

Toxicita dabigatranu se projevuje primárně jako krvácivé komplikace. Je popisováno masivní gastrointestinální krvácení, intrakraniální krvácení, hemotorax či srdeční tamponáda. U případu předávkování je také popisována hypotenze, bradykardie a koagulopatie. ⁽⁶⁸⁾

Problém s výběrem léčiva

Dabigatran je dle SPC indikován u dospělých pacientů po totální náhradě kyčelního či kolenního kloubu, jako primární prevence žilních tromboembolických příhod. Užívá se při prevenci ischemického iktu při fibrilaci síní – FIS – a k léčbě hluboké žilní trombózy – HŽT – a plicní embolie – PE, případně prevenci rekurence tromboembolické nemoci – TEN. Dále se uvádí použití při redukci rizika mrtvice a systémové embolie u pacientů s atriální fibrilací, či flutterem, kteří mají jeden nebo více následujících rizikových faktorů (dle FDA): cévní mozková příhoda, transitorní ischemická ataka nebo systémová embolizace v anamnéze, ejekční frakce levé komory pod 40 %, symptomatické srdečním selháním třídy NYHA II či vyšší, věkem nad 75 let (včetně) nebo věkem nad 65 let (včetně) spojeným s diabetem mellitem nebo ischemickou chorobou srdeční či hypertenzí. Podle FDA se u těchto pacientů užívá také jako sekundární prevence mrtvice. ^(16, 25, 66, 68)

Nevhodnou či nejasnou indikací pro dabigatran zatím zůstává prevence aterosklerotických příhod po akutním koronárním syndromu. V tomto případě se zatím využívá rivaroxaban v kombinaci s ASA nebo ASA s klopidogrelem. Naopak chybět v terapii i přes jasnou indikaci mohou léčiva ze skupiny DOAC v případě, kdy pacient trpí nemocí vyžadující léčbu perorálními antikoagulancii a nelze použít warfarin (pacient je rezistentní, má závažné nežádoucí účinky, nelze měřit INR, nelze INR udržet v požadovaném rozmezí). S duplicitním užíváním dabigatranu se v terapii pravděpodobně nesetkáme, na trhu je totiž zatím jen jeden léčivý přípravek s touto látkou, a to Pradaxa. Podobně výběr lékové formy je omezen na dostupné tobolky. Nicméně je třeba hlídat, aby nebyl kombinován s dalšími DOAC a nedošlo až k fatální krvácivé příhodě. ^(16, 66)

Kontraindikován je u lidí s těžkou poruchou funkce ledvin, kdy je clearance kreatininu – CrCl – menší jak 30 ml/min. Nesmí být podáván při přecitlivělosti na účinnou látku nebo pomocnou látku obsaženou v tobolece, při jaterním onemocnění nebo poruše jater, u které je očekáván dopad na přežití. Užívání při aktivním patologickém krvácení, výskytu organických lézí s rizikem krvácení (poranění mozku či páteře v nedávné době, nedávné intrakraniální krvácení, gastrointestinální vředy, maligní nádory s rizikem krvácení atd.) a poruše hemostázy, je také kontraindikováno. Pokud zrovna nedochází ke změně antikoagulační terapie, nesmí se kombinovat s jinými antikoagulancii. ^(16, 47, 68)

Souhrn hlavních indikací léčiv ze skupiny DOAC je uveden v Tabulce 11 včetně klasického dávkování.

Tabulka 11: Indikace DOAC ^(16, 20)

Indikace	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prevence CMP a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní	✓ 2x denně 150 mg	✓ 1x denně 20 mg	✓ 2x denně 5 mg	✓ 1x denně 60 mg
Léčba HŽT a PE a	✓ 2x denně 150 mg	✓ 2x denně 15 mg po 3 týdny pak 1x denně 20 mg	✓ 2x denně 10 mg po 7 dní pak 2x denně 5 mg	✓ 1x denně 60 mg
Prevence recidivující TEN	✓ 2x denně 150 mg	✓ 1x denně 10 mg	✓ 2x denně 2,5 mg	✓ 1x denně 60 mg
Profylaxe tromboembolické příhody po velké ortopedické operaci (př. náhrada kyčelního kloubu)	✓ 1x denně před operací pak 2x denně 110 mg	✓ 1x denně 10 mg	✓ 2x denně 2,5 mg	
Prevence aterotombotických příhod po akutním koronárním syndromu		✓ 2x denně 2,5 mg		

CMP – cévní mozková příhoda, HŽT – hluboká žilní trombóza, PE – plicní embolie

Problém s dávkováním

Standartní dávkování dabigatranu při prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s FIS je 150 mg dvakrát denně. Dávka 300mg dvakrát denně byla vyřazena pro vyšší počet krvácivých příhod. Stejná dávka se užívá pro léčbu TEN. U pacientů nad 80 let a pacientů užívajících verapamil je doporučená dávka nastavená na 110 mg 2x denně. Toto snížení dávky se pak podle posouzení u konkrétního

pacienta volí u nemocných ve věku 75–80 let, s pacientů se středně těžkou poruchou ledvin a pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. ^(16, 65)

Jedenkrát 110 mg v jedné tobolce se nasazuje 1–4 hodiny po operaci kyčelního kloubu jako profylaxe HŽT a PE, následně se přechází na dávku 220 mg (2x denně 110 mg) po 28 až 35 dní (při náhradě kolenního kloubu se 2 tobolky podávají 10 dní). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min) mohou být s opatrností léčení sníženou dávkou, tj. 75mg 2x denně. Stejně podmínky se pak uplatňují u pacientů nad 75 let a pacientů medikovaných inhibitory P-glykoproteinu jako je amiodaron, verapamil či chinidin. ^(16, 47, 56, 68)

Aby nedošlo k nedostatečné kompenzaci nemoci a tím riziku tromboembolické příhody, je třeba se vyhnout problému s nízkou dávkou. Specifická metoda pro měření antikoagulační aktivity dabigatranu není k dispozici, ale dá se využít například ekarinový test nebo i protrombinový čas. Naopak při příliš vysoké dávce může dojít až k předávkování a zvýšenému riziku krvácivosti. Výhodou oproti ostatním DOAC je, že dabigatran má již své antidotum, a to idarucizumab. ^(65, 67)

Doba léčby se odvíjí od indikace. Při prevenci tromboembolické příhody u pacientů po náhradě kyčelního kloubu většinou doba medikace nepřekročí 35 dní, nicméně při prevenci CMP a systémové embolizace při FiS může být podávání i celoživotní. Vzhledem k dávkování 2x denně je časování léčiva nastaveno na ráno a večer, jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost, pouze zpomalí absorpci. ^(16, 65)

Problém s užíváním

Nevýhodou dabigatranu oproti warfarinu je nutnost užívání dvakrát denně, jinak je dabigatran v dávce 150mg 2x denně pokládán při prevenci tromboembolických příhod za účinnější ve srovnání s warfarinem a riziko krvácení je při této dávce srovnatelné. Dávka 110mg 2x denně má účinnost shodnou s warfarinem, ale riziko krvácivých příhod je snížené. Nutnost podávat LP 2x denně dabigatran znevýhodňuje i oproti rivaroxabanu a edoxabanu, které se podávají v jedné denní dávce. Podávání ve dvou denních dávkách nemusí však být vždy jen nevýhodou, například při opomenutí užití jedné dávky je farmakokinetický dopad menší u přípravku užívaného 2x denně než u LP s užíváním 1x denně. ^(56, 66)

Interakce

Nedoporučuje se podávat dabigatran společně s jinými antikoagulancii a antiagregancii vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení. ^(16, 47)

Výhodné je, že metabolizace neprobíhá přes cytochrom P-450 a léčiva využívající jeho enzymy k přeměně neovlivňují tímto mechanismem účinek dabigatranu. Pro svou absorpci a eliminaci ale využívá efluxní transportér P-glykoprotein – P-gp – a silné inhibitory P-gp jako je chinidin, verapamil, amiodaron, ketokonazol, vedou ke zvýšení expozice až o 50-60 %. Podání s chinidinem je kontraindikováno, u ostatních je doporučena opatrnost (např. ještě u klarithromycinu). Naopak ke snížení koncentrace vedou induktoři jako je rifampicin, třezalka tečkovaná nebo fenobarbital a fenytoin a při jejich současném podávání je nutná opatrnost. ^(16, 47, 56)

V Tabulce 12 je uveden přehled vybraných interakcí dabigatranu.

Tabulka 12: Vybrané interakce dabigartranu podle databáze Micromedex ⁽⁶⁸⁾

Látky	Závažnost interakcí	Důsledek
Defibrotid	Kontraindikováno	Zvýšené riziko krvácení
Itraconazol	Kontraindikováno	Zvýšená expozice dabigatranu a zvýšené riziko krvácení
Venlafaxin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fluoxetin	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Ostatní DOAC	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Další antikoagulancia	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Piracetam	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Fenofibrát	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
NSA	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Darunavir	Závažné	Zvýšená expozice dabigatranu
Inhibitory P-gp	Závažné	Zvýšená expozice dabigatranu a zvýšené riziko krvácení
Orlistat	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Duloxetin	Mírné	Změněné antikoagulační účinky, včetně zvýšeného rizika krvácení

DOAC – direct oral anticoagulants, NSA – nesteroidní antiflogistika, P-gp – P-glykoprotein

(Souhrnný přehled dopadu lékových interakcí na hladiny perorálních antikoagulancií v krvi je uveden v Tabulce 14 na konci kapitoly.)

Látky přímo inhibující faktor X – xabany – rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Mechanismus účinku

Vzniku trombu zabraňují tyto vysoce selektivní látky pomocí přímého zablokování aktivního místa faktoru X. Tato blokáda je reverzibilní a zabraňuje přeměně protrombinu na trombin. Výhodou je, že k jejich působení není potřeba antitrombin III. ^(18, 69, 71)

Vedlejší účinky

Jako nejčastější nežádoucí účinek se uvádí krvácení, přičemž nejvyšší četnost byla u edoxabanu, až 10 %. U něj jde hlavně o krvácení do kůže a měkkých tkání, epistaxi a vaginální krvácení. Rivaroxaban má nejčetnější krvácení z dásní a rektální krvácení, apixaban krvácení do zažívacího traktu a také epistaxi. Dále se může objevit hematurie, krvácení z rány po operačním výkonu, hemateméza a anemie jakožto následek krvácení. S malou četností se uvádí gastrointestinální potíže, závratě a hypersenzitivní reakce, jako je například vyrážka (u edoxabanu je incidence uváděna až u 4,2 % nemocných). Vzácně může dojít k zvýšení jaterních testů a mírné trombocytopenie. ^(71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78)

Problém s výběrem léčiva

Jsou užívány jako prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. K léčbě HŽT a PE, prevence rekurentních forem TEN. Indikací je také prevence žilního tromboembolismu u pacientů, kteří prodělali větší ortopedickou operaci (náhrada kyčle, kolene). 2,5 mg rivaroxabanu je užíváno jako prevence aterotombotických příhod, v kombinaci s ASA nebo ASA s klopido-grelem a u pacientů po akutním koronárním syndromu při zvýšených hladinách srdečních biomarkerů. ^(17, 18, 69)

Nevhodná a nejasná indikace se mohou objevit při použití xabanů mimo zmíněné indikace. Naopak chybět budou v terapii chybět u pacientů, kteří vyžadující perorální antikoagulaci, ale nemohou užívat warfarin. Na trhu jsou zatím přípravky Xarelto (rivaroxaban), Eliquis (apixaban) a Lixiana (edoxaban). Lékař či klinický farmaceut by měl pohlídat, aby náhodou nedošlo k nechtěnému současnému užívání více antikoagulancí. ^(17, 66, 69)

Kontraindikované je použití při aktivním krvácení nebo stavech, které jsou považovány za významné riziko krvácení. Také hypersenzitivita na obsažené látky, souběžná léčba jinými antikoagulačními léky a onemocnění jater s koagulopatií. ^(17, 18, 69)

Problém s dávkováním

Klasické dávkování je uvedeno v Tabulce 11: Indikace DOAC

Při léčbě HŽT a PE trvá doba užívání léčiva zpravidla 3 měsíce. Jedná se především o pacienty, u kterých byla TEN způsobena přechodnými rizikovými faktory (tj. velký chirurgický zákrok, imobilizace či úraz). Prodloužení léčby je indikováno v případech, kdy nebyla HŽT či PE způsobena vnějšími faktory (například u idiopatické TEN). Po dokončení 6měsíční léčby lze pokračovat v prevenci, pokud je indikována. ^(17, 18, 69)

Rivaroxaban – při prevenci žilního tromboembolismu u pacientů po ortopedické operaci se délka užívání LP liší podle nahrazovaného kloubu. 10 mg 1x denně po dobu pěti týdnů je standardní doba medikace 5 týdnů, u náhrady kolenního kloubu jsou to týdny 3. Při prevenci recidivující HŽT a PE může být zmíněná dávka 10 mg zvýšena na 20 mg 1x denně u pacientů s vysokým rizikem tromboembolické příhody (př. pacienti s recidivující HŽT nebo PE vzniklé během prodloužení prevence). Při mírné a střední poruše ledvin se profylaktická pooperační dávka neupravuje. Upravuje při léčbě HŽT a PE a recidivující TEN při středně závažné až závažné renální nedostatečnosti (CrCl je 15–49 ml/min), kdy se první fáze dávkování nechá stejná (2x denně 15 mg po 3 týdny) ale pak se pokračuje dávkou 15 mg 1x denně. Pokud je indikováno další pokračování léčby v dávce 10 mg 1x denně, již se víc dávka nesnižuje. Při těžších poruchách ledvin je nutná opatrnost nebo se vyhnout podávání. ^(69, 73, 76)

Apixaban – podobně jako u rivaroxabanu se délka profylaktického užívání LP po náhradě kyčelního či kolenního kloubu liší. Při náhradě kolenního kloubu je délka podávání většinou nastavena na 10–14 dní, u kyčle je to 32–38 dní. Při prevenci CMP a systémové embolie u pacientů s Fis se dávka snižuje na 2,5 mg u pacientů s tělesnou hmotností pod 60 kg, věkem nad 80 let nebo GFR pod 0.8 ml/s. K léčbě

