

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav ošetrovatelství

POTENCIONÁLNÍ LÉKOVÉ INTERAKCE

U GERIATRICKÝCH PACIENTŮ

Diplomová práce

Autor práce: **Bc. Jana Soukupová, DiS.**

Navazující magisterský studijní program: Specializace ve zdravotnictví, 2. ročník

Studijní obor: Dlouhodobá ošetrovatelská péče u dospělých

Forma studia: prezenční

Akademický rok: 2009/2010

Vedoucí práce: doc. MUDr. Karel Urbánek, PhD.

OLMOUC 2010

ANOTACE

Název práce: Potencionální lékové interakce u geriatrických pacientů

Název práce v AJ: Potential drug interactions in geriatric patients

Datum zadání: 2008-11-11

Datum odevzdání: 2010-04-29

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav ošetřovatelství

Autor práce: Bc. Soukupová Jana, DiS.

Vedoucí práce: doc. MUDr. Urbánek Karel, PhD.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Diplomová práce je rozdělena na dvě části, a to teoretickou a praktickou. V teoretické části jsou vymezeny specifika farmakoterapie seniorů a problematika lékových interakcí, jejich příčiny, incidence, mechanismus vzniku a důsledky. Pozornost je také věnována lékovým interakcím ve stáří a interakcím léčiv s potravou a tekutinami. Praktická část popisuje výzkumné šetření provedené v souboru 100 pacientů hospitalizovaných na Klinice geriatrické Fakultní nemocnice Olomouc. Ve výzkumném šetření byla provedena analýza podávané medikace, stanoveny potencionální lékové interakce léčiv a jejich stupně závažnosti. Testovány byly čtyři hypotézy. Bylo zjištěno, že počet použitých léků je nezávislý na pohlaví a také nezávislý na věku pacienta. Výskyt potenciálních lékových interakcí závisí na celkovém počtu použitých léčiv, stejně jako jejich potenciální závažnosti. Součástí práce je také informační leták pro sestry s názvem: „Stop lékovým interakcím“.

Abstrakt v AJ: The diploma paper consists of two volumes: theory and the research part. Theoretical part defines the specifics of geriatric pharmacotherapy and the problem of drug interactions – their incidence, causes, mechanisms and consequences. It also deals with drug interactions in the elderly and interactions of drugs with food and beverages. Research part describes an analysis performed in the cohort of 100 inpatients of the Geriatric Department of the University Hospital in Olomouc, Czech Republic. In this study, all used medication was analyzed and potential drug interactions were identified, as well as their possible severity. Four hypotheses were statistically tested. There was found that number of used drugs was independent on gender and also independent on patient's age. The incidence of potential drug interactions depended on the total number of used drugs as well as their potential severity. As a

part of the diploma paper, an information leaflet for nurses, named „Stop drug interactions“ was prepared and edited.

Klíčová slova v ČJ: léky- interakce, interakce mezi potravou a léky, léčivé přípravky (škodlivé účinky), staří

Klíčová slova v AJ: drug - interaction, interaction between food and drugs, medicines (adverse effects), seniors

Rozsah: 87 s, 2 příl.

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené informační zdroje.

Souhlasím s využitím práce ke studijním účelům.

V Olomouci dne.....

.....

podpis

Děkuji:

- za odborné vedení diplomové práce doc. MUDr. K. Urbánkovi, PhD.
- za pomoc při statistickém zpracování dat Mgr. K. Langové, PhD.

OBSAH

ÚVOD.....	8
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1.1 SPECIFIKA GERONTO - FARMAKOTERAPIE.....	10
1.1.1 Zastoupení seniorů v populaci.....	10
1.1.2 Polypragmazie, polyfarmacie ve stáří.....	11
1.1.3 Compliance seniora.....	12
1.1.4 Nejčastější problémy v geriatrické preskripci.....	14
1.1.5 Léčiva potencionálně nevhodná ve stáří.....	16
A) Beersova kritéria.....	17
B) Kritéria STOPP a START.....	17
1.2 LÉKOVÉ INTERAKCE.....	20
1.2.1 Vymezení pojmu, příčiny a důsledky lékové interakce.....	20
1.2.2 Incidence lékových interakcí.....	21
1.2.3 Mechanismus vzniku lékových interakcí.....	22
A) Farmakokinetické lékové interakce.....	22
B) Farmakodynamické lékové interakce.....	26
C) Farmaceutické lékové interakce (inkompatibility).....	27
1.2.4 Lékové interakce ve stáří.....	28
A) Změny farmakokinetiky ve stáří.....	28
B) Změny farmakodynamiky ve stáří.....	32
1.3 ROLE SESTRY V PROBLEMATICE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ.....	35
1.3.1 Vliv složení potravy z hlediska lékových interakcí.....	35

1.3.2 Vliv tekutin z hlediska lékových interakcí	37
1.3. 3 Mechanismus interakce léčiv s potravou.....	38
A) Ovlivnění absorpce v gastrointestinálním traktu	38
B) Distribuce v organismu	39
C) Ovlivnění metabolismu.....	39
D) Vylučování z těla	39
2 PRAKTICKÁ ČÁST	40
2.1 CÍLE PRÁCE.....	40
2.2 HYPOTÉZY PRÁCE.....	40
2.3 METODIKA VÝZKUMNÉHO ŠETŘENÍ	41
2.3.1 Charakteristika souboru pro sběr dat.....	41
2.3.2 Metoda sběru dat	42
2.3.3 Organizace výzkumného šetření.....	44
2.3.4 Zpracování dat	44
2.4 INTERPRETACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMNÉHO ŠETŘENÍ.....	45
2.4.1 Interpretace demografických údajů	45
2.4.2 Interpretace výsledků vztahujících se k cíli č. 1	48
2.4.3 Interpretace údajů vztahující se k cíli č. 2	51
2.4.3 Interpretace údajů vztahující se k cíli č. 3	57
2.5 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	60
2.5.1 Hypotéza č. 1	60
2.5.2 Hypotéza č. 2	62
2.5.3 Hypotéza č. 3	64
2.5.4 Hypotéza č. 4	65
2.6 DISKUSE.....	68
ZÁVĚR	74
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	77

SEZNAM ZKRATEK	83
SEZNAM TABULEK	84
SEZNAM GRAFŮ	86
SEZNAM PŘÍLOH.....	87

ÚVOD

Všeobecná sestra je v každodenním styku s léky. Objednává je, stará se o jejich správné uskladnění, připravuje a podává. Sleduje jejich účinky a vede o tom všem záznamy. Tím ale její úkol ve farmakoterapii nekončí, na znalosti všeobecných sester z oboru farmakologie jsou kladeny nemalé nároky (17). Úloha sestry a její odpovědnost při podávání léků se historicky mění. Dříve byly její povinnosti omezeny na podání správného léku určenému pacientovi, a to ve správný čas a tomu určenou cestou. V současné době by měla sestra znát: hlavní farmakologický účinek, obvyklé dávkování, frekvenci, způsob podání, požadovaný účinek, kontraindikace, potencionální nežádoucí účinky, způsob interakce s ostatními léky. Úloha sestry není vymezena jen na sledování žádoucích účinků léků, měla být též aktivní při sledování nežádoucích účinků podaných léků, zejména u geriatrických pacientů. Nežádoucí účinky léčby jsou ve věku 70 - 79 let 4 až 7x častější v porovnání s 20 - 29 letými pacienty. Komplikace farmakoterapie přispívají k sekundární nemoci, nesoběstačnosti a úmrtnosti seniorů (9).

V metaanalýze 17 observačních studií prokázali autoři Beijer a de Blaey, že nežádoucí příhody vedly k 6,6 až 41,3% hospitalizací ve stáří. Komplikace farmakoterapie bývají uváděny na 2. až 3. místě mezi příčinami úmrtí ve stáří a nežádoucí příhody na 4. až 6. místě (9).

Nežádoucí příhody farmakoterapie jsou finančně nákladnou záležitostí pro zdravotnický systém. Částky ročně vynakládané na léčbu medicínských omylů bývají až nepřiměřeně vysoké. Tento fakt potvrdila např. v roce 1995 U. S. General Accounting Office, z jejichž ekonomických analýz vyplynulo, že nevhodná preskripce ročně stojí Spojené státy přibližně 20 miliard dolarů. Ve stejném roce publikovaná studie pod názvem The National Adverse Drug Event Prevention Study přinesla neméně ohromující závěry - poléková morbidita a mortalita si vyžádala v USA za jeden rok finanční prostředky přesahující 130 miliard dolarů, což je částka vyšší, než jaká je každý rok vynakládána na léčbu kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus.

Téma diplomové práce bylo zvoleno na základě osobního zájmu autorky, na podkladě několika podnětů:

- lékové interakce tvoří jednu třetinu všech nežádoucích příhod u seniorů a to i přesto, že patří k předvídatelným rizikům farmakoterapie
- některé léky, jako například analgetika, jsou předepsány takovým způsobem, že o frekvenci podání nebo jejich dávce (v určitých rozmezích) rozhodují sestry, jedná se např. ordinace dle potřeby. Sestra zde je poslední článek obrany proti chybám (18).
- jedna z možností vzniku lékových interakcí může být nevhodně zvolená strava nebo tekutiny. Všeobecné sestry edukují pacienty o vhodném výběru potravin a tekutin, tímto způsobem působí preventivně proti vzniku lékových interakcí.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 SPECIFIKA GERONTO - FARMAKOTERAPIE

Bezpečná a účinná preskripce u seniorů je jedním z pěti nejvýznamnějších problémů kvality péče ve stáří. Geriatrická medicína je orientována nejen na správnou léčbu onemocnění s minimalizací polékových reakcí, ale též na zvýšení funkčních schopností, soběstačnosti pacienta a zlepšení celkové kvality života (9).

Zvláštní pozornost v oblasti farmakoterapie je potřebné věnovat starším pacientům, kteří často užívají více léků najednou v důsledku polymorbidity. To samozřejmě zvyšuje riziko lékových interakcí a nežádoucích účinků léků.

Jako první by měla být položena otázka, zda je lék indikován. Výběr vhodné lékové formy především u starších pacientů je důležitý pro vlastní užití léku. Doporučuje se dávat přednost tekutým lékovým formám. Dávky by měly být nižší než u mladších pacientů. Všeobecně se doporučuje, aby se terapie zahájila přibližně poloviční dávkou, než je dávka určená pro dospělé. Některé léky, např. chlorpropamid, by měly být zcela vyloučeny. Je potřebné kontrolovat i opakující se preskripci u pacientů s chronickým onemocněním. Také léčebný režim by měl být co nejjednodušší. Starší pacienti nejsou schopni zvládnout terapii více než třemi rozdílnými léky. Léky by měly být podávány dvakrát denně. Nedílnou součástí léčby musí být i poskytnutí písemných instrukcí pro každý lék, včetně detailního vysvětlení, jak konkrétní lék užívat. Všechna léčiva by měla být užívána s důkladným poučením (22).

1.1.1 Zastoupení seniorů v populaci

Od roku 1990 se procento starších jedinců v naší populaci téměř ztrojnásobilo. Podle českého statistického úřadu představoval v roce 2000 podíl občanu starších

65 let 11,5%, v roce 2004 tvořili lidé ve věku nad 65 let 13,8% obyvatel, v roce 2007 to bylo 14,6% obyvatel. (51,52)

Na základě demografického vývoje bude tento podíl každým rokem ještě stoupat. Odhad pro rok 2010 činí 16,5%, pro rok 2020 už 22,1% a v roce 2030 by podíl starších občanů měl zahrnovat už takřka čtvrtinu české populace, tedy 24,8%¹ (1).

počet obyvatel	Celkem	nad 65let	nad 80 let
1993	10 326	1 063	279
2020	9 812	1 807	500
Nárůst	-5%	+ 69%	+ 79%

Podle statistických údajů je 35 - 45% z celkových nákladů na léky předepisováno pacientům nad 65 let, kteří jsou v populaci zastoupeni jen necelými 15 %. Kolem 90 % starších nemocných užívá alespoň jeden lék, ale většina nemocných bere dva nebo i více medikamentů.

Podle studie v USA užívá soustavně léky 66 % lidí ve věku 65 let a více a pouze 13 % těch, kteří soustavně léky neužívají. Více léčiv užívají ženy (vzhledem k delšímu průměrnému věku, užívají více psychofarmak a nesteroidních antirevmatik). I pro českou populaci seniorů je charakteristická častá polypragmázie. Bez medikace dle dostupných zdrojů bylo jen 1,5% osob. Vyšší počet léků snižuje complianci klienta/pacienta a zvyšuje počet nežádoucích účinků (1).

1.1.2 Polypragmázie, polyfarmacie ve stáří

Definice pojmu **polypragmázie** se různí. V anglosaské literatuře se často mluví o léčbě více než 4 preparáty současně. Konkrétní hranice polypragmázie se liší podle autora. Obvykle je polypragmázie definována jako: Stav, kdy je pacient léčen větším množstvím léků, či jejich nadměrnými dávkami (2).

¹ Tabulka č. 1 uvádí podíl obyvatelstva nad 65 let.

„Americká definice říká, že polypragmázie je stav, kdy je klient léčen třeba i jedním neindikovaným lékem“ (37).

Dle Šalouna je polypragmázie definována jako stav, kdy klient (v některých případech zbytečně) užívá léčivých přípravků mnoho, příliš dlouhou dobu nebo v nadměrných dávkách. O polypragmázii mluví i v tom případě, že klient užívá i jeden ne nezbytně nutný léčivý přípravek (40).

Polypragmazií jsou ohroženi zejména klienti starší, onkologičtí, chronicky nemocní, polymorbidní a úzkostní lidé. Z mnoha důvodů je polypragmázie problémem hlavně u starších klientů. S rostoucím věkem roste počet chorob, které je nutno nebo možno léčit. Lidé starší 65 let spotřebovávají jednu třetinu všech léčiv vázaných na předpis a skoro polovinu volně prodejných léčivých přípravků (37).

Za příčinu polypragmázie je považována multimorbidita, převaha symptomatické léčby nad léčbou kauzální. Častou chybou bývá též návštěva klienta více lékařů, kteří jsou nedostatečně či nesprávně informováni o jeho lékovém režimu, což může vést k opakovanému předepsání téhož léčiva s rozdílným firemním názvem (tzv. duplikace) nebo k předepsání léčiv, která v kombinaci se stávajícími léčivy vedou k lékovým interakcím (2).

Důsledky polypragmázie: nesprávná indikace může vést k významné a nebezpečné lékové interakci, nežádoucím účinkům léčby a snížení compliance (47).

Polyfarmacie znamená užívání velkého počtu správně indikovaných léčiv, obvykle nad šest.

Příčiny polyfarmacie: multimorbidita, snaha léčit všechny diagnózy za každou cenu, někdy bývá předepsána medikace na každý symptom, či na žádost ze strany příbuzných, léčení laboratorních hodnot nebo nálezů, nezohlednění prognózy dožití, nepředvídatelnost interakcí, volně prodejné přípravky (1).

1.1.3 Compliance seniora

Definice pojmu compliance existuje několik, Richter uvádí (34): „Compliance je ze zdravotnického pohledu vysvětlována jako souhlas pacienta s léčebným režimem a hlavně jako dodržování tohoto režimu. Nejčastěji je compliance spojována

s užíváním léků, ale jedná se o obecný význam v širším slova smyslu použitelný také u zdravotnických pomůcek (např. kompresivní punčochy), v péči o chronické rány (např. bércové vředy), fyzioterapeutická cvičení nebo konzultační činnost (např. dietní poradny) apod.; prostě všude tam, kde se jedná o zdraví pacienta“ (34).

Podle Práznovcové (28) je compliance termín, který znamená míru, s jakou subjekty účastníci se farmakoterapie dodržují doporučení, ustanovení a příslušná pravidla, která se vztahují k farmakoterapii. „Compliance má dvě hlavní úrovně: compliance lékaře (znamená míru, jakou se lékař řídí doporučeními výrobce, regulačních autorit a odborných společností, vyplývajícími z hodnocení léčivých přípravků a vztahujícími se k jejich účelné preskripci), a konečně compliance nemocného. Compliance nemocného může být definována jako míra spolupráce, s jakou se nemocný řídí doporučeními lékaře, event. dalších kompetentních zdravotníků či písemnými pokyny (příbalová informace, porada s lékárníkem apod., viz dále), a která je podmíněna ochotou, možnostmi a schopnostmi pacienta řídit se radou lékaře nebo farmaceuta (týkající se úpravy životosprávy, dietních opatření, způsobu a četnosti užívání léků, dokončení doporučených vyšetření a dalších pokynů)“ (28).

Problematika compliance nemocných ve vyšším věku je složitá. Záboj uvádí (50): „Compliance ve stáří, je schopnost geriatrického pacienta pochopit, respektovat, dodržet a realizovat správné pokyny lékaře“

Ve stáří je snížena schopnost člověka pochopit, respektovat, dodržet a realizovat správně pokyny zdravotníků. Udává se, že 20% až 60% seniorů nebere léky pravidelně a upravuje si dávkování. K lékům předepsaným lékařem si přidává léky i zakoupené bez předpisu nebo darované od známých.

Compliance je ve stáří často snížena kvalitativně i kvantitativně z důvodů psychických (ateroskleróza mozku, demence, deprese) i somatických postižení (hemiplegie, revmatoidní artritid). Při smyslovém postižení (porucha zraku) může být některý typ farmakoterapie zcela vyloučen. Důležitou roli hraje i léková forma, jednoduchost léčebného plánu a srozumitelnost doporučení. Starší nemocný musí léčebný plán dostatečně pochopit a fyzicky zvládnout (2). V gerontologii se posuzuje ještě sociální compliance u osamocенého nemocného, jenž nemá zajištěnou pravidelnou a průběžnou kontrolu partnerem či příbuznými. Noncompliance je obvykle častější z důvodu polymorbidity a polypragmzie. Při současném podávání pěti druhů léčiv je plně spolupracujících jen 33 až 44% nemocných. Při kombinaci

10 ti léků jen 10 až 20% pacientů. Mezi významné faktory ovlivňující compliance patří lékové formy,² počet a druh užívaných přípravků a doba podávání.

Špatná compliance může být také úmyslná, tj. být výsledkem pacientova svobodného uvážení. Může pramenit z pacientovy předchozí nedobré zkušenosti s léky.

Lékař může zlepšit compliance pacienta nabídkou alternativního léku a tím, že zapojí pacienta do role partnera v rozhodování, čímž mu usnadní zásadní krok ke zvýšení pacientovy motivace (38). Zlepšení spolupráce nemocného může zásadně ovlivnit lékaře, předepisuje-li co nejméně léků v co nejnižších dávkách a jen po nezbytně nutnou dobu. Dále vysvětlí název léku a jeho dávkování a také předá písemný návod pro dávkování, během léčby kontroluje účinky léků a pátrá po nežádoucích účincích.

1.1.4 Nejčastější problémy v geriatrické preskripci

Individuálně posouzená léčba „šitá na míru“ konkrétnímu nemocnému je velmi důležitá zejména u starých klientů. Lékař předepisující seniorům musí zvažovat mnoho fyziologických, farmakokinetických a farmakodynamických změn provázejících stárnutí.³ Musí respektovat interakční potenciál podávaných léčiv (lékové interakce, interakce lék - nemoc), complianci nemocného i jeho sociální a ekonomickou situaci (9). Dalším úskalím pro lékaře jsou nespecifické „geriatrické syndromy“, například nestabilita, pády, zmatenost, deprese, kognitivní dysfunkce nebo ztráta soběstačnosti, které mohou být zhoršeny nebo vyvolány užívanou medikací. Chybná diagnostika takových polékových reakcí vede k předepsání dalších léčiv - jev označujeme jako „preskripční kaskáda“ a následně k polypragmazi.

V preskripci u seniorů se setkáme s řadou chyb. Jednak jde o nevhodný dávkovací režim, tzn. podávání léků v nesprávném intervalu nebo dlouhodobé předepisování léčiva bez zpětné revize jeho indikace. Také nedostatečná monitorace

² Například pacient při poruchách zraku nedokáže natáhnout inzulin, nebo při revmatickém onemocnění nedokáže použít čípek či kapátko.

³ „Změny ve farmakokinetice i farmakodynamice umožňují u některých léčiv podávání nižších dávek, než jsou doporučované denní dávky pro běžnou dospělou populaci. Hovoříme o nízkodávkových režimech. Zlatým pravidlem pro léčbu seniorů je zahajovat léčbu nízkou dávkou a tu jen postupně pomalu zvyšovat („start low, go slow“). Za vhodnou úvodní dávku se obvykle považuje polovina dávky doporučená pro dospělé.“

nežádoucích účinků, ale i terapeutických je častým problémem. Můžeme se setkat i s léky podávanými duplicitně. Tzn., že senior užívá dva léky se stejným účinkem a ve stejné indikaci. Toto se může přihodit i chybou nemocného, když zamění léky s jiným firemním názvem, ale stejnou účinnou látkou. Např. užívá současně Tritace a Ramipril. Proto je velmi důležité, aby konečnou kontrolu nad preskripcí měl jen jeden lékař a ten dávkovací schéma opakovaně revidoval (46). Dalšími zdroji příčin chybné preskripce mohou být kromě nedostatečné erudice lékaře i neracionální rozhodnutí založená na vlastním přesvědčení o účinnosti léčiva, tlacích farmaceutických firem, požadavcích nemocného na předepsání určitého léku apod.

Nevhodnou preskripcí je nejvíce zatížena populace seniorů nad 80 let, kde je též větší polymorbidita a nejvíce nežádoucích účinků (45).

Zahraniční epidemiologické studie dokládají, že chyby v geriatrické preskripci jsou časté z důvodu nesnadného zobecnění postupů v geriatrické medicíně při významných interindividuálních rozdílech mezi pacienty. Tyto studie prokazují, že při podrobné revizi lékového režimu bývají preskripční chyby nalézány až u 30% seniorů.⁴ Jedná se o volbu nesprávné geriatrické dávky, nesprávného dávkovacího intervalu, o upřednostnění nevhodného léčiva, lékové duplikace, relativní kontraindikace i lékové interakce. Až 20 % hospitalizací ve stáří je ve vyspělých zemích zapříčiněno polékovými reakcemi, přitom za polovinu z nich zpravidla odpovídají lékové interakce nebo relativní kontraindikace. Nepřímé náklady na nežádoucí reakce zaujímají podstatnou část výdajů na zdravotní péči. Domácí farmakoekonomické studie v tomto ohledu chybí, zkušenosti z USA však dokládají, že celkové výdaje sociálně-zdravotního systému na polékové reakce představují v USA stomiliardové částky (až 175 miliard dolarů ročně) (20, 21). „Chyby v geriatrické preskripci mohou být klasifikovány do 3 oblastí:

1) overprescribing, tj. nadužívání, resp. nadměrné užívání léků. Do tohoto okruhu zahrnujeme neoprávněnou indikaci léčiva, polypragmazií a podávání vysokých dávek léčiva“(9). „Nejčastěji jsou seniorům neindikovaně předepisována hypnotika, dále benzodiazepiny, periferní vazodilatancia a nootropika“(46).

2) underprescribing, tj. podužívání léků. Zahrnuje situace, kdy přes prokázaný přínos není indikované léčivo seniorům podáváno a/nebo je poddávkováno.

