

Určení prevalence potenciálních lékových interakcí u pacientů léčených 5 a více léčivými přípravky v České a Slovenské republice

Richard Češka¹, Ivan Tkáč²

¹ Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

² IV. interní klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Souhrn

Pro současnou dobu je charakteristický nárůst polypragmatie, která je provázána nárůstem výskytu lékových interakcí. Pro tuto skutečnost ovšem chybějí v České i Slovenské republice empirická data, která je možno získat pouze terénním šetřením. Proto byla připravena mezinárodní, multicentrická, observační, neinterventní studie „Určení prevalence potenciálních lékových interakcí u pacientů léčených pěti a více léčivými přípravky v České republice a Slovenské republice“, jejímž primárním cílem bylo zjistit prevalenci potenciálních lékových interakcí v podmínkách běžné klinické praxe u pacientů ve věku nad 18 let, léčených 5 a více léčivy. Šetření proběhlo od 21. září 2013 ve 4 po sobě jdoucích čtvrtletních periodách (poslední návštěva posledního pacienta se uskutečnila 18. září 2014) na pracovištích praktických lékařů a ambulantních specialistů (celkem 1 040 lékařů), vybraných v souladu se strukturou lékařských specializací v příslušné republice a s ohledem na to, aby byla zajištěna data z celého území států. Získaná data byla vyhodnocena deskriptivními statistickými metodami. Míra zdravotního rizika v důsledku lékové interakce byla vyjádřena tzv. interakčním indexem. Prevalence preskripce s kritickým rizikem vzniku interakce (interakční index ≥ 12), tedy ohrožení pacientů nežádoucími účinky, byla významně ovlivněna zejména množstvím předepsaných léčiv a jejich strukturou ve vztahu k riziku interakcí, věk ani pohlaví však významnou roli nehrály. Zjištěné sezónní výkyvy v prevalenci interakcí lze připsat na vrub zvýšené medikaci při sezónních onemocněních.

Klíčová slova: interakční index – lékové interakce – polypragmatie

Estimating the prevalence of potential drug interactions in patients treated with 5 and more drugs in the Czech Republic and Slovak Republic

Summary

Polypharmacy is currently a growing phenomenon, leading to an increased risk of drug interactions. Empirical data to document this trend can only be obtained through a field survey, which, however, is missing in both Czechia and Slovakia. Therefore an international, multicentre, observational, non-interventional study “Estimating the prevalence of potential drug interactions in patients treated with 5 and more drugs in the Czech Republic and Slovakia” was conducted, with the primary aim to identify the prevalence of potential drug-drug interactions in the conditions of routine clinical practice. The patients aged 18 years or more and treated with 5 and more drugs simultaneously were recruited from 21 September 2013 onward in 4 consecutive quarters, each patient maximally once in a single quarter. The participating sites consisted of general practitioners and outpatient specialist clinics (1 040 physicians altogether), chosen to match the structure of medical specialties as well as to cover the entire territory of the respective country. The data was evaluated with descriptive statistical methods. The level of health risk associated with drug-drug interactions has been expressed by an Interaction Index, a measure developed to estimate the probability of critical risk of drug-drug interaction. The prevalence of prescriptions with Interaction index ≥ 12 , i.e. exposing patients to adverse effects, was significantly influenced mainly by the amount of drugs prescribed and their profile in relation to the risk of interactions; on the other hand, age or gender did not play an important role. The identified seasonal variations in the prevalence of interactions can be explained by additional medication associated with seasonal illnesses.

Key words: drug interactions – interaction index – polypharmacy

Úvod

Lékové interakce [1,2] jsou nebezpečným jevem, jehož četnost je na vzestupu, zejména v souvislosti s narůstající polypragmazií [3]. Důvodem mnohočetné preskripce léčiv jsou zejména zvyšování průměrného věku pacientů v ordinacích lékařů a s tím související polymorbidita, roztržistěnost péče mezi více odborníky předepisující léky pouze z hlediska své specializace, marketingové kampaně na OTC (over-the-counter/volně prodejné) přípravky, či neexistence jednotné funkční databáze dokumentující preskripci.