HŽT a PE se prvních 7 dní podává 10 mg 2x za den, čímž se dosáhne maximální dávky 20 mg. Poté se pokračuje dávkou 5 mg 2x denně ta ale může být snížena na 2,5 mg 2x denně u pacientů se závažnou poruchou ledvin (CrCl je 15–39 ml/min). Pokud je hodnota clearance kreatininu pod 15 ml/min není užívání pro nedostatek důkazů doporučeno. ^(18, 74, 77)

Edoxaban – snížená dávka 30 mg 1x denně se užívá u pacientů s CrCl 15–50 ml/min (středně závažná až závažná porucha ledvin), nebo s hmotností pod 60 kg či u pacientů užívajících inhibitory P-glykoproteinu (cyklosporin, erytromycin, ketokonazol a dronedaron). ^(17, 78)

Při užívání nízkých či naopak vysokých dávek se mohou objevit rizika spojená s poddávkováním – nedostatečná kompenzace onemocněním, nebo naopak krvácivé komplikace při předávkování. Nevýhodou oproti dabigatranu a warfarinu je, že nemáme dostupné antidotum, které by se dalo v takových případech použít. Hladiny v krvi se normálně nesledují, ale je možné k tomu využít kalibrovaný test anti-Xa aktivity v případech aktivního krvácení nebo neodkladného chirurgického výkonu, případně protrombinový čas. Užívání LP není vázáno na určitý denní čas, jen u apixabanu, který se užívá dvakrát denně, se nastavuje dávkové schéma na užívání ráno a večer. Rivaroxaban a edoxaban užívané v jedné denní dávce se mohou užívat nejpohodlněji ráno, kdy je pravděpodobnost pro správné užití nejvyšší. Rivaroxaban se navíc zpravidla užívá s jídlem. ^(66, 81)

Problém s užíváním

V dlouhodobém podávání je apixaban jediný, který je nutné užívat dvakrát denně, což může vést k problému s compliance. U pacientů s těžší renální insuficiencí je výhodnější díky nejnižšímu podílu ledvin na vylučování (asi 25 %). ⁽⁸⁰⁾

Interakce

Ke zvýšenému riziku krvácení dochází při kombinaci s ostatními antikoagulancii, antiagregancii a nesteroidními antiflogistiky. Všechny tři látky jsou substrátem P-gp. Silné inhibitory tohoto enzymu vedou ke zvýšení hladin a tím zvyšují riziko krvácení. Jedná se například o cyklosporin, dronedaron, erythromycin a ketokoknazol. Naopak induktory hladiny léčiv snižují a kompenzace onemocnění pak není dostatečná. Rivaroxaban s apixabanem jsou navíc i substráty CYP3A4 a inhibitory a induktory tohoto typu cytochromu ovlivňují hladiny podobně jako u P-gp. ^(17, 18, 69, 76)

Vyšší riziko krvácení je uváděno i při kombinaci s antidepressivy typu SSRI (Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). ^(69, 77, 78)

Vzhledem ke vstřebávání převážně v horní části trávicího traktu mohou expozici léčiv ovlivnit látky zrychlující žaludeční a střevní pasáž, popřípadě ovlivňující absorpci (např. látky typu černého uhlí). ^(17, 18, 69)

V Tabulce 13 je uveden přehled vybraných interakcí xabanů s jejich závažností.

Tabulka 13: Vybrané interakce xabanů podle databáze Micromedex ^(76, 77, 78)

Látky	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Důsledek
Defibrotid	Kontr.	Kontr.	Kontr.	Zvýšené riziko krvácení
Ketokonazol	Závažné	Závažné		Zvýšená expozice
Klarithromycin	Závažné			Zvýšená expozice rivaroxabanu
Ritonavir	Závažné	Závažné		Zvýšená expozice
Rifampin	Závažné	Závažné	Závažné	Snížená plazmatická koncentrace
Oxkarbamazepin	Závažné			Snížená účinnost rivaroxabanu
Fenofibrát	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšený antikoagulační účinek
Flukonazol		Závažné		Zvýšená expozice apixabanu a riziko toxicity
Další antikoagulancia	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Vortioxetin	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
SSRI a SNRI	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
NSA	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Piracetam	Závažné	Závažné	Závažné	Zvýšené riziko krvácení
Tikagrelor	Mírné	Mírné	Mírné	Zvýšené riziko krvácení
Tibolon	Mírné	Mírné		Zvýšené riziko krvácení

Kontr. – kontraindikováno, SSRI – Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, NSA – nesteroidní antiflogistika

Tabulka 14: Přehled dopadu lékových interakcí na hladiny perorálních antikoagulancií v krvi. ⁽⁸²⁾

Látka	Mechanismus	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Antiarytmika						
Amiodaron	Inhibitor CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 a P-gp	↑	↑	↑mírný	Není znám	↑
Diltiazem	Inhibitor CYP3A4	↑	Bez efektu	↑mírný	↑	Není znám
Dronedaron	Mírný inhibitor CYP3A4, inhibitor P-gp	↑	↑	↑	Není znám	↑
Propafenon	Inhibitor CYP3A4	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Propranolol	Inhibitor CYP1A2	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Quinidine	Inhibitor CYP3A4 a P-gp	↑	↑	↑mírný	Není znám	↑
Telmisartan	Inhibitor CYP3A4	↑				
Verapamil	Slabý inhibitor CYP3A4, kompetice na P-gp	↑	↑	↑mírný	Není znám	↑

Další léky na KVO						
Statiny (atorva-, lova-, rosuva- a simva-)	Inhibitor CYP3A4	↑	↑	Bez efektu	Není znám	Bez efektu
Antibiotika						
Klaritromycin a erytromycin	Mírný inhibitor CYP3A4, kompetice na P-gp	↑	↑	↑	Není znám	↑
Isoniazid	Inhibitor CYP2C9	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Metronidazol	Inhibitor CYP2C9 a CYP1A2	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Chinolony	Silný inhibitor CYP1A2	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Rifampicin	Induktor CYP3A4 a CYP2C9	↓	↓	↓	↓	↓
Trimetoprim/ sulfametoxazol	Inhibitor CYP3A4	↑	Není znám	Není znám	Není znám	Není znám
Antivirotika						
Inhibitory HIV proteázy	Inhibitor CYP3A4	↑	Není znám	↑	↑	Není znám
Fungistatické látky						
Flukonazol	Mírný inhibitor CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9	↑	Není znám	↑	Není znám	Není znám
Itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol	Silný inhibitor CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9, kompetice na P-gp	↑	↑	↑	↑	↑
Imunosupresiva						
Cyklosporin, takrolimus	Kompetice na P-gp	↑	Nedo- poru- čuje se	↑	Není znám	↑
Antiflogistika						
NSAID	Inhibice CYP2C9, kompetice o vazebná místa na proteinech	↑	Není znám	Není znám	↑	Bez efektu
Antacida						
Cimetidin a PPI	Absorpce v GIT	↓	↓	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu
Ostatní						
Barbituráty	Induktor CYP3A4, CYP2J a P-gp	↓	↓	↓	↓	↓
Kambamazepin	Induktor CYP3A4, CYP2J a P-gp	↓	↓	↓	↓	↓
Fenytoin	Induktor CYP3A4, CYP2J a P-gp	↓	↓	↓	↓	↓

P-gp – P-glykoprotein, KVO – kardiovaskulární onemocnění, NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPI – inhibitory protonové pumpy, GIT – gastrointestinální trakt

5 Praktická část

Praktická část je zaměřená na analýzu lékových problémů v ordinaci praktického lékaře. Cílem práce bylo analyzovat a popsat nejčastěji se vyskytující DRP u pacientů praktického lékaře, dále identifikovat lékové problémy vyskytující se v ambulanci praktického lékaře, rozřadit je podle PCNE klasifikace pro lékové problémy (V5.01), navrhnout jejich řešení a po konzultaci nalezených problémů s lékařem zjistit míru akceptace intervence.

5.1 Metodika

Sběr dat probíhal v ordinaci praktických lékařů v nemocničním komplexu v Olomouci od 20. února do 28. března 2018. Jednalo se o pacienty docházející na pravidelné prohlídky k jednomu ze tří závodních lékařů pracujících v nemocnici. Olomoucké zdravotnické zařízení bylo vybráno díky domluvě s vedoucí lékárnou, která zařídila schůzku s lékařkou. Té přišla spolupráce přínosná a souhlasila s provedením auditu. Vybrat tuto nemocnici bylo výhodné vzhledem k možnosti docházení do ordinace v jakoukoli část pracovní doby a také z důvodu, že jsem v nemocniční lékárně plnila část šestiměsíční lékárenské praxe.

Sběr dat se konal od 20. února do 29. března 2018 a poslední konzultace s lékařkou proběhla 15. dubna 2018. Všechna data byla nasbírána mnou za pomoci vedoucího mé diplomové práce. Pacienty k auditu navrhovala lékařka na základě vlastního uvážení. Jednalo se hlavně o pacienty warfarinizované a pacienty, u kterých měla lékařka či sestra, se kterou se o výběru radila, subjektivní pocit, že berou více léčiv.

Data byla sbírána ze zdravotnické dokumentace pacientů shromažďované v programu FONS enterprise, kde byly k dispozici zprávy, vyšetření, nálezy a výsledky laboratoří z celé nemocnice.

Informace o pacientech, jejich anamnézy i výsledky testů byly přepisovány z počítačového programu FONS enterprise do programu uzpůsobeného pro sběr dat.

Program pro sběr dat umožňoval zaznamenat diagnózy (poznámkou a zvolením čísla z číselníku diagnóz a nemocí MKN-10), dále poznámky z anamnézy, výsledky vyšetření (hodnoty přednastavené k vyplnění a možnost vložení nové), léčivé přípravky (včetně jejich ATC kódu), IPLP, doplňky stravy a následně lékové problémy a hodnocení spolu s přijetím intervence. Přehled je uveden v Tabulce 15.

Do programu byly zaznamenány diagnózy dostupné v dokumentaci, také osobní a sociální anamnéza, pokud byly k dispozici fyzikální parametry pacienta a výsledky vyšetření a léková anamnéza vyhledaná v dokumentaci a přehledu receptů. Z dokumentace byly vypsány i případné doplňky stravy.

Následovalo hodnocení lékových problémů zjištěných podle dokumentace, jejich popsání, zařazení podle klasifikace PCNE verze 5.01 a navržení intervence. Dále byla zhodnocena závažnost jednotlivých problémů s ohledem na individualitu každého pacienta. Po konzultaci s lékařem bylo uvedeno přijetí intervence.

Tabulka 15: Přehled vzhledu programu pro zaznamenávání dat

Informace o pacientovi	Jméno
	Rok narození
	Pohlaví
Diagnózy	Popis a kód
Poznámky z anamnézy	Popis
Výsledky vyšetření	Hodnota měření
Léčivé přípravky	Název
	Doplňěk (typ balení)
	Rx nebo volně prodejný
	Status preskripce
	Dávkování
IPLP	Individuálně připravovaný léčivý přípravek
	Dávkování
Doplňky stravy	Doplňěk stravy
	Dávkování
Lékové problémy	Název
	Typ podle PCNE klasifikace
	Charakter – potenciální/manifestovaný
	Navržená intervence
Hodnocení	Významnost problému
	Přijetí intervence lékařem

5.2 Výsledky

Celkově bylo do studie zařazeno 54 pacientů navštěvujících praktického lékaře.

Údaje o pacientech

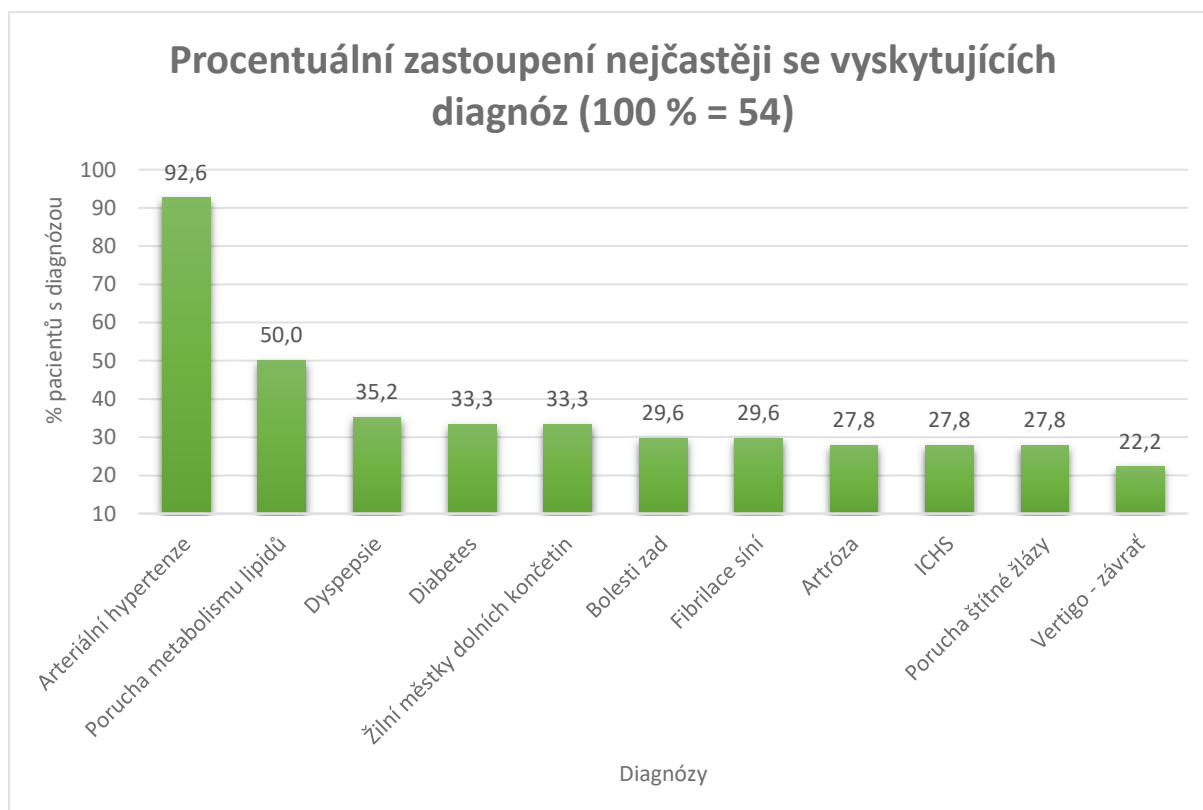
Farmakoterapie byla kontrolována u 54 pacientů, 28 mužů a 26 žen. Věkově se jednalo o skupinu dospělých lidí, od ročníku 1980 a starší. Nejmladší pacient měl 38 let, nejstarší 92 let. Věkový průměr byl 72,6 let (medián = 75,5).