⁴ Například Lipton a kol. prokázali chyby v preskripci u 59 % nemocných při rozboru lékové anamnézy u 236 starých pacientů. Schmader a kol. zjistili preskripci léků bez oprávněné indikace u 55 % z 208 seniorů, užití neúčinného léku v 32,7 % případů a 16,8 % lékových duplikací. (9)

„Nejčastějšími lékovými skupinami, u nichž se setkáváme s touto formou pochybení v preskripci, jsou antiagreganica, nootropika, antiosteoporotika (zejména kalcium a vitamín D), kognitiva, lipididemika i některá kardiovaskulární léčiva (např. beta-blokátory) (46) .

3) inappropriate prescribing, tj. nevhodné předepisování léků. Tento okruh se soustřeďuje na užívání léčiv potenciálně rizikových ve stáří. Zahrnuje dále širší problematiku lékových interakcí a interakcí lék - nemoc.

Současné možnosti screeningu potenciálně nevhodné preskripce ve stáří: pro hodnocení potenciálně nevhodné preskripce ve stáří lze využít několika standardizovaných hodnotících kritérií:

- Beesova kritéria
- IPET kritéria (Improved Prescribing in the Elderly Tool)
- MAI kritéria (Medication Appropriateness Index)
- STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Allert doctors to Right Treatment) (45)

1.1.5 Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří

Užití potenciálně nevhodných léčiv u starších klientů představuje z hlediska zdravotní péče závažný problém. Je pravděpodobné, že zvyšuje výskyt nežádoucích účinků, které jsou pátou nejčastější příčinou úmrtí u hospitalizovaných klientů, častým důvodem přijetí do nemocnice a výrazně vyšších nákladů na poskytnutou zdravotní péči (8).

Epidemiologické studie v USA a Kanadě prokázaly, že časté užívání léčiv potenciálně nevhodných ve stáří u osob žijících v ošetrovatelských ústavech bylo příčinou až 40 % pádů a ve 14 - 37 % příčinou pádů v domácnosti.

Seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byly vytvořeny v zahraničí (USA a Kanadě) odborníky z oblasti akutní, ambulantní a dlouhodobé geriatrické péče a lékaři a farmaceuty se specializací v psychofarmakologii, farmakoepidemiologii a aplikované geriatrické farmakologii.

I při dobré toleranci starým pacientem jsou léčiva uvedená v expertních seznamech považována za potenciálně riziková proto, že mohou vést k toxicitě při náhlých změnách zdravotního stavu, např. při dehydrataci, malnutrici, poklesu renálních funkcí, zhoršení srdečního selhávání apod. Zvýšené riziko při jejich podávání zpravidla souvisí s jejich vysokým interakčním potenciálem, významnou kumulací v organismu, popř. toxicitou, kterou nelze předvídat z podané dávky ani z plazmatické koncentrace léčiva (45).

A) Beersova kritéria

První kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří byla publikována v USA pracovní skupinou vedenou Beersem v roce 1991 pro seniory v ošetrovatelských ústavech. Jejich cílem bylo zlepšit v té době vysokou a diskriminující preskripci silně anticholinergních a sedativních léčiv u starých pacientů v ošetrovatelských zařízeních. „V roce 1997 byla tato Beersova kritéria upravena pro všechny geriatrické pacienty nezávisle na typu poskytované péče. Zahrnovala lékové skupiny potenciálně nevhodných ve stáří, interakce lék- nemoc a lékové interakce.“

Aktuální verze Beersových kritérií publikovaná v roce 2003, odráží aktuální poznatky geriatrických studií o bezpečnosti léčiv ve stáří a nové podmínky amerického trhu. Beersova kritéria z roku 2003 obsahují 48 léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a 20 interakcí mezi lékem nemocí (11).

B) Kritéria STOPP a START

V roce 2008 prezentoval irský tým pod vedením Gallagera O`Mahonyho nová kritéria pro screening lékových chyb a užití nevhodných léčiv u seniorů (nad 65 let). V názvu je použit akronym STOPP a START. Jedná se o dvě kritéria.

STOPP kritéria, která zahrnují 68 běžně se vyskytujících situací nesprávné preskripce, včetně lékových interakcí, interakcí lék - nemoc, dále léčiva/lékové skupiny zvyšující u seniorů riziko pádu a duplicitní preskripci. Jsou uspořádaná podle jednotlivých fyziologických systémů (kardiovaskulární, dýchací, atd.)

START kritéria, která zahrnují 22 klinických situací, která jsou uspořádaná podle fyziologických systémů.

STOPP kritéria :

- nástroj pro screening potenciálně nevhodné/rizikové preskripce ve stáří

- slouží ke komplexnímu posouzení nevhodné preskripce v běžných situacích u starších osob
- jsou založeny na současných vědeckých důkazech
- mají vysokou senzitivitu pro detekci preskripčních pochybení včetně pochybení z vynechání prospěšného léčiva
- jsou jednoduchá, časově nenáročná a snadno aplikovatelná v klinické praxi
- jejich validita je ověřena klinickými studiemi.

V názvu je použit akronym STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions), který má signalizovat pozastavení/ukončení podávání nevhodného či nevhodně indikovaného léčiva. STOPP kritéria zahrnují běžně se vyskytující situace nesprávné preskripce včetně lékových interakcí a interakcí lék - nemoc, dále léčiva/lékové skupiny zvyšující u seniorů riziko pádu a duplicitní preskripce. Jsou uspořádána podle jednotlivých fyziologických systémů, která usnadňují orientaci při jejich použití (45). Každá položka je doplněna vysvětlením, proč je preskripce v dané konkrétní klinické situaci potencionálně riziková.

První výsledky s novými kritérii byly publikovány v roce 2008. Pomocí STOPP kritérii identifikovali potencionálně nevhodnou preskripce, která se týkala 35% akutně hospitalizovaných seniorů. U 1/3 uživatelů potencionálně nevhodných léčiv (11,5% ze všech hospitalizovaných) byly nežádoucí polékové reakce hlavním nebo významným důvodem hospitalizace. Beersova kritéria byla ve srovnání s kritérii STOPP méně citlivá, neboť identifikovala pouze 25% pacientů jako uživatelů potencionálně nevhodné preskripce a jen polovinu (6%) hospitalizací. V současnosti probíhají mezinárodní srovnávací studie, které se účastní Itálie, Česká republika, Španělsko, Švýcarsko (45).

START kritéria:

- kritéria pro screening preskripčních chyb (nezahájení potencionálně přínosné medikace)
- tento nástroj byl vyvíjen a ověřován samostatně, ale je určen pro současné použití s kritérii STOPP

Jde opět o akronym START (Screening Tool to Alert doctors to Allert doctors to Right Treatment), který signalizuje vhodnost zahájit potencionálně prospěšnou léčbu.

Na tento typ preskripční chyby se myslí v praxi mnohem méně, nejčastějším důvodem je neznalost či ignorování vědeckých důkazů, ale i finanční limity pro ambulantní sféru či omezování obav před narůstáním polyfarmakoterapie (45).

Barry et al. prezentovali výsledky prospektivní studie sledující prevalenci START kritérií v souboru 600 akutně hospitalizovaných seniorů. U 57,9 % pacientů identifikovala metoda START jeden, či více léků, které by byly pro pacienta potenciálně přínosné, ale nebyly předepsány (45).

1.2 LÉKOVÉ INTERAKCE

Jedná se o zvláště významný druh předpokladů k nežádoucím účinkům léků. Lékové interakce představují příčinu nemocnosti a úmrtnosti, jež lze často předvídat na základě předchozího hlášení, výsledků klinických studií a znalosti farmakologických procesů (16). Z důvodu možnosti předvídat lékové interakce řada studií sleduje četnost výskytu lékových interakcí v populaci. Také je snaha registrovat léčiva se stále příznivějším bezpečnostním profilem - tedy léčiva, která potenciálně nepředstavují významné riziko nežádoucích účinků při podávání s frekventně předepisovanými léky.

Ke zvýšení bezpečnosti kombinované léčby přispívají rovněž znalosti metabolismu účinných látek na izoformách jaterních enzymů cytochromu P 450 (CYP450).⁵ V současné době je u nově registrovaných léků požadavkem uvádět v příbalovém letáku a souhrnné informaci o léčivu způsob metabolizace léčiva přes izoformy CYP450, popř. schopnost léčiva indukovat nebo inhibovat příslušnou izoformu CYP450. Důvodem je skutečnost, že řada klinicky významných interakcí se odehrává právě na úrovni metabolizace léčiv přes tyto izoenzymy (44).

Pojem lékových interakcí bývá často spojován pouze s negativními dopady lékové terapie. Lékové interakce mohou být i pozitivně využívány. Příkladem může být kombinační farmakoterapie hypertenze, imunosupresivní trojkombinace po transplantacích, antimikrobiální kombinace nebo protinádorová léčba, nebo kombinace estrogenu a progestinu v perorálních kontraceptivech.

1.2.1 Vymezení pojmu, příčiny a důsledky lékové interakce

Vymezení pojmu léková interakce dle Grundmana (13): „O lékové interakci mluvíme tehdy, když při současném podávání dvou nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Příčinou změněného účinku léčiv kromě současného podání

⁵ Cytochrom dále jen jako CYP.

dvou léčiv může být i potrava, nápoje nebo jiné chemické látky, které se dostanou do organismu z okolí." Výsledkem takových kombinací může být:

- a) synergický účinek (znamená souhlasný účinek obou látek). Výsledkem je součet jejich účinků a potenciace, což znamená zesílení účinků jedné látky druhou)
- b) antagonistický účinek (znamená, že jedna látka snižuje účinnost druhé, nebo mu zcela zabraňuje)
- c) změněný účinek (kvantifikovaně modifikovaný)

„Zjednodušeně lze lékovou interakci definovat jako změnu účinků léčiva podmíněnou přítomností další účinné látky, potravin, nápoje nebo vlivem expozice chemickou látkou ze zevního prostředí“ (30).

Dle Topinkové může činek léků ovlivnit (44):“

- současné užívání více léků = interakce drug - drug (např. snížení absorpce léčiva při současném podávání anticholinergik)
- současně přítomné onemocnění = interakce drug - disease (např. opioidy u demenčních nemocných mohou vyvolat delirium, nesteroidní antirevmatika při kloubních potížích mohou zhoršit astma)
- podávaná strava = interakce drug - food (např. snížení účinnosti warfarinu při vyšší konzumaci zeleniny obsahující vitamín K)

1.2.2 Incidence lékových interakcí

Grundmann uvádí (13), že incidence lékových interakcí přesně není známa. Podle mnoha studií kolísá mezi 4 - 88 %. Na tomto velkém rozptylu se podílí řada faktorů. Většina lékové preskripce probíhá v ambulantní praxi, většina studií byla však provedena v nemocnicích, kde se projevilo zaměření klinik. Výrazně vyšší výskyt byl popsán v geriatrických a psychiatrických zařízeních. Též metodologický přístup byl různý. Někde byly sledovány potenciálně možné lékové interakce, v některých studiích klinicky diagnostikované. „Ne každá potencionálně závažná interakce se klinicky projeví a naopak řada významných klinických lékových interakcí není rozpoznána vzhledem k nezájmu nebo nízkým znalostem lékařů v této problematice.“ Přičemž

počet potenciálních lékových interakcí roste exponenciálně s počtem podávaných léků (49).

„Významně vyšší výskyt lékových interakcí se objevuje u pacientů starých, chronicky nemocných a těžce nemocných. Incidence lékových interakcí je závislá též na počtu podávaných léků, genetických dispozicích (např. pomalý a rychlý acetylátor) a současně probíhajícího onemocnění (např. onemocnění jater, ledvin, horečka). Výskyt klinicky významných lékových interakcí je výrazně vyšší u některých lékových skupin, zejména u léků s úzkou terapeutickou šíří. Závažné lékové interakce se objevují častěji u kardiotonik, antikoagulancií, perorálních antidiabetik, antikonvulsiv, cytostatik, imunosupresiv a antihypertenziv, nejnověji u některých statinů. Většina těchto interakcí je predikovatelných, můžeme tedy předcházet mnohdy závažným poškozením pacientů“ (13).

1.2.3 Mechanismus vzniku lékových interakcí

Schematicky je můžeme rozdělit podle mechanismu, jakým jsou vyvolány na:

- A) farmakokinetické lékové interakce
- B) farmakodynamické lékové interakce
- C) farmaceutické lékové interakce (inkompatibility)

A) Farmakokinetické lékové interakce

Farmakokinetika se zabývá studiem osudu léčiv v organismu, a to od jejich podání až do vyloučení. Zaměřuje se na časový průběh koncentrací léčiv, jejich metabolitů v biologických tekutinách a tkáních. Kvantitativně a kvalitativně popisuje farmakokinetické děje, tj. absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci léčiv a vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv.

Látky interagují vzdáleny od cílového místa, což vede ke změně koncentrace v plazmě a ve tkáních, takže je změněno množství látky v cílovém místě účinku, a tím její účinnost. Důsledkem těchto interakcí je antagonismus nebo synergismus (23).

Interakce během absorpce: absorpci rozumíme průnik léčiva z místa podání do krve.

Rychlost a mohutnost závisí na způsobu podání. Rozlišujeme dva základní způsoby podání:

- 1) enterální: perorální - zde se uplatňuje enterohepatální cirkulace, first pass efekt;
per rektum - poloviční first pass efekt;
sublingvální a bukání
- 2) parenterální: intravenózní; intramuskulární; subkutánní; inhalační; transdermální;
intranazální

Při nejfyziologičtějším přívodu léčiva do organismu, tj. při podání perorálním, závisí jeho absorpce (pasivní difuze lipoproteinovou membránou anebo aktivním „carrierovým“ transportem) na:

- charakteru lékové formy,
- liposolubilitě léčiva,
- pH v jednotlivých segmentech trávicího ústrojí,⁶
- gastrointestinální motilitě,⁷
- střevní bakteriální flóře,
- gastrointestinální biotransformační kapacitě,
- průtoku krve v mezenterální oblasti.⁸

Pokud jde o ovlivnění rychlosti absorpce, jsou změny u léčiv s dlouhým biologickým poločasem méně významné, a naopak jejich význam narůstá u léčiv s krátkým eliminačním $t_{1/2}$ (např. velmi rychlá absorpce u neretardovaného nifedipinu může vyvolat silnou vazodilataci, reflexní tachykardii a hypotenzi; u krátce působících hypnotik nebo analgetik může mít interakční zpomalená absorpce za následek až takové snížení biologické dostupnosti, že se očekávaný účinek vůbec nedostaví). Snížení celkového množství vstřebaného léku a tím mělčí terapeutický efekt ovšem hrozí jak u léčiv s krátkým, tak s dlouhým poločasem eliminace (19).

⁶ Slabé kyseliny (např. kyselina acetylsalicylová) se vstřebávají v žaludku, takže látky ovlivňující žaludeční pH (antagonisté H₂ receptorů, přímá antacida) mohou jejich absorpci snižovat (např. absorpce ketokonazolu). Slabé báze jsou ve formě neionizované (vstřebatelné prostou difuzí) až v alkaličtějším prostředí jejunu, proto se vliv žaludečních antacid na míru jejich vstřebávání nemůže uplatnit (13).

⁷ „Při zvýšení motility zažívacího traktu projímadly se zkrátí doba kontaktu jiného současně podávaného léku se sliznicí gastrointestinálního traktu a tím může dojít ke snížení absorpce. Léky, které zpomalují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou opiáty, ganglioplegika, anticholinergika a antacida obsahující hliník, zpomalují rychlost absorpce mnoha léků, ale na druhé straně prodlužují dobu kontaktu léku se sliznicí a zvyšují tak jeho bioavailabilitu zvýšením stupně úplnosti jeho absorpce. To je významné zejména u léků, které jsou neúplně absorbovány“ (26).

⁸ „Ke změnám v perfusi gastrointestinálního traktu vedou kardiotonika a všechny vasoaktivní látky. Mění se perfuse v souvislosti se stavem kompenzace kardiopulmonální a dále v souvislosti s nástupem či odezněním edému sliznice gastrointestinálního traktu“ (26).

Interakce na úrovni biodistribuce: distribuce z krve do orgánu záleží na:

- a) průtoku krve orgánem - dobře perfundovaná tkáň, jako mozek, nebo srdce dosahují koncentrace v krvi rychleji, než tkáň hůře zásobovaná - kost, tuk
- b) vazbě - vazba zvyšuje koncentraci léčiva
- c) rozpustnosti - do mozkové tkáň bohaté na tuky se distribuují léčiva s vysokou rozpustností v tucích - narkotika

Vstřebažené léčivo se v krvi rozděluje na frakci volnou a na frakci transportně vázanou (na plazmatické proteiny, případně na krevní elementy). Volná frakce je jednak účinná a jednak může být buď biotransformována, anebo z organismu vyloučena, frakce vázaná vytváří „přechodné depo“. Transportní krevní vazba farmak je reverzibilní, a tak se mezi volnou a vázanou frakcí léčiva vytváří při ustáleném stavu ekvilibrium. Intenzita těchto transportních vazeb závisí na charakteru léčivé látky a na kapacitě vazebních míst. Konkrétně na plazmatické albuminy se váží především léčiva typu slabých kyselin (např. kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika), slabé báze se často váží na kyselé alfa-1-glykoproteiny (např. tricyklická antidepresiva, disopyramid) (19).

Tím, že některá léčiva se váží na stejná vazebná místa, mohou se z vazby vzájemně vytlačovat a zvýšit tak koncentrace volných frakcí a následně i farmakologickou účinnost (např. u warfarinu snížení plazmatické vazby z 99 % na 95 % způsobí čtyřnásobné zvýšení účinku).

Rozsah vazebnosti léčiv je značně variabilní, některá léčiva mají vazebnost velmi vysokou a jsou snadno z vazebních míst kompetována (např. warfarin, digitoxin), jiná ji mohou mít sice menší, avšak jsou obtížněji vytěsnitelná (např. diazepam).

Interakce na úrovni biotransformace (metabolismu): většina biotransformačních mechanismů⁹ je katalyzována pomocí enzymových systémů (19).

Ze všech farmakokinetických dějů vykazuje největší interindividuální variabilitu právě intenzita biotransformačních procesů, je často tento farmakokinetický ukazatel rozhodující pro volbu optimálního dávkovacího režimu toho kterého léčiva tomu kterému nemocnému. Tato individuální různorodost je dána individuální mírou vybavenosti jednotlivými biotransformačními izoenzymy (CYP). Ty jsou dislokovány

⁹ Biotransformačními procesy se organismus snaží exogenní látky postupně detoxikovat.

hlavně v játrech, ale i v tenkém střevě, v plicích, v mozku a v ledvinách. V buňce se nacházejí v endoplazmatickém retikulu a v mitochondriích.

Dalším faktorem je eventuální zásah jednoho léky do biotransformace jiného léčiva.¹⁰

Intenzita průtokových poměrů v portální oblasti je dalším faktorem, který může zasáhnout do úrovně lékové bioeliminace, konkrétně jaterní. Týká se to zvláště léčiv s intenzivní a rychlou „jaterní extrakcí“ (např. lipofilní beta - sympatolytika tím, že snižují minutový objem, snižují i průtok krve játry a zároveň i jaterní clearance svou vlastní a i léčiv s podobně intenzivním odbouráváním) (19).

Interakce na úrovni renální exkrece: na transportu léčiv a jejich metabolitů ledvinnými systémy se uplatňuje jednak glomerulární filtrace a také transport přes stěnu ledvinných tubulů (19).

Glomerulární bariérou může prostupovat pouze volná frakce léčiv.¹¹ Dále může renální exkreci ovlivnit úroveň intenzity glomerulární filtrace (lékově navozené snížení či zvýšení perfuzních poměrů ve vas afferens).

V tubulárním systému může docházet ke zpětnému vstřebávání látek z lumen tubulů zpět do krve a jednak mohou pronikat další molekuly některých léčiv do lumen tubulů proti koncentračnímu spádu.

Míra ionizace látek je závislá na pH prostředí, je proměnný poměr koncentrací ionizovaných a neionizovaných molekul látek vylučovaných močí závislý na okamžité dietě a samozřejmě i na přívodu těch léčiv,¹² která mohou měnit aktuální reakci moči (19).

Dalším transtubulárním mechanismem (pro řadu hydrofilních látek) jsou přenašečové - „carrierové“ systémy. Některé z nich umožňují zpětné vstřebávání látek

¹⁰ Lékové interakce na této úrovni mohou vyprovokovat na jedné straně zvýšení biotransformační aktivity (jako následek enzymatické indukce) a na druhé straně biotransformační aktivitu tlumit (jako následek inhibice enzymů). Důsledkem při enzymatické indukci je zrychlení odbourávání léčiva a snížení jeho plazmatických hladin i terapeutického účinku (např. perorální kontraceptiva v kombinaci s rifampicinovou terapií) (19).

Druhý z možných interakčních mechanismů na úrovni biotransformací, tj. inhibiční proces, může vyústit ve zvýšenou nebo prolouvanou farmakologickou (a i toxikologickou) reakci. Mezi významné biotransformační inhibitory patří např. blokátory kalciových kanálů (diltiazem, verapamil), amiodaron, makrolidová antibiotika (erytromycin, claritromycin), chloramfenikol, antimykotika (ketokonazol, itraconazol), cimetidin, který působí dokonce na úrovni několika rodin CYP.

¹¹ Jakákoliv meziléková interakce na úrovni krevních vazeb, ovlivní i míru transglomerulárního transportu interagujících látek.

¹² Jestliže léčivo charakteru slabé kyseliny (např. barbiturát) se dostane do kyselé moči, vzroste podíl neionizovaného léčiva, a proto dojde k jeho reabsorpci přes lipidní membránu buněk renálních tubulů. Naproti tomu v alkalické moči bude tato látka více ionizována, tedy málo v tucích rozpustná, a proto rychleji močí vyloučitelná. Obráceně se pak bude chovat látka charakteru slabé báze.

z ultrafiltrátu aktivním transportem i proti koncentračnímu spádu, jiné mohou proti koncentračnímu spádu secernovat látky z krve do lumen tubulů a tím dále zvyšovat koncentraci dané látky ve vylučované moči. Léčiva transportovaná takovými „sekrečními carryery“ se z organismu vylučují ledvinným mechanismem velmi rychle.

Závažnou interakční situací na úrovni nefronu je lékové poškození ledvinných funkcí a tím samozřejmě ovlivnění intenzity vylučování následně podávaných léčiv (např. tímto mechanismem snižují aminoglykosidy vylučování digoxinu, nebo cyklosporin vylučování aminoglykosidů) (19).

B) Farmakodynamické lékové interakce

Farmakodynamika studuje fyziologické a biochemické účinky léčiv a jejich mechanismy. Obecná farmakodynamika popisuje obecně platné zákonitosti účinků látek a jejich mechanismy. Speciální farmakodynamika popisuje účinky u konkrétních skupin nebo jednotlivých léčiv (23).

„Lékové interakce farmakodynamického typu na podkladě specifické afinity: podkladem interakcí tohoto typu je kompetice léků o receptory. Dva či více léků sousedí o obsazení téhož receptoru. Tyto interakce mohou zahrnovat jak kompetici dvou látek, které aktivují též receptor (agonisté), tak i kompetici aktivního léku s lékem, který příslušný receptor blokuje (antagonisté). Většina antagonistů je užívána ve farmakoterapii, aby interagovala buď s dalším lékem současně podávaným nebo s endogenní látkou (kupříkladu propranolol s isuprelem nebo noradrenalinem)“ (26).