Ačkoli lze stoupající míru rizika nebezpečných lékových interakcí se vzestupem počtu předepisovaných léků intuitivně očekávat, průkazná empirická data ověřující tento předpoklad doposud chybí. Přitom šetření preskripce v letech 2001–2004 ukázalo, že 0,35 % pojištěnců velké zdravotní pojišťovny v ČR bylo ohroženo velmi závažnou lékovou interakcí [5]. Jiné šetření ve Velké Británii v letech 2001–2002 ukázalo, že hospitalizace nemocných přijatých kvůli projevům lékové interakce zabírá 4 % lůžkové kapacity a v 0,15 % postižených má příhoda fatální následky [6].

Data o předepisovaných kombinacích lze zjistit z databází zdravotních pojišťoven, v tomto případě však není zaručeno, že pacient předepsané léky skutečně souběžně užíval. Údaje s relativně vysokou spolehlivostí je tak možné získat pouze terénním šetřením.

Cíle studie

Primárním účelem studie bylo zjistit prevalenci potenciálních lékových interakcí v podmínkách běžné klinické praxe u pacientů léčených 5 a více léčebnými přípravky při uplatnění hlediska jejich potenciální závažnosti.

Sekundárními cíli studie byly:

- zjištění frekvence možných lékových interakcí v závislosti na celkovém počtu léčiv užívaných pacientem
- zjištění sezónních vlivů na frekvenci možných interakcí
- zjištění podílu volně prodejných léčiv na míře rizika

- zjištění frekvence duplicit a multiplicit v proskripci
- zjištění průměrného dávkování sledovaných látek

Studie byla naplánována jako mezinárodní, se sběrem dat v České republice a Slovenské republice, a s možností srovnání údajů z obou zemí.

Pacienti a metody

Design studie

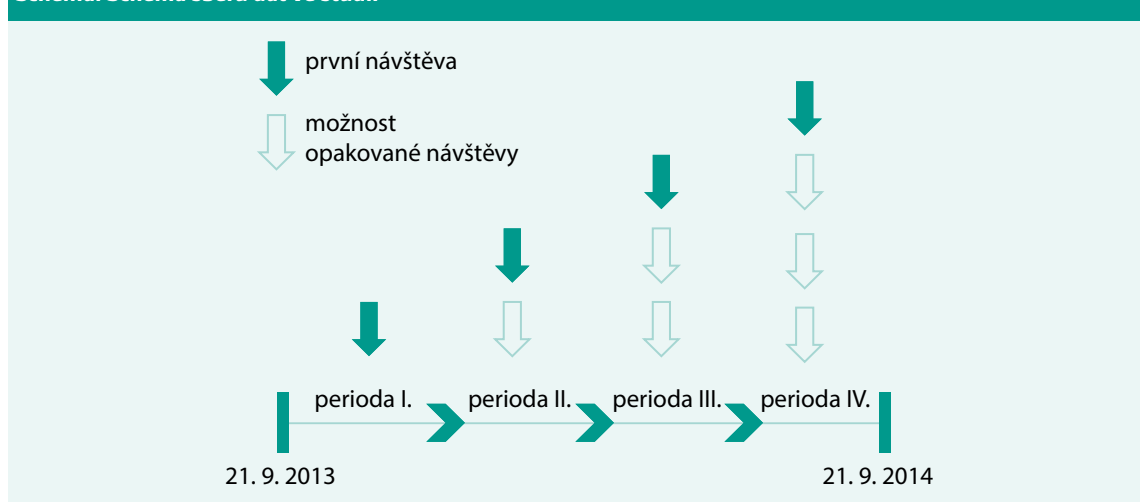
Studie byla koncipována jako registr pacientů léčených 5 nebo více léčivými přípravky na lékařský předpis. Její uspořádání bylo mezinárodní, multicentrické, observační, neintervennční a srovnávací z hlediska ročního období. Data byla sbírána ošetřujícími lékaři po dobu 1 roku při běžných návštěvách pacienta, vždy nanejvýš při jedné návštěvě v každém ze 4 po sobě jdoucích ročních období (period hodnocení I.–IV.). Od každého pacienta byly tedy získány minimálně 1 a maximálně 4 záznamy (*schéma*). Toto uspořádání umožnilo, aby ve 2 či více periodách hodnocení byli někteří pacienti sami sobě kontrolou, což zvýšilo validitu posouzení vlivu ročního období. Při popisu výsledků v rámci periody hodnocení proto uvádíme počty pacientů, při popisu výsledků napříč periodami pak uvádíme počty záznamů, neboť někteří pacienti byli zastoupeni ve více než jedné periodě.