Nejčtenější diagnózy

Nejčastěji se u pacientů navštěvujících ordinaci praktického lékaře vyskytovala diagnóza arteriální hypertenze – AH. Dále se často objevovala porucha metabolismu lipoproteinů (hypercholesterolemie, dyslipidemie), diabetes (mellitus druhého typu a jeden insipidus), žilní městky dolních končetin, bolesti zad (dorzalgie, bolesti dolní části zad), artrózy (gonartróza, koxartróza), fibrilace síní, ischemická choroba srdeční – ICHS – a poruchy štítné žlázy (hypotyreóza, tyreotoxikóza, struma), případně závrat (vertigo).

Procentuální zastoupení nejčastěji se vyskytujících diagnóz je znázorněno v Grafu 1. Vychází se z hodnot, kdy 54 pacientů je 100 %.

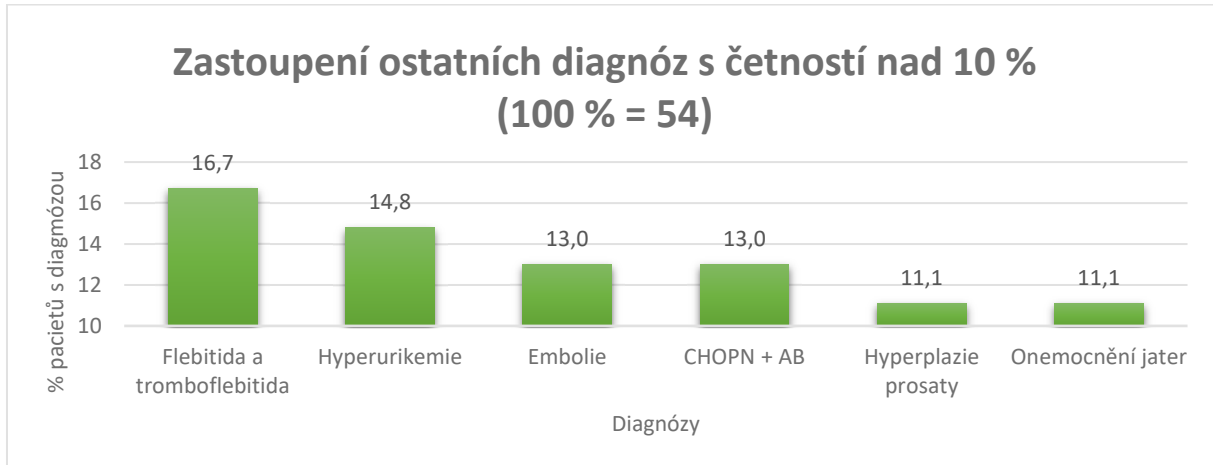
Graf 1: Procentuální zastoupení nejčastěji se vyskytujících diagnóz (100 % = 54)



ICHS – ischemická choroba srdeční

S menší četností se pak vyskytovaly diagnózy jako je flebitida a tromboflebitida, hyperurikémie, embolie, astma – AB – a chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN. Dále byly v anamnéze u více než 10 % pacientů nalezeny diagnózy hyperplazie prostaty, onemocnění jater, ateroskleróza a dušnost. Jejich výskyt u pacientů je uveden v procentech v Grafu 2.

Graf 2: Zastoupení ostatních diagnóz s četností nad 10 % (100 % = 54)



CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, AB – astma bronchiale

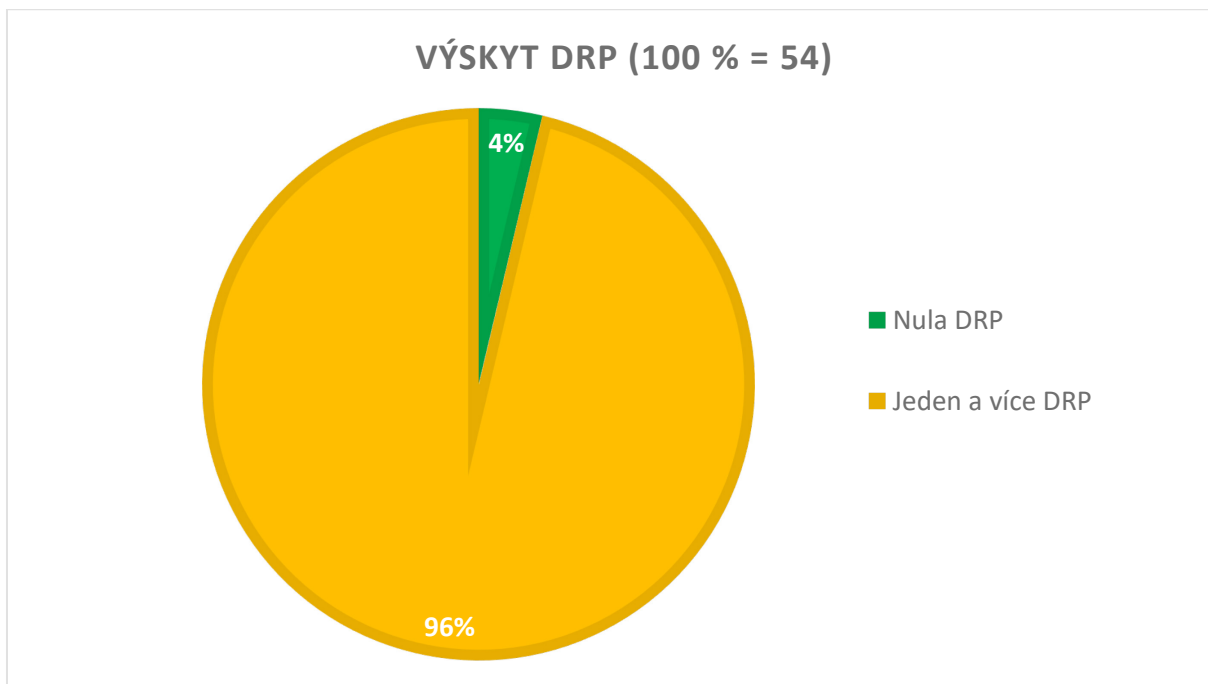
Lékové problémy

Léčiv bylo celkově předepsáno 370. Průměrně tedy na jednoho pacienta připadlo 6,85 léčivého přípravku. Nejvíce užíval pacient 14 léků a nejméně 2 (medián = 7). Pacientů, kteří užívali 10 a více léčiv bylo 12.

U 54 pacientů bylo identifikováno 150 lékových problémů. To je 2,8 DRP na jednoho pacienta. Maximum bylo 6 DRP na pacienta a minimum 0 problémů (medián = 3).

Alespoň jeden problém se vyskytl u 52 pacientů. Procentuální přehled viz Graf 3.

Graf 3: Procentuální výskyt DRP (100 % = 54)



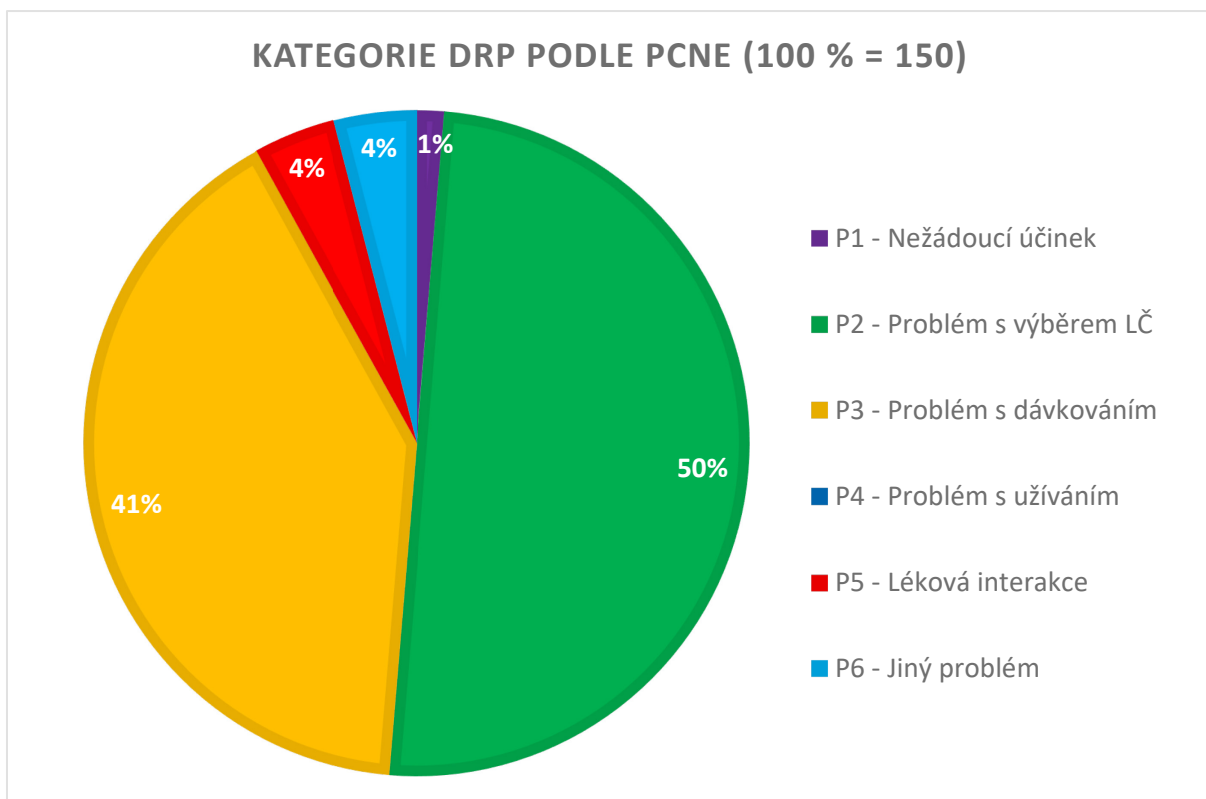
DRP – drug-related problem

Klasifikace DRP

Rozřazení všech nalezených lékových problémů proběhlo podle klasifikace PCNE V5.01. viz Tabulka 5: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V5.01.

Nejčastěji se vyskytovaly DRP typu P2 – problém s výběrem léčiva, ze 150 jich bylo 75 což je 50,0 %. Druhé nejčetnější byly problémy typu P3 – problém s dávkováním a to 40,7 %. Naopak žádný problém nebyl identifikován z kategorie P4 – problém s výdejem, podáním či užitím léčiva. To bylo způsobeno tím, že se jednalo o ambulantní pacienty, kteří užívají své léky sami, a compliance s užíváním, aplikací či výdejem léčivého přípravku nelze z dokumentace určit. Přehled četnosti jednotlivých skupin DRP je uveden v Grafu 4.

Graf 4: Procentuální zastoupení kategorií DRP klasifikovaných podle PCNE (100 % = 150)



DRP – drug-related problem, PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe, LČ – léčivo

Každá hlavní doména byla v programu na zadávání dat rozdělena na menší subkategorie k přesnějšímu určení DRP.

P2 – Problém s výběrem léčiva – LČ

Subkategorie: P2.1 – Nevhodná indikace LČ

P2.2 – Nevhodná léková forma

P2.3 – Duplicita v terapii

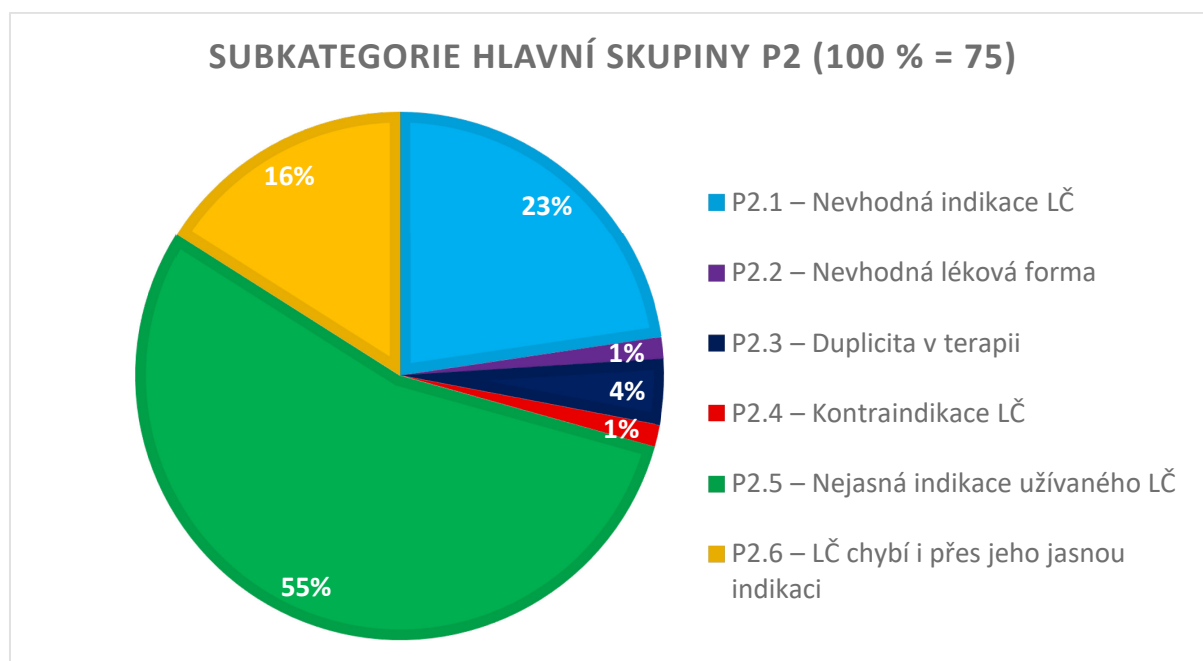
P2.4 – Kontraindikace LČ

P2.5 – Nejasná indikace užívaného LČ

P2.6 – LČ chybí i přes jeho jasnou indikaci

Z druhé skupiny bylo identifikováno 50 % lékových problémů ze 150, tj. 75 DRP. Z toho se nejvíc problémů týkalo nejasné či nevhodné indikace léčiva, dohromady šlo o 58 problémů. Nejmenší zastoupení pak měly podskupiny P2.2 a P2.4, které měly jednoho zástupce. Procentuální rozdělení je uvedeno v Grafu 5.