„Lékové interakce farmakodynamického typu na podkladě vnitřní aktivity: velice časté jsou interakce léků na podkladě jejich vnitřní aktivity, označované též jako aditivní či naopak subtraktivní interakce. Takovéto interakce jsou extrémně časté, jsou běžné. Kupříkladu všechna přímo a nepřímo působící sympatomimetika, ganglioplegické látky, inhibitory cholinesterázy, anticholinergika, sympatolytika, xanthiny, kardiotonika, antiarytmika a mnoho dalších léků interagují spolu ve svém vlivu na srdeční frekvenci. Čím méně specifický je efekt léku, tím častěji je tento lék subjektem interakcí s dalšími léky.“

„Aditivní interakce jsou často velmi nebezpečné, protože vedou k nežádoucím účinkům léků. Velice neočekávané a proto nebezpečné jsou toxické účinky aditivních interakcí mezi léky, které nemají žádný příbuzný léčebný efekt. Například lékové

interakce mohou být zodpovědné za srdeční arytmie u tak rozdílných lékových účinků jako jsou kaliuretický efekt thiazidů, iniciální uvolnění endogenního noradrenalinu po parenterálně podaném reserpinu, schopnost inhibitorů MAO potencionovat účinek mnoha katecholaminů, hypoxie indukované narkotiky, myokardiální ischemie jako důsledek farmakologicky indukované hypotenze a efekt kardiotonik na membránu myokardiálních buněk“ (26).

C) Farmaceutické lékové interakce (inkompatibility)

Jedná se o termín vyjadřující vzájemnou nesnášenlivost jednotlivých složek léku (15).

Nejčastější příčinou vzniku je vzájemná kombinace léčiv (léčiva, která přijdou do styku při infúzi) (24).¹³ Mezi další příčiny vzniku řadíme obalový materiál, okolní atmosféru, světlo, teplo a nová léčiva.¹⁴ Časté jsou inkompatibilní reakce ve směsích parenterální výživy (15).

Dle charakteru změn v dané soustavě můžeme inkompatibility rozdělit na fyzikální a chemické.¹⁵

Fyzikální inkompatibilita: jde o stavové změny při přípravě a uchování léčivých přípravků nebo o obtížnost přípravy. Příčinami mohou být jak zevní vlivy (obalový materiál, okolní atmosféra, světlo, teplo), tak vzájemné působení složek dané soustavy, projevující se jako nerozpustnost, nemísitelnost, či jako změna bodu tání, skupenství, konzistence (35).

Chemická inkompatibilita: vede ke snížení účinnosti léčiva jeho inaktivací nebo odbouráním. (24) Jedná se o látkové změny; příčinou jsou chemické reakce různých typů, kdy se jednotlivé složky léku chemicky mění vlivem zevních podmínek, kterými mohou být obal, okolní atmosféra, světlo či teplo, nebo dochází k reakcím mezi jednotlivými složkami navzájem (35).

Projevy¹⁶ inkompatibility: mohou být zjevné nebo skryté:

a) viditelné: změna čirosti (zákal), změna konzistence léku (krystalky, gel), změna vůně, vysrážení účinných složek léku (krystalizace), tvorba plynů, změna barvy

¹³ Vznikají též v situacích, kdy nebyl dodržen postup při přípravě infúzní směsi

¹⁴ Jeden z důvodů, proč vznikají farmaceutické inkompatibility je skutečnost, že v poslední době přicházejí do oběhu velká množství léčiv, pomocných látek a obalových hmot, jejichž chování ve složených lécích není dostatečně prozkoumáno.

¹⁵ Jedno léčivo může změnit fyzikální nebo chemickou kompatibilitu druhého léčiva.

¹⁶ Projevy vznikají po smísení nebo již během něj. Opožděná precipitace je mnohem častější než okamžitá.

b) neviditelné: inaktivace účinku léků

Následky inkompatibility mohou být: narušení terapeutického efektu (inaktivace účinku léků), toxicita, změna farmakokinetiky, farmakodynamiky, dráždění tkáně, partikulární mikroembolie, změna pH roztoku (25).

1.2.4 Lékové interakce ve stáří

Významně vyšší výskyt lékových interakcí je pozorován u pacientů nad 65 let, chronicky nemocných, kteří užívají větší počet léků.¹⁷ Incidence lékových interakcí u jedinců staršího věku se liší dle autora:

Podle údajů studií orientovaných na populaci geriatrických pacientů jsou nežádoucí účinky léků příčinou hospitalizace v 6,5 - 41,3% (45).

Mezinárodní statistiky uvádějí, že každý dvacátý nemocný je hospitalizován v důsledku iatrogeně vzniklé lékové reakce a že asi 20% celkové ošetrovací doby na lůžku si vyžaduje úprava těchto reakcí (2).

Juurlink uvádí (16), že počet hospitalizací zapříčiněných nežádoucími příhodami činil v roce 1995 v USA 6,5% všech hospitalizací. Jedna třetina (asi 2,2%) těchto případů byla způsobena předepsáním vzájemně interagujících léčiv.

Studie hodnotící počet rehospitalizací prováděná v populaci seniorů ukázala, že z celkového počtu rehospitalizací tvořily příjmy způsobené medicínskými omyly 29% všech případů. Téměř polovina z těchto případů byla zaviněna předepsáním léčiv kontraindikovaných nebo vzájemně interagujících (2).

A) Změny farmakokinetiky ve stáří

„Farmakokinetika je ovlivněna především věkově podmíněnými biologickými a fyziologickými změnami ve struktuře a funkci orgánů a přidruženými chorobami. Dochází ke změně na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu i eliminace. Důsledkem těchto změn je: zpomalení nástupu účinku léčiv a je opožděna jejich biologická dostupnost, vyšší ustálená hladina hydrofilních léčiv v krvi a ve tkáních

17 Seniori léčení ambulantně užívají průměrně 4 - 6 léků, hospitalizovaní 5 - 8 léků denně. Ženy užívají více léků (průměrně 4,2) než muži (v průměru 3,9).

v důsledku snížení celkové tělesné vody, kumulace lipofilních léčiv v tukové tkáni a prodloužení jejich plazmatického poločasu“ (44).

Změny absorpce

„Množství léku, které se dostane do systémové cirkulace (biologická dostupnost), závisí na gastrointestinální absorpci a na presystémovém metabolismu při prvním průchodu střevní sliznicí a játry“ (14).

Absorpce perorálních léčiv ve stáří je ovlivněna řadou změn v oblasti gastrointestinálního traktu. Dochází k nárůstu intragastrického pH (v důsledku celkově nižší sekrece žaludečních šťáv a snížené sekrece vodíkových iontů parietálními buňkami slizničního povrchu). Klesá prokrvení splachnické oblasti, dochází ke zpomalení motility gastrointestinálního traktu a k prodloužení doby vyprázdnění žaludku (7). V důsledku atrofie slizničního povrchu se snižuje absorpční plocha pro pasivní transport léčiv až o jednu třetinu a klinicky významně klesá i počet přenašečů pro aktivní transport.

„Vzhledem k časté polymorbiditě bývá absorpce ve vyšším věku negativně ovlivněna řadou patologických stavů, např. malabsorpcí, malnutricí, chronickou pankreatitidou, chirurgickými výkony v oblasti gastrointestinálního traktu, achlorhydrií apod. Nemalý význam mají i možné interakce se současně užívanými léčivy, např. prokinetiky, léčivy s anticholinergními nežádoucími účinky a léčivy s velkým absorpčním povrchem (pryskyřice, vláknina, antacida, carbo medicinalis aj.)“ (12).

„Další osud léků je ovlivněn jejich pasáží střevní mukózou a prvním průchodem játry“ (14).

Klinické důsledky změn absorpce: nejsou zaznamenávány změny v celkové absorpci léčiv vstřebávajících se pasivní difúzí. Absorpční fáze je ale u řady léčiv zpomalená či zrychlená.

Rychlejší absorpce byla zaznamenána např. při podávání amitriptylinu, derivátů sulfonylurey, antihistaminik, hydrochlorothiazidu, imipraminu, metoprololu, nitrofurantoinu, teofylinu a jeho derivátů.

Naopak zpomalení absorpční fáze s opožděným nástupem účinku bylo pozorováno při podávání penicilinů, cefalexinu, cimetidinu, digoxinu, doxycyklinu, erythromycinu, levodopy, kyseliny acetylsalicylové, sulfonamidů, furosemidu a fenylobutazonu.

Aktivní transport látek (kalcia, vitamínu D, glukózy a dalších monosacharidů) významně klesá. U některých přípravků s řízeným uvolňováním může docházet ke změnám kinetiky (např. u nifedipinu SR bylo popsáno významné prodloužení účinku u pacientů, kteří tuto lékovou formu užívali po jídle) (9).

Změny distribuce

Změny distribuce léčiv ve stáří souvisí jednak se změnou zastoupení celkové tělesné vody, tukové a svalové tkáně, jednak se změnami plazmatické koncentrace vazných proteinů a změnami na úrovni kardiovaskulárního systému.

„Je pozorován pokles srdečního výdeje, po 30. roce života průměrně o 1 % za rok, u řady nemocných jsou tyto změny provázeny zvýšením periferní cévní rezistence a poklesem renálního a hepatálního prokrvení.

Signifikantní pokles sérového albuminu pozorovaný u starých nemocných ve srovnání s mladými pacienty není důsledkem fyziologického stárnutí organismu, ale důsledkem patologických stavů souvisejících s malnutricí u chronicky nemocných a institucionalizovaných starých pacientů“ (9).¹⁸

„Klinické důsledky změn distribuce: ve stáří se snižuje distribuční objem hydrofilních léčiv,¹⁹ přednostně distribuovaných ve vodě nebo svalové tkáni.

Pokles zdánlivého distribučního objemu byl u seniorů pozorován např. při podávání lithia, digoxinu, cimetidinu, gentamicinu, chinidinu, tolbutamidu a methotrexatu. U těchto léčiv je vhodné začínat terapii nižší dávkou a vyvarovat se stavů dehydratace a hypovolémie, které jsou rizikové z důvodu nežádoucích a toxických účinků léků.“

Patologické stavy s hypoalbuminemií jsou provázeny zvýšením volné frakce kyselých léčiv přednostně vázaných na albumin (např. antikoagancií, teofylinu, warfarinu, digoxinu, nesteroidních antirevmatik atd. (12).

¹⁸ Závěry publikovaných studií se ve výsledcích velmi liší a uvádějí pokles plazmatických hladin albuminu od 4,2% až do 20 % mezi 20. a 80. rokem života.

¹⁹ U lipofilních léčiv se distribuční objem ve stáří zvyšuje a roste nebezpečí kumulace a významného prodloužení biologického poločasu eliminace. Například biologický poločas diazepam a chlórdiazepoxidu u seniorů významně narůstá až na 200 hodin v souvislosti s poklesem renální clearance a zvětšením distribučního objemu těchto léčiv. V současné době jsou upřednostňovány v terapii u seniorů benzodiazepiny s krátkým až středně dlouhým biologickým poločasem (např. lorazepam, bromazepam a oxazepam), u nichž je nižší riziko kumulace, psychomotorického útlumu a pádů než u benzodiazepinů s dlouhým biologickým poločasem eliminace.

Změny jaterní biotransformace a klinické důsledky

„Změny na úrovni biotransformace ve stáří souvisí zejména s atrofií jaterní tkáně, snížením průtoku krve venou portae a poklesem aktivity některých biotransformačních enzymů.

Uvádí se, že průtok krve venou portae klesá mezi 25. - 65. rokem života o 20 až 45 %, a v souvislosti s tím dochází ke klinicky významnému snížení hepatální clearance zejména u léčiv s vysokým first - pass efektem²⁰ (např. u beta - blokátorů, blokátorů kalciových kanálů, triazolamu, midazolamu, morfinu, omeprazolu, zolpidemu, lovastatinu, simvastatinu a dalších) (9). Biologická dostupnost léčiv s vysokým first - pass efektem může být tedy u seniorů vyšší o 30 až 50 %, z tohoto důvodu se doporučuje zahajovat terapii třetinovou až poloviční dávkou ve srovnání s dávkou podávanou pacientům středního věku, a respektovat tak geriatrické pravidlo „start low, go slow“, tedy začínej nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu (12).

„Pokles metabolismu léků cestou CYP 450 činí asi 20 - 40% a týká se např. teofylinu, propranololu, verapamilu, diltiazemu, alprazolamu, triazolamu. Některé benzodiazepiny jsou metabolizovány mikrozomálními enzymy na aktivní metabolity, které jsou také vylučovány játry. Diazepam, chlordiazepoxid, klorazepam a prazepam jsou metabolizovány na aktivní desmetyldiazepam, jehož t 1/2 u starých lidí je 220 hod. Proto je výhodnější používat benzodiazepiny, které nemají aktivní metabolity, jako např. oxazepam, lorazepam, bromazepam“ (14).

Změny renální eliminace a klinické důsledky

„Klinicky významnou změnou ve stáří je především pokles renální eliminace léčiv a jejich metabolitů, který souvisí se změnami morfologie i funkce ledvin.“ S rostoucím věkem klesá počet funkčních glomerulů, od 30. roku života dochází k poklesu glomerulární filtrace, která v 80 letech dosahuje 35 až 50 % hodnoty obvyklé u mladých zdravých osob. „Klesá také aktivní tubulární sekrece a reabsorpce, snižuje se renální produkce aldosteronu a snižuje se schopnost renálních buněk zajišťovat zpětnou retenci sodíku“ (12).

„Klinicky významným důsledkem těchto změn je signifikantní pokles renální clearance řady léčiv a jejich metabolitů přednostně vylučovaných ledvinami. U těchto léčiv je nutná větší opatrnost při jejich podávání seniorům a s ohledem na výsledky renálních funkcí případné snížení dávek léčiva. K léčivům, jejichž clearance bývá

u seniorů významně snižená, patří např. digoxin, cimetidin, aminoglykosidová antibiotika, lithium“ (9).

B) Změny farmakodynamiky ve stáří

„O farmakodynamických změnách provázejících stárnutí organismu existuje méně dokladů než o změnách farmakokinetických z důvodu řady etických a technických problémů spojených s jejich měřením“ (9). Se stoupajícím věkem dochází také ke zhoršování homeostatických mechanismů udržujících například vzpřímený postoj, oběhovou reakci na ortostázu, dochází k poklesu kognitivních funkcí, termoregulaci a mnohým dalším změnám. Tyto poruchy, zvláště ve spojení s polymorbiditou, vedou ke zvýšenému riziku nežádoucích a neočekávaných lékových reakcí (42).

Souvislost farmakodynamických změn s ortostatickou hypotenzí ve stáří.

Sklon k ortostatické hypotenzii ve vyšším věku je podmíněn některými farmakodynamickými změnami:

- snižuje se citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty
- klesá schopnost reagovat reflexní tachykardií na vazodilataci periferie
- řada fyziologických i patologických změn v oblasti CNS vede ke zhoršené schopnosti autoregulace průtoku krve mozkovou tkání, snížené perfuzi CNS a k hypoxémii
- nižší citlivost beta - receptorů myokardu na účinek katecholaminů, zejména v důsledku poklesu počtu vysoce afinitních míst pro vazbu katecholaminů na těchto receptorech. Nedochází však ke snížení celkového počtu beta - receptorů ani ke snížení jejich schopnosti up - a down regulace.

Projevy ortostatické hypotenze potencuje řada léčiv, zejména léčiva s vazodilatačními účinky (nitráty, alkohol, prazosin), s centrálně - sympatolytickými účinky - centrální antihypertenziva (reserpin, methyldopa, guanethidin), klasická neuroleptika (především fenothiaziny), tricyklická antidepresiva, dále diuretika (navozují hypovolémii) a beta - blokátory (blokují odpověď sympatiku na vazodilataci periferie) (12).

Souvislost farmakodynamických změn s častým výskytem pádů u seniorů.

Změny homeostatických rezerv kardiovaskulárního a centrálního nervového systému i častější výskyt ortostatické hypotenze přispívají spolu s dalšími farmakodynamickými změnami k vysoké prevalenci pádů u seniorů.

V epidemiologických studiích je zaznamenáván roční výskyt pádů až 30 % u ambulantních pacientů nad 65 let. Vyšší výskyt (až na 40 %) je popisován u starých pacientů užívajících sedativní psychofarmaka (např. dlouhodobě působící benzodiazepiny) při současném výskytu chronického srdečního selhávání nebo současné indikaci diuretické léčby.

U seniorů byla popsána vyšší citlivost k sedativním účinkům léčiv, která se často projevuje psychomotorickým útlumem se zvýšeným rizikem pádů již při podání obvyklých terapeutických dávek, např. při terapii morfinem, pentazocinem a benzodiazepiny. Nejsou však zatím prokázány věkem podmíněné změny receptorových míst vysvětlující tuto vyšší citlivost seniorů k sedativním účinkům léčiv. Také myorelaxancia mohou významně přispívat k vyšší incidenci pádů u seniorů (12).

Souvislost farmakodynamických změn s poklesem kognitivních funkcí.

Proces stárnutí provází řada strukturálních a neurochemických změn v oblasti centrálního nervového systému. S rostoucím věkem klesá počet cholinergních neuronů (především v oblastech neokortexu a hippocampu) ²¹ a klesá aktivita acetylcholintransferázy v některých oblastech mozkové kůry a limbického systému. Snižuje se citlivost centrálních parasympatických receptorů k účinku acetylcholinu a dochází k narušení rovnováhy inhibičních a excitačních neuronů.“

Zejména léčiva s anticholinergními nežádoucími účinky, např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, klasická neuroleptika a další, mohou navodit tyto ve stáří časté nežádoucí reakce. Studie Larsona a kol. prokázala až u 11% starých pacientů zhoršení kognitivních funkcí ve vztahu k nežádoucím účinkům podávaných léčiv. Přitom riziko významně narůstalo s počtem užívaných léčiv a bylo až 9krát vyšší u pacientů, kteří užívali 4 a více léků (9).

Změny citlivosti a počtu receptorů: k farmakodynamickým změnám ve stáří dále patří změny citlivosti a počtu receptorů pro specifický účinek léčiv a pravděpodobně i změny přenosu signálu na postreceptorové úrovni. Dosud je však publikováno málo experimentálních důkazů o těchto změnách (9).

Změny na receptorové úrovni odpovídají za změnu citlivosti cílové tkáně. Na receptorové úrovni byla u seniorů pozorována vyšší citlivost receptorů pro digoxin, warfarin, nitrazepam a vyšší citlivost k účinkům heparinu. Naopak se objevuje snížená

²¹ Cholinergní deficit (provázený často změnami i dalších neurotransmitterových systémů) je spojován s poklesem kognitivních funkcí, rozvojem demence a s náhlými stavy zmatenosti a delirií, se kterými se setkáváme u starých nemocných.

citlivost cílových míst pro furosemid a dopamin a snížení odpovědi na účinek fenoterolu u zdravých seniorů, nikoliv však u pacientů s chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí a astmatem (9). Tabulka č. 2 uvádí změny receptorů a cílových míst pro specifický účinek ve stáří.

Tabulka č. 2 Změny receptorů a cílových míst pro specifický účinek léčiv ve stáří (9)		
Léčivo	změny ve stáří	důsledek
warfarin, heparin	↑ citlivost receptorů	vyšší riziko krvácivých komplikací, ↓ schopnost syntézy koagulačních faktorů
Digoxin	↑ citlivost k nežádoucím účinkům digoxinu	již při terapeutických hladinách zaznamenány toxické projevy
benzodiazepiny, morfin, pentazocin	↑ citlivost k sedativním účinkům těchto léčiv	sklon k sedaci a psychomotorickému útlumu
β- blokátory	↓ účinnost β-receptotů	↓ účinnost se stáří
furosemid a dopamin	↓ odpověď renálních buněk na účinek těchto léčiv	↓ účinnost se stáří

Další farmakodynamické změny

„K dalším farmakodynamickým změnám na úrovni centrálního nervového systému patří pokles dopaminergních D2 receptorů a vyšší citlivost seniorů k parkinsonským nežádoucím účinkům klasických neuroleptik a dalších antagonistů D2 receptorů (např. metoklopramidu a 9 - hydroxyrisperidonu).“

„S rostoucím věkem dochází též ke zhoršení termoregulačních mechanismů s rizikem hypotermie, často i v souvislosti s užíváním léčiv se sedativními, vazodilatačními a myorelaxačními účinky (např. fenothiazinů, benzodiazepinů, tricyklických antidepresiv, opioidů, alkoholu a myorelaxancií).

Snížená motilita zažívacího traktu a pokles tonu hladkého svalstva přispívají k vyšší prevalenci anticholinergních nežádoucích účinků na úrovni gastrointestinálního a genitourinárního traktu (zejména zácpy až ileózních stavů, retence moči a inkontinence)“ (9).

1.3 ROLE SESTRY V PROBLEMATICE LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

Všeobecná sestra působí zejména preventivně v oblasti problematiky lékových interakcí. Je klíčovým pracovníkem, který edukuje pacienta o:

- zásadách správného užívání léčivých přípravků
- vzájemném působení léčiv mezi sebou
- vhodnosti omezit některé potraviny a tekutiny vzhledem k podávaným lékům
- vhodnosti složení jídelníčku vzhledem k základnímu onemocnění

Touto edukací sestra může zvýšit complianci pacienta. Pokud není pacient správně edukován může nastat situace, kdy léčba nemusí být tak účinná a účinky léků mohou být snižené nebo naopak zvýšené (4).

Důležitá je i interpretace termínu „nalačno“, která bývá často u pacientů chybná. Řada nemocných užívá léky na lačno méně než 15 minut před jídlem, přitom kontaktu s potravou zamezíme pouze tehdy, podáváme - li je minimálně 30 minut až hodinu před jídlem nebo 3 hodiny po jídle. Podání léčiva nalačno má význam zejména tam, kde může docházet ke tvorbě nerozpustných komplexů léčiv s potravou (např. tvorba komplexů tetracyklinu s ionty kalcia).

Kromě pravidla, že léčiva by se měla podávat převážně na lačno, platí také všeobecné pravidlo, že univerzálním nápojem pro zapíjení léků je vlažná voda (min. 200 ml). (10) Veškeré tyto informace musí znát sestra a zohledňovat je při své práci.

1.3.1 Vliv složení potravy z hlediska lékových interakcí

Významným faktorem z hlediska vzniku lékových interakcí je složení přijímané potravy, zda v jejím obsahu převládá zastoupení **tuků**, **sacharidů** nebo **proteinů**, je - li bohatá nebo naopak chudá na nevstřebatelné složky potravy (vláknina) (6). Příjem potravin s vysokým obsahem tuků zvýší sekreci žluči a pankreatických enzymů. Výsledným efektem je zvýšení např. hladinu teofylinu v těle nebo naopak snížení vstřebání např. captoprilu. Pokud jsou společně s potravou bohatou na tuky

podávány protizánětlivé a protirevmatické léky, může dojít k únavě, ospalosti a v horších případech i k poškození ledvin. Jídla bohatá na sacharidy mohou zpomalit vyprazdňování žaludku (sladké jídlo může ovlivnit působení jakýchkoliv léků, např. zvyšovat hladinu teofylinu v těle). Dieta s velmi nízkým obsahem bílkovin, vede k nedostatku bílkovin v krevní plasmě, což způsobí, že je v krvi více „volného“, tedy dostupného léku. Tím mohou být účinky značně změněny a posíleny tak nežádoucí účinky. V případě léku Warfarin může dojít až ke spontánnímu krvácení. Pokud je strava bohatá na proteiny dochází ke zvyšování pH žaludku, což znemožní vstřebání některých léčiv. Potrava se zvýšeným obsahem vlákniny způsobí snížené vyprazdňování žaludku, také dochází k většímu navázání léčiv.