Nežádoucí účinky léčiv nebyly v rámci registru sledovány a v případě jejich zjištění byly uplatněny zákonné farmakovigilanční postupy.

Kritéria hodnocení

- primární hodnocenou veličinou byla prevalence potenciálních lékových interakcí u pacientů léčených v běžné ambulantní praxi pěti či více předepsanými léčivými přípravky
- sekundárními hodnocenými veličinami byly:
 - vztah četnosti potenciálních lékových interakcí a počtu předepsaných léčivých přípravků

Schéma. Schéma sběru dat ve studii



- rozdíly v četnosti potenciálních lékových interakcí ve vztahu k ročnímu období
- prevalence potenciálních lékových interakcí s podílem volně prodejných léčivých přípravků
- prevalence duplicity či multiplicity
- dávkování aktivních komponent léčivých přípravků

Výběr pacientů

Pacienti vhodní pro zařazení do registru museli splňovat následující kritéria:

- Kritéria pro zařazení:
 - věk 18 let nebo vyšší
 - pacient užívá nejméně 5 léčivých přípravků na lékařský předpis
 - pacient podepsal písemný informovaný souhlas
- Kritéria vylučující zařazení:
 - těhotenství

Organizace šetření

Šetření proběhlo na pracovištích praktických lékařů a ambulantních specialistů, a to ve 4 po sobě jdoucích čtvrtletních periodách s počátkem 21. září 2013. Plánovaných 1 110 lékařů respondentů (tab. 1) bylo vybráno tak, aby struktura jejich odborností kopírovala celkovou strukturu lékařských specializací v příslušné republice a zároveň aby bylo pokryto celé její území. Z tohoto počtu ve skutečnosti zařadilo pacienty 1 040, tj. 94 % lékařů.

V každé periodě šetření každý ze zúčastněných lékařů nabídl účast každému z po sobě jdoucích pacientů (minimálně 3 a maximálně 10 pacientů), kteří splňovali kritéria pro vstup do studie. Pacienti, u nichž dlouhodobě přetrvávaly podmínky účasti, byli zařazováni do sledování opakovaně v bezprostředně po sobě následujících čtvrtletních periodách, a to maximálně při jedné návštěvě v probíhající periodě a 4krát za dobu celého trvání studie.

Data byla lékaři shromažďována v e-CRF (electronic Case Report Form/elektronický záznam subjektu studie) chráněných přístupovým klíčem a s automatickou kontrolou diskrepancí. Pro zaznamenávání jednot-

livých přípravků měli lékaři k dispozici jejich aktuální seznam a návod na záznam dávkování (mg, g, počty tablet apod.). V případě nejistoty ohledně dávkování byla danému léčivu v databázi přiřazena jeho nejnižší doporučená dávka dle SPC. Dotazy na diskrepance byly generovány jednak automaticky, jednak členy týmu dozorujícími na databázi.