Graf 5: Procentuální zastoupení subkategorií hlavní skupiny P2 (100 % = 75)



LČ – léčivo

Příkladem nevhodné indikace (P2.1) může být například podávání cinarizinu, který je potenciálně nevhodný ve stáří, pacientovi, který má 84 let. Případně zbytný Preductal (trimetazidin), který byl nasazen pacientům bez řádné indikace (doplňková léčba u pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří nejsou dostatečně kompenzováni nebo netolerují léčbu první volby).⁽⁸³⁾

Z nevhodné lékové formy (P2.2) se objevil případ, kdy byl užíván betablokátor – BB – s krátkým plazmatickým poločasem určený pro podávání dvakrát denně, a pacientka užívala lék ráno a večer, díky

zvolení retardované formy by mohlo být užívání zredukováno na jednu tabletu denně a zvýšila by se pravděpodobnost lepší compliance. ⁽⁸⁴⁾

S duplicitou v terapii (P2.3) jsme se setkali v případě dvou předepsaných látek ze skupiny benzodiazepinů, každé od jiného lékaře nebo také při kombinaci silného a slabého opioidu, kdy nemá smysl tyto dva LP kombinovat vzhledem ke stropovému efektu slabšího opioidu, který může snižovat účinek opioidu silného. Tato kombinace může být ale výhodná například při průlomové bolesti, kdy se k jednomu základnímu opioidu akutně přidá druhý. Pokud základní medikace odpovídá relativně malé dávce silnějšího opioidu, je možné na průlomovou bolest použít tramadol. ^(85, 68)

Do kategorie kontraindikací (P2.4) byl zařazen případ pacientky s kardiovaskulárním onemocněním a předepsaným aceklofenakem, který je pro své kardiovaskulární riziko pro takové pacienty kontraindikován. ⁽⁸⁸⁾

U nejasných indikací (P2.5) se jednalo většinou o zbytná léčiva, například omeprazol u pacienta bez dyspepsie, peptického vředu, gastroezofageálního refluxu – GERD – a infekce H. pylori v anamnéze a bez léčby, jež by vyžadovala gastroprotektici. Stejně tomu bylo u užívání theophyllinu při normálních spirometrických hodnotách a bez AB či CHOPN v anamnéze nebo valproátu u pacienta bez jasné indikace pro antikonvulzivum. ⁽⁸⁹⁾

Absenci léčiva i přes jeho jasnou indikaci (P2.6) představoval většinou chybějící statin u starších pacientů s diabetem, kteří z jeho užívání profitují. Také se objevil případ diagnostikované dny bez kompenzace allopurinolem.

P3 – Problém s dávkováním

Subkategorie: P3.1 – Nízká dávka

P3.2 – Vysoká dávka

P3.3 – Nevhodné dávkové schéma, časování LČ

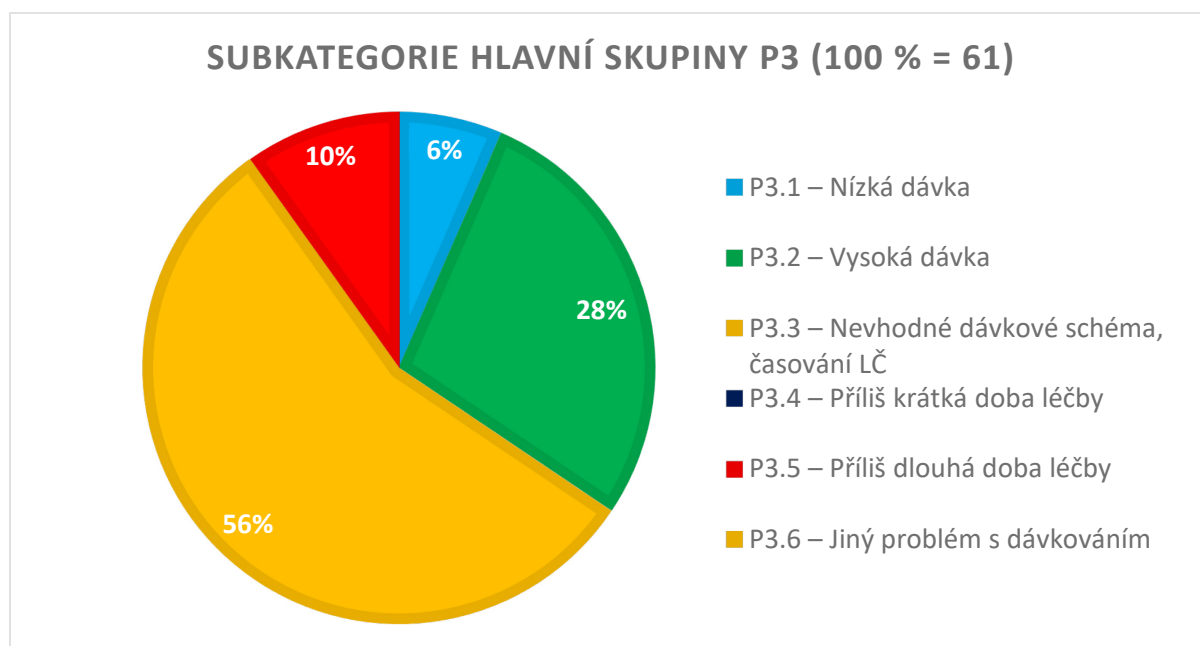
P3.4 – Příliš krátká doba léčby

P3.5 – Příliš dlouhá doba léčby

P3.6 – Jiný problém s dávkováním

DRP z kategorie P3 v počtu 61 tvořily 40,7 % všech lékových problémů (150 = 100 %). Z nich nejvíc DRP bylo zařazeno do subkategorie P3.3 – nevhodné dávkové schéma, časování LČ, 56 % (34 problémů). Naopak nebyl objeven žádný problém z kategorie P3.4 – příliš krátká doba léčby a P3.6 – jiný problém s dávkováním. Procentuální rozdělení DRP je uvedeno v Grafu 6.

Graf 6: Procentuální zastoupení subkategorí hlavní skupiny P3 (100 % = 61)



LČ – léčivo

Nízká dávka (P3.1) byla předepsána v případě Lozapu. Losartan v něm obsažený má kratší plazmatický poločas. Pacientka užívala Lozap 12,5 mg, a to pouze ¼ za den. Takto nízká dávka nemohla stačit k navození požadovaného účinku. ⁽⁸⁷⁾

Naopak s vysokými dávkami (P3.2) jsme se setkali většinou u seniorů, u kterých je již doporučen nízkodávkový režim, ale zůstala jim vysoká dávka LP. Jednalo se hlavně o přípravky jako je Zolpinox (zolpidem) a Helicid (omeprazol). ⁽⁹⁰⁾

Problém s nevhodným dávkováním či časováním léčiva (P3.3) se většinou týkal Stacylu (kyselina acetylsalicylová) a Warfarinu (warfarin). Byly předepsány na poledne jako jediná léčiva a pacient musel myslet na dávku po obědě, což mohlo snižovat compliance. Také časování Caltrate (vápník v kombinaci s vitamínem D3) bylo doporučeno upravit na večer vzhledem k lepšímu vstřebávání vápníku. ⁽⁹¹⁾

S příliš dlouhou dobou léčby (P3.5) jsme se setkali především u pacientů užívajících léky ze skupiny hypnotika a sedativa. Příkladem může být dlouhodobé užívání Zolpidemu (zolpinox) nebo benzodiazepinů, jako například přípravek Dormicum (midazolam).

P1 – Nežádoucí účinek, P5 – Léková interakce – LI, P6 – Jiný problém

Z první domény byly identifikovány 2 lékové problémy, tedy 1 % z celkového počtu 150 problémů. Oba spadající do podskupiny P1.1 – nealergické NÚ.

Jednalo se například o otoky dolních končetin při užívání přípravku Presid, který obsahuje léčivou látku felodipin. Blokátory kalciových kanálů blokují L-tyt kanálů a tím dochází k relaxaci stěn artérií a vasodilataci, jejímž důsledkem jsou právě, mimo jiné, periferní otoky. ⁽¹¹¹⁾

Do páté skupiny bylo zařazeno 6 DRP, 4 % ze 150. Všechny spadaly do podkategorie P5.1 – potenciální LI typu lék-lék.

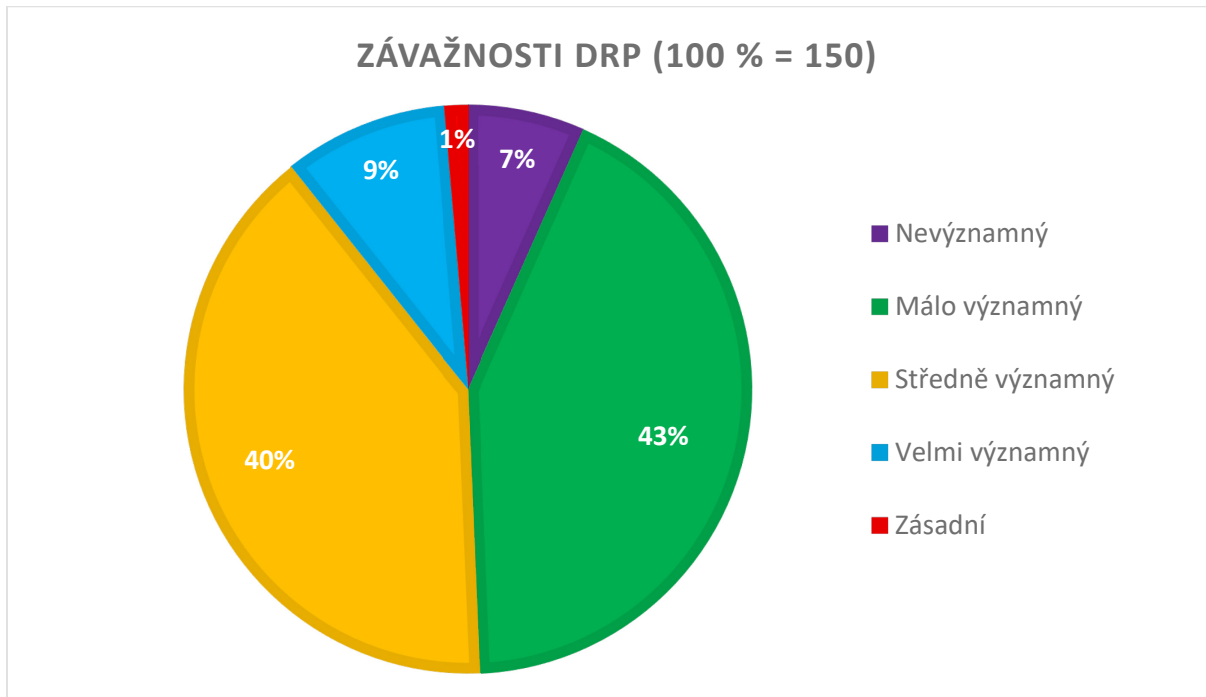
Jako příklad lze uvést současné užívání omeprazolu s klopidogrelem. Klopidogrel je aktivován přes CYP3C19 a omeprazol jej inhibuje. Dále amiodaronu s atorvastatinem, kdy dochází ke zvýšení hladiny statinu a riziku myopatie kvůli inhibici CYP3A4 amiodaronem. Případně levothyroxinu a vápníku, kde vápník blokuje absorpci levothyroxinu. ^(42, 92)

Z poslední kategorie P6 bylo identifikováno 6 DRP, což jsou z celkového počtu 150 DRP 4 %. Všechny nalezené problémy z této skupiny byly zařazeny do podkategorie P6.5 – chybí monitoring parametrů. U jedné třetiny šlo o chybějící hodnoty krevního tlaku, u další o nekontrolované hodnoty kreatininkinázy při užívání vyšší dávky statinů a ostatní se rozdělily na chybějící údaj o hladině kyseliny močové a cholesterolu.

Závažnost DRP

Lékové problémy byly dle závažnosti rozděleny do pěti kategorií od nevýznamných až po zásadní. Jejich procentuální podíl je uveden v Grafu 7.

Graf 7: Procentuální zastoupení jednotlivých závažností DRP



DRP – drug-related problem

Toto rozdělení probíhalo subjektivně na základě toho, v jaké míře mohl daný problém ohrozit pacientovo zdraví. U každého pacienta byla závažnost posuzována individuálně s přihlédnutím k jeho diagnózám a farmakoterapii. Níže jsou uvedené příklady k jednotlivým závažnostem.