Obecně se dá říct, že potrava zpomaluje vstřebávání léků (takže léčebný účinek může nastoupit později), nebo může vstřebávání léků také výrazně snížit a tím může dojít ke snížení léčebného účinku (10).

Zelenina: potraviny s vyšším obsahem vitamínu K ovlivňují antikoagulační účinek, zejména Warfarin. Tato skupina zahrnuje především listovou zeleninu, květák, zelený čaj a játra (27).

Mléčné výrobky: k některým lékům je zakázáno pít mléko a jíst mléčné výrobky. Je to proto, že v mléku je obsažen vápník a ten tvoří s některými antibiotiky²² pevnou chemickou vazbu v žaludku (jsou-li podané společně) a tím znemožní, aby se lék vstřebal a účinkoval. Tento účinek mají všechny vícemocné ionty (vápník, zinek, hořčík, železo, bismut), proto se u antibiotik, která tvoří pevnou vazbu s těmito prvky, doporučuje omezit příjem nejen mléka a mléčných výrobků, ale také pití minerálních vod, užívání multivitaminových přípravků s minerály a užívání antacid (3).²³

Ovesné vločky obsahují větší množství nevstřebatelné **vlákniny**, a proto by se neměly konzumovat společně s kardiotoniky (digoxinem), mohou totiž zabránit jejich vstřebávání.

Maso, zejména grilované nepříznivě působí na léky, které působí preventivně proti astmatickému záchvatu. Látky, které vznikají při grilování, mohou výrazně snižovat účinek antiastmatik a tím vyvolat astmatický záchvat.

²² Vápník v mléce a v mléčných výrobcích snižuje vstřebávání antibiotik z řady tetracyklinů (chlortetracyklin, doxycyklin, mynocyklin aj.).

²³ Neutralizují kyselý žaludeční obsah a upravují pálení žáhy, překyselení žaludku po nevhodném jídle apod. Tento účinek mají díky obsaženým minerálním látkám. Není nutné vynechat tyto přípravky po celou dobu léčby antibiotiky, ale je třeba užívat je alespoň s dvouhodinovým odstupem od daných antibiotik.

Vysoký příjem **solí** v potravinách vede ke zvýšení krevního tlaku a tak snižuje účinek hypotenziv.

1.3.2 Vliv tekutin z hlediska lékových interakcí

Nápoje zásadité (minerální vody) zvyšují absorpci bazických léčiv a prodlužují jejich biologický poločas.

Nápoje kyselé (např. ovocné šťávy) mohou zvyšovat absorpci a prodlužovat biologický poločas kyselých léčiv (např. některých nesteroidních antirevmatik, perorálních antidiabetik) a zvyšovat destrukci acidolabilních léčiv již v zaživacím traktu (např. phenoxymethylpenicilinu).

Ovocné džusy: zvyšují vstřebávání léků s obsahem železa, v tomto případě je zapíjení džusy žádoucí.

Grapefruitový džus blokuje přeměnu léků především v játrech a tak zvyšuje jejich účinnost. Působí zejména na léky ovlivňující hladinu krevního tlaku a na léky snižující hladinu cholesterolu (41).

Pomerančový džus by se neměl užívat s antacidami a léky obsahujícími hliník, protože zvyšuje jejich vstřebávání do těla, což není vhodné. Také snižuje účinek antibiotik, ty se rychleji rozkládají.

Alkohol a léky: v malé míře je alkohol řazen mezi léčivé přípravky, protože příznivě ovlivňuje cholesterol, ale přesto, i malé množství alkoholu může negativně reagovat s léky. Alkohol negativně ovlivňuje působení antibiotik, sedativ, antihistaminik a antipsychotik, kdy alkohol může nebezpečně zvýšit jejich účinek a tím způsobit i vysoké utlumení, či otravu organismu.

Nápoje obsahující kofein: u nápojů obsahující kofein (káva, zelený a černý čaj, cola atd...) by měli být pacienti při zapíjení léků obzvlášť opatrní. Tyto nápoje mohou výrazně zvyšovat účinek některých léků, to může mít za následek zvýšenou nervozitu, stres, nespavost, bolesti hlavy, bušení srdce a nevolnost. V obvykle přijímaných dávkách má kofein minimální vliv na absorpci a přeměnu většiny léčiv, opatrní by měli být pacienti, kteří pijí denně 5 a více šálků kávy (41).

1.3. 3 Mechanismus interakce léčiv s potravou

A) Ovlivnění absorpce v gastrointestinálním traktu

Nejčastější případ ovlivnění léků potravou se odehrává na úrovni vstřebávání léčivých látek z trávicího ústrojí. Většina léků se vstřebává v tenkém střevě a rychlost absorpce je z tohoto důvodu nejčastěji ovlivněna vyprazdňovací dobou žaludku.

Během fáze zpracování potravy v žaludku je vyplavována řada hormonů (např. cholecystokinin), a to v tím vyšší koncentraci, čím vyšší je obsah tuků a vlákniny v požití potravě. Tyto hormony podporují sekreci žaludečních šťáv a prodlužují setrvání potravy v žaludku, zpomalují tak vstřebání a nástup terapeutického účinku léčiv vstřebávajících se v tenkém střevě (z tohoto důvodu se doporučuje podávat nalačno analgetika i jiná léčiva, kde vyžadujeme rychlý nástup účinku) (10). Řada nemocných vyššího věku užívá léky tradičně s jídlem nebo po jídle s cílem omezit jejich negativní vliv na žaludeční sliznici. Požití léků s jídlem však prodlužuje jejich setrvání v žaludku, a to tím déle, čím vyšší je obsah tuku či vlákniny v potravě. Dochází tak ke zpomalení nejen nástupu účinku většiny léčiv, ale zvyšuje se též možnost dráždění žaludeční sliznice jejich delším setrváním v oblasti žaludku, zvýšená je i sekrece trávicích šťáv. Potraviny mohou výrazně ovlivnit vstřebávání léku, a to i změnou kyselosti,²⁴ anebo sekrecí žaludečních šťáv, změnou rychlosti vyprazdňování jednotlivých částí trávicího ústrojí, ale i přímým účinkem na přeměnu léku v těle pacienta (3).

Obecně lze říci, že léčivo se lépe a rychleji vstřebá, je - li podáno nalačno (tzn. nejméně 30 - 60 minut před jídlem anebo aspoň 3 hodiny po jídle), potrava často snižuje vstřebání, a tím i účinnost a rychlost nástupu účinku léčivého přípravku. Neplatí to však stoprocentně, existuje mnoho výjimek z tohoto pravidla. Některé léčivé přípravky naopak vyžadují podání zároveň s potravou (např. trávicí enzymy, látky rozpustné v tucích apod.). Podáním léčivého přípravku během jídla nebo po jídle obvykle snížíme podráždění žaludku u citlivých osob (10).

Příklady: Mléko a mléčné výrobky zabraňují vstřebávání tetracyklinových antibiotik, a tím snižují jejich účinnost. Káva a ovocné šťávy sníží vstřebávání

²⁴ Mléko, zelenina a citrusové ovoce mohou snížit kyselost moče. Maso, ryby, sýry a vejce mohou naopak kyselost zvýšit. Tím může být výrazně ovlivněna účinnost léku, jejichž vylučování je závislé na kyselosti moči.

aledronátu (Fosamaxu - lék na osteoporózu) o 60 %. Dieta s vysokým obsahem vlákniny snižuje vstřebávání některých léků proti depresi (tzv. tricyklických antidepresiv) (4).

B) Distribuce v organismu

Po vstřebání se léčivo dostává do krevní plasmy, kde se obvykle váže na transportní bílkoviny (většinou albuminy). Pokud je málo bílkovin krevní plazmy, léčivo se nemůže navázat a zvýší se jeho volná frakce v krvi. Tím dochází k nežádoucím účinkům, např. Warfarin může v tomto případě vyvolat krvácení (4).

C) Ovlivnění metabolismu

Strava ovlivňuje metabolismus jater, a tím může dojít ke změnám účinku léků. Potravina zatíží metabolismus jater, a tím zbude „méně jaterní kapacity“ pro odbourávání léku. Tím se zvýší „nabídka“ léku v těle a dojde ke zvýšení účinků, bohužel i nežádoucích. To platí třeba pro grapefruit, který ovlivňuje negativně odbourávání hypolipidemik v játrech.

D) Vylučování z těla

Některé složky potravy zatěžují ledviny a zpomalují vylučování léku nebo naopak vylučování urychlují. Například kuchyňská sůl urychluje vylučování lithia (4).

2 PRAKTICKÁ ČÁST

2.1 CÍLE PRÁCE

Cíl č. 1)

Analyzovat podávanou medikaci u hospitalizovaných seniorů na Klinice geriatric Fakulní nemocnice Olomouc.

Cíl č. 2)

Stanovit potencionální lékové interakce léčiv.

Cíl č. 3)

Určit stupně závažnosti u potencionálních lékových interakcí.

Cíl č. 4)

Pro všeobecné sestry pracující na Klinice geriatric Fakulní nemocnice Olomouc vytvořit informační materiál vztahující se k problematice potencionálních lékových interakcí.

2.2 HYPOTÉZY PRÁCE

V souladu s vytyčenými cíli byly stanoveny 4 hypotézy. Formulovány byly vždy jako hypotéza nulová (dále jen H_0) a alternativní (dále jen H_A).

Hypotéza č. 1

H_0 1: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv nezávisí na pohlaví.

H_A 1: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv závisí na pohlaví.

Hypotéza č. 2

H₀2: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv nezávisí na věku pacientů.

H_A2: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv závisí na věku pacientů.

Hypotéza č. 3

H₀4: Předpokládáme, že výskyt potencionálních lékových interakcí nezávisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

H_A4: Předpokládáme, že výskyt potencionálních lékových interakcí závisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

Hypotéza č. 4

H₀5: Předpokládáme, že závažnost potencionálních lékových interakcí nezávisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

H_A5: Předpokládáme, že závažnost potencionálních lékových interakcí závisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

2.3 METODIKA VÝZKUMNÉHO ŠETŘENÍ

2.3.1 Charakteristika souboru pro sběr dat

Pro účel práce byla zvolena skupina osob s následujícími charakteristikami:

- hospitalizovaní senioři na Klinice geriatry Fakultní nemocnice Olomouc
- celkem 100 hospitalizovaných seniorů
- muži i ženy
- věk nad 65 let
- rozdílné medicínské diagnózy
- bez omezení délky hospitalizace
- hospitalizovaní pacienti užívající 4 a více léčiv

2.3.2 Metoda sběru dat

a) Metoda analýzy podávané medikace

K získání potřebných informací byla užitá obsahová analýza zdravotnické dokumentace. Získané informace byly zaznamenávány do předem připravených záznamových archů²⁵ (viz. Příloha č. 1).

Následně byla léčiva zařazena do indikačních skupin²⁶, k tomuto účelu bylo použito programu Kompendium lékových interakcí Infopharm - verze 2008.3.

b) Metoda identifikace potencionálních lékových interakcí

Potencionální lékové interakce byly identifikovány pomocí programu Kompendium lékových interakcí Infopharm - verze 2008.3.²⁷ Tento program obsahuje seznam lékových interakcí, který je vygenerován po zadání názvu léčivé látky a požadavku vyhledat lékové interakce.

c) Metoda zjištění stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí

Zjištění stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí probíhalo podle již výše zmíněného programu a jeho dostupného seznamu. V seznamu je vždy také uveden stupeň závažnosti lékových interakcí.

d) Hodnocení stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí

Hodnocení závažnosti lékových interakcí bylo převzato z programu Kompendium lékových interakcí Infopharm - verze 2008.3. Celkem rozlišujeme interakce od stupně 0 po stupeň 5.

Nula (neinteraguje) -za situace, kdy současné podání dvou léků, se považuje rozsah takových změn farmakokinetických, nebo farmakodynamických vlastností jednoho a/nebo druhého léku, které nejsou statisticky významné na hladině významnosti $p=0,05$.

Stupeň jedna (nezávažná léková interakce) - rozumíme takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup C_{max} ²⁸

²⁵ První část záznamového archu byla zaměřena na získání demografických údajů (rok narození, pohlaví) a medicínské diagnózy. V druhé části byl zaznamenán počet léčivých přípravků, název, frekvence a způsob jejich aplikace.

²⁶ Léčiva byla zařazena pouze do indikačních skupin, nebylo využito například klasifikace ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická skupina dle mezinárodní klasifikace).

²⁷ Program je distribuován jako součást databáze AISLP (automatizovaný informační systém léčivých přípravků).

²⁸ C_{max} = maximální koncentrace účinné látky v plazmě

o méně než 25% nebo pokles C_{max} o méně než 20%, vzestup AUC^{29} o méně než 25%, pokles AUC o méně než 25%), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,05$.

Stupeň dva (málo závažná léková interakce) - rozumíme takové případy, kdy léková interakce má malý rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup C_{max} o méně než 25% nebo pokles C_{max} o méně než 20%, vzestup AUC o méně než 25%, pokles AUC o méně než 25%), a to při statistické významnosti změn na hladině významnosti $p < 0,01$. Nebo se jedná o případy s vyšším rozsahem změn, kdy posun podání jednoho léku vůči podání druhého léku vede k výraznému snížení rozsahu těchto změn (např. podání adsorpčních antacid a chinolinových chemoterapeutik).

Stupeň tři (středně závažná léková interakce) - rozumíme takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup C_{max} o 25% až 99% nebo pokles C_{max} o 20- 49%, vzestup AUC o 25 až 199%, pokles AUC o 25 až 59%).

Stupeň čtyři (závažná léková interakce) - jedná se o takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů (vzestup C_{max} o více než 100% nebo pokles C_{max} o méně než 50%, vzestup AUC o méně než 200%, pokles AUC o méně než 60%), zároveň je třeba u větší části pacientů upravit dávkování jednoho nebo obou léků, protože jinak se mohou dostavit projevy nežádoucích účinků nebo toxicity.

Stupeň pět (velmi závažná léková interakce) - rozumíme takové případy, kdy léková interakce má velký rozsah změn farmakokinetických parametrů a zároveň vedla, dle literárních zdrojů k projevům nežádoucích účinků, toxicity a nutnosti hospitalizace pacienta nebo k jeho smrti nebo je obecně (např. výrobcem) léková interakce považována za kontraindikaci současného podávání příslušných léků.

Výsledná kvantifikace celkového hodnocení:

Stupeň nula - k lékové interakci nedochází.

Stupeň jedna - zjištěné změny jsou zcela minimálního rozsahu, takže není třeba upravovat dávkování.

Stupeň dva - zjištěné změny jsou malého rozsahu, takže běžně není třeba upravovat dávkování. V některých případech je třeba posunout dobu podávání jednoho z léků.

²⁹ AUC = plocha pod křivkou, míněna je plocha pod křivkou, která znázorňuje průběh plazmatických koncentrací účinné látky od jejího podání až do jejího vyloučení.

Stupeň tři - zjištěné změny jsou středně velké. U menší části pacientů bude třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického nebo laboratorního vyšetření.

Stupeň čtyři - zjištěné změny jsou velké. U větší části pacientů bude třeba změnit dávkování na základě výsledků klinického nebo laboratorního vyšetření.

Stupeň pět - současné podání s sebou přináší velmi závažné riziko, které je třeba v individuálních případech porovnat s předpokládaným přínosem podávaného léku. V případě, že se lékař rozhodne pro podání takové kombinace, bude třeba změnit dávkování léků podle klinického a laboratorního vyšetření.

2.3.3 Organizace výzkumného šetření

Nejprve byla provedena příprava na výzkumné šetření, tj. stanovení cílů a hypotéz práce, výběr metody pro sběr dat, definování vlastností souboru pacientů, volba zdravotnického zařízení a sestavení záznamového archu. Před započítím výzkumného šetření byla písemně podána žádost o povolení sběru dat manažerovi ošetrovatelské péče Fakultní nemocnice Olomouc. (viz. Příloha č. 2). Vlastní sběr dat probíhal v průběhu měsíce června a července 2009 na Klinice geriatrické ve Fakultní nemocnici Olomouc.

2.3.4 Zpracování dat

Výsledná data byla zaznamenána a vyhodnocena pomocí počítačového programu Microsoft Excel 2007. Následně byly vypracovány tabulky udávající absolutní, relativní a celkové četnosti. Pro lepší názornost byly položky vyobrazeny graficky za použití grafů. Použité symboly v tabulkách:

- absolutní četnost**n**
- relativní četnost v procentech.....**%**
- celková četnost**celkem**

Ke statistickému testování stanovených hypotéz byl použit statistický software SPSS verze 15. Všechny testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

2.4 INTERPRETACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMNÉHO ŠETŘENÍ

2.4.1 Interpretace demografických údajů

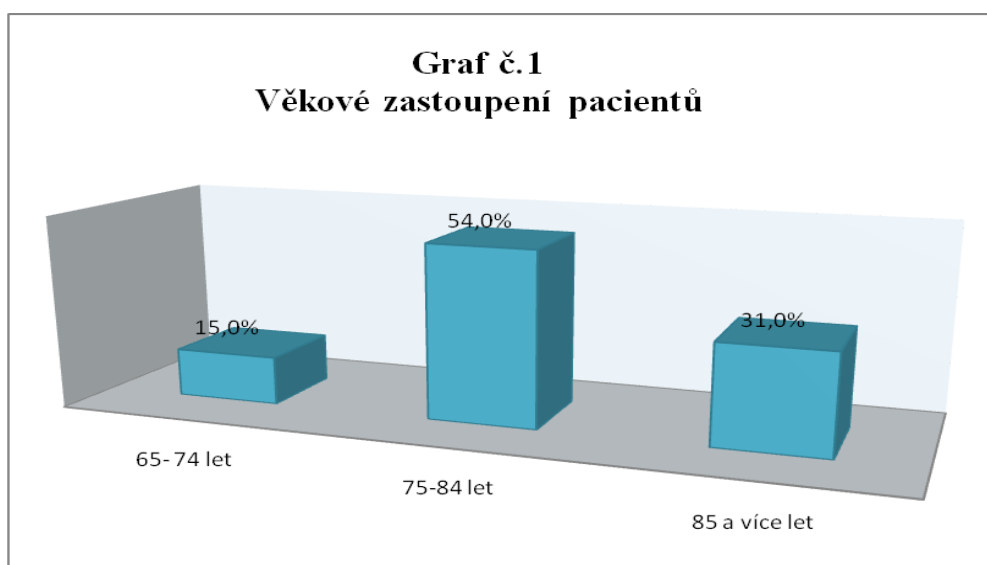
Tato oblast dat se nevztahovala k žádnému stanovenému cíli či hypotézám. Ke zjištění demografických údajů byla zvolena první část záznamového archu.

Charakteristika věku hospitalizovaných pacientů

Nejpočetnější věkovou kategorií bylo rozmezí 75 - 84 let, kam spadalo 54 seniorů (tj. 54,0%), naopak kategorii nejméně zastoupenou tvořilo 15 seniorů ve věku 65 - 74 let (tj. 15,0%). Věková kategorie 85 let a více byla zastoupena 31 seniory (tj. 31,0%). Průměrný zjištěný věk byl 81,76 let, minimální věk 65 let a maximální věk 100 let.

Tabulka č. 3 Věk hospitalizovaných pacientů

Počet let	n	%
65 - 74 let	15	15,0%
75 - 84 let	54	54,0%
85 a více let	31	31,0%
Celkem	100	100%

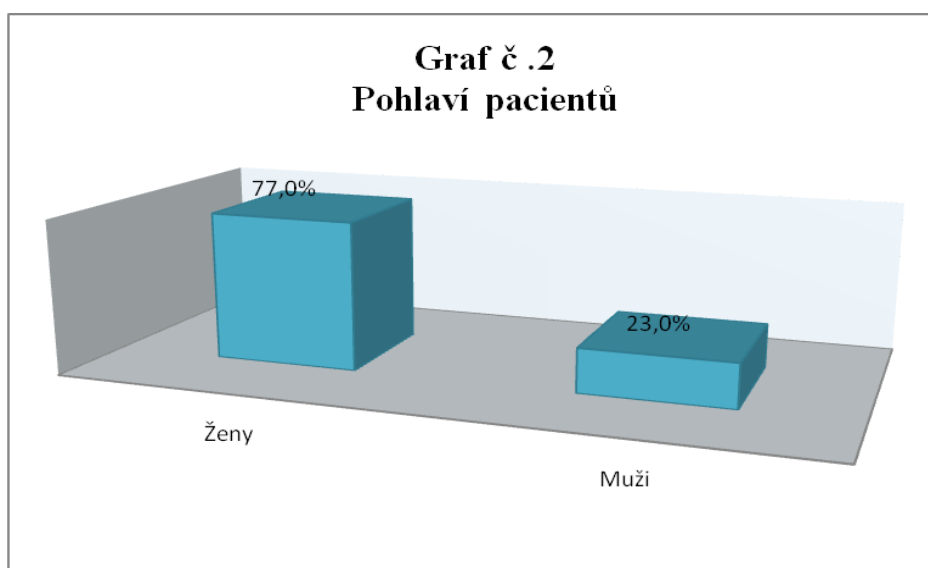


Pohlaví pacientů

Výzkumného šetření se zúčastnilo celkem 100 hospitalizovaných pacientů, z toho bylo 77 žen (tj. 77,0%) a 23 mužů (tj. 23,0%).

Tabulka č. 4 Pohlaví seniorů

Pohlaví	n	%
ženy	77	77,0%
muži	23	23,0%
celkem	100	100%



Nejčastější příčina hospitalizace geriatrických pacientů

Nejčastěji jsou pacienti hospitalizováni na Klinice geriatrie v důsledku stavů po frakturách.³⁰ Celkem 30 (tj. 30,0%) seniorů bylo přijato na Klinikou geriatrie z důvodu předchozí fraktury. Příčinou hospitalizace bylo pro 27 (tj. 27,0%) hospitalizovaných seniorů onemocnění centrálního nervového systému (dále jen jako CNS).³¹ Infekce³² jako důvod hospitalizace byla zjištěna u 14 (tj. 14,0%) pacientů. Pro 13 (tj. 13,0%) pacientů byl hlavní důvod hospitalizace onemocnění kardiovaskulárního aparátu (dále jen jako KVO).³³ Celkem pro 6 (tj. 6,0%) hospitalizovaných seniorů bylo důvodem

³⁰ Do stavů po frakturách jsou zahrnuty fraktury krčku stehenního, ramének stydké kosti a fraktury kostí předloktí.

³¹ Do tohoto souboru byla zařazena tato onemocnění: cévní mozková příhoda, demence, intracerebrální hematom, subdurální hematom, stavy po mozkové komoci.