Výpočet zdravotního rizika v důsledku interakce

Vysoký interakční potenciál (VIP), tedy vysoká míra zdravotního rizika v důsledku lékové interakce, byla arbitrárně přiřazena následujícím účinným látkám: amiodaron, amisulprid, cyklosporin, flukonazol, itraconazol, klaritromycin, ketokonazol, nimesulid, paroxetin, quetiapin, rifampicin, sertindol, simvastatin, sirolimus, sotalol, sumatriptan, takrolimus a ziprasidon. Při výběru jsme vycházeli z četnosti výskytu lékových interakcí a počtu odlišných mechanismů jejich vzniku. Nejprve byly vybrány léčivé látky, které měly nejvíce závažných lékových interakcí (tedy stupně 4, 5 a 6) v Databázi lékových interakcí společnosti Infopharm, vydání 46 z roku 2013 [4], a vzniklý seznam byl poté zúžen na takové léčivé látky, které měly nejméně 2 známé zcela odlišné mechanismy, které ke vzniku lékové interakce vedou (buď ovlivněním odbourávání, nebo transportu, nebo farmakodynamickou interakcí). Nakonec byly vyřazeny látky s nízkou spotřebou.

Vlastní výpočet významu duální interakce z hlediska zdravotního rizika proběhl dosazením jedné z následujících hodnot závažnosti z Databáze lékových interakcí Infopharm, vydání 46 z roku 2013 [4], jak je definováno níže (pro účely publikace zestručněno):

▪ hodnota „3“ – středně závažná interakce

Zahrnuje případy, kdy léková interakce vede k významným (v systému Infopharm kvantitativně definovaným) změnám farmakokinetických parametrů, které si u menší části pacientů vynutí změnu dávkování na podkladě klinických či laboratorních nálezů.

▪ hodnota „4“ – závažná interakce

Zahrnuje případy, kdy léková interakce vede k výrazným (v systému Infopharm kvantitativně definovaným) změnám farmakokinetických parametrů velkého rozsahu s hrozcími projevy nežádoucích účinků nebo toxicity, které si u větší části pacientů vynutí změnu dávkování jednoho nebo obou léků na podkladě klinických či laboratorních nálezů.

▪ hodnota „5“ – velmi závažná interakce

Zahrnuje případy, kdy léková interakce vede k výrazným změnám farmakokinetických parametrů a dle literárních pramenů vedla k projevům nežádoucích účinků a toxicity vyžadující hospitalizaci pacienta, popřípadě vedla k úmrtí, a dle výrobce nebo obecně známých poznatků je současné podání dotyčných léčiv kontraindikováno. Léčbu takovou kombinací je možné zahájit pouze po důkladném zvážení přínosu a rizika a dávkování upravit dle výsledků klinického a laboratorního vyšetření.

Tab. 1. Struktura respondentů

specializace	ČR	SR	celkem
praktické lékařství	260	130	390
vnitřní lékařství	200	100	300
alergologie	20	10	30
diabetologie	20	10	30
gastroenterologie	20	10	30
gynekologie	80	40	120
kardiologie	40	20	60
neurologie	60	30	90
psychiatrie	40	20	60
celkem	740	370	1 110

Interakční index vzniká součtem hodnot všech duálních interakcí nalezených v podávané kombinaci. Jako klinicky významně riziková byla ve studii arbitrárně zvolena hodnota Interakčního indexu ≥ 12 , neboť mezi 5 podávanými přípravky vyžaduje přítomnost alespoň 4 s hodnotou indexu „3“, alespoň 3 s hodnotou indexu „4“, atd.

Statistická analýza

Data byla vyhodnocena deskriptivními statistickými metodami.

U kontinuálních dat byly stanoveny průměr, medián, směrodatná odchylka, popřípadě konfidenční intervaly. Kategoriální data byla tabelována a případné odchylky od náhodné distribuce byly vyhodnoceny Pearsonovým χ^2 testem.