Nevýznamný – dávka Tritace (ramipril), která byla rozdělená na ráno a večer a pacient na ni musel myslet dvakrát denně, což mohlo vést k zapomínání na užití. Nejasná signatura u pantoprazolu, kdy bylo napsáno dle potřeby. Pacient užíval warfarin s klopidogrelem a inhibitor protonové pumpy – IPP – měl indikován ke gastroprotekcii. V takovém případě je vhodnější denní podávání. ⁽⁹³⁾

Málo významný – tady se jednalo hlavně o problémy s časováním léčiva, kdy byla jediná dávka, například kyseliny acetylsalicylové – ASA, nastavená na polední užívání, což mohlo snižovat compliance. Nebo zbytný Milurit (allopurinol), který pacient užíval i přes to, že netrpěl dnou a hodnoty kyseliny močové byly do 540 $\mu\text{mol/l}$. ⁽⁹⁴⁾

Středně významný – vysoká dávka zolpidemu u seniora, který by již měl mít nízkodávkový režim, tj. 5 mg na noc. ⁽⁹⁵⁾

Velmi významný – u pacienta s diagnostikovanou dnou chyběla medikace allopurinolem. Dále bylo předepsáno užívání levothyroxinu i vápníku na ranní dávku. U této kombinace by se měl ale udržovat odstup alespoň dvě hodiny před podáním léku s obsahem vápníku. ^(92, 94)

Zásadní – současné podávání omeprazolu a klopidogrelu. Klopidogrel se metabolizuje na aktivní účinnou látku přes CYP2C19, omeprazol tento enzym inhibuje a snižuje tak účinnost klopidogrelu. ⁽⁹⁷⁾

Nejvýznamnější DRP a jejich management

Současně užívaný omeprazol a klopidogrel

Jak je již zmíněno výše, klopidogrel se metabolizuje na aktivní účinnou látku přes CYP2C19 a omeprazol tento enzym inhibuje, čímž snižuje účinnost klopidogrelu. Nedostatečná antiagregace pak může mít za následek kardiovaskulární příhody s negativním dopadem na pacientovo zdraví. Vhodným řešením tohoto problému je záměna IPP omeprazolu za pantoprazol, který CYP2C19 neovlivňuje a tím u něj tato interakce nenastává. ^(97, 98)

Kombinace silného a slabého opioidu

Pacientka užívala kombinaci fentanylu a tramadolu v pravidelných denních dávkách. Slabší opioid může snižovat účinek opioidu silného. Není racionální je podávat společně delší dobu. Tato kombinace může být ale výhodná například při průlomové bolesti, kdy se k jednomu základnímu opioidu akutně přidá druhý. Pokud základní medikace odpovídá relativně malé dávce silnějšího opioidu, je možné na průlomovou bolest použít tramadol. ⁽⁸⁵⁾

Použití aceklofenaku při kardiovaskulárním onemocnění – KVO

Pacientka ve věku 88 let s KVO a vysokým kardiovaskulární příhody užívala pravidelně dvakrát denně Biofenak 100 mg (aceklofenak). Acelkofenak je však pro své kardiovaskulární riziko obdobné jako u selektivních COX-2 inhibitorů u takových pacientů kontraindikován. I vzhledem k věku pacientky by bylo vhodné zaměnit nesteroidní antiflogistikum za slabý opioid nebo paralen, pokud by dostatečně kompenzoval bolest, případně kombinaci léčiv (například Zaldiar – tramadol a paracetamol). ^(86, 99)

Vysoká dávka trazodonu

Osmasmdesátiletá pacientka užívající Trittico AC 150 (trazodon) ve večerní dávce měla v anamnéze únavu a pád. Mezi nejčastější nežádoucí účinky tohoto antidepresiva patří právě zvýšená sedace a ortostatická hypotenze. Vzhledem ke zvolené vyšší dávce trazodonu mohly být symptomy pacientky způsobeny tímto léčivem. Bylo by vhodné zvolit antidepresivum ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, které jsou u seniorů léky první volby, nebo, v případě že pacient trpí i nespavostí, použít nižší dávku trazodonu. ^(100, 101)

V medikaci chybí allopurinol i přes jeho jasnou indikaci

Pacient s diagnostikovanou dnou a hladinou kyseliny močové 406,0 $\mu\text{mol/l}$ neměl žádnou medikaci na interkritické období. Přišel za lékařem s akutním záchvatem dny, na který mu byl předepsán kolchicin a diklofenak. Z toho vyplývá, že z užívání antiuratika allopurinolu by profitoval a možná by se zabránilo akutnímu dnavému záchvatu. Hladina kyseliny močové by se v mezizáchvatovém období měla držet pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Proto bylo doporučeno nasadit allopurinol v zahajovací dávce 100–300 mg denně. Pokud by nedošlo k dostatečnému poklesu hladiny kyseliny močové, je možné dávku titrovat až do maximální denní dávky, což je 900 mg. ⁽⁹⁴⁾

Dávka atenololu 1x denně při fibrilaci síní

Pacientka s diagnózou fibrilace síní užívala Atenolol AL 25 (atenolol) jednu tabletu v jedné denní dávce. Zpravidla se však při tomto onemocnění užívá dávka 50 mg za den. Bylo tedy navrženo přidat večerní dávku nebo využít přípravek Atenolol AL 50 mg.

Duplicita v terapii

O duplicitu v terapii se jednalo při současně užívaném oxazepamu a bromazepamu, kdy každý byl předepsán od jiného lékaře. Současné užívání dvou léčiv ze skupiny benzodiazepinů je neracionální a bylo doporučeno jeden z nich vysadit.

Užívání indometacinu u seniorů

Geriatrický pacient užíval na bolest indometacin, který se řadí mezi léčiva potenciálně nevhodná pro užívání ve stáří. Rizikový je hlavně pro své nežádoucí účinky, jako je gastrointestinální toxicita, nefrotoxicita a potenciální srdeční selhání kvůli retenci tekutin. Může způsobit také závratě a bolesti hlavy. Z nesteroidních antiflogistik jej lze zaměnit například za ibuprofen, případně v kombinaci s paracetamolem. Opioidy jsou indikovány až při středně silné a silné chronické bolesti. Nicméně by šlo využít kombinace slabého opioidu a paracetamolu. ^(90, 95)

V medikaci chybí statin

U starších pacientů (67 let a 79 let) s arteriální hypertenzí, poruchou metabolismu lipoproteinů a diabetem mellitem, což jsou vše rizikové faktory pro kardiovaskulární příhody, nebyl indikován statin. Přitom jeho užívání vede ke snížení kardiovaskulární morbidity a pacient by z něj profitoval. Bylo by proto vhodné statin do terapie zařadit. Statin bychom nepodávali, pokud by byla předpokládaná doba dožití kratší než 5 let. U takových pacientů se spíše než prodloužit dobu dožití snažíme zvýšit kvalitu života. ^(102, 104)

Současné užívání přípravků Euthyrox (levothyroxin) a Caltrate (uhlíčan vápenatý a cholekalciferol)

Současné užívání levothyroxinu a vápenatých iontů v ranní dávce. Jak již bylo uvedeno výše, při současném užívání levothyroxinu a vápníku je vhodné dodržovat odstup alespoň dvě hodiny. Nejlépe by se měl vápník užívat večer, čímž neovlivní absorpci levothyroxinu, a zároveň je to výhodné kvůli jeho schopnosti tlumit kostní resorpci, která probíhá právě ve večerních hodinách. ^(92, 105)

Vysoká dávka antihypertenziv

Senior s tlakem 120/70 mm Hg a pádem v anamnéze měl předepsaný Prestance 10 mg/10 mg (perindopril 10 mg, amlodipin 10 mg). U starších pacientů jsou tolerovány i vyšší hodnoty krevního tlaku (140/90 mm Hg) a jeho nízké hodnoty mohou vést k hypotenzii a pádu. Při hypotenzii nejsou orgány dostatečně zásobovány okysličenou krví, může proto dojít až k selhání ledvin, ale také srdce či mozku (CMP při kolísání krevního tlaku, či ztráta vědomí). Pro pacienta by tedy mohlo být výhodnější užívat nižší dávky antihypertenziv, například Prestance 5 mg/5 mg. ^(106, 107)

Dlouhodobé užívání midazolamu

Stejný pacient jako v přechozím případě měl předepsán benzodiazepin midazolam na půl roku. Benzodiazepiny by měly být indikovány v léčbě nespavosti jen pokud je porucha natolik závažná, že pacienta zneschopňuje nebo mu způsobuje výraznou nepohodu, a to vždy pouze krátkodobě. Je také vhodné naučit pacienta správné spánkové hygieně a případně krátkodobě nasadit zolpidem. ⁽¹⁰⁸⁾

Kombinace verapamilu a betablokátoru

Pacientka s arteriální hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční užívala současně verapamil a metoprolol. Pro riziko bradykardií se nedoporučuje používat kombinace nedihydropyridinového kalciového blokátoru verapamilu a lipofilního betablokátoru metoprololu. Jejich současné použití je indikováno jen u nezvladatelných tachykardií, které pacient v anamnéze nemá. Mohl by se zaměnit jeden z léčivých přípravků zaměnit za inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEi. ^(111, 112)

Hydrochlorothiazid ve vysoké dávce u seniorů

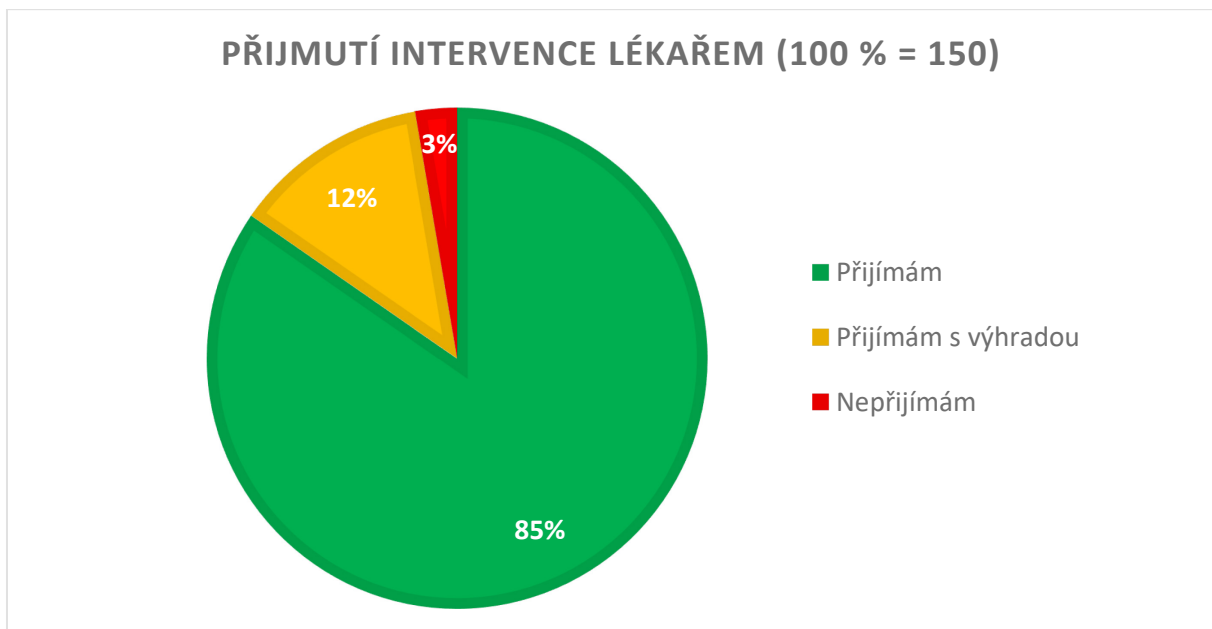
U pacientky s hypertenzí, FiS, dilatací levého srdce byl podáván hydrochlorothiazid – HCTH – v dávce 50 mg za den. U seniorů je však doporučený nízkodávkový režim užívání hydrochlorothiazidu, tj. 12,5mg léčiva za den. Toto thiazidové diuretikum může navíc způsobovat zvýšené hladiny lipidů, kyseliny močové i glukózy. Pacientka má medikaci na hyperlipidémii i hyperurikémii. Je možné, že vyšší hladiny jsou způsobeny užíváním HCTH, proto by mohlo být výhodné dávku snížit. ^(113, 116)

Přijetí lékařem

Lékařka, se kterou jsme komunikovali, byla velmi ochotná a měla zájem o zpětnou vazbu. Z celkového počtu 150 nalezených lékových problémů bylo přijato 127, přijato s výhradou 19 a 4 byly zamítnuty. U nepřijetí intervence šlo například o pacienta, které dlouhodobě užíval přípravek Glucophage (metformin), ale při posledním předepisování léčivých přípravků mu nebyl znovu napsán. Hladina cukru na kontrole po tomto „vysazení“ byla nad 12 mmol/l, doporučili jsme tedy léčivo předepsat znovu. Lékařka ale uvedla, že pacienta přeučují na inzulín a pouze si ještě neosvojil správné užívání. Dále můžeme zmínit případ sedmasedmdesátiletého muže, který užíval digoxin (0,250 mg) a warfarin. U něj jsme předpokládali vysokou hladinu digoxinu a doporučili jsme snížení dávky. Lékařka ale nesouhlasila, jelikož u pacienta byly hladiny digoxinu v krvi pravidelně kontrolované.

Procentuální podíl míry přijetí je uveden v Grafu 8.