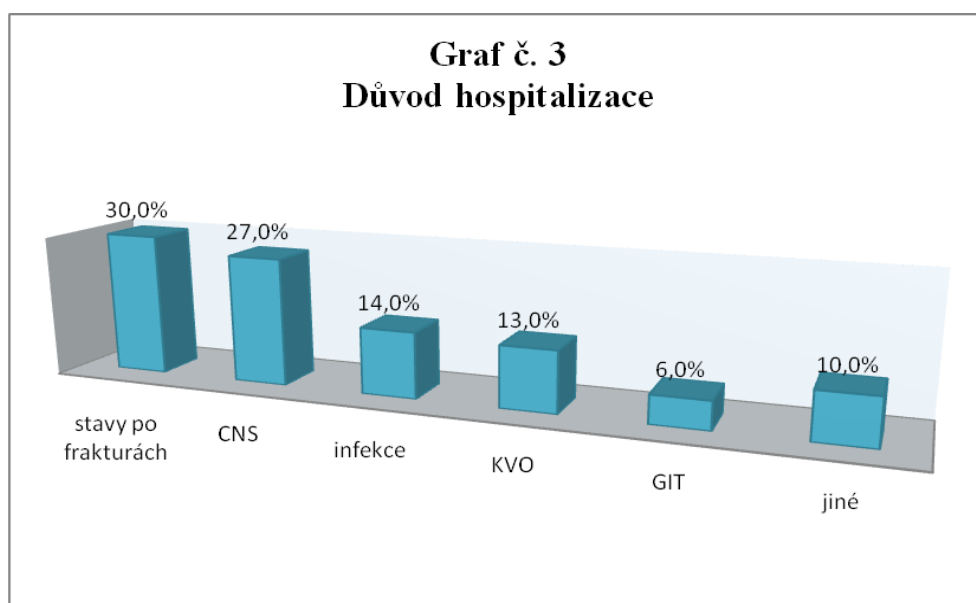
³² Zejména pneumonie a infekce močových cest

³³ Do kategorie KVO byly zařazeny následující stavy: akutní infarkt myokardu, srdeční selhání a arytmie.

hospitalizace onemocnění gastrointestinálního traktu (dále jen jako GIT). Jiná³⁴ onemocnění byla důvodem hospitalizace pro 10 (tj. 10,0%) pacientů.

Tabulka č. 5 Nejčastější důvod hospitalizace

Onemocnění	n	%
stavy po frakturách	30	30,0%
CNS	27	27,0%
infekce	14	14,0%
KVO	13	13,0%
GIT	6	6,0%
jiné	10	10,0%
celkem	100	100%



³⁴ Mezi jiná onemocnění byly zařazeny kolapsy, ledvinné selhání, ledvinné kameny, mnohočetný myelom a lumboischiadický syndrom.

2.4.2 Interpretace výsledků vztahujících se k cíli č. 1

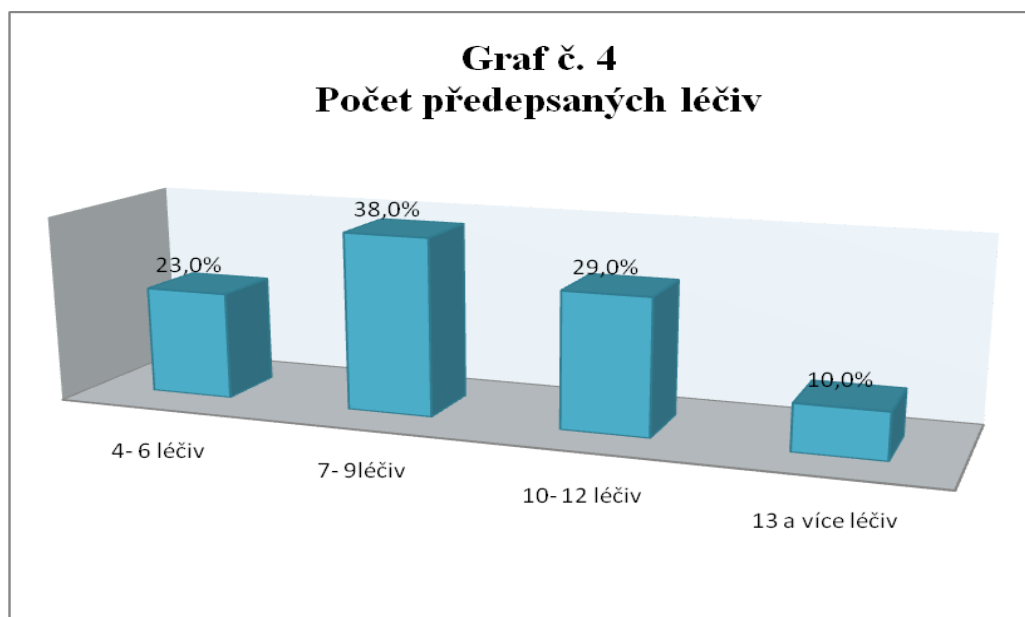
Cíl č. 1) Analyzovat podávanou medikaci u hospitalizovaných seniorů na Klinice geriatry Fakultní nemocnice Olomouc. Ke zjištění údajů vztahujících se k cíli č. 1 byla zvolena druhá část záznamového archu.

Počet užívaných léčivých přípravků

Z výsledků šetření vyplývá, že 38 (tj. 38,0%) hospitalizovaných pacientů užívá denně mezi 7 - 9 léčiv. 23 seniorů (tj. 23,0%) užívá mezi 4 - 6 léčiv. Ve stanoveném souboru užívá 10 - 12 léčiv 29 (tj. 29,0%) hospitalizovaných seniorů a 13 a více léčiv užívá 10 (tj. 10,0%) seniorů.

Tabulka č. 6 **Počet užívaných léčiv**

Počet léčiv	n pacientů	%
4 - 6 léčiv	23	23,0%
7 - 9 léčiv	38	38,0%
10 - 12 léčiv	29	29,0%
13 a více léčiv	10	10,0%
Celkem	100	100%



Nejčastější indikační skupiny léčiv

Celkem bylo vytvořeno 27 indikačních skupin: antiarytmika, antikoagulancia, antiparkinsonika, antidepressiva, antiuratika, antibiotika- antimykotika- chemoterapeutika, anxiolytika, antacida, analgetika, bronchodilatancia, digestiva, diuretika, hypolipidemika, hypotenziva, hypnotika, hormony, laxancia, nootropika, perorální antidiabetika, soli a ionty, vazodilatancia, vitamíny a minerály, venofarmaka, antipsychotika, kardiotonika, sympatolytika a jiná léčiva.³⁵

Nejvíce se vyskytující indikační skupinou v souboru jsou antikoagulancia,³⁶ celkem byla nalezena v souboru v 11,3% (tj. 100x). Hypotenziva³⁷ byla nalezena 89x (tj. 10,1%). Třetí nejčastěji se vyskytující indikační skupinou jsou vazodilatancia, která byla nalezena 74x (tj. 8,4%). Nejčastěji podávaná vazodilatancia: Apo - amlo 16x, Trental 14x, Monotab 14x. Diuretika byla v souboru nalezena celkem 69x (tj. 7,8%). Nejčastější tři podávaná léčiva v indikační skupině diuretik: Furorese 34x, Verospiron 17x, Loradur 4x. Celkem 61x (tj. 6,9%) byla nalezena v souboru analgetika, z toho 33x Novalgin, 17x Tramal, 3x Paralen. Antacida byla podávána 55x (tj. 6,2%), z toho nejčastěji léky vředové choroby.

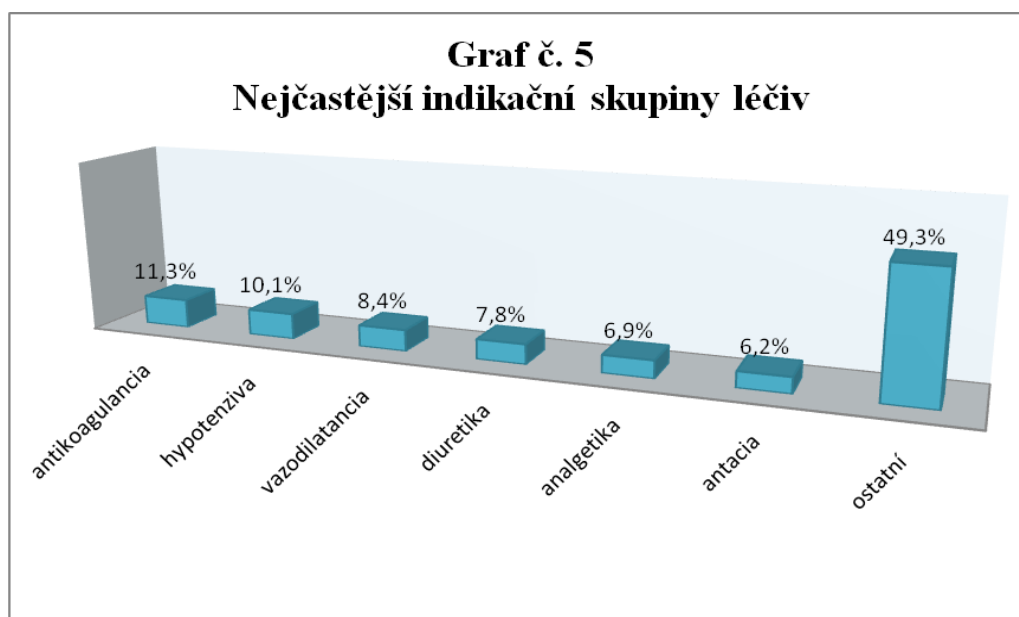
Tabulka č. 7 Nejčastěji se vyskytující indikační skupiny

Název indikační skupiny	n léčiv	%
antikoagulancia	100	11,3%
hypotenziva	89	10,1%
vazodilatancia	74	8,4%
diuretika	69	7,8%
analgetika	61	6,9%
antacida	55	6,2%
ostatní indikační skupiny	437	49,3%
celkem	885	100%

³⁵ Do kategorie jiná byla zařazena léčiva, která byla podávána méně než 10x.

³⁶ Nejvíce frekventovaní zástupci: Fraxiparine 59x, Anopyrin 100 mg 24x, Warfarin 7x.

³⁷ Nejčastější zástupci: Prestarium 29x, Tritace 17x, Betaloc 10x.

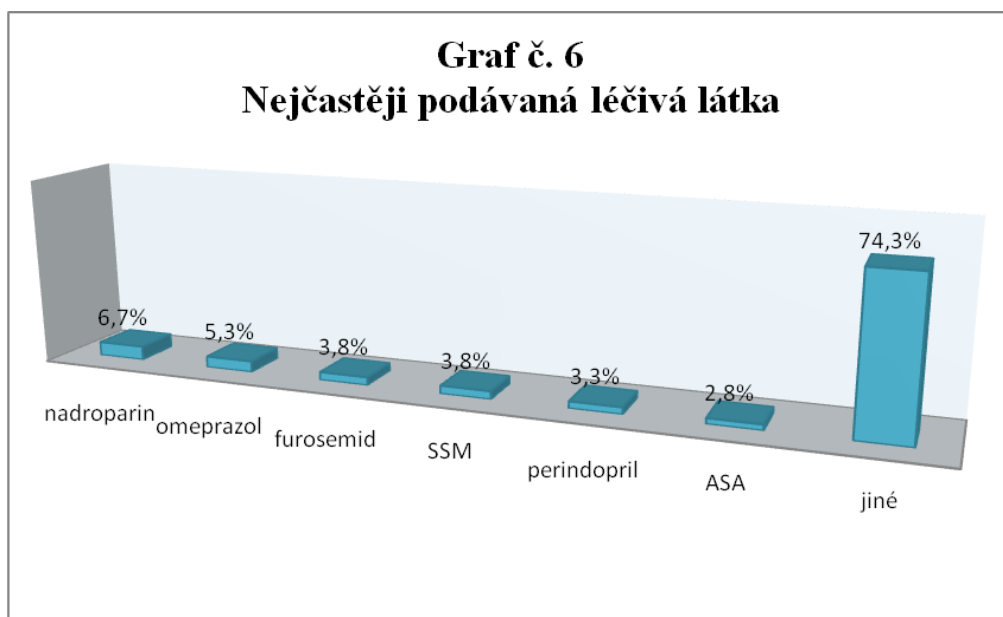


Nejčastěji podávané léčivé látky

Z celkového počtu 885 předepsaných léčivých látek je nejčastěji podávána léčivá látka nadroparin, celkem 59x (tj. 6,7%). Druhou nejčastěji podávanou léčivou látkou je omeprazol, a to v 5,3% (tj. 47 krát). Ve 34 indikacích (tj. 3,8%) byla podávána léčivá látka furosemid. Sodná sůl metamizolu (dále jako SSM) byla podávána v souboru celkem 34 krát (tj. 3,8 %). Dle výsledků vyplývá, že v 3,3% (tj. 29 krát) byla předepsána léčivá látka perindopril. Celkem 24x (tj. 2,8%) byla podána léčivá látka kyselina acetylsalicylová (dále jako ASA), a to ve 100 mg.

Tabulka č. 8 Nejčastěji podávané léčivé látky

Název léčivé látky	n	%
nadroparin	59	6,7%
omeprazol	47	5,3%
furosemid	34	3,8%
sodná sůl metamizolu	34	3,8%
perindopril	29	3,3%
kyselina acetylsalicylová	24	2,8%
jiné	658	74,3%
celkem	885	100%



2.4.3 Interpretace údajů vztahující se k cíli č. 2

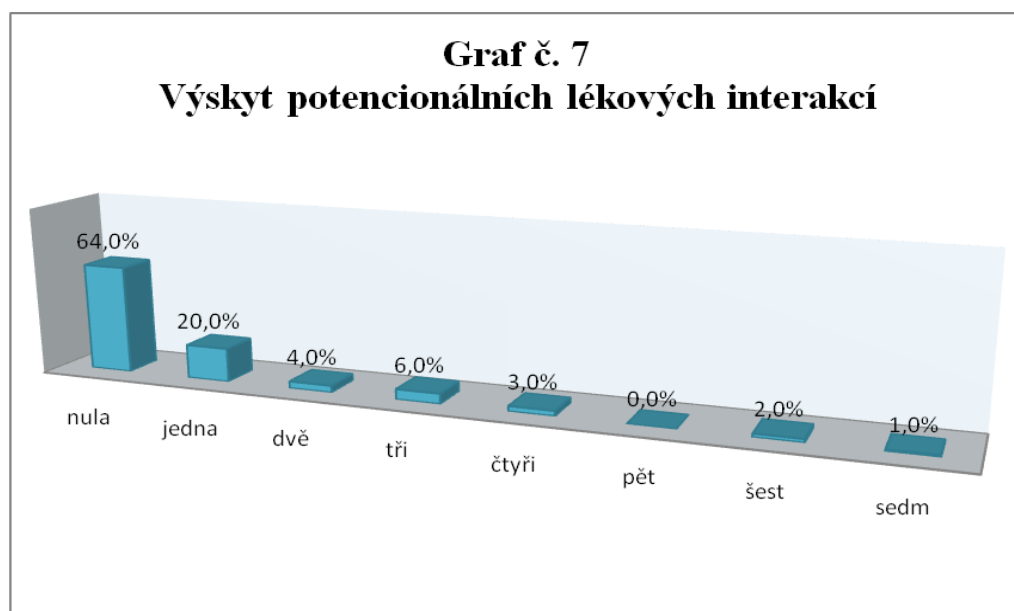
Cíl č. 2) Stanovit potencionální lékové interakce léčiv. Ke zjištění údajů o vztahujících se k cíli č. 2 byla zvolena druhá část záznamového archu.

Výskyt potencionálních lékových interakcí

Bylo zjištěno, že z celkového počtu 100 pacientů u 64 (tj. 64,0%) nebyla nalezena žádná potencionální léková interakce, tzn. k potencionální lékové interakci nedochází. Jedna potencionální léková interakce byla nalezena u 20 (tj. 20,0%) hospitalizovaných seniorů. Dvě souběžně se vyskytující potencionální lékové interakce byly identifikovány u 4 (tj. 4,0%) pacientů, tři potencionální lékové interakce u 6 (tj. 6,0%) hospitalizovaných seniorů. Pro 3 (tj. 3,0%) pacienty byly identifikovány souběžně se vyskytující 4 potencionální lékové interakce. Pět potencionálních lékových interakcí nebylo v souboru nalezeno (tj. 0,0%). Šest potencionálních lékových interakcí bylo nalezeno u 2 (tj. 2,0%) pacientů. Sedm souběžně se vyskytujících potencionálních lékových interakcí bylo nalezeno u 1 (tj. 1,0%) seniora. Průměrný výskyt potencionálních lékových interakcí na jednoho pacienta je 0,77. Maximální počet nalezených potencionálních interakcí pro jednoho seniora je 7.

Tabulka č. 9 Výskyt potenciálních lékových interakcí

Počet potencionálních lékových interakcí	n pacientů	%
nula	64	64,0%
jedna	20	20,0%
dvě	4	4,0%
tři	6	6,0%
čtyři	3	3,0%
pět	0	0,0%
šest	2	2,0%
sedm	1	1,0%
Celkem	100	100%



Nejčastější potencionální lékové interakce

V souboru bylo identifikováno celkem 39 léčiv, které vytvářejí 49 druhů potencionálních lékových interakcí. Některé druhy potencionálních lékových interakcí se v souboru opakují, čímž vytváří celkem 77 potencionálních lékových interakcí.

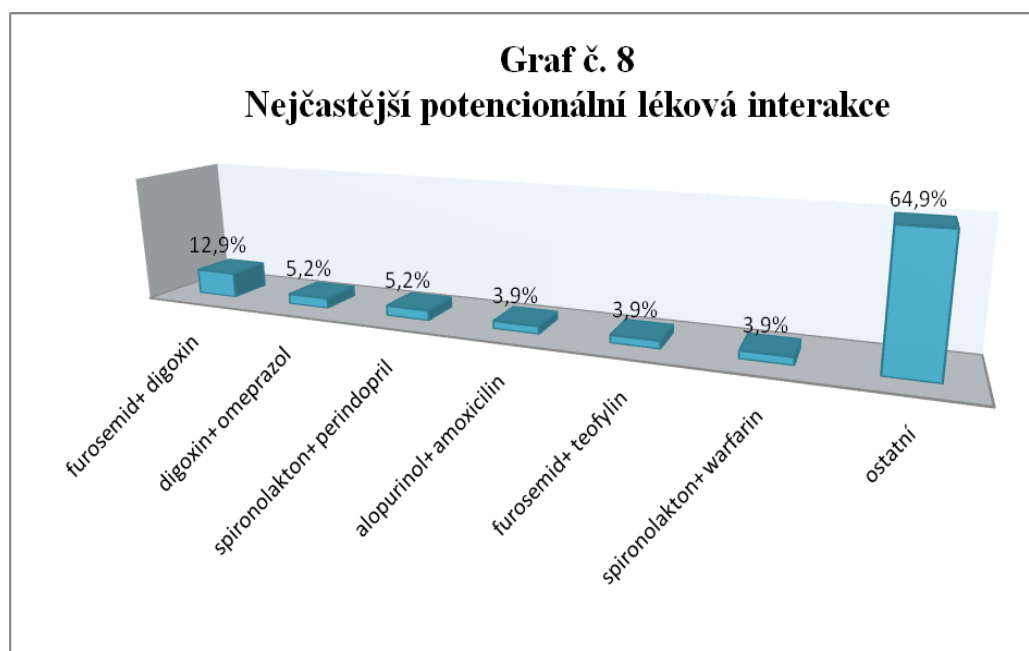
V daném souboru se nejčastěji vyskytuje kombinace léčiv furosemid a digoxin. Tato kombinace léčiv, vytvářející nejčastější potencionální lékovou interakci byla identifikována 10x (tj. 12,9%). Pomyslné druhé místo zaujímají kombinace léčiv: digoxin a omeprazol a také kombinace spironolakton a perindopril. Potencionální

léková interakce digoxin a omeprazol, byla identifikována 4x (tj. 5,2%), též potencionální léková interakce spironolakton a perindopril nalezena 4x (tj. 5,2%). Potencionální léková interakce alopurinol a amoxicilin byla nalezena v souboru 3x (tj. 3,9%). Kombinace léčiv furosemid a teofylin nalezena 3x (tj. 3,9%). Potencionální léková interakce spironolakton a warfarin identifikován v souboru 3x (tj. 3,9 %).

Mezi ostatní potencionální lékové interakce řadíme celkem 36 lékových interakcí, které se opakovaly v souboru pouze 1x (např. karbamazepin a omeprazol). Dále potencionální lékové interakce: karvedilol a digoxin - nalezeno 2x, furosemid a nimesulid - nalezeno 2x, spironolakton a kyselina acetylsalicylová - nalezeno 2x, dioxin a spironolakton - nalezen 2x, teofylin a amiodaron- nalezeno 2x, warfarin a furosemid - nalezeno 2x, warfarin a omeprazol- nalezeno 2x. Celkem tedy 50 (tj. 65%) potencionálních lékových interakcí.

Tabulka č. 10 **Nejčastější potencionální lékové interakce**

Název potencionální lékové interakce	n pacientů	%
furosemid a digoxin	10	12,98%
digoxin a omeprazol	4	5,2%
spironolakton a perindopril	4	5,2%
alopurinol a amoxicilin	3	3,9%
furosemid a teofylin	3	3,9%
spironolakton a warfarin	3	3,9%
ostatní	50	64,9%
celkem	77	100%



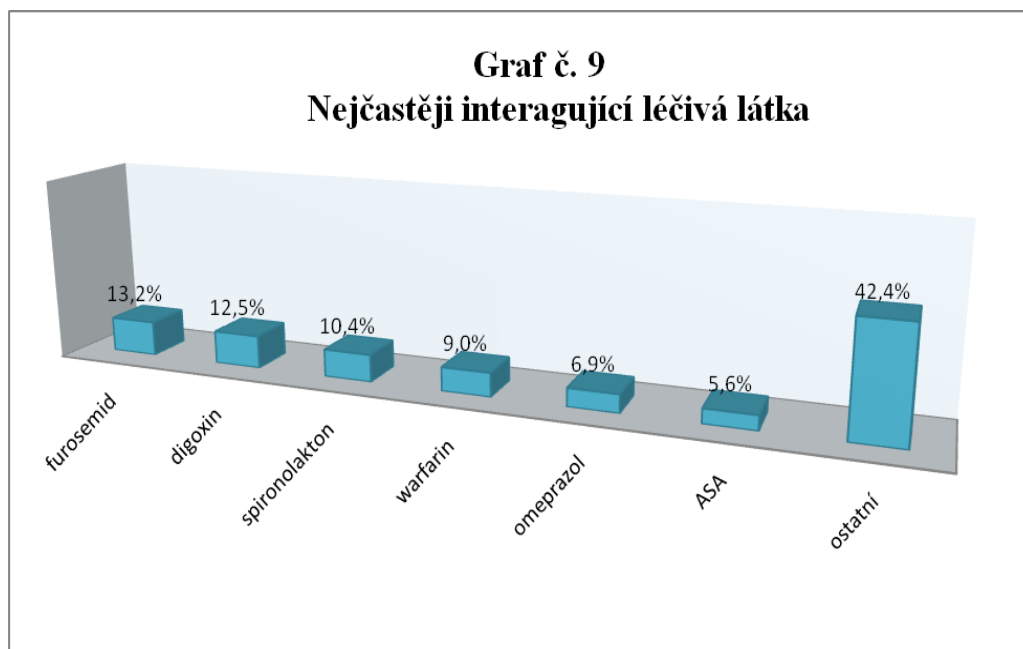
Nejčastěji interagující léčivá látka

Furosemid vytváří celkem 19 (tj. 13,2%), potencionálních interakcí. Digoxin vytváří celkem 18 (tj. 12,5%) potencionálních lékových interakcí. Spironolakton tvoří 15 (tj. 10,4%) a warfarin 13 (tj. 9,0%) potencionálních lékových interakcí. Omeprazol celkem vytváří 10 (tj. 6,9%), kyselina acetylsalicylová 8 (tj. 5,5%), potencionálních lékových interakcí.