Výsledky

Tab. 2 ukazuje počty pacientů zařazených do šetření v jednotlivých čtvrtletích a konečné počty pacientů s hodnotitelnými daty. Vzhledem ke skutečnosti, že část pacientů poskytla data opakovaně (vždy však nanejvýš

1krát za příslušné čtvrtletí), je údaje o četnostech pacientů nutné interpretovat po řádcích, celkový součet pak vypovídá o počtu shromážděných záznamů, nikoli o četnosti pacientů ve studii. Z tabulky vyplývá, že v ČR se studie zúčastnil necelý dvojnásobek pacientů ve srovnání se SR a že rozdíly mezi počty záznamů získaných v jednotlivých čtvrtletích byly malé.

Nejčastěji předepisovanou účinnou látkou v obou republikách byla kyselina acetylsalicylová, následovaná atorvastatinem a metoprololem, resp. bisoprololem (tab. 3 a 4).

Průměrný počet předepisovaných přípravků v hodnoceném výběru (tj. u pacientů s 5 a více souběžně podávanými léky) se ve všech periodách hodnocení v obou zemích pohyboval v úzkém rozmezí kolem 7. Volně prodejné léky si v průměru nakoupil zhruba jeden z 10 pacientů (tab. 5).

Rozložení četností předepisovaných léčiv v obou zemích mělo vrchol na hodnotě 5 a směrem k vyšším hodnotám exponenciálně klesalo (graf 1).

Tab. 2. Struktura sledovaného souboru tříděná dle zemí a period hodnocení

	perioda	sledované období	počet zařazených pacientů	z toho počet hodnotitelných záznamů
ČR	I.	21. 9. 2013–21. 12. 2013	4 870	4 627
	II.	22. 12. 2013–21. 3. 2014	4 785	4 708
	III.	22. 3. 2014–21. 6. 2014	4 790	4 701
	IV.	22. 6. 2014–21. 9. 2014	4 769	4 690
SR	I.	21. 9. 2013–21. 12. 2013	2 491	2 300
	II.	22. 12. 2013–21. 3. 2014	2 395	2 346
	III.	22. 3. 2014–21. 6. 2014	2 385	2 345
	IV.	22. 6. 2014–21. 9. 2014	2 409	2 374

Tab. 3. Nejčastěji předepisovaná léčiva a jejich průměrné denní dávky v mg – ČR

generický název	četnost záznamů	průměrná denní dávka (mg)
kyselina acetylsalicylová	8 202	98,84
atorvastatin	7 360	20,23
metoprolol	4 347	90,29
metformin	4 612	1 410,21
omeprazol	3 982	22,17
alopurinol	3 720	140,35
amlodipin	3 674	7,07
furosemid	3 440	59,52
perindopril	3 077	6,12
ramipril	3 013	6,07

Tab. 4. Nejčastěji předepisovaná léčiva a jejich průměrné denní dávky v mg – SR

generický název	četnost záznamů	průměrná denní dávka (mg)
kyselina acetylsalicylová	3 018	96,52
atorvastatin	2 762	30,94
bisoprolol	1 774	5,34
amlodipin	1 485	7,29
metoprolol	1 115	69,36
metformin	1 119	1 506,12
furosemid	1 052	58,19
trimetazidin	1 046	64,30
omeprazol	965	22,74
perindopril	826	5,45