Graf 8: Přijmutí intervence lékařem (100 % = 150)



Vybrané kazuistiky a jejich řešení

Kazuistika 1

Muž, 1942 (76 let)

Diagnóza:

Arteriální hypertenze

Žilní městky dolních končetin

Pád v anamnéze (20. 2. 2018 v 01:30)

Fyzikální a laboratorní vyšetření:

Hmotnost a výška: 77 kg, 1,77 m

TK: 120/70 mm Hg (naměřeno 20. 2. 2018)

Léková anamnéza:

DORMICUM (midazolam) 15 mg	0-0-0-1
HELICID 20 ZENTIVA (omeprazol) 20 mg	1-0-0
BETAHISTIN ACTAVIS (betahistin) 16 mg	1-1-0
PRESTANCE 10MG/10MG (perindopril, amlodipin) 10 mg/10 mg	1-0-0

Lékové problémy:

Zbytný omeprazol (P2) – z diagnóz není jasné, proč pacient IPP užívá. Dyspepsie, peptický vřed, GERD ani infekce H. pylori není v anamnéze a jeho farmakoterapie nevyžaduje gastroprotektci. ⁽⁸⁹⁾

Zbytný betahistin (P2) – pacient nemá v anamnéze žádnou indikaci pro užívání betahistinu, jako je vertigo s nevolností či tinnitus a ztráta sluchu. ⁽¹⁰⁹⁾

Vysoká dávka antihypertenziv (P3) – pacient má na svůj věk relativně nízký tlak, u seniorů se tolerují hodnoty 140/90, navíc má pád v anamnéze, proto jsme doporučili snížit dávku. Nízké hodnoty krevního tlaku mohou vést k hypotenzi a pádu. Při hypotenzi nejsou orgány dostatečně zásobovány okysličenou krví, může proto dojít až k selhání ledvin, ale také srdce či mozku (CMP při kolísání krevního tlaku, či ztráta vědomí). Pro pacienta by tedy bylo výhodnější užívat nižší dávky antihypertenziv, například Prestance 5 mg/5 mg. ^(106, 107)

Dlouhodobé užívání midazolamu (P3) – dlouhodobé užívání není vhodné, mohl i přispět k nočnímu pádu. Benzodiazepiny by měly být indikovány v léčbě nespavosti, jen pokud je porucha natolik závažná, že pacienta zneschopňuje nebo mu způsobuje výraznou nepohodu, a to vždy pouze krátkodobě. Je vhodné naučit pacienta správné spánkové hygieně a případně krátkodobě nasadit zolpidem. ⁽¹⁰⁸⁾

Kazuistika 2

Žena, 1943 (75 let)

Diagnóza:

Felbitis a tromboflebitis hlubokých cév

Postmenopauzální osteoporóza

Žilní městky dolních končetin

Arteriální hypertenze

Porucha metabolismu lipoproteinů

Chronická ischemická choroba srdeční – ICHS

Naznačení prolapsu mitrální chlopně II stupně

Fyzikální a laboratorní vyšetření:

TK: 125/80 mm Hg

Celkový cholesterol: 4,39 mmol/l

LDL-cholesterol: 2,15 mmol/l

HDL-cholesterol: 2,03 mmol/l

Triacylglyceroly: 0,58 mmol/l

Glykémie: 5,56 mmol/l

Kreatin Kináza: 3,14 μ kat/l

Kyselina močová v séru: 246,7 μ mol/l

GFR: 1,55 ml/s

Léková anamnéza:

STACYL 100 MG ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY (kyselina acetylsalicylová)	0-1-0
PREDUCTAL MR (trimetazidin)	1-0-1
BETALOC ZOK 25 MG (metoprolol)	1-0-0
CALTRATE 600 MG/400 IU D3 POTAHOVANÁ TABLETA (uhličitan vápenatý a cholekalciferol)	1-0-0
TORVACARD NEO 20 MG (atorvastatin)	0-0-1
ISOPTIN SR 240 MG (verapamil)	1-0-0

Lékové problémy:

Časování ASA (P3) – kyselina acetylsalicylová je jako jediné léčivo užívané pacientem v poledne, což může vést k zapomínání dávky a nedostatečné antiagregaci. Vynechání dávky léčiva patří mezi nejčastější odchylky od léčebného režimu, je proto vhodné užívat co nejvíce léčivých přípravků v jedné denní dávce, pokud to je vzhledem k jejich farmakokinetice a farmakodynamice možné. ⁽¹¹⁰⁾

Časování Caltrate (P3) – vápník je všeobecně doporučováno podávat ve večerních hodinách. Kostní resorpce probíhá totiž hlavně v noci a vápník podaný na večer tuto resorpci tlumí. ⁽¹⁰⁵⁾

Kombinace verapamil a betablokátor (P5) – pro riziko bradykardií se nedoporučuje používat kombinace nedihydropyridinového kalciového blokátoru verapamilu a lipofilního betablokátoru metoprololu. Jejich současné použití je indikováno jen u nezvladatelných tachykardií, které pacient v anamnéze nemá. Mohl by se zaměnit jeden z léčivých přípravků zaměnit za inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEi. ^(111, 112)

Zbytný Preductal (P2) – u pacienta není ze souhrnu diagnóz jasné, proč užívá tento léčivý přípravek. Trimetazidin, který je účinnou látkou přípravku Preductal, je u dospělých indikován k symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris v případech, kdy jsou nedostatečně kontrolování léčbou první volby nebo ji netolerují. ⁽⁸³⁾

Kazuistika 3

Žena, 1935 (83 let)

Diagnóza:

- Chronická (permanentní) fibrilace síní
- Dilatace levého srdce s mitrální insuficiencí
- Arteriální hypertenze
- Hypercholesterolemie
- Hyperurikémie bez dny

Fyzikální a laboratorní vyšetření:

- TK: 145/85 mm Hg
- Glykémie: 6,1 mmol/l
- Kreatinkináza: 3,14 μ kat/l
- Kyselina močová v séru: 364 μ mol/l
- GFR: 1,24 ml/s

Léková anamnéza:

WARFARIN ORION 5 MG (warfarin)	2xt 5 mg, ostatní dny 2,5 mg
EUTHYROX 50 MIKROGRAMŮ (levothyroxin)	1-0-0
RHEFLUIN (hydrochlorothiazid, amilorid)	1-0-0
TORVACARD NEO 20 MG (atorvastatin)	0-0-1
VASOCARDIN 50 (metoprolol)	1-0-1/2
DIGOXIN 0,125 LÉČIVA (digoxin)	1-0-0
ZOLPIDEM ORION 10 MG (zolpidem)	0-0-0-1
MILURIT 100 (allopurinol)	0-1-0

Lékové problémy:

Zbytný Milurit (P2) – pacientka užívá allopurinol, ačkoli nemá diagnostikovanou dnu a hladinu kyseliny močové má pod 540 μ mol/l. V souhrnu diagnóz neměla ani urolitiázu, ani změny postižených kloubů na rentgenovém snímku, které by také mohly být indikací pro dlouhodobou léčbu antiuratikem. ⁽⁹⁴⁾

Vysoká dávka hydrochlorothiazidu – HCTH – (P3) – pacientka užívala v Rhefluinu dávku 50 mg HCTH denně. U seniorů je však doporučený nízkodávkový režim užívání hydrochlorothiazidu, tj. 12,5 mg léčiva za den. Toto thiazidové diuretikum může navíc způsobovat zvýšené hladiny lipidů, kyseliny

močové i glukózy a pacient má medikaci na hyperlipidémii i hyperurikémii. Je možné, že vyšší hladiny jsou způsobeny užíváním HCTH, proto by mohlo být výhodné dávku snížit. ^(113, 116)

Vysoká dávka zolpidemu (P3) – u starších pacientů je dostačující dávka 5 mg. Pacientka by tedy mohla tabletu půlit. Při vysoké dávce by se u pacientky mohlo objevit riziko závratí a s tím spojené riziko pádu a fraktury. ⁽⁹⁶⁾

Dlouhodobě užívaný zolpidem (P3) – nebenzodiazepinová hypnotika nejsou určena k dlouhodobému podávání. U dlouhodobé léčby se využívají například antidepresiva trazodon nebo mirtazapin. Dlouhodobé podávání může vést až ke vzniku závislosti. Je proto vhodné užívat hypnotika v co nejmenší dávce po co nejkratší dobu (nejdéle 4 týdny). ^(95, 96)

5.3 Diskuze

Práce probíhala v ordinaci praktických lékařů, která byla součástí nemocničního komplexu v Olomouci. Od 20. února do 29. března 2018 byla sbírána data. Vzhledem k tomu, že jsme k práci potřebovali místní počítač, na kterém byla dokumentace, domluvili jsme se s lékařkou, že budeme docházet v době, kdy je počítač volný, tedy od úterý do středy po obědě do konce pracovní doby v 15:30. Na první schůzce jsem se naučila vkládat data do programu pro sběr dat a společně s vedoucím práce jsme zapsali 5 pacientů. Na další sbírání dat jsem už chodila sama, vypisovala jsem data z dostupné dokumentace a analyzovala lékové problémy. Po týdnu nebo dvou jsme se sešli s vedoucím práce a diskutovali jsme nalezené DRP. S našimi návrhy na úpravu farmakoterapie jsme šli za lékařkou a přednesli jí naši intervenci.

Celkem jsme zkontrolovali 54 pacientů. Původně se mělo jednat o pacienty jen jedné lékařky z ordinace praktických lékařů, ale jelikož většina jejích pacientů byli mladí lidé docházející převážně jen pro potvrzení o zdravotní způsobilosti k výkonu povolání, byli k revizi farmakoterapie zahrnuti i pacienti dalších dvou lékařů ze stejné ordinace. Pacienty k auditu navrhovala lékařka na základě vlastního uvážení. Jednalo se hlavně o pacienty warfarinizované a pacienty u kterých měla lékařka či sestra, se kterou se o výběru radila, subjektivní pocit, že berou více léčiv.

Tato metodika výběru pacientů by se dala použít i ve větší studii, kde by lékař vybíral pacienty, u kterých má pochybnost o zcela správné farmakoterapii. Lékař by měl pacienty znát, aby nebyl výběr z části jen náhodný, a měl by mít přehled o jejich medikaci a zdravotním stavu. Na základě jím vybraných kritérií by pak navrhoval k auditu pacienty, kteří jsou riziková (například polymorbidní, užívají více jak 10 léčiv nebo užívají léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem).

Všechny informace k auditu pocházely z dokumentace dostupné v programu FONS enterprise. Většinou byla data zaznamenávána pouze jedním člověkem, což je rozdíl oproti jiným pracím na podobné téma, kde na sběru dat pracovali alespoň dva pracovníci. Po zaznamenání informací u daného pacienta byly analyzovány lékové problémy. Hodnocení závažnosti probíhalo pro každý problém zvlášť s přihlédnutím k diagnózám, stavu a farmakoterapii pacienta. Příkladem může být problém s chybějícím statinem v terapii, kdy u pacienta (79 let) s AH, poruchou lipoproteinů a DM staršího a hraničně soběstačného má DRP střední významnost. Obdobně u pacienta se shodnými diagnózami ve věku 67 let, plně soběstačného, jsme jej určili velmi významný DRP. Nicméně určování závažnosti je velice subjektivní a špatně se srovnává s výsledky jiných prací.

Po vyhodnocení dat nasbíraných během týdne či dvou proběhla konzultace s farmaceutem s praxí v oboru klinická farmacie (vedoucí diplomové práce). Po zahrnutí jeho připomínek do programu pro sběr dat jsme konzultovali nalezené DRP s lékařkou a zaznamenávali, jak naše poznámky přijala.

Lékové problémy byly rozřazovány podle PCNE klasifikačního systému V5.01, respektive podle jeho verze upravené pro potřeby našich auditů. Program pro sběr dat byl upraven, aby se dal vytvořit přehledný a kvalitní záznam anamnéz. Klasifikace DRP vycházela z PCNE klasifikace pro lékové problémy, ale byla rozšířena o pár subdomén. V kategorii Problém s dávkováním (P3) je například

přidána podkategorie Nevhodné dávkové schéma, časování léčiva a Jiný problém s dávkováním. U Problémů s výdejem, podáním či užitím LČ jsou přidány subkategorie Problém s obalem, polykáním a aplikací LČ, Pacient/ošetřující osoba nebyli poučeni, Dispenzační chyba a Jiný problém s výdejem či dávkováním. U lékových interakcí byla navíc doplněna kategorie pro interakce mezi lékem a potravou. Do kategorie Jiný problém byl ještě přidán pod-typ pro Chybějící monitoring parametrů (TK, laboratoř, ...) a Jiné s možností uvedení do poznámky. ^(29, 117, 118)

Výskyt lékových problémů byl poměrně vysoký. Z 54 pacientů nebyl žádný lékový problém nalezen pouze u 2, tj. u 4 %. U 96 % se vyskytl alespoň jeden DRP. Celkově jich bylo odhaleno 150 při celkovém počtu užívaných léčiv 370. Průměrně vycházelo 2,9 DRP na jednoho pacienta. Obdobné výsledky se objevily i v dalších studiích s podobnou metodikou. U studie prováděné v rehabilitačním ústavu poskytujícím následně a dlouhodobé zdravotnické služby pro děti a dospělé v roce 2012 dvě pracovní skupiny uvedly průměrný počet DRP na pacienta 2,8 a 2,1. Ze zahraničních studií zabývajících se problematikou lékových problémů můžeme uvést například norskou studii se zaměřením na popis frekvence výskytu DRP a jejich typů u pacientů hospitalizovaných na oddělení interní medicíny a revmatologie, která uvádí průměrně 2,1 DRP na pacienta. Případně studii německou, kde na oddělení Ortopedické a úrazové chirurgie identifikovali 2,6 DRP na jednoho pacienta. Ve studii z Taiwanu je uveden průměrný výskyt 2,2 DRP na pacienta. ^(117, 118, 114, 115)

Nejvyšší zastoupení měly problémy s výběrem léčiva, v počtu 75 problémů činily 50 % všech objevených DRP. 41 % z celkových 150 lékových problémů tvořily problémy z kategorie P3 – Problém s dávkováním. Z jejich subkategorií se pak nejčastěji jednalo o nejasné či nevhodné indikace LČ a nevhodné časování LČ. To je výsledek, který se podobá závěrům z jiných prací uvedených výše. V nich se uvádí problém s výběrem léčiva jako nejčastější (jedna pracovní skupina 55,8 % a druhá pracovní skupina 46 %). Problém s dávkováním léčiva uvádí v 28 % a 36 %, podobný výsledek udává i zmiňovaná norská studie s četností problémů s dávkováním 35,1 %. Německá studie udává problém s dávkováním v 42%. ^(117, 118, 118, 114)

Výhodou naší práce byla možnost diskuze s lékařkou a evidence jejího přijetí naší intervence. Lékařka, se kterou jsme komunikovali, byla velmi ochotná naše návrhy vyslechnout a prokonzultovat. Vše si zapisovala a následně přednášela kolegům v ordinaci. Jejich názor na náš návrh úpravy farmakoterapie jsme neměli možnost slyšet, ale od paní doktorky jsme se dověděli, že jeden lékař přijímal intervence podobně vstřícně jako ona, druhý bohužel už nepodporoval žádnou změnu farmakoterapie.

Limity studie

Původně měli být k auditu vybíráni pacienti jedné lékařky, nakonec ale byli zahrnuti i pacienti dalších dvou lékařů pracujících ve stejné ordinaci, čímž se statistika zpětné vazby zkreslila. Jejich názor na náš návrh úpravy farmakoterapie jsme totiž neměli možnost slyšet, známe jej tedy pouze zpětně z interpretace lékařky, se kterou jsme hovořili, a není tedy zahrnut ve statistice.