Tabulka č. 11 **Nejčastěji interagující léčivá látka**

Název léčivé látky	n interakcí	%
furosemid	19	13,2%
digoxin	18	12,5%
spironolakton	15	10,4%
warfarin	13	9,0%
omeprazol	10	6,9%
ASA	8	5,6%
ostatní	61	42,4%

Graf č. 9
Nejčastěji interagující léčivá látka



Léčivá látka s největším interakčním potenciálem

Celkem bylo nalezeno 39 léčiv, které tvoří celkem 49 druhů potencionálních lékových interakcí. Z výsledků šetření vyplývá, že léčivo s největším interakčním potenciálem je warfarin, ten tvoří celkem 9 (tj. 9,2%) druhů potencionálních lékových interakcí. Warfarin potencionálně interaguje s alopurinolem 1x, amiodaronem 1x, amoxicilinem 1x, furosemidem 2x, levotyroxinem 1x, omeprazolem 2x, spironolaktonem 3x, sulfasalazinem 1x a tramadolem 1x.

Spironolakton vytváří celkem 8 (tj. 8,2%) druhů potencionálních lékových interakcí. Jedná se o kyselinu acetylsalicylovou se kterou interaguje 2x, digoxin se kterým interaguje 2x, s kaliem chloratem interaguje 1x, s ramiprilem 1x a se spiraprilem potencionálně interaguje také 1x. S perindoprilem potencionálně interaguje 4x, 1x s trandolaprilem a 3x potencionálně interaguje s warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová potencionálně interaguje se 7 dalšími léčivými látkami, a to s následujícími: citalopramem 1x, diklofenakem 1x, metoklopramidem 1x, spironolaktonem 2x, sulfamethoxasolem 1x, paroxetinem 1x, verapamilem 1x. Celkem tedy vytváří 7druhů (tj. 7,1%) potencionálních lékových interakcí.

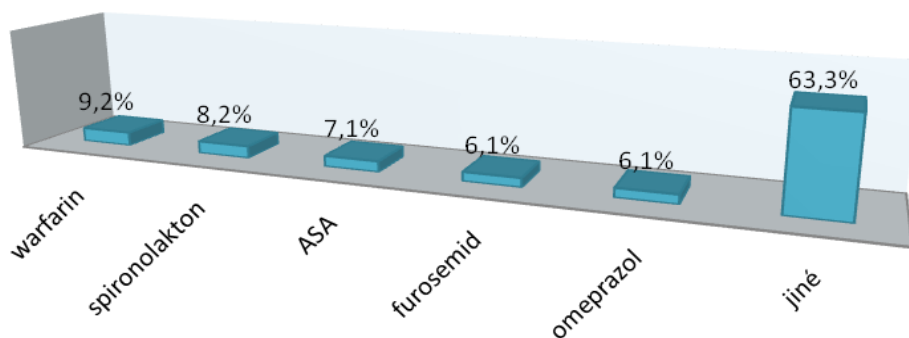
Omeprazol potencionálně interaguje s flukonazolem 1x, digoxinem 4x, indometacinem 1x, methotrexatem 1x, prednisonem 1x, karbamazepinem 1x a warfarinem 2x. Vytváří tedy 6 (tj. 6,1%) potencionálních lékových interakcí.

Furosemid vytváří též 6 (tj. 6,1%) druhů potencionálních lékových interakcí. Potencionálně interaguje s aminofylinem 1x, digoxinem 10x, karbamazepinem 1x, nimesulidem 2x, teofylinem 3x a warfarinem 2x.

Tabulka č. 12 **Léčivá látka s největším interakčním potenciálem**

Název léčivé látky	n druhů interakcí	%
warfarin	9	9,2%
spironolakton	8	8,2%
ASA	7	7,1%
furosemid	6	6,1%
omeprazol	6	6,1%
jiné	62	63,3%
celkem	98	100%

Graf č. 10
Léčivá látka s největším interakčním potenciálem



2.4.3 Interpretace údajů vztahující se k cíli č. 3

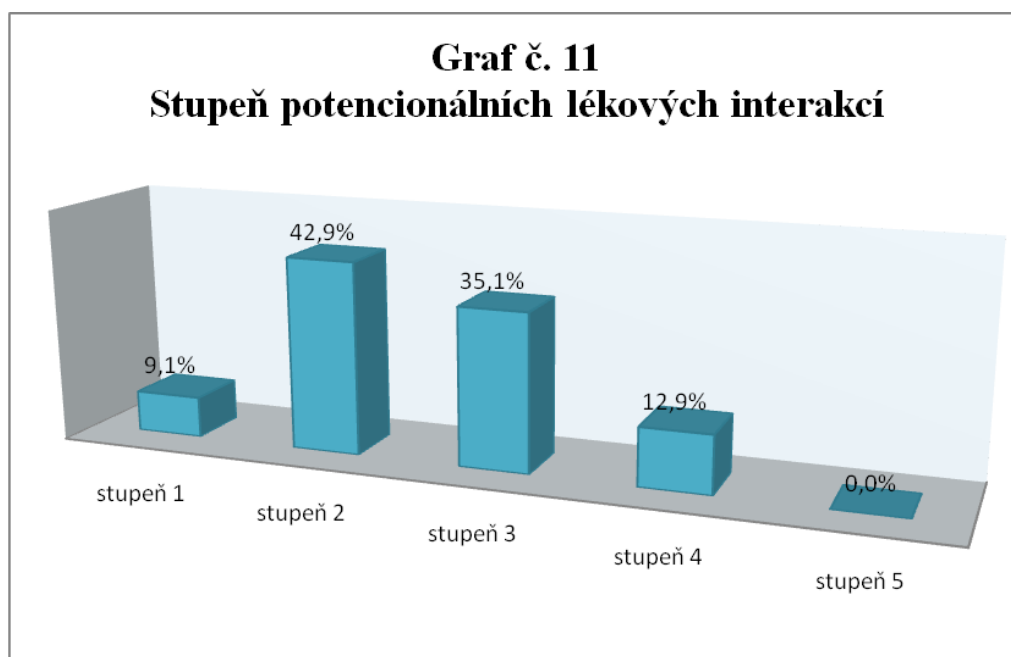
Cíl č. 3) Určit stupně závažnosti u potencionálních lékových interakcí. Ke zjištění údajů o vztahujících se k cíli č. 3 byla zvolena druhá část záznamového archu.

Stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí

V souboru se vyskytlo celkem 77 potencionálních lékových interakcí od stupně jedna po stupeň čtyři. Pátý stupeň potencionální lékové interakce nebyl ve stanoveném souboru nalezen, tedy jeho výskyt je 0 (tj. 0,0%). Celkem u 7 pacientů (tj. 9,1%) byl identifikován stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí jedna (př. warfarin a furosemid). Nejvíce se vyskytující stupeň potencionálních lékových interakcí byl stupeň druhý (př. digoxin a furosemid), který se vyskytl celkem u 33 (tj. 42,9%) hospitalizovaných seniorů. U 27 (tj. 35,1%) pacientů byl zjištěn stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí tři (flukonazol a amiodaron). Nejméně se v souboru vyskytl stupeň závažnosti čtyři (př. verapamil a karbamazepin), a to u 10 (tj. 12,9%) pacientů.

Tabulka č. 13 **Stupeň potencionálních lékových interakcí**

Stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí	n	%
stupeň 1 (nezávažná potencionální léková interakce)	7	9,1%
stupeň 2 (málo závažná potencionální léková interakce)	33	42,9%
stupeň 3 (středně závažná potencionální léková interakce)	27	35,1%
stupeň 4 (velmi závažná potencionální léková interakce)	10	12,9%
stupeň 5 (závažná potencionální léková interakce)	0	0,0%
Celkem	77	100%



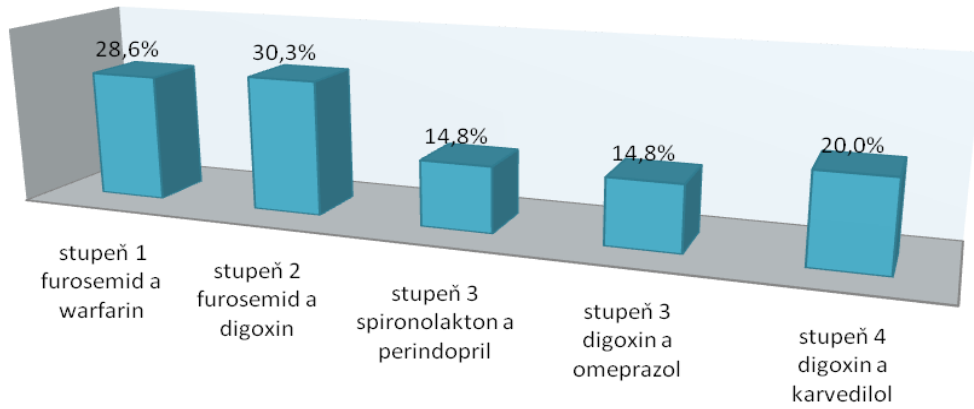
Nejčastější zástupci nelezených stupňů závažnosti potencionálních lékových interakcí

Nejčastěji se vyskytující nezávažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 1) je kombinace léčiv furosemid a warfarin. Tato kombinace byla identifikována ve 28,6%. Ve skupině málo závažných potencionálních lékových interakcí (stupeň 2) se nejčastěji (tj. 30,3%) vyskytla kombinace léčiv furosemid a digoxin. Kombinace léčiv spironolakton a perindopril, kombinace digoxin a omeprazol, jsou dvě nejčastěji se vyskytující potencionální lékové interakce ve skupině středně závažných potencionálních lékových interakcí (stupeň 3). Obě dvě kombinace se vyskytly v 14,8% (tj. 4x). Digoxin a karvedilol vytváří nejčastější závažnou potencionální lékovou interakci (stupeň 4). Celkem se tato kombinace vyskytla ve 20,0% (tj. 2x).

Tabulka č. 14 **Nejčastější zástupci dle stupňů závažnosti**

Stupeň závažnosti	Nejčastější zástupce	n interakcí	%
nezávažný	furosemid a warfarin	2	28,6%
málo závažný	furosemid a digoxin	10	30,3%
středně závažný	spironolakton a perindopril	4	14,8%
	digoxin a omeprazol	4	14,8%
závažný	digoxin a karvedilol	2	20,0%

Graf č. 12
Zástupci stupňů závažnosti potencionálních interakcí



2.5 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Celkem byly stanoveny 4 hypotézy, které byly testovány pomocí parametrických a neparametrických metod. Ke statistickému zpracování dat byl použit statistický software SPSS verze 15. Všechny testy byly provedeny na hladině signifikance 5 % (tzn. $p = 0,05$).

2.5.1 Hypotéza č. 1

H₀1: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv nezávisí na pohlaví.

H_A1: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv závisí na pohlaví.

Počet užívaných léčiv je numerická veličina. Tato veličina byla popsána pomocí parametrů popisné statistiky. Následně bylo testováno testy normality Shapiro -Wilk, zda data mají normální rozložení. Pokud signifikance tohoto testu je větší nebo rovna 0,05 data jsou normálně rozložena a je možné použít parametrické metody pro zpracování dat. Pokud signifikance tohoto testu je menší než 0,05, data nejsou normálně rozložena a ke zpracování je nutné použít neparametrické metody.

Tabulka č. 15 Popisná statistika - počet užívaných léčiv

Pohlaví	N	Minimum	Maximum	Medián	Průměr	Směrodatná odchylka
ženy	76	4	18	8,50	8,97	3,120
muži	24	4	13	8,50	8,33	2,745
Celkem	100	4	18	8,50	8,82	3,033

Tabulka č. 16 **Testy normality**

	Pohlaví	Shapiro-Wilk		
		Statistika	df	Sig.
Počet užívaných léčiv	ženy	,957	76	,012
	muži	,941	24	,170

Testy normality prokázaly, že veličina Počet užívaných léčiv je u mužů normálně rozložena, u žen se však rozložení dat od normálního rozložení statisticky významně liší. Proto ke zpracování byl použit nejdříve parametrický dvouvýběrový Studentův t - test a následně byla ověřena validita testu neparametrickou metodou – dvouvýběrovým pořadovým Mann - Whitney testem.

Tabulka č. 17 **Dvouvýběrový t - test**

	Levenův test shody rozptylů		t-test shody středních hodnot				
	F	Signifikance	t	Stupně volnosti	Oboustranná signifikance	Rozdíl průměrů	Standardní chyba rozdílu průměrů
Počet užívaných léčiv	,515	,475	,901	98	,370	,640	,711

Tabulka č. 18 **Mann - Whitney test**

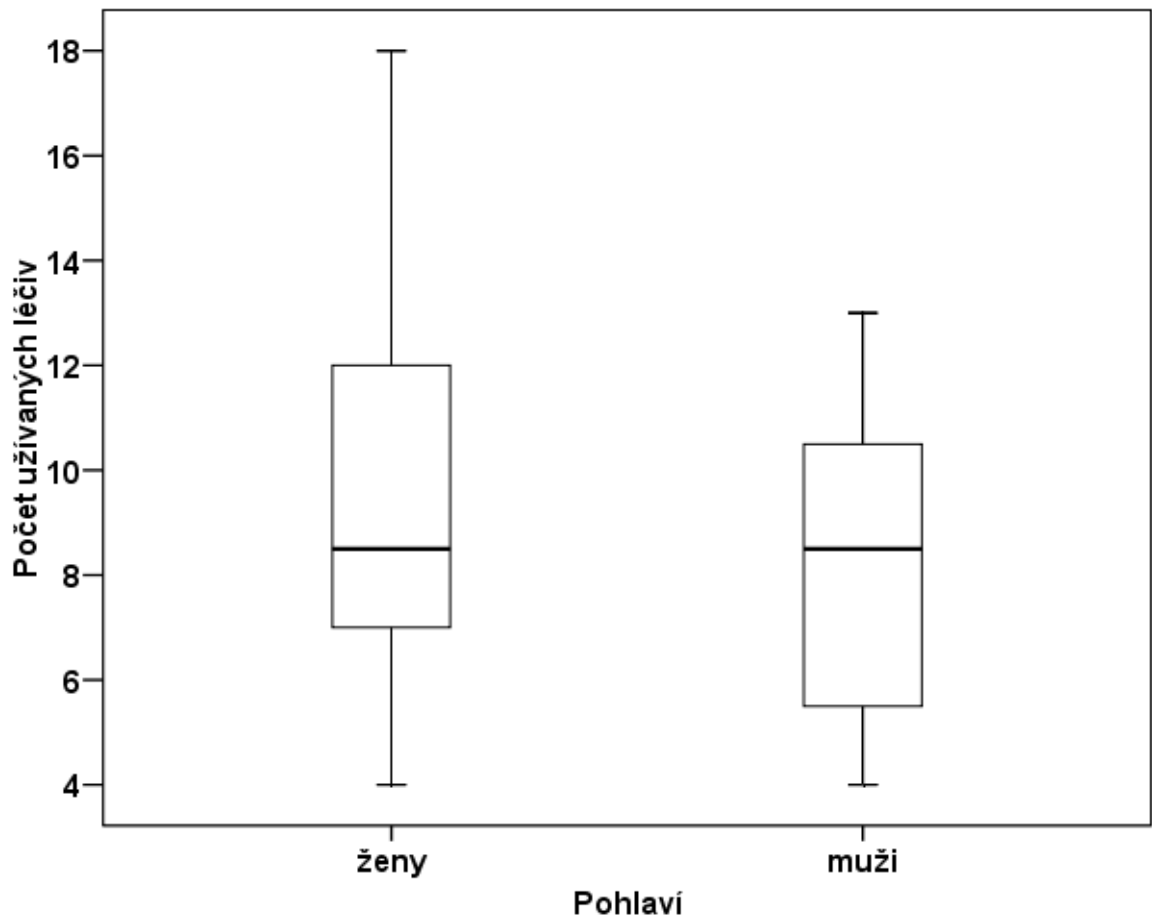
	Pohlaví	N	Průměrné pořadí	Součet pořadí
Počet užívaných léčiv	ženy	76	51,66	3926,00
	muži	24	46,83	1124,00
	Celkem	100		

Tabulka č. 19 **Mann - Whitney test UZ**

	Počet užívaných léčiv
Mann-Whitney ho U	824,000
Z	-,715
Asymptotická signifikance (oboustranná)	,475

Oba testy prokázaly, že muži a ženy se neliší v počtu užívaných léčiv, $p > 0,05$ v obou případech. **Hypotézu H_0 1 nelze zamítnout.** Rozložení dat je graficky znázorněno box grafem (graf č. 13).

Graf č. 13 Počet užívaných léčiv u obou pohlaví



2.5.2 Hypotéza č. 2

H₀2: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv nezávisí na věku pacientů.

H_A2: Předpokládáme, že počet užívaných léčiv závisí na věku pacientů.

Obě zkoumané veličiny jsou metrického typu, proto k ověření hypotézy byl použit výpočet korelačního koeficientu. Po provedeném testu normality, který prokázal, že veličina Počet užívaných léčiv nemá normální distribuci, byl spočítán neparametrický pořadový Spearmanův korelační koeficient.

Tabulka č. 20 **Test normality Shapiro - Wilk**

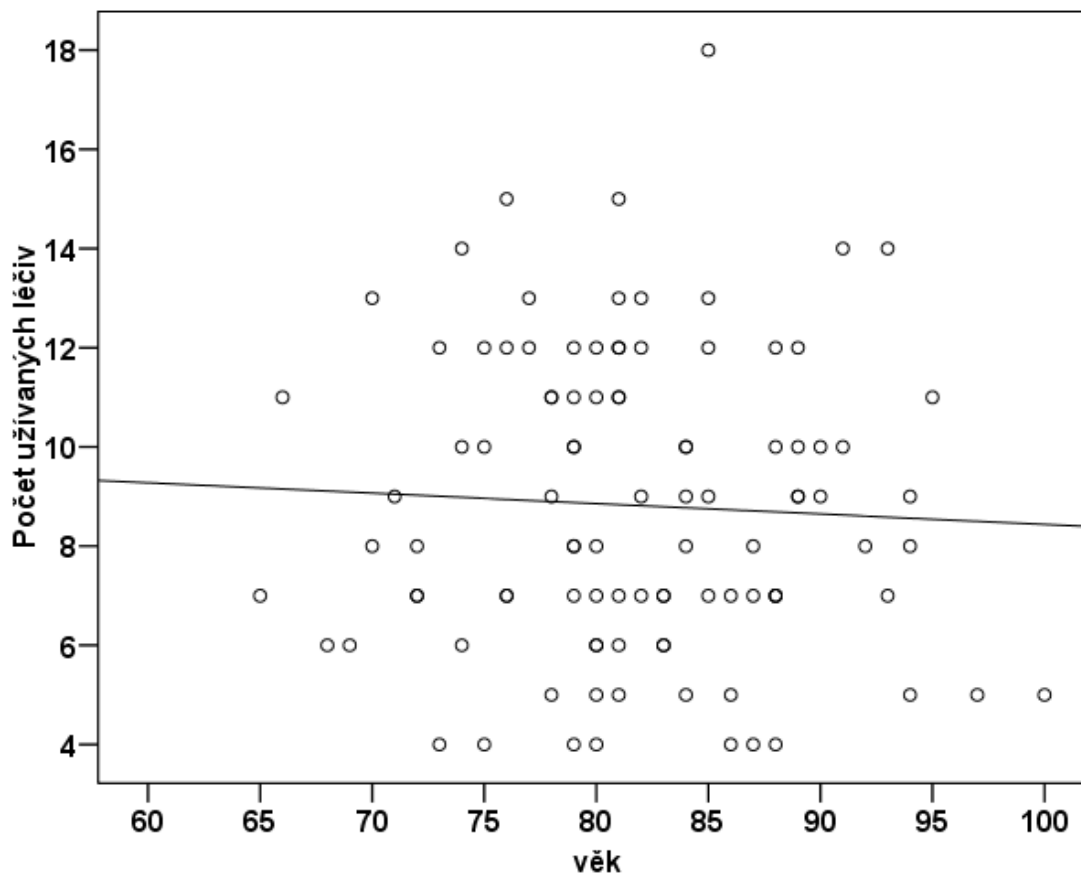
	Shapiro-Wilk		
	Statistika	df	Sig.
Počet užívaných léčiv	,963	100	,007

Tabulka č. 21 **Neparametrický pořadový Spearmannův korelační koeficient**

			Počet užívaných léčiv
Spearmanov o r	věk	Korelační koeficient	-,045
		Oboustranná signifikance	,657
		N	100

Téměř nulová hodnota korelačního koeficientu ($r = -0,045$) prokazuje, že mezi zkoumanými veličinami není žádný statisticky významný vztah. **Hypotézu H_02 nelze zamítnout.** Situace byla znázorněna graficky pomocí bodového grafu s regresní přímkou (graf č. 14).

Graf č. 14 **Počet užívaných léčiv vzhledem k věku**



2.5.3 Hypotéza č. 3

H₀₃: Předpokládáme, že výskyt potencionálních lékových interakcí nezávisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

H_{A3}: Předpokládáme, že výskyt potencionálních lékových interakcí závisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

Hypotéza byla ověřena stejným způsobem jako v případě hypotézy č. 2, proto k ověření hypotézy byl použit výpočet korelačního koeficientu.

Tabulka č. 22 **Test Shapiro - Wilk**

	Shapiro-Wilk		
	Statistika	df	Sig.
Počet užívaných léčiv	,963	100	,007
Počet potencionální lékové interakce nalezených	,607	100	<0,0001

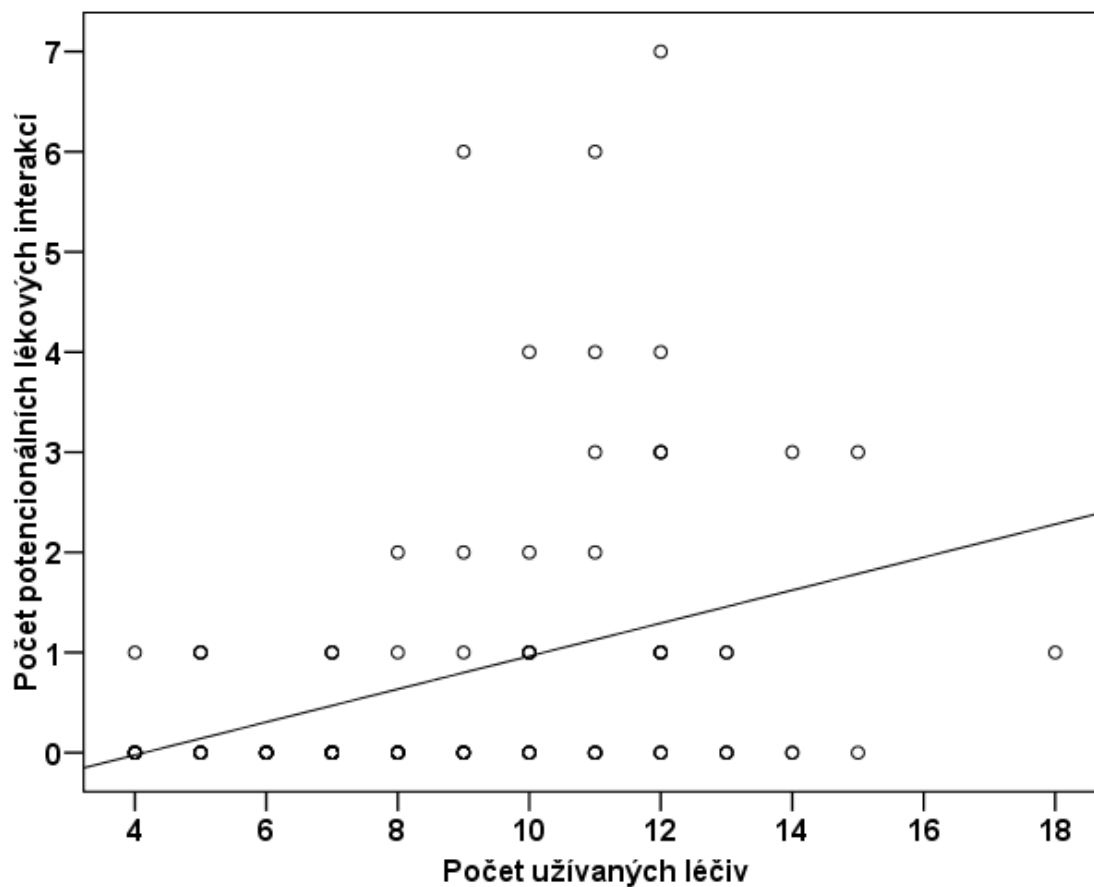
Tabulka č. 23 **Výpočet Spearmanova korelačního koeficientu**

		Počet potencionální lékové interakce nalezených
Spearmanovo r	Počet užívaných léčiv	,389
	Korelační koeficient	
	Oboustranná signifikance	,0001
	N	100

Korelační analýzou bylo prokázáno, že mezi zkoumanými veličinami je středně silná pozitivní závislost. Spearmanův korelační koeficient $r = 0,389$ je statisticky významně různý od nuly ($p = 0,0001$). Se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje počet potencionálních lékových interakcí. **Hypotézu H₀₃ zamítáme ve prospěch alternativní hypotézy.**

Situace byla znázorněna graficky pomocí bodového grafu s regresní přímkou (graf č. 15).