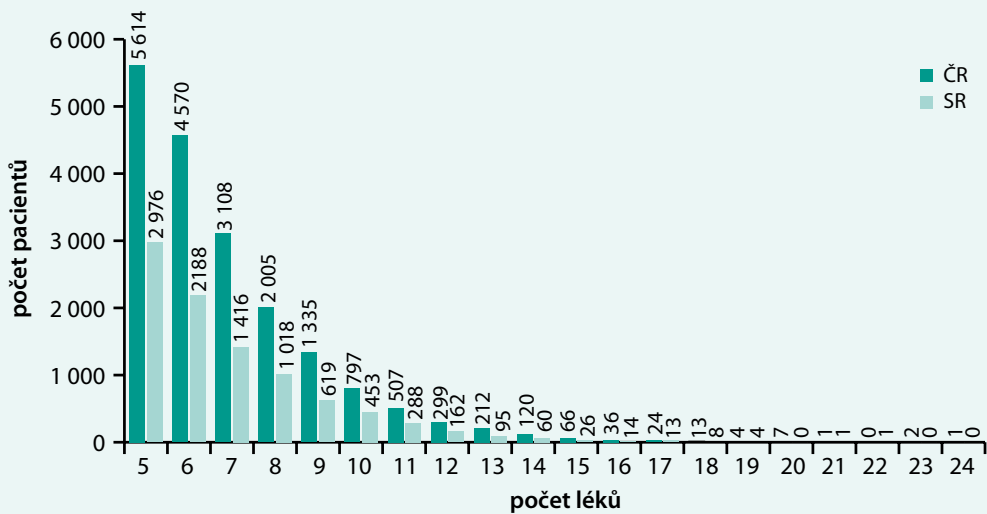
Tab. 5. Spotřeba léčiv v členění dle předepsaných a volně prodejných přípravků, rozlišeno dle zemí a period sledování

	perioda	všechny léky		volně prodejné léky	
		celkem	na 1 pacienta	celkem	na 1 pacienta
ČR	I.	32 636	7,05	675	0,15
	II.	32 806	6,97	550	0,12
	III.	32 236	6,86	449	0,10
	IV.	32 009	6,82	472	0,10
SR	I.	16 042	6,97	369	0,16
	II.	16 567	7,06	302	0,13
	III.	16 285	6,94	267	0,11
	IV.	15 947	6,72	226	0,10

Kritická hodnota interakčního indexu ≥ 12 byla dosažena u 11,59 % záznamů v ČR a 7,70 % záznamů v SR (rozčlenění pacientů v jednotlivých periodách hodnocení viz [tab. 6](#)).

Empiricky zjištěná míra rizika potenciálních lékových interakcí vyjádřená interakčním indexemjevila výrazný pozitivní lineární vztah k počtu předepisovaných léčiv (korelační koeficient $r = 0,99$), [graf 2](#).

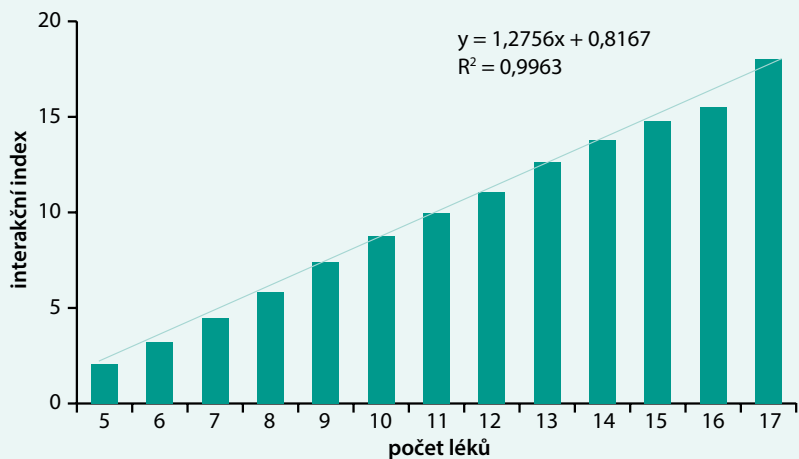
Graf 1. Četnost záznamů v podskupinách dle počtu předepisovaných léčiv, třídění dle zemí



Tab. 6. Prevalence pacientů s nadkritickou hodnotou interakčního indexu (≥ 12) v jednotlivých periodách sledování

perioda	ČR			SR		
	celkem	nad limit	podíl	celkem	nad limit	podíl
I.	4 159	468	11,25 %	2 146	150	6,99 %
II.	4 194	513	12,23 %	2 177	169	7,76 %
III.	4 253	447	10,51 %	2 181	156	7,15 %
IV.	4 174	516	12,36 %	2 173	193	8,88 %