Práce má i další omezení. Aby bylo dosaženo vysoké vypovídající hodnoty analýz lékových problémů, je k tomu zapotřebí velký počet pacientů. Počet pacientů v naší studii je příliš malý na to, aby měl

statistický význam v celosvětovém měřítku. Můžeme ale říct, že jde o reprezentativní vzorek pacientů dané ambulance praktických lékařů.

Dalším limitem byl zdroj informací. Ty nám byly poskytnuty pouze z dokumentace. Spoléhalí jsme tedy na to, že uvedené informace jsou správné a dokumentace je vedena důkladně. Nicméně jsme narazili na chybějící údaje, případně na nejasné informace. Také nám chyběl osobní kontakt s pacientem, či jeho lékárníkem, čímž vzniklo zkreslení ve statistice problémů s výdejem, podáním či užitím LČ, což bylo způsobeno metodikou studie. Ze stejného důvodu nebylo nalezeno příliš problémů v oblasti nežádoucích účinků. Naopak bylo díky metodice výzkumu objeveno nejvíc problémů v oblasti nejasné a nevhodné indikace.

Řazení jednotlivých problémů do klasifikačních skupin prováděla většinou jedna osoba bez zkušenosti v oboru klinická farmacie. Individuální výklad klasifikačního systému mohl zanést drobné nuance do statistického hodnocení i přes následnou kontrolu rozřazení zkušeným klinickým farmaceutem. K přesnějšímu hodnocení by bylo vhodné vyvinout navigační systém, který by přesněji určoval rozřazení DRP do klasifikačních domén a standartizoval celý proces.

Také pro volení závažnosti bylo třeba hodnotit každý DRP s ohledem na věk, diagnózy, laboratorní výsledky a celkovou farmakoterapii pacienta. Posouzení, jakou mírou může daný problém ohrozit pacientovo zdraví, je velmi subjektivní a závisí na pohledu osoby, která toto vyhodnocení provádí.

Aby bylo dosaženo co nejefektivnější minimalizace lékových problémů, bylo by vhodné, aby byla terapie pacientů kontrolována farmaceutem s příslušným vzděláním. Ten by mohl léčbu konzultovat s lékařem a společně by tak mohli zvolit pro pacienta nejvhodnější medikaci. Základem takové spolupráce by byly kromě zpřístupnění dokumentace pacienta i vzájemná důvěra a schopnost komunikace a diskuze mezi zdravotnickými pracovníky. Výhodná by jistě byla možnost rozhovoru s pacientem. Problémem je, že není dostatek kvalifikovaných zkušených farmaceutů, kteří by mohli konzultace poskytovat. Ze strany lékařů zase nebývá vždy o kontrolu farmakoterapie zájem.

K minimalizaci DRP patří mimo jiné i správná dispence léčivého přípravku, při které hraje hlavní roli lékárník. V dnešní době elektronických receptů se omezil problém s nečitelností ručně psaných receptů, ale díky systému upozorňujícímu na chybný kód léčivého přípravku je možné, že se omezí pochybení při výdeji. U hospitalizovaných pacientů hrají roli také sestry podávající LP, které mohou DRP způsobit kvůli faktoru lidské chyby, nebo naopak i odhalit. Všichni zdravotničtí pracovníci pečující o zdravotní stav pacienta by měli být při své práci pozorní a vykonávat ji dle svého nejlepšího svědomí. Lidskou chybu bohužel nelze odstranit úplně, ale lze eliminovat rizikové faktory pro její vznik, jako jsou například nedostatek času, příliš vysoké pracovní vytížení, nevhodné pracovní podmínky, nedostatečné vybavení na oddělení či v lékárně anebo právě nedostatečná spolupráce a komunikace mezi zdravotnickým personálem. ⁽¹⁾

Do budoucna by bylo dobré poskytnout lékařům možnost konzultace farmakoterapie a upevnit tím roli farmaceuta jako vzdělaného odborníka v oblasti léčiv. Také by bylo zajímavé zjistit, které z našich návrhů na změnu terapie byly opravdu provedeny a jak to ovlivnilo výskyt DRP.

6 Závěr

V této práci byla zkontrolována farmakoterapie celkem u 54 pacientů (28 mužů a 26 žen) jejichž průměrný věk byl 72,6 let. Bylo u nich nalezeno celkem 150 DRP. Veškeré informace byly shromažďovány z dokumentace. Průměrně bral jeden pacient 6,9 léčivého přípravku a bylo u něj evidováno 2,8 problému. Mezi nejčastější DRP patřily problémy s výběrem léčiva a jeho dávkováním. Konkrétněji šlo o nejasné či nevhodné indikace, kdy byl léčivý přípravek užíván bez podpory indikace v anamnéze. U nevhodného dávkového schématu a časování léčiva se jednalo většinou o dávku užívanou odděleně od ostatních léčiv, i když nebylo nutné užívat ji odděleně od ostatních. Většina našich návrhů na změnu farmakoterapie byla lékařkou přijata. Ta je dále předávala kolegům, od nichž již zpětnou vazbu nemáme, ale bylo nám sděleno, že jeden intervenci přijímal, druhý spíše ne.

Cílem práce bylo v ambulanci praktického lékaře identifikovat lékové problémy, rozřadit je podle PCNE klasifikace pro DRP, navrhnout jejich řešení a analyzovat a popsat nejčastěji se vyskytující DRP v ordinaci praktického lékaře. Po konzultaci nalezených problémů s lékařem zjistit a zapsat míru akceptace naší intervence. Výsledek práce je limitován hlavně malým počtem pacientů a nemožností mluvit s ostatními lékaři a pacienty.

Do budoucna by bylo vhodné zvolit větší počet pacientů, ale také přidat další pracoviště praktických lékařů, aby bylo srovnání s ostatními ambulancemi. Také by bylo dobré mít možnost při rozhovoru s pacientem zjistit jeho pohled na léčbu a zásah do ní.

7 Seznam tabulek

Tabulka 1: Přehled skupin farmak ovlivňujících hemostázu

Tabulka 2: ATC skupina B01 a jednotlivé látky, obchodovatelnost, spotřeby – počet spotřebovaných balení (DDD – doporučená denní dávka celkem)

Tabulka 3: Rozdělení antiagregancí a obchodovatelní zástupci

Tabulka 4: Rozdělení antikoagulancí a obchodovatelní zástupci

Tabulka 5: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V8.02

Tabulka 6: Klasifikace lékových problémů dle PCNE V5.01

Tabulka 7: Přehled lékových interakcí warfarinu na CYP450 – volně dle KESSLER Petr

Tabulka 8: Vybrané interakce warfarinu podle databáze Micromedex

Tabulka 9: Vybrané interakce heparinu podle databáze Micromedex

Tabulka 10: Vybrané interakce LMWH podle databáze Micromedex

Tabulka 11: Indikace DOAC

Tabulka 12: Vybrané interakce dabigartranu podle databáze Micromedex

Tabulka 13: Vybrané interakce xabanů podle databáze Micromedex

Tabulka 14: Přehled dopadu lékových interakcí na hladiny perorálních antikoagulancí v krvi.

Tabulka 15: Přehled vzhledu programu pro zaznamenávání dat

8 Seznam obrázků

Obrázek 1: Destičková fáze

Obrázek 2: Řetězec krevního srážení

9 Seznam grafů

Graf 1: Procentuální zastoupení nejčastěji se vyskytujících diagnóz

Graf 2: Zastoupení ostatních diagnóz s četností nad 10%

Graf 3: Procentuální výskyt DRP

Graf 4: Procentuální zastoupení DRP klasifikovaných podle PCNE

Graf 5: Procentuální zastoupení subkategorií hlavní skupiny P2

Graf 6: Procentuální zastoupení subkategorií hlavní skupiny P3

Graf 7: Procentuální zastoupení jednotlivých závažností DRP

Graf 8: Přijmutí intervence lékařem

10 Použitá literatura

1. Štrbová P. Lékové chyby v ošetrovatelství [Medication errors in nursing practice]. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 37–40
2. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Barevný atlas farmakologie. 3rd ed. Praha (CZ): Grada; 2007. 384 p. Czech.
3. Martínková J. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha (CZ): Grada; 2007. 380 p. Czech.
4. Peyvandi F, Garagiola I, Baronciani L. Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfus* 2011; 9(2): 3-8. Czech.
5. Fontana J, Lavříková P. Hemokoagulace [Haemocoagulation] [Internet]. (CZ): Funkce buněk a lidského těla. Multimediální skripta. [cited 2017 Sept 2]. Available from: <http://fbt.cz/skripta/v-krev-a-organy-imunitniho-systemu/4-hemostaza/>. Czech.
6. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue Factor in Coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 December; 29(12): 1989–1996
7. Kittnar O. Lékařská fyziologie. [internet]. Praha (CZ): Grada; 2011 [cited 2017 Sept 2]. 800p. Available from:
https://books.google.cz/books?id=Vk60vfs5gPEC&pg=PA149&lpg=PA149&dq=aktiv%C3%A1tor+protrombinu&source=bl&ots=8x_ZUEJnQc&sig=gym8oiDn7pC7aOFIVrRzieSj5U&hl=cs&sa=X&ved=0ahUKEwismdvDnYfWAhUGcBoKHQZdAyIQ6AEIYZAI#v=onepage&q=aktiv%C3%A1tor%20protrombinu&f=false. Czech.
8. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. 2nd ed. Praha (CZ): Grada, 2004. 738 p
9. Vojáček J. Inhibitory destičkových glykoproteinových receptoru typu IIb/IIIa [Inhibitors of platelet glycoprotein receptors type IIb/IIIa]. *Remedia* 2003; 13:84-92
10. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. [Internet]. 1996 [cited 2017 Sept 10]; 12: 697-715. Available from:
<http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.cellbio.12.1.697>
11. Bultras J, Karetová D. Protideštičková léčba – kde jsme a co můžeme očekávat? [Antiplatelet therapy – where are we and what can we expect?] *Remedia* 2012; 22:104-115
12. ATC skupiny. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [internet]. [cited 2017 Sept 10]. Available from:
http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=B01A#B01A. Czech.
13. Souhrn údajů o přípravku – Dicynone [Summary of product – Dicynone]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2017 Sept 10]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0017011&tab=texts>. Czech.
14. Matýšková M, Bulíková A. Komplikace podávání heparinu [Complications of Heparin Administration]. *Vnitř Lék* 2006; 52(S1): 92-97
15. Souhrn údajů o přípravku – Angiox [Summary of product – Angiox]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2017 Sept 16]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028273&tab=texts>. Czech.
16. Souhrn údajů o přípravku – Pradaxa [Summary of product – Pradaxa]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2017 Sept 16 and 2018 Mar 19]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029322&tab=texts>. Czech.
17. Souhrn údajů o přípravku – Lixiana [Summary of product – Lixiana]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2017 Sept 16 and 2018 Mar 26]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210625&tab=texts>. Czech.
18. Souhrn údajů o přípravku – Eliquis [Summary of product – Eliquis]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2017 Sept 16 and cited 2018 Mar 26]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0193741&tab=texts>. Czech.
19. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. *Thrombosis research*. [internet]. [cited 2017 Sept 16]. Available from:
[http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(10\)00481-0/fulltext](http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(10)00481-0/fulltext)

20. Vazquez S, Rondina M. Direct oral anticoagulants (DOACs). *Vascular Medicine* 2015, 20(6): 575–577
21. Janský P. Fibrinolytická léčba [Fibrinolytic therapy]. *Remedia* 2003; 13:121–125
22. Pharmacology of Fibrinolytic Drugs [Farmakologie fibrinolytických léčiv]. *Pharma Factz*. [internet]. [cited 2017 Sept 17]. Available from: <https://pharmafactz.com/pharmacology-of-fibrinolytic-drugs/>. Czech.
23. Souhrn údajů o přípravku – Pamba [Summary of product – Pamba]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0214913&tab=texts>. Czech.
24. Brown SR. Antifibrinolytic Drugs (Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid): Treatment Perspectives for Dental Surgery. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2:143–147
25. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, Michalcová J, Kudrnová Z, Malíková I. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem [Recommendation of the Czech Society for Thrombosis and Haemostasis of the Czech Medical Society J. E. Purkyně for Safe Treatment of New Oral Anticoagulants (NOAC) - dabigatran etexilate, apixaban and rivaroxaban]. [Internet]. Praha (CZ): Česká internistická společnost; 2015 [cited 2018 Mar 14] Available from: <http://wp.interna-cz.eu/doporučení-ceske-spolecnosti-pro-trombozu-hemostazu-ceske-lekarske-spolecnosti-j-e-purkyne-pro-bezpecnou-lecibu-novymi-peroralnimi-antikoagulancii-noac-dabigatran-etexilatem-apixabanem-r/>. Czech.
26. Sen DJ. Xabans as Direct Factor Xa Inhibitors. *J Bioanal Biomed*. [Internet]. 2015 [cited 2018 May 10]; 7(1): [about 3 pages]. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/xabans-as-direct-factor-xa-inhibitors-1948-593X.1000e127.pdf>
27. Skelley JW, Thomason AR, Nolen JC, Candidate P. Betrixaban (Bevyxxa): A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor. *P T*. [Internet] 2018 Feb [cited 2018 May 10]; 43(2): 85-88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih-ov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC5768296/pdf/ptj4302085.pdf>
28. Who are we – Pharmaceutical Care Network Europe. [Internet]. (NL): Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE); [cited 2018 Mar 9]. Available from: <http://www.pcne.org/who-are-we>
29. Working groups items – Pharmaceutical Care Network Europe. [Internet]. (NL): Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE); [cited 2018 Mar 3]. Available from: <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>
30. PCNE Classification for Drug related problems; V8.02 [Internet]. (NL): Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE); 2017 [cited 2018 May 10]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf
31. PCNE Classification for Drug related problems; V5.01 [Internet]. (NL): Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE); 2006 [cited 2018 May 10]. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
32. Prudká H., Farmaceutická péče u warfarinizovaných pacientů v lékárně [Pharmaceutical care in warfarinized patients in the pharmacy]. *Prakt. lékáren*. 2011; 7(5): 218–222
33. Souhrn údajů o přípravku – Warfarin orion [Summary of product – Warfarin orion]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094114&tab=texts>. Czech.
34. Lefflerová K. Úskali antikoagulační léčby warfarinem u nemocných s fibrilací síní – lékové a potravinové interakce [Difficulty of anticoagulant therapy in atrial fibrillation – interactions of warfarin with drugs and food]. *Interv Akut Kardiol* [Internet]. 2008 [cited 2018 May 10]; 7(6): 220–224. Available from: <https://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2008/06/03.pdf>. Czech.
35. Deirdre A. Lane, Gregory Y.H. Lip. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 May 5]; 126(7): 860-865. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/126/7/860>
36. Tuka V, Janota T. Warfarin – starý známý, a přece stále neznámý [Warfarin – old friend]. *Via pract.*, 2012, 9(1): 20-23