Graf č. 15 Počet užívaných léčiv vzhledem k počtu potenciálních lékových interakcí



2.5.4 Hypotéza č. 4

H₀4: Předpokládáme, že závažnost potencionálních lékových interakcí nezávisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

H_A4: Předpokládáme, že závažnost potencionálních lékových interakcí závisí na celkovém počtu užívaných léčiv.

Veličina Maximální stupeň závažnosti lékových interakcí má ordinální charakter, veličina Celkový počet užívaných léčiv je metrická. Hypotézu ověříme výpočtem Spearmanova koeficientu pořadové korelace.

Tabulka č. 24 Výpočet Spearmanova korelačního koeficientu

			max. stupeň LI
Spearmanov o r	Počet užívaných léčiv	Korelační koeficient	,357
		Oboustranná signifikance	,0003
		N	100

Korelační analýzou bylo prokázáno, že mezi zkoumanými veličinami je středně silná pozitivní závislost. Spearmanův korelační koeficient $r = 0,357$ je statisticky významně různý od nuly ($p = 0,0003$). Se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje maximální stupeň závažnosti lékových interakcí.

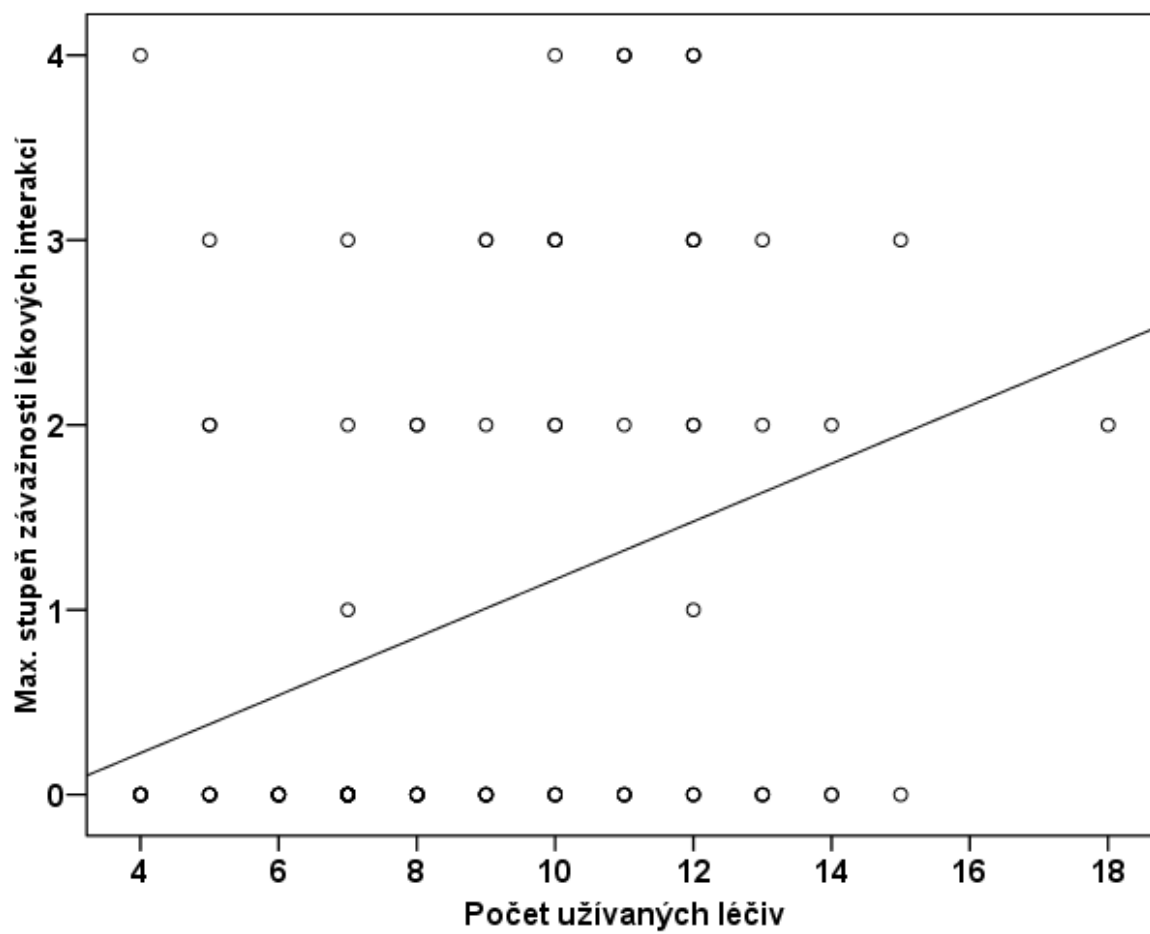
Hypotézu H₀₄ zamítáme ve prospěch alternativní hypotézy.

Tabulka č. 25 Počet léčiv vzhledem ke stupni závažnosti potencionálních lékových interakcí

			Maximální stupeň závažnosti lékových interakcí					Celkem
			0	1	2	3	4	
Počet léčiv	4 -6	Četnost	19	0	2	1	1	23
		%	82,6%	,0%	8,7%	4,3%	4,3%	100,0%
	7 - 9	Četnost	28	1	4	3	0	36
		%	77,8%	2,8%	11,1%	8,3%	,0%	100,0%
	10 -12	Četnost	11	1	5	6	7	30
		%	36,7%	3,3%	16,7%	20,0%	23,3%	100,0%
	13 a více	Četnost	6	0	3	2	0	11
		%	54,5%	,0%	27,3%	18,2%	,0%	100,0%
Celkem		Četnost	64	2	14	12	8	100
		%	64,0%	2,0%	14,0%	12,0%	8,0%	100,0%

Situace byla znázorněna graficky pomocí bodového grafu s regresní přímkou (graf č. 16).

Graf č. 16 Vztah počtu užívaných léčiv a stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí



2.6 DISKUSE

V této diplomové práci se zabýváme potencionálními lékovými interakcemi.³⁸ Lékové interakce představují významný druh předpokladů k nežádoucím účinkům léků, příčinu nemocnosti a úmrtnosti, již lze předejít (16).³⁹ Dopad na zdravotní stav obyvatel není zanedbatelný. Ze studie autora Pirmohameda lze odvodit, že nežádoucí účinky léků v České republice zapříčiní hospitalizaci cca 40 000 pacientů za rok (z nich 800 zemře), přičemž 150 úmrtí je způsobeno lékovou interakcí. Tato čísla jsou jen o něco nižší, než počet úmrtí způsobený dopravními nehodami (31).

Výzkumného šetření se zúčastnilo celkem 100 pacientů hospitalizovaných na Klinice geriatie Fakultní nemocnice Olomouc. Věk pacientů se pohyboval v rozmezí od 65 do 100 let. Průměrný zjištěný věk byl 81,76 let.

Zastoupení pacientů dle pohlaví nebylo zcela vyrovnané. Převažovaly ženy, kterých bylo celkem 77 (tj. 77,0%).⁴⁰ To zřejmě souvisí s demografickým jevem, kdy převaha žen ve věku 80 - 84 let je mírně přes 70%. V nejvyšší věkové skupině 90 a více let je již převaha žen 78,6% (36).

Z výsledků šetření vyplývá, že nejčastějším důvodem hospitalizace pacientů na Klinice geriatie jsou ve 30,0% (tj. 30 pacientů) stavy po frakturách. Na druhém místě, tzn. ve 27,0% (tj. 27 pacientů) se jedná o onemocnění CNS. Třetí nejčastější příčinou hospitalizace jsou infekce, celkem 14 (tj. 14,0%) pacientů. Následuje onemocnění kardiovaskulárního aparátu (celkem 13 pacientů, tj. 13,0%), onemocnění gastrointestinálního traktu, (celkem 6 pacientů, tj. 6,0%), dále jiná než výše uvedená onemocnění 10% (tj. 10,0) pacientů. V našem výzkumném šetření první místo zaujímají stavy po frakturách. Následky poranění (fraktur) bývají uváděny obvykle jako 2. až 3. nejčastější příčina hospitalizace (53). Četnost úrazů a poranění je rozdílná dle lokalit, věku a pohlaví. Vzrůstající tendenci nalézáme u seniorů, kde se nabízí hned několik důvodů, proč vrůstá počet fraktur, např. fyziologické změny doprovázející

³⁸ Potencionální léková interakce znamená podání dvou léčiv jednomu pacientovi, přičemž o kombinaci těchto léků je známo, že mohou způsobit lékovou interakci. V tomto případě nebylo sledováno, zda došlo ke klinickým projevům interakce nebo ke změnám farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností léčiv. (31)

³⁹ Interakce léků lze často předvídat na základě předchozích výsledků klinických studií, předchozích hlášení nebo znalostí farmakologických procesů (13).

⁴⁰ Toto nebyl záměr výzkumného šetření, ale pouze důsledek zastoupení pacientů.

stárnutí a s tím související snižující se obratnost a pohyblivost, osteoporóza zejména u žen a bolestivá artróza kloubů (43).

Prvním cílem této práce bylo analyzovat podávanou medikaci. Z výsledků šetření vyplývá, že průměrný počet užívaných léčiv na jednoho hospitalizovaného seniora byl 8, 82. Maximální počet užívaných léčiv byl 18 a minimální počet 4 léčiva. Celkem 23 seniorů (tj. 23,0%) užívalo mezi 4 - 6 léčivy, 38 (tj. 38,0%) pacientů užívalo denně mezi 7 - 9 léčivy. V rozpětí 10 - 12 léčiv užívalo 29 (tj. 29,0%) pacientů, 13 a více léčiv užívalo 10 (tj. 10,0%) pacientů. Ze studie autorky Práznovcové vyplývá (29), že hospitalizovaným seniorům je předepisováno 5 až 8 léků, přičemž variační šíře je od 1 do 17 léků. Na tomto základě můžeme považovat výsledky diplomové práce za mírně nadprůměrné. Je zde třeba zohlednit také skutečnost, že pro účel práce byla zvolena skupina pacientů, kteří užívají 4 a více léčiv.

Z výsledků šetření je zřejmé, že nejčastější indikační skupinou jsou antikoagulancia (11,3%), následují hypotenziva (10,3%), vazodilatancia (8,4%), diuretika (7,8%), analgetika (6,9%) a antacida (6,2%).⁴¹ Z výsledků studie autorky Práznovcové vyplývá (29), že nejčastější indikační skupiny jsou: vazodilatancia (39%), diuretika (17%), hypotenziva (13%), venofarmaka (10%). Vysoká frekvence podání antikoagulancií v našem výzkumném šetření souvisí pravděpodobně s prevencí tromboembolické nemoci (30,0% pacientů je přijato pro fraktury). Ostatní procentuální zastoupení indikačních skupin se ve většině případů shodují s publikovanými studiemi.

Na základě výsledků šetření je možné konstatovat, že nejčastěji podávanou léčivou látkou je nadroparin, který byl podán 59x (tj. 6,7%). Druhou nejvíce podávanou léčivou látkou je omeprazol, podán celkem 47x (tj. 5,3%). Následuje furosemid a sodná sůl metamizolu, obě dvě léčivé látky byly každá podána celkem 34x (tj. každá kombinace 3,8%). Perindopril byl podán 29x (tj. 3,3%). Celkem 24x (tj. 2,8%) byla podána kyselina acetylsalicylová. Ve studii autorů Šaluna a Nečase (40) je nejčastější předepisovanou léčivou látkou uváděn hydrochlorotiazid, na druhém místě kyselina acetylsalicylová, následuje amilorid, metoprolol, furosemid a alopurinol. Z výsledků výše zmíněné studie vyplývá, že nejvíce předepisovaná léčiva identifikují nejčastější zdravotní problémy populace. V našem výzkumném šetření jsme našli

⁴¹ Celkem bylo stanoveno 27 indikačních skupin: antiarytmika, antikoagulancia, antiparkinsonika, antidepresiva, antiuratika, antibiotika- antimykotika- chemoterapeutika, anxiolytika, antacida, analgetika, bronchodilatancia, digestiva, diuretika, hypolipidemika, hypotenziva, hypnotika, hormony, laxancia, nootropika, perorální antidiabetika, soli a ionty, vazodilatancia, vitamíny a minerály, venofarmaka, antipsychotika, kardiotonika, sympatolytika a jiná léčiva.

poněkud odlišné nejčastější zdravotní problémy pacientů, od kterých se následně odvíjí předepsání léčivých látek. Z tohoto důvodu je možné porovnávat výsledky našeho výzkumného šetření a publikované studie pouze se zohledněním uvedené skutečnosti.

K prvnímu cíli se vztahovaly dvě hypotézy. První hypotéza, která byla statisticky testována, předpokládala závislost počtu užívaných léčiv na pohlaví. Statistické zpracování dat prokázalo, že muži a ženy se neliší v počtu užívaných léčiv (v obou případech $p > 0,05$). Výsledky statistického zpracování dat ukazují velmi mírné odlišení v průměru užívaných léčiv u mužů a žen. Průměrný počet léčiv, která užívají ženy, byl 8,9, u mužů 8,33 léčiv. Medián byl u obou pohlaví shodný, tedy 8,5 léčiv. S výsledky našeho šetření se shoduje studie autorů Šalouna a kol. (39) která uvádí, že parametr pohlaví pacientů nevykazuje signifikantní vztah s počtem užívaných léčivých látek.

Další statisticky testovaná hypotéza hodnotila závislost počtu užívaných léčiv na věku pacientů. Výsledky prokazují, že mezi zkoumanými veličinami počet užívaných léčiv a věk pacientů není žádný statisticky významný vztah. S výsledky našeho statistického zpracování dat se shoduje studie autorů Šalouna a Nečase (40), ve které nebyla prokázána závislost mezi počtem užívaných léčiv a věkem pacienta.

Druhým cílem bylo stanovit potencionální lékové interakce léčiv. V praktické části této diplomové práce byly nalezeny potencionální lékové interakce u 36 (tj. 36,0%) pacientů. Z výsledků studie autorů Šalouna a kol. (39) vyplývá, že u pacientů s 5 užívanými léčivy byla zachycena v 75,6% potencionální léková interakce. Některé publikované studie uvádějí naopak nižší výskyt potencionálních lékových interakcí. Studie autora Prokeše (32) uvádí průměrný výskyt potencionálních lékových interakcí 9,73%. Též nižší výskyt (tj. 11,6%) potencionálních lékových interakcí je uveden ve studii autorů Červeného a kol (5). Výskyt potencionálních lékových interakcí je v různých studiích uveden v rozsahu od 9,73% do 75,6%. V souladu s těmito výsledky je i naše výzkumné šetření. Předpokládáme, že na tomto poměrně velkém rozptylu se podílí řada faktorů. Jedním z možných faktorů je stanovený minimální počet užívaných léčivých přípravků, dále věk, zvolená metodika studie, či použitý software pro klasifikaci potencionálních lékových interakcí.

Z našeho výzkumného šetření vyplývá, že pouze jednou potencionální lékovou interakcí bylo ohroženo 20 (tj. 20,0%) pacientů. Celkem 4 (tj. 4,0%) pacienti byli ohroženi dvěma potencionálními interakcemi, 6 pacientů (tj. 6,0%) třemi

potencionálními lékovými interakcemi. Celkem 3 pacienti (tj. 3,0%) byli ohroženi čtyřmi potencionálními lékovými interakcemi a 2 (tj. 2,0%) pacienti byli ohroženi šesti potencionálními interakcemi. Pouze jeden pacient (tj. 1,0%) byl ohrožen 7 potencionálními lékovými interakcemi. Variační šíře výskytu potencionálních lékových interakcí se pohybuje od jedné do sedmi. Výsledky našeho výzkumného šetření se shodují s výsledky studie autorů Červeného a kol. (5) kteří uvádí, že nejčastěji je pacient ohrožen výskytem pouze jedné potencionální lékové interakce.

Na základě výsledků šetření je možné se domnívat, že nejčastěji se vyskytující potencionální lékovou interakcí je kombinace léčiv furosemid a digoxin. Tato kombinace se vyskytla celkem 10x (tj. ve 12,9%). Na druhém místě se objevily současně dvě potencionální lékové interakce, které se vyskytly každá celkem 4x (tj. každá celkem 5,2%). Jedná se o kombinaci léčiv digoxin a omeprazol a kombinace léčiv spironolakton a perindopril. Na třetím místě se objevily současně tři potencionální lékové interakce, jedná se o kombinace léčiv alopurinol a ampicilin, furosemid a teofylin, spironolakton a warfarin. Každá z výše tří uvedených potencionální lékových interakcí se vyskytla 3x (tj. každá 3,9%). Celkem 65% potencionálních lékových interakcí se vyskytovalo v souboru pouze 1x. Ve studii autorů Randell et al. (33) je nejčastější potencionální lékovou interakcí uvedena kombinace léčiv amilorid a draslík. Následují kombinace léčiv spironolakton a draslík, karbamazepin a risperidon, kodein a melperon. Ze studie autorky Práznovcové vyplývá (29), že nejčastější potencionální lékové interakce, které se mohou objevit u seniorů, jsou: warfarin v kombinaci s nesteroidními antirevmatiky, léky se sírou, makrolidy, chinolony nebo fenytoinem. Na druhém místě se objevila kombinace ACE inhibitorů s draslíkem nebo spironolaktonem. Třetí místo zaujímá kombinace digoxinu a amiodaronu či verapamilu. Je třeba zdůraznit, že závěry publikovaných studií se zcela zásadně rozcházejí v názoru na nejčastěji se vyskytující potencionální lékovou interakci.

Na základě výsledků šetření se domníváme, že léčivou látkou, která vytvořila největší počet potencionálních lékových interakcí je furosemid. Tato léčivá látka vytváří celkem 19 (tj. 13,2%) potencionálních lékových interakcí. Druhou léčivou látkou, která vytvořila největší počet potencionálních interakcí je digoxin, ten byl schopen vytvořit celkem 18 (tj. 12,8%) potencionálních lékových interakcí. Na třetím místě je spironolakton, který vytvořil 15 (tj. 10,4%) potencionálních lékových

interakcí. Dostupné publikované studie uvádí pouze interakční potenciál léčivé látky (není uveden celkový počet potencionálních lékových interakcí, ale pouze počet druhů potencionálních lékových interakcí, které vytvořila daná léčivá látka).

Léčivem s největším interakčním potenciálem, tedy léčivo, které je schopno vytvořit nejvíce druhů potencionálních lékových interakcí, je warfarin. V našem výzkumném šetření warfarin vytvořil celkem 9 druhů (tj. 9,2%) všech potencionálních lékových interakcí. Na druhém místě je spironolakton, který vytvořil celkem 8 (tj. 8,2%) druhů potencionálních lékových interakcí. Na třetím místě je kyselina acetylsalicylová, která vytvořila 7 druhů potencionálních lékových interakcí, tedy 6 (tj. 6,1%). Furosemid vytvořil také 6 (tj. 6,1%) druhů potencionálních lékových interakcí. Ze studie autorů Šalouna a kol. (39) vyplývá, že léčivem s největším interakčním potenciálem v souboru je warfarin. Pomocí programu Kompendium lékových interakcí Infopharm - verze 2008.3 jsme vyhledali veškeré potencionální lékové interakce zvoleného léčiva. Warfarin může vytvořit celkem 281 druhů potencionálních lékových interakcí. Digoxin 158 druhů, kyselina acetylsalicylová 113 druhů, spironolakton 24 druhů a furosemid 21 druhů potencionálních lékových interakcí. Dle výsledků programu, který byl použit v tomto výzkumném šetření, je možné dokreslit si představu o skutečnosti, kolik druhů potencionálních lékových interakcí může jedna léčivá látka vytvořit. Výsledky našeho šetření se shodují plně s výsledky studie autorů Šalouna a kol. (39) a daty dostupnými z výše zmíněného programu.

V souladu s druhým cílem byla stanovena hypotéza, která testovala pravděpodobnost závislosti výskytu potencionálních lékových interakcí vzhledem k počtu užívaných léčiv. Korelační analýzou bylo prokázáno, že mezi zkoumanými veličinami je středně silná pozitivní závislost. Platí tedy, že se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje počet potencionálních lékových interakcí. Výsledky našeho šetření, stejně jako četné literární zdroje, uvádějí signifikantní nárůst potencionálních lékových interakcí v souvislosti se zvyšujícím se počtem medikací.

Třetím cílem bylo určit stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí. Nezávažnou potencionální lékovou interakcí, tedy stupněm 1 bylo ohroženo celkem 7 (tj. 9,1%) pacientů. Celkem 42,9% (tj. 33 pacientů) bylo ohroženo málo závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň dva). Středně závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 3) bylo ohroženo 27 (tj. 35,1%) pacientů.

Závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 4) bylo ohroženo 10 (tj. 12,9%) pacientů. Žádný pacient (tj. 0,0%) nebyl ohrožen velmi závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 5). Výsledky našeho výzkumného šetření se plně shodují s výsledky studie autorů Šalouna a Nečase (40), kteří uvádí, že nejčastěji byli pacienti ohroženi potencionální lékovou interakcí se závažností stupně 2. Většina studií uvádí pouze výskyt klinicky závažných potencionálních lékových interakcí. Například studie autorů Randell et al. uvádí výskyt klinicky závažných potencionálních lékových interakcí ve výši 4,8%. Dalším příkladem studie autorů Guédon - Moreau et al. (31), kteří uvádí pouze výskyt tzv. kontraindikovaných potencionálních lékových interakcí, a to ve výši 0,15%.