Graf 2. Vztah interakčního indexu k počtu předepsaných léčiv



Tab. 7. Prevalence pacientů s nadkritickou hodnotou interakčního indexu (≥ 12) v ČR a SR v rozčlenění dle přítomnosti alespoň 1 přípravku s vysokým interakčním potenciálem (VIP) v lékovém portfoliu pacienta

perioda	pacienti s interakčním indexem ≥ 12 v ČR		významnost vlivu VIP: p*	pacienti s interakčním indexem ≥ 12 v SR		významnost vlivu VIP: p*
	podíl pacientů s VIP	podíl pacientů bez VIP		podíl pacientů s VIP	podíl pacientů bez VIP	
I.	23,89 %	8,20 %	< 0,01	17,87 %	4,32 %	< 0,01
II.	25,64 %	8,33 %	< 0,01	18,82 %	5,69 %	< 0,01
III.	21,03 %	7,63 %	< 0,01	19,18 %	5,02 %	< 0,01
IV.	24,20 %	8,87 %	< 0,01	21,30 %	6,03 %	< 0,01

* Pearsonův χ^2 test**Tab. 8. Rozdíly mezi ČR a SR u relativního rizika dosažení kritické hodnoty interakčního indexu (≥ 12) z hlediska věku, pohlaví a preskripce přípravku s vysokým interakčním potenciálem (VIP)**

	ČR	SR	p (t-test)
	relativní riziko (95% interval spolehlivosti)		
pacienti věku 65 a více oproti pacientům ve věku do 65 let	1,45 (1,31–1,61)	1,35 (1,15–1,58)	N. S.
žen oproti mužům	1,16 (1,06–1,26)	1,37 (1,19–1,59)	N. S.
pacienti alespoň s jedním VIP lékem oproti pacientům bez VIP léku	2,87 (2,64–3,13)	3,67 (3,16–4,27)	< 0,01

Tab. 9. Prevalence záznamů s duplicitou či multiplíciitou preskripce přípravků se zaměnitelnou účinnou látkou v třídění dle zemí a period hodnocení

	perioda	četnost pacientů	relativní četnost (%)
ČR	I.	338	7,30 %
	II.	242	5,14 %
	III.	198	4,21 %
	IV.	201	4,29 %
SR	I.	149	6,48 %
	II.	179	7,63 %
	III.	129	5,50 %
	IV.	110	4,63 %

Analýza dat záznamů s interakčním indexem ≥ 12 ukázala, že jejich četnost v podskupině, které byl předepsán alespoň 1 přípravek s vysokým interakčním potenciálem dle výše uvedeného seznamu, dosahuje ve všech periodách a v obou republikách hodnot, které trojnásobně převyšují hodnoty zjištěné ve skupině, které vysoce rizikový přípravek předepsán nebyl, což je ve všech provedených srovnáních rozdíl na 1% hladině významnosti (tab. 7).

Pro dosažení kritické hodnoty interakčního indexu (≥ 12) bylo v obou zemích mírně vyšší riziko u pacientů starších 65 let, mírně vyšší riziko u žen než u mužů a vyšší riziko u pacientů, kterým byl předepsán alespoň 1 přípravek s vysokým interakčním potenciálem (VIP); v posledním případě bylo toto riziko statisticky významně vyšší v SR než v ČR (tab. 8).

Analýza sezónních výkyvů interakčního indexu ukázala shodně v obou republikách, že nabývá nejvyšší hodnoty v periodě II, tj. v zimních měsících. Tento jev byl výraznější u podskupiny s interakčním indexem < 12.

Podíl záznamů, u kterých byla zjištěna duplicita či multiplíciita podání přípravků se zaměnitelnou účinnou látkou, sezónně kolísala v ČR mezi 4,21 % a 7,30 % a na Slovensku mezi 4,63 % a 7,63 % (tab. 9). V obou zemích byla zjištěna poněkud vyšší míra výskytu duplicity/multiplíciity v prvních 2 periodách hodnocení (podzim a zima).

K nejčastějším duplicitám patřily ACE inhibitory, a to jak na úrovni ATC 7 (tedy totožná léčivá látka, zejména ramipril nebo perindopril), tak i na úrovni ATC 5 (tedy odlišné látky, ale s ATC C09AA). Dále pak statiny (atorvastatin), metformin, betablokátory, kyselina acetylsalicylová a levotyroxin.

Diskuse a závěr

Design našeho šetření byl zvolen tak, aby byla zaručena maximální validita dat: šetření probíhalo přímo v terénu, u reprezentativního a dostatečně rozsáhlého souboru lékařů-respondentů, ve 2 zemích, za podpory e-CRF a s kontrolou kvality. To zvyšuje průkaznost dat např. ve srovnání s šetřením na podkladě analýzy preskripce na úrovni zdravotních pojišťoven.

Práce se soustřeďuje na farmakokinetické interakce, neboť pravděpodobnost jejich výskytu v praxi je vyšší než u interakcí farmakodynamických, které jsou zpravidla porušením postupu „lege artis“.

Data pacientů s preskripcí více než 5 léčiv ukazují, že prevalence preskripce s kritickým rizikem vzniku interakce (interakční index ≥ 12), tedy u pacientů ohrožených nežádoucími účinky, je významně ovlivněna zejména

množstvím předepsaných léčiv a jejich strukturou vzhledem k riziku interakcí, na druhé straně významnou roli nehraje věk a pohlaví. Prokázané sezónní výkyvy pravděpodobně ovlivňují prevalenci zprostředkovaně přes zvýšené množství předepisovaných léků pro sezónní onemocnění v zimních měsících, pro potvrzení tohoto předpokladu by však byla nutná další analýza dat.

Pacienti v SR měli výrazně nižší výskyt kritického indexu interakce (≥ 12), na druhé straně významně vyšší riziko dosažení této hodnoty interakčního indexu, pokud byli léčeni alespoň jedním VIP přípravkem. To může být způsobeno odlišnými preskripčními zvyklostmi (např. častější preskripce více než jednoho VIP přípravku).

Nízká frekvence užívání volně prodejných léků může souviset se skutečností, že sledovaný soubor nebyl náhodným výběrem z populace, ale šlo o pacienty s 5 a více předepsanými léky a zároveň pacienty vyššího věku, u kterých bylo v jiném šetření zjištěno méně nákupu OTC léků než u mladších věkových skupin [7].

Autoři studie děkují touto cestou všem lékařům v České i Slovenské republice, kteří se šetření v rámci této studie zúčastnili. Tato neintervennční studie se uskutečnila za finanční podpory společnosti Sanofi-aventis, s.r.o.

Literatura

1. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. Klin Farmakol Farm 2003; 17(1): 17–21.
2. Mičuda S, Martínková J, Chládek J et al. Význam polymorfismu metabolismu léčiv v moderní farmakoterapii. Remedia 1998; 8(4): 226–236.
3. Suchopár J, Prokeš M. Polypragmatie a lékové interakce. Vnitř Lék 2011; 57(9): 755–759.
4. Databáze lékových interakcí Infopharm. Dostupné z WWW: <<http://www.drugagency.cz/infomace-o-lecich.php?id=18>>.
5. Prokeš M, Vitásek Z, Suchopár J et al. Výskyt lékových interakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda. Prakt Lék 2005; 85(8): 457–460.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329(7456): 15–19.
7. Práznovcová L. Farmakoterapie seniorů v České republice v kontextu k farmakoekonomice. Česká geriatrická revue 2003; 1(4): 25–31.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

✉ rcesk@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.lf1.cuni.cz

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

✉ ivan.tkac@upjs.sk

IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

www.unpl.sk

Doručeno do redakce 15. 4. 2016

Přijato po recenzi 19. 7. 2016