37. Kessler P. Léčba Orálními antikoagulancii [Treatment by oral anticoagulants]. [Internet]. Pelhřimov (CZ): Warfarin.cz; 2000 [cited 2018 May 5]. Available from:
http://www.warfarin.cz/downloads/lecba_oralnymi_antikoagulancii.pdf. Czech.
38. Kessler P. Porovnání warfarinu a nových antitrombotik z hlediska lékových interakcí [Comparison of warfarin and new antithrombotic drugs in terms of drug interactions]. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(2): 74–78
39. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta [Drug interactions from the viewpoint of the clinical pharmacist]. *Practicus* [Internet]. 2009 [cited 2018 May 5]; 1: 10-15. Available from:
<http://docplayer.cz/6782302-Lekove-interakce-z-pohledu-klinickeho-farmaceuta.html>. Czech.
40. Warfarin. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [2018 May 7; cited 2018 May 4]. Available from:
<http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
41. Suchopár J, Bultas J. Perorální antikoagulancia, jejich lékové interakce a dávkování u pacientů s fibrilací síní [Oral anticoagulants, their interactions and dosing in patients with atrial fibrillation]. *Remedia* 2015; 25: 118–126
42. Holý J., Pešková M. Lékové interakce a současná klinická praxe [Drug interaction and current clinical practice]. *Kardiol Rev Int Med* 2015; 17(1): 70–75
43. Antithrombin III, protein C, and protein S. Naturally occurring anticoagulant proteins. [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2962557>
44. Souhrn údajů o přípravku – Kybernin P [Summary of product – Kybernin P]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0085772&tab=texts>. Czech.
45. Souhrn údajů o přípravku – Abinex [Summary of product – Abinex]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0137484&tab=texts>. Czech.
46. Antithrombin [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
47. Kvasnička J. Intravenózní antitrombotika a trombolytika [Intravenous antithrombotic and trombolytic drugs]. *Remedia* 2014; 24: 459-463
48. Souhrn údajů o přípravku – Heparin léčiva [Summary of product – Heparin léčiva]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093746&tab=texts>. Czech.
49. Heparin dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [Internet]. New York (NY): Medscape Drugs & Diseases; [cited 2018 Mar 31]. Available from:
<https://reference.medscape.com/drug/calcioparin-heparin-342169#5>
50. Heparin [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 May 5]. Available from:
<http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
51. Souhrn údajů o přípravku – Contractubex [Summary of product – Contractubex]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Apr 5]. Available from:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0044980>. Czech.
52. Malý J. Nízkomolekulární hepariny [Low molecular weight heparins]. *Remedia* 2008; 18: 148–154.
53. Bultas J., Karetová D. Nízkomolekulární hepariny – jejich význam v současné praxi [Low molecular weight heparins – their importance in current practice]. *Interní Med.* 2011; 13(11): 440–444

54. Souhrn údajů o přípravku – Clexane [Summary of product – Clexane]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0115404&tab=texts>. Czech.
55. Souhrn údajů o přípravku – Fraxiparine [Summary of product – Fraxiparine]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0213488&tab=texts>. Czech.
56. Souhrn údajů o přípravku – Vessel Due F [Summary of product – Vessel Due F]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0225452>. Czech.
57. Souhrn údajů o přípravku – Zibor [Summary of product – Zibor]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0107611&tab=texts>. Czech.
58. Enoxaparin Sodium. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 May 6]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
59. Dalteparin Sodium. Micromedex solutions. [internet]. [cited 2018 May 6]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
60. Dostál O., Karetová D., Skalická L., Lubanda M., Vařejka P., Chochola M., Mrázek V., Linhart A. Fondaparinux [Fondaparinux]. *Interv Akut Kardiol* 2009; 8(3): 149–152
61. Fondaparinux. Micromedex solutions. [internet]; [cited 2018 May 11]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
62. Karetová D. Fondaparinux [Fondaparinux]. *Remedia* 2005; 15:177–180
63. Fondaparinux dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [Internet]. New York (NY): Medscape Drugs & Diseases [cited 2018 Mar 31]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/arixtra-fondaparinux-342172#4>
64. Souhrn údajů o přípravku – Arixtra [Summary of product – Arixtra]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 31]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026409&tab=texts>. Czech.
65. Janský P. Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii? [Dabigatran etexilate – a breakthrough in antithrombotic therapy in cardiology?]. *Interv Akut Kardiol* 2011; 10(2): 82–86
66. Kvasnička J. Nová antikoagulancia – Kdy je dnes již možné nahradit warfarin? [New anticoagulant – When is it now possible to replace warfarin?]. [Internet]. Praha (CZ): Kapitoly z kardiologie; 2012 [cited 2018 May 6]. Available from: <https://www.tribune.cz/clanek/27953-nova-antikoagulancia-kdy-je-dnes-jiz-mozne-nahradit-warfarin>. Czech.
67. Specifické antidotum pro dabigatran je již dostupné [The specific antidote for dabigatran is already available]. [Internet]. Praha (CZ Medical Tribune; 2016 [cited 2018 May 6]. Available from: <https://www.tribune.cz/clanek/39027-specificke-antidotum-pro-dabigatran-je-jiz-dostupne>. Czech.
68. Dabigatran. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 Mar 23]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>
69. Souhrn údajů o přípravku – Xarelto [Summary of product – Xarelto]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0500717&tab=texts> Czech.
70. Souhrn údajů o přípravku – Eliquis [Summary of product – Eliquis]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210108&tab=texts> Czech.

71. Karetová D, Bultas J. Rivaroxaban – nové antitrombotikum na trhu [Rivaroxaban – a newly marketed antithrombotic agent]. *Remedia* 2009; 19: 241–244
72. Bultas J, Karetová D. Apixaban [Apixaban]. *Remedia* 2011; 21: 304–313
73. Xarelto (rivaroxaban) dosing, indications, interactions, adverse effects, and. [Internet]. New York (NY): Medscape Drugs & Diseases [cited 2018 Mar 26]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/xarelto-rivaroxaban-999670#4>
74. Eliquis (apixaban) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. New York (NY): Medscape Drugs & Diseases [cited 2018 Mar 26]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/eliquis-apixaban-999805#4>
75. Špinar J, Vítovec J. Edoxaban v klinických studiích a v klinické praxi [Edoxaban in clinical trials and in clinical practice]. *Remedia* 2016; 26: 345–348
76. Rivaroxaban. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>
77. Apixaban. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>
78. Edoxaban. [Internet]. Truven Health Analytics, [Greenwood Village (CO)]: Micromedex® (electronic version); [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>
79. Hradec J, Apixaban [Apixaban]. *Interv Akut Kardiol* 2014; 13(4): 196–201
80. Burdová K. Přímá perorální antikoagulanční [Direct oral anticoagulants]. *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(4): 138–143
81. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug–Drug and Drug–Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018;7(1):55–61
82. Souhrn údajů o přípravku – Preductal MR [Summary of product – Preductal MR]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Apr 17]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0032917&tab=texts>. Czech.
83. Říháček I, Souček M, Fráňa P, Beta blokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění [Beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases]. *Medicína pro praxi* 2005; 4: 58-61
84. Hakl M, Ševčík P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti [Opioid analgesics in the treatment of chronic pain]. *Remedia* 2012; 22: 408–411
85. Gregorová J, Holečková P. Úskalí farmakoterapie opioidy v klinické praxi [Pitfalls opioids in clinical practice]. *Prakt. lékařn.* 2016; 12(2): 47–49
86. Souhrn údajů o přípravku – Lozap 12,5 Zentiva [Summary of product – Lozap 12,5 Zentiva]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0114059>. Czech.
87. Aceklofenak: nové kontraindikace a upozornění [Aceclofenac: new contraindications and warnings]. [internet]. Praha (CZ): Edukafarm.cz. [cited 2018 Apr 17]. Available from: <http://www.edukafarm.cz/c1371-aceklofenak-nove-kontraindikace-a-upozorneni>. Czech.
88. Martínek J. Inhibitory protonové pumpy: vlastnosti, použití a interakce – staré téma v novém plášti? [Proton pump inhibitors: properties, use and drug interactions – an old issue in a new light?]. *Remedia* 2009; 19: 371–375

89. Fialová D, Topinková E. Principy farmakoterapie ve vyšším věku – význam poznatků geriatrické farmakologie [Principles of higher-age pharmacotherapy – the importance of knowledge of geriatric pharmacology]. [internet]. Zdravotnictví a medicína [cited 2018 Apr 17]. Available from: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/principy-farmakoterapie-ve-vyssim-veku-vyznam-poznatku-geriatric-161495>. Czech.
90. Bretšnajdrová M, Terrichová M, Závodský P. Kalcium a vitamin D u seniorů [Calcium and vitamin D for older people]. Med. praxi 2011; 8(4): 163–166
91. Souhrn údajů o přípravku – Letrox [Summary of product – Letrox]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Apr 17]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0169714&tab=texts>
92. Dítě P, Suchopár J. Dávkování inhibitorů protonové pumpy v podmínkách běžné klinické praxe v České republice [Dosage of proton pump inhibitors in routine clinical practice in the Czech Republic]. Remedia 2012; 22: 415–422
93. Svobodová R. Hyperurikemie a dnavá artropatie – diagnostika a léčba [Hyperuricaemia and gouty arthropathy: diagnosis and treatment]. Interní Med. 2016; 18(3): 137–141
94. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří [Specific features of geriatric pharmacotherapy with respect to pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly]. Remedia 2002; 12:434–440
95. Souhrn údajů o přípravku – Zolpidem Orion [Summary of product – Zolpidem Orion]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 May 12]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0135900&tab=texts>. Czech.
96. Prokeš M, Suchopár J. Nežádoucí účinky a interakce dlouhodobě podávaných inhibitorů protonové pumpy [Adverse effects and drug interactions of long-term proton pump inhibitor therapy]. Med. praxi 2014; 11(2): 78–80
97. Husťák R. Srovnání vlivu omeprazolu a pantoprazolu na antiagregační účinek klopidogrelu [Comparison of the effect of omeprazole and pantoprazole on the antiaggregation effect of clopidogrel]. [Internet] proLékaře.cz; 2017 Apr [cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.prolekare.cz/gastro-lecba-novinky/srovnani-vlivu-omeprazolu-a-pantoprazolu-na-antiagregacni-ucinek-klopidogrelu-7486>
98. Leštiansky B, Hakl M, Hřib R. Principy a zásady terapie chronické bolesti v interní praxi [Strategy of chronic pain therapy in interval medicine]. Interní Med. 2009; 11(4): 163–166
99. Anders M, Kitzlerová E. Trazodonum [Trazodonum]. Remedia 2004; 14:452–463
100. Jiráček R. Specifika farmakoterapie v gerontopsychiatrii [The specificity of pharmacotherapy in gerontopsychiatry]. Psychiat. pro Praxi 2010; 11(2): 52–55
101. Gallelli L, Maida F, Staltari O, Rende P, Russo E, Caroleo B, De Sarro G. Recurrence of atrial fibrillation after switching from brand to generic atenolol. J Pharmacol Pharmacother. 2015 Jan-Mar; 6(1): 39–41.
102. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998 May 27;279(20):1615-22
103. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278
104. Rašková M. Kalcium: kostní a kardiovaskulární účinky [Calcium – bone and cardiovascular effects]. Med. praxi 2013; 10(10): 340–343
105. Seidlerová J, Filipovský J. Léčba arteriální hypertenze ve stáří [Treatment of arterial hypertension in elderly]. Interní Med. 2007; 2: 75–77
106. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. Anesthesiology 2015; 123:515–523

107. Souhrn údajů o přípravku – Dormicum [Summary of product – Dormicum]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014987&tab=texts>. Czech.
108. Souhrn údajů o přípravku – Betahistin Actavis [Summary of product – Betahistin Actavis]. [Internet]. Praha (CZ): Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2018 May 6]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0176690&tab=texts>. Czech.
109. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá [Medication adherence – a known unknown]. *Remedia* 2009; 19: 225–230
110. Gregor P. Blokátory vápníkových kanálů a jejich současné místo v kardiologii [Calcium channel blockers and their current place in cardiology]. *Remedia* 2011; 21: 176–179
111. Brubaker S, Long B, Koyfman A. Alternative treatment options for atrioventricular-nodal-reentry tachycardia: an emergency medicine review. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 54, No. 2, pp. 198–206, 2018
112. Vítovec J, Špinar J. Diuretika v kardiologii – terapeutická účinnost a úskalí [Diuretics in cardiology – therapeutic efficacy and pitfalls.]. *Remedia* 2008; 18: 130–132
113. Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2012, 37, 276–281
114. Chan DC, Chen JH, Kuo HK, We CJ, Lu IS, Chiu LS, Wu SC. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Jan – Feb; 54 (1): 168-74
115. Bultas J. Aliskiren/hydrochlorothiazid – fixní kombinace [Aliskiren/hydrochlorothiazide – fixed combination]. *Remedia* 2010; 20: 270–277
116. Bahnerová M. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení I [Analysis of drug-related problems in a health facility I] [master's thesis]. Hradec Králové (CZ): Univ. Karlova, Farmaceutická fakulta [Charles Univ., Faculty of Pharmacy]; 2014. 97 p. Czech
117. Ornstová E. Analýza lékových problémů ve zdravotnickém zařízení II [Analysis of drug-related problems in a health facility II] [master's thesis]. Hradec Králové (CZ): Univ. Karlova, Farmaceutická fakulta [Charles Univ., Faculty of Pharmacy]; 2013. 78 p. Czech.
118. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, Vraalsen TF, Walseth EK. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60(9): 651-8