Výsledky šetření ukazují, že nejčastěji se vyskytující nezávažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň závažnosti 1) je kombinace léčiv furosemid a warfarin. Tato kombinace léčiv byla identifikována ve 28,6% (tj. 2x). Ve skupině málo závažných potencionálních lékových interakcí (stupeň 2) se nejčastěji vyskytla kombinace léčiv furosemid a digoxin, a to celkem 10x (tj. 30,3%). Nejčastěji se vyskytly ve skupině středně závažných potencionálních lékových interakcí (stupeň 3) kombinace léčiv spironolakton a perindopril a dále kombinace léčiv digoxin a omeprazol. Z výše zmíněných dvou kombinací léčiv se každá opakovala 4x (tj. ve 14,8%). Digoxin a karvediol vytváří nejčastější závažnou potencionální lékovou interakci (stupeň 4) s frekvencí výskytu celkem 2x (tj. 20,0%). Z výsledků publikovaných prací je zřejmé, že každá uvádí jiný druh nejčastější potencionální interakce v daném stupni závažnosti. V několika studiích byla jako jedna z nejčastěji se vyskytujících závažných interakcí shodně uvedena kombinace spironolaktonu a draslíku.

Ke třetímu cíli se vztahovala poslední statisticky testovaná hypotéza, která hodnotila závislost stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí na počtu léčiv. Výsledky statistického zpracování dat prokázaly, že se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje stupeň závažnosti lékových interakcí (byla prokázána středně silná závislost). Například ve skupině pacientů, kteří užívají 10 až 12 léčiv bylo nalezeno riziko vzniku závažné potencionální interakce (stupeň 4) ve 28,3%. Naopak ve skupině pacientů, kteří užívají 4 až 6 léčiv existuje riziko vzniku závažné potencionální lékové interakce pouze 4,3%.

ZÁVĚR

Výzkumného šetření se zúčastnilo celkem 100 pacientů hospitalizovaných na Klinice geriatrické Fakultní nemocnice Olomouc. Jednalo se o muže i ženy ve věku nad 65 let, kteří užívali minimálně 4 léčivé přípravky.

Věk pacientů se pohyboval v rozmezí od 65 do 100 let, přičemž průměrný zjištěný věk byl 81,76 let. Zastoupení pacientů dle pohlaví nebylo zcela vyrovnané, převažovaly ženy, kterých bylo 77 (tj. 77,0%). Zajímavým zjištěním bylo, že nejčastějším důvodem hospitalizace, a to celkem u 30 pacientů (tj. 30,0%) byly stavy po frakturách. Na druhém místě se objevilo onemocnění CNS (27,0%, tj. 27 pacientů) a následovaly infekce (14 pacientů, tj. 14,0%).

Prvním cílem této práce bylo analyzovat podávanou medikaci. Průměrný počet užívaných léčiv na jednoho seniora byl 8, 82. Nejvíce pacientů, tedy 38 (tj. 38,0%) užívá denně mezi 7 - 9 léčivy. Naopak nejméně, tedy 10 (tj. 10,0%) pacientů užívá denně 13 a více léčiv. Nejčastěji podávanou indikační skupinou jsou antikoagulanty (11,3%), následují hypotenziva (tj. 10,3%) a vazodilatancia (tj. 8,4%). Nejčastěji podávanou léčivou látkou je nadroparin, který byl podán 59x (tj. 6,7%). Druhou nejvíce frekventovanou léčivou látkou je omeprazol, který byl podán 47x (tj. 5,3%). Ve 34 indikacích (tj. 3,8%) byla podána látka furosemid.

Součástí prvního cíle bylo ověření dvou hypotéz. První hypotéza, předpokládala závislost počtu užívaných léčiv na pohlaví. Statistické hodnocení prokázalo, že muži a ženy se neliší v počtu užívaných léčiv. Další statisticky testovaná hypotéza měla zhodnotit, závislost počtu užívaných léčiv na věku pacientů. Výsledky prokazují, že mezi zkoumanými veličinami počet užívaných léčiv a věk pacientů není žádný statisticky významný vztah. S ohledem na kapitulu 2. 4. 2 interpretace údajů vztahujících se k cíli č. 1 (str. 48 - 51) můžeme konstatovat, že **cíl č. 1 byl splněn.**

Druhým cílem bylo stanovit potenciaální lékové interakce léčiv. Celkem bylo v souboru nalezeno 77 potenciaálních lékových interakcí. U 36 (tj. 36,0%) pacientů

byla nalezena nejméně jedna potencionální léková interakce. Nejčastěji se vyskytovala jedna potencionální interakce, a to celkem u 20 (tj. 20,0%) hospitalizovaných seniorů. Maximální počet souběžně se vyskytujících potencionálních interakcí bylo sedm. Kombinace léčiv furosemid a digoxin vytvořila nejčastější potencionální lékovou interakci, její výskyt byl 12,9% (tj. 12x). Léčivou látkou, která je vytvořila největší počet potencionálních lékových interakcí je furosemid. Tato látka vytvořila celkem 13,2% (tj. 19x) potencionálních lékových interakcí. Léčivem s největším interakčním potenciálem, co se týká druhů interakcí je warfarin, ten vytváří 9 druhů (tj. 9,2%) potencionálních lékových interakcí.

V souladu s druhým cílem byla stanovena hypotéza, která testovala pravděpodobnost závislosti výskytu potencionálních lékových interakcí vzhledem k počtu užívaných léčiv. Mezi zkoumanými veličinami je středně silná pozitivní závislost tzn., že se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje počet potencionálních lékových interakcí. S ohledem na kapitulu 2. 4. 3 interpretace údajů vztahujících se k cíli č. 2 (str. 51 - 56) můžeme konstatovat, že **cíl č. 2 byl splněn.**

Třetím cílem bylo určit stupně závažnosti u potencionálních lékových interakcí. Nejčastěji jsou hospitalizovaní senioři ohroženi málo závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň dva). Tento stupeň byl nalezen ve 42,9% (tj. 33 seniorů). Žádný senior nebyl ohrožen velmi závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 5). Nejčastěji vyskytující se málo závažnou potencionální lékovou interakcí (stupeň 2) je kombinace léčiv furosemid a digoxin (tj. 30,3%).

Ke třetímu cíli se vztahovala poslední statisticky testovaná hypotéza, která hodnotila závislost stupně závažnosti potencionálních lékových interakcí na počtu léčiv. Výsledky statistického zpracování dat prokázaly, že se vzrůstajícím počtem užívaných léčiv se zvyšuje stupeň závažnosti lékových interakcí. S ohledem na kapitulu 2. 4. 4 interpretace údajů vztahujících se k cíli č. 3 (str. 57 - 59) můžeme konstatovat, že **cíl č. 3 byl splněn.**

Čtvrtým cílem bylo vypracovat pro všeobecné sestry informační materiál o problematice potencionálních lékových interakcí. Materiál je přiložen k této diplomové práci. **Cíl č. 4 byl splněn.**

Návrh autorky pro zvýšení bezpečnosti farmakoterapie u geriatrických pacientů, a to v oblasti potencionálních lékových interakcí. V rámci kvalifikační i specializační přípravy všeobecných sester by bylo vhodné zahrnout do předmětu farmakologie problematiku lékových interakcí. Dále by bylo vhodné realizovat v rámci celoživotního vzdělávání odborné semináře se zaměřením na lékové interakce, a to jak z pohledu lékaře či farmakologa, tak i všeobecných sester.

Management nemocnic by si též měl uvědomit, že i v jejich zařízeních mohou existovat lékové problémy. V rámci kontinuálního zvyšování kvality péče by bylo vhodné zavést programy, které budou identifikovat potencionální lékové interakce v průběhu hospitalizace.⁴²

⁴² Řada států přijala legislativní opatření, pro poskytování zpětné vazby o problematice lékových interakcí. Například již v roce 1990 byl přijat v USA zákon Omnibus Budget Reconciliation Act, který dává jednotlivým státům mandát, aby prováděly rozbor kvality péče včetně indentifikace potencionálních lékových interakcí (31).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) AMBLER, Z. Farmakoterapie. Neurologické poruchy a základní principy farmakoterapie u pacientů staršího věku. *Remedia*, 2003, roč. 13, č. 6, s. 388-401.
- 2) BARTOŠÍKOVÁ, L.; et al. Zhodnocení farmakoterapie u geriatrických pacientů ve vybraných domovech důchodců v regionu Brno. *Česká a slovenská farmacie*. 2008, roč. 57, č. 4, s. 181- 186.
- 3) BECHOVÁ, L. Jak může potrava ovlivnit účinek podávaných léků. [online]. 2003, [cit. 2009-10-22]. Dostupný z WWW:< <http://www.onko.cz/lekarnik-jak-muze-potrava-ovlivnit-ucinek-podavanych-leku/>>.
- 4) BURIÁNKOVÁ, Z. Interakce léků a potravy. *Sestra*. 2006, roč. 16, č. 1, s. 31- 32.
- 5) ČERVENÝ, P.; et al. Potencionální lékové interakce u pacientů s idiopatickým střevním zánětem. *SOLUTIO. Informační server pro lékárny*. [online]. 2007- 2008, [cit. 2009-12-20]. Dostupný z WWW: < <http://www.medon-solutio.cz/online2007/index.php?linkID=txt13&page=1>>.
- 6) DOLEŽAL, T. Otazníky kolem interakcí léčiv s potravou. *Pace NEWS* [online]. 2000, [cit. 2008-04-20]. Dostupný z WWW:< http://www.pace.cz/go/archiv_p0002_5>.
- 7) EBYL, V.; ČERNÁ, P. *Základy geriatrické farmakologie*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2008. 77 s.
- 8) FIALOVÁ, D.; et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*, 2005, vol. 293, no 1348- 1358.

- 9) FIALOVÁ, D. *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I. Změna terapeutické hodnoty léků ve stáří*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2007. 90 s.
- 10) FIALOVÁ, D. Vliv potravy na terapeutickou hodnotu léčiv ve vyšším věku. *Česká geriatrická revue*. 2003. roč. 1, č. 1, s. 20 - 26.
- 11) FIALOVÁ, D.; TOPINKOVÁ, E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří-farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia*, 2005, roč. 15, č. 4-5, s. 410-417.
- 12) FIALOVÁ, D.; TOPINKOVÁ, E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia*, 2002, roč. 12, č. 6, s. 434-440.
- 13) GRUNDMANN, M. Lékové interakce I. *Interní medicína pro praxi*, 2000, roč. 2, č. 1, s. 40 -41.
- 14) GRUNDMANN, M. Problémy s podáváním léků ve stáří. I. Farmakokinetika ve stáří. *Interní medicína pro praxi*, 2001, roč. 3, č. 1, s. 30-32.
- 15) CHALABALA, M.; et al. *Technologie léků*. 2. přepracované vydání. Praha: Galén, 2001. 408 s.
- 16) JUURLINK, D. N.; Drug - drug Interactions Among Elderly patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*, 2003, vol. 289, no 1652- 1658.
- 17) KATZUNG, B. G. *Základní a klinická farmakologie*. Přeložila Jarmila Plevová. 2. vydání. Jinočany: H&H, 2006. 1106 s.
- 18) KOLEKTIV AUTORŮ. *Lemon 2. Učební texty pro sestry a porodní asistentky*. 1. vydání. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1997. 134 s.

- 19) KVĚTINA, J; GRUNDMANN, M. Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2003, roč. 1, č. 1, s. 17-21.
- 20) Léčiva potencionálně nevhodná ve stáří. *Farmakoterapeutické informace: měsíčník pro lékaře a farmaceuty*, 2006, roč. 12, č. 10, s. 1-4.
- 21) Léčiva potencionálně nevhodná ve stáří. *Farmakoterapeutické informace: měsíčník pro lékaře a farmaceuty*, 2006, roč. 12, č. 11, s. 1-4.
- 22) Lékové záznamy pacienta- 4. [online]. [cit. 2010-01-28]. Dostupný z WWW:<http://www.pace.cz/go/publikace_2_4#4.1.2.1>.
- 23) LINCOVÁ, D.; et al. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s.
- 24) MASHA., S. H. L. et al. Přeložil SKOUPÝ, L. *Klinicky relevantní lékové interakce v onkologii* [online]. orig. V tišt. verzi Journal of Oncology Pharmacy Practice 2003, vol 9: no 2-3, 45-85 . cit. [2009-04-30]. Český překlad dostupný z WWW:<<http://www.esop.li/downloads/national/czechrep/Klinicky.pdf>>.
- 25) MONDOK, L. Infúzní filtry: *Braun noviny* [online]. 2002, [cit. 2006-4-30]. s. 1-8. Dostupný z WWW:<<http://bbraun.cz/braunoviny/tema/tema200412b>>.
- 26) PETR, P.; KALOVÁ, H. *Vybrané kapitoly ze sociální a klinické farmakologie* [online]. 2005, [cit. 2008-12-32]. Dostupný z WWW:<http://www.zsf.jcu.cz/struktura/katedry/verzdrav/clenove/petr/studijni_texty/texty_K_FT05/4OsudyLeku.doc>.
- 27) PIŤHA, J.; POLEDNE, R.; a kol. *Zdravá výživa pro každý den*. 1. vydání. Praha: Grada, 2009. 144 s.
- 28) PRÁZNOVCOVÁ, L. *Compliance pacienta* [online]. [cit. 2009-04-01]. Dostupný z WWW:<http://www.pace.cz/go/odborne_publicace>.

- 29) PRÁZNOVCOVÁ, L. Senioři a léky v České republice. *Zdravotnické noviny*, příloha Lékařské listy, 2002, roč. 51, č. 43, s. 29- 31.
- 30) PERLÍK, F.; MARTÍNKOVÁ, J. Lékové interakce. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 3, s. 311 - 317.
- 31) PROKEŠ, M. Přehled odborných studií vyhledávajících lékové interakce a rizikové kombinace léků v preskripci lékařů. *Revizní a posudkové lékařství*, 2009. roč. 12, příloha Listy revizního lékařství, č. 1, s. 3 -15.
- 32) PROKEŠ, M. Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstanecké pojišťovny Škoda. *Praktický lékař*. 2005, roč. 85, č. 8, s. 457- 459.
- 33) RANDELL, H. M.; MUURIEN, S. M.; PITKÄLÄ, K.H. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug - drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross - sectional study. *Drugs Aging*. 2008, vol. 25, no 683- 692.
- 34) RICHTER, R. Compliance část I. Běžná praxe. *Pharm Business Magazine*, [online]. 2007 [cit. 2010-01-27].
Dostupný z WWW:<<http://lib.store.yahoo.net/lib/epill/PharmaBusinessMagazine.pdf>>.
- 35) SKLENÁŘ, Z. Inkompatibility v receptuře magistraliter. *Praktické lékárenství*, 2005, roč. 1 č. 1, s. 31- 34.
- 36) Stárnutí populace. *Ediční plán*. [online]. [cit. 2009-12-28]. Dostupný z WWW:<[http://www.czso.cz/csu/2008edicniplan.nsf/t/5200395454/\\$File/1137-08-01.pdf](http://www.czso.cz/csu/2008edicniplan.nsf/t/5200395454/$File/1137-08-01.pdf)>.
- 37) STROJIL, J; et al. Polypragmázie u 67 letého diabetika. *Klinická farmakologie a farmacie: časopis postgraduálního vzdělávání pro farmaceuty*, 2006, roč. 2, č. 4, s. 179-181.

- 38) SUCHOPÁR, J. Otázky kolem compliance léků. *Pace NEWS* [online]. 2000, [cit. 2008-04-20]. Dostupný z WWW:< <http://www.pace.cz/source.php?id=1&page=4>>.
- 39) ŠALOUN, J.; et al. Analýza preskripce léků u polypragmatických pacientů. *Interní medicína pro praxi*. 2007, roč. 9, č. 7- 8, s. 349- 351.
- 40) ŠALOUN, J.; NEČAS J.; Polypragmázie a lékové interakce v ambulantní praxi. *Klinická farmacie*. 2006, roč. 1, č. 4, s. 179-181.
- 41) THIELOVÁ, T. Jak potraviny působí na léky? [online]. 2009, [cit. 2009-10-20]. Dostupný z WWW:< <http://www.bio-life.cz/clanky/faq/jak-potraviny-pusobi-na-leky.html>>.
- 42) TOPINKOVÁ, E. *Geriatric pro praxi*. 1. vydání. Praha: Galén, 2005. 270 s.
- 43) TOPINKOVÁ, E. Nejčastější zdravotní potíže seniorů. *Vademecum zdraví*. [online]. 2006, [cit. 2009-12-20]. Dostupný z WWW:< <http://vademecum-zdravi.cz/nejcastejsi-zdravotni-potize-senioru/>>.
- 44) TOPINKOVÁ, E.; et al. *Geriatric. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. 2007. 1. vydání. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP, 2007. 14 s.
- 45) TOPINKOVÁ, E.; et al. Nová evidence - based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP a START. *Vnitřní lékařství*. 2008, roč. 54, č. 12, s. 1161-1169.
- 46) TOPINKOVÁ, E.; FIALOVÁ, D. Geriatrická farmakoterapie-léčiva nevhodná pro starší nemocné. *Postgraduální medicína*, 2006, roč. 8, mimořádná příloha, s. 28-35.
- 47) TOPINKOVÁ, E.; FICKOVÁ, D. Účinná farmakoterapie ve stáří. *Postgraduální medicína*, 2002, roč. 4, č. 5, s. 477 - 482.

- 48) WAWRUCH: M.; et al. Používání potenciálně nevhodných léčiv pro starších pacientů v regioně bývalého Československa. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2008, roč. 6, č. 22, s. 81- 85.
- 49) WEBER, P., et al. Polyfarmakoterapie v klinické gerontologii. *Časopis lékařů českých*, 2004, roč. 143, č. 8, s. 547-551.
- 50) ZÁBOJ, Z. Compliance v geriatrici. *Geriatrics*, 1998, roč. 4, č. 4, s. 17-20.
- 51) Zdravotnická ročenka České republiky [online]. 2004, [cit. 2009-07-20]. Dostupný z WWW:<http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=ro%Edenka®ion=100&mnu_id=5300>.
- 52) Zdravotnická ročenka České republiky [online]. 2007 [cit. 2009-07-20]. Dostupný z WWW:<http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=ro%Edenka®ion=100&mnu_id=5300>.
- 53) ŽOFKA, J. ANALÝZA: Struktura hospitalizovanosti v ČR podle pohlaví, věku a příčin. [online]. 2009, [cit. 2009-12-27]. Dostupný z WWW:< http://www.demografie.info/?cz_detail_clanku&artclID=625>.

SEZNAM ZKRATEK

ASA- kyselina acetylsalicylová

AUC- area under the curve ; plocha pod křivkou

CYP- cytochrom P

CNS -centrální nervový systém

Cmax- maximální koncentrace

GIT- gastrointestinální trakt

KVO -onemocnění kardiovaskulárního aparátu

SSM- sodná sůl metamizolu

SEZNAM TABULEK

Tabulka

č. 26 Seznam tabulek

Číslo tabulky	Název tabulky	Strana
č.1	Vývoj české populace a podíl obyvatelstva ve věku nad 65 let (v tisících)	11
č.2	Změny receptorů a cílových míst pro specifický účinek léčiv ve stáří	34
č.3	Věk hospitalizovaných pacientů	45
č.4	Pohlaví seniorů	46
č.5	Nejčastější důvod hospitalizace	47
č.6	Počet užívaných léčiv	48
č.7	Nejčastěji se vyskytující indikační skupiny	49
č.8	Nejčastěji podávané léčivé látky	50
č.9	Výskyt potenciálních lékových interakcí	52
č.10	Nejčastější potencionální lékové interakce	53
č.11	Nejčastěji interagující léčivá látka	54
č.12	Léčivá látka s největším interakčním potenciálem	56
č.13	Stupeň potencionálních lékových interakcí	57
č.14	Nejčastější zástupci dle stupňů závažnosti	58
č.15	Popisná statistika- počet užívaných léčiv	60
č.16	Testy normality	61
č.17	Dvouvýběrový t-test	61
č.18	Mann-Whitney test	61
č. 19	Mann-Whitney test UZ	61
č. 20	Test normality Shapiro-Wilk	63
č. 21	Neparametrický pořadový Spearmannův korelační koeficient	63
č. 22	Test Shapiro-Wilk	64
č. 23	Výpočet Spearmanova korelačního koeficientu	64
č. 24	Výpočet Spearmanova korelačního koeficientu	66

č. 25	Počet léčiv vzhledem ke stupni závažnosti potencionálních lékových interakcí	66
č. 26	Seznam tabulek	84-85
č. 27	Seznam grafů	86

SEZNAM GRAFŮ

Tabulka

č. 27 Seznam grafů

Číslo grafu	Název grafu	Strana
č.1	Věkové zastoupení pacientů	45
č.2	Pohlaví pacientů	46
č.3	Důvod hospitalizace	47
č.4	Počet předepsaných léčiv	48
č.5	Nejčastější indikační skupiny léčiv	50
č.6	Nejčastěji podávaná léčivá látka	51
č.7	Výskyt potenciálních lékových interakcí	52
č.8	Nejčastější potencionální lékové interakce	54
č.9	Nejčastěji interagující léčivá látka	55
č.10	Léčivá látka s největším interakčním potenciálem	56
č.11	Stupeň potencionálních lékových interakcí	58
č. 12	Zástupci dle stupňů závažnosti potencionálních interakcí	59
č. 13	Počet užívaných léčiv u obou pohlaví	62
č. 14	Počet užívaných léčiv vzhledem k věku	63
č. 15	Počet užívaných léčiv vzhledem k počtu potenciálních lékových interakcí	65
č. 16	Vztah počtu užívaných léčiv a stupeň závažnosti potencionálních lékových interakcí	67

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1- Záznamový arch

Příloha č. 2- Žádost o povolení sběru dat k výzkumnému šetření

PŘÍLOHY

Záznamový arch

Pořadové číslo pacienta	
Rok narození pacienta	
Medicínské diagnózy	
Alergie	
Léčivé přípravky, jejich frekvence a způsob podání	

Žádost o povolení sběru dat k výzkumnému šetření

Manažer ošetrovatelské péče Bc. Martin Šamaj
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P Pavlova 6
755 20, Olomouc

Olomouc 14. 4. 2009

Žádost o povolení sběru dat k výzkumnému šetření na klinice geriatric

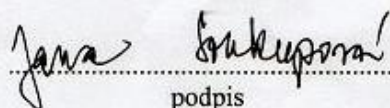
Vážený pane,

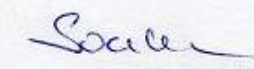
jmenuji se Jana Soukupová, jsem studentkou I. ročníku prezenční formy navazujícího magisterského oboru Dlouhodobá ošetrovatelská péče u dospělých na Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci. Pod vedením doc. MUDr. K. Urbánka, PhD. zpracovávám závěrečnou diplomovou práci na téma. Potencionální lékové interakce u geriatrických pacientů.

Obracím se na Vás se žádostí o povolení spolupráce s klinikou geriatric Fakultní nemocnice Olomouc, a to za účelem získání dat pro výzkumné šetření závěrečné diplomové práce. Výzkumné šetření proběhne metodou- obsahová analýza zdravotnické dokumentace (viz. příloha List sběru dat) v období červen a červenec 2009. Se získanými údaji bude zacházeno dle platných etických norem a bude zachována anonymita. Výstupem diplomové práce bude vypracování informačního materiálu pro kliniku geriatric.

Děkuji za vyřízení.

Bc. Jana Soukupová, DiS.
Stanoviště č. 90
664 84, Zastávka u Brna


.....
podpis


Bc. Martin ŠAMAJ
manažer
ošetrovatelské péče
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLMOUC