

Polékové hospitalizace – zkušenosti z České republiky

Zuzana Juhásová, Martina Maříková, Jiří Vlček

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Úvod a cíl: Polékové hospitalizace představují významnou zátěž pro zdravotnictví. Cílem studie bylo určit prevalenci polékových hospitalizací a identifikovat léčiva a klinické projevy spojené s polékovými hospitalizacemi u pacientů přijatých k hospitalizaci cestou oddělení urgentní medicíny.

Metodika: Tato průřezová studie zkoumala neplánované hospitalizace ve Fakultní nemocnici Hradec Králové cestou Oddělení urgentní medicíny mezi srpnem a listopadem 2018. Údaje byly získány z elektronické zdravotní dokumentace. Metodika identifikace polékových hospitalizací byla založena na doporučeném postupu evropského projektu OPERAM. Článek se zaměřuje na podskupinu manifestovaných lékových problémů týkajících se bezpečnosti farmakoterapie.

Výsledky: Z celkového počtu 1252 analyzovaných hospitalizací bylo identifikováno 145 polékových. Prevalence polékových hospitalizací byla 12 % (95% interval spolehlivosti 10–13). V 62 % případů představovala léčiva pouze přispívající příčinu hospitalizace. Nejčastějšími skupinami léčiv, které vedly k polékovým hospitalizacím, byly antitrombotika, cytostatika, diuretika a kortikosteroidy pro systémovou aplikaci. Nejčastější příčinou polékových hospitalizací bylo gastrointestinální krvácení. Potenciální preventabilita polékových hospitalizací byla 34 %.

Závěr: Polékové hospitalizace zůstávají relativně časté, přičemž části z nich lze potenciálně předejít. Ke zvýšení bezpečnosti pacientů může díky detekci lékových problémů a návrhu opatření pro minimalizaci rizik přispívat farmaceut.

Klíčová slova: hospitalizace, nežádoucí účinky léčiv, nežádoucí lékové události, lékové problémy.

Drug-related hospitalizations – insights from the Czech Republic

Background and objective: Drug-related hospitalizations represent a significant burden on healthcare. The aim of the study was to determine the prevalence of drug-related hospitalizations and identify medications and clinical manifestations associated with drug-related hospitalizations in patients admitted to hospital through the emergency department.

Methods: This cross-sectional study examined unplanned hospitalizations at the University Hospital Hradec Kralove through the Department of Emergency Medicine between August and November 2018. Data were obtained from electronic health records. The methodology for identifying drug-related hospitalizations was based on the guideline of the European project OPERAM. This article focuses on a subgroup of drug-related problems related to the medication safety.

Results: Of the total 1252 hospitalizations analyzed, 145 cases were identified as drug-related. The prevalence of drug-related hospitalizations was 12% (95% confidence interval 10–13). In 62% of cases, medications only contributed to the cause of hospitalization. Antithrombotics, cytostatics, diuretics, and systemic corticosteroids were the most common medication classes leading to drug-related hospitalizations. Gastrointestinal bleeding was the most common cause of drug-related hospitalizations. The potential preventability of drug-related hospitalizations was 34%.

Conclusion: Drug-related hospitalizations remain relatively common, while some of them could be potentially prevented. Pharmacists can contribute to enhancing patient safety by detecting drug-related problems and proposing measures to minimize risks.

Key words: hospitalization, adverse drug reactions, adverse drug events, drug-related problems.

Úvod a cíl

Polékové hospitalizace představují významnou zátěž pro zdravotnictví, přičemž mnohým z nich lze potenciálně předejít. Zdravotníci pracovníci mají povinnost hlásit jakékoli podezřelé případy závažných nežádoucích účinků, včetně těch, které vedou k hospitalizaci. Systematický přehled studií (1) dospěl k závěru, že systém spontánního hlášení vede k významnému podhodnocování hospitalizací souvisejících s nežádoucími účinky. Spontánním hlášením se odhalí pouze 5 % závažných nežádoucích účinků v nemocnicích (1). Také epidemiologické studie využívající administrativní databáze a kódování nežádoucích účinků léčiv pomocí mezinárodní klasifikace nemocí podhodnocují prevalenci polékových hospitalizací (2, 3). Z důvodu nedostatečné detekce polékových hospitalizací pomocí systému spontánního hlášení a administrativních databází je nutné provádět aktivní sledování.

K popisu rizik spojených s léčivými se ve výzkumu a klinické praxi používají různé termíny – nežádoucí účinky léčiv, nežádoucí lékové události nebo lékové problémy (4). Nežádoucí lékové události (adverse drug events, ADEs) lze definovat jako poškození pacientů způsobené užíváním léčiv (5). Pod termín nežádoucí lékové události spadají nežádoucí účinky léčiv (adverse drug reactions, ADRs) a poškození způsobená lékovými pochybeními. V literatuře není jednotná shoda ohledně definování a výkladu jednotlivých pojmů (4, 6, 7). Termín nežádoucí účinek léčiva je předmětem farmakovigilance (dohled nad bezpečností léčivých přípravků), zatímco nežádoucí lékové události jsou předmětem širších snah o zlepšení bezpečnosti pacientů (5). Lékový problém (drug-related problem, DRP) je definován jako událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků (8, 9). Z definice lékového problému vyplývá, že lékové problémy mohou být jak manifestované, tak potenciální. Lékové problémy zahrnují také aspekty související s pacientem – non-adherence k léčbě, nedodržování režimových opatření. Ve výzkumu polékových hospitalizací nás primárně zajímají pouze manifestované lékové problémy.

Snížení poškození souvisejícího s léčivými zůstává globální výzvou v oblasti bezpečí pacientů. Studie měřící rozsah a povahu polékových hospitalizací mohou poskytnout zásadní poznatky o důležitých oblastech, na které je vhodné se zaměřit s cílem minimalizovat rizika farmakoterapie.

Cílem studie bylo poskytnout informace o:

- a) prevalenci polékových hospitalizací ve Fakultní nemocnici Hradec Králové cestou oddělení urgentní medicíny,
- b) nejčastějších léčivech podílejících se na polékových hospitalizacích,
- c) nejčastějších klinických projevech polékových hospitalizací,
- d) potenciální preventabilitě polékových hospitalizací.

Metodika

Uspořádání a místo studie

Tato průřezová studie zkoumala neplánované hospitalizace ve Fakultní nemocnici Hradec Králové za účelem identifikace těch, které jsou spojeny s manifestovanými lékovými problémy. Analyzovány byly

všechny neplánované hospitalizace pacientů přijímaných do Fakultní nemocnice Hradec Králové ve sledovaném období. Většina pacientů byla přijata na interní (49 %), chirurgické (26 %) a neurologické oddělení (10 %).

Kritéria zařazení a vyloučení

Do studie byly zahrnuty hospitalizace prostřednictvím Oddělení urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové, které proběhly mezi 12. srpnem a 6. listopadem 2018. Plánované hospitalizace, hospitalizace pacientů s chybějícími elektronickými zdravotnickými záznamy a hospitalizace trvající méně než 24 hodin byly vyloučeny. Pacienti, kteří byli hospitalizováni více než jednou, byli počítáni jako samostatné případy.

Sběr dat

Proces sběru dat byl retrospektivní. Data byla získána z elektronických zdravotnických záznamů a relevantní údaje byly zapsány do databáze Microsoft Access. Sbíraná data zahrnovala demografické charakteristiky, lékovou anamnézu, osobní anamnézu, aktuální potíže pacientů, diagnózu při přijetí, laboratorní hodnoty, výsledky klinických vyšetření, zdokumentované nežádoucí účinky léčiv a informace o adherenci k léčbě.

Schválení etické komise

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové a Etickou komisí Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Informovaný souhlas pacienta nebyl vyžadován z důvodu observačního designu studie a retrospektivního procesu sběru dat. Žádná osobní data, pomocí nichž by mohli být identifikováni pacienti, nebyla zaznamenána.

Metodika identifikace polékových hospitalizací

Metodika posuzování polékových hospitalizací byla převzata z doporučeného postupu Drug-related hospital admissions adjudication guide vyvinutého v rámci projektu OPERAM (10). Proces identifikace polékových hospitalizací měl následující kroky: sběr údajů, identifikace manifestovaných lékových problémů vedoucích nebo přispívajících k hospitalizaci, posouzení kauzality (modifikovaná WHO-UMC kritéria) a posouzení podílu na hospitalizaci (Hallasova kritéria). V procesu hodnocení kauzality se zohledňovaly následující faktory: a) časová následnost mezi podáním (nebo zvýšením dávky) léčiva a nežádoucí událostí; b) odpověď na vysazení (nebo snížení dávky) léčiva (tzv. dechallenge); c) možnost vysvětlit nežádoucí událost onemocněním nebo jiným léčivem; d) odpověď na znovunasazení (nebo zvýšení dávky) léčiva (tzv. rechallenge).

U případů, které úspěšně prošly hodnocením kauzality (případy s jednoznačnou, pravděpodobnou a možnou kauzalitou podle WHO-UMC kritérií), byl následně posouzen podíl manifestovaného lékového problému jako důvodu hospitalizace. Za polékové hospitalizace byly považovány hospitalizace, kdy lékový problém byl jejich hlavní příčinou nebo přispívající příčinou, tj. byl klinicky významným faktorem přispívajícím k přijetí, ale k důvodu hospitalizace mohly přispět i další faktory. Polékové hospitalizace identifikované hlavním řešitelem byly

následně podrobeny konsenzuálnímu, na sobě nezávislému hodnocení třemi klinickými farmaceuty.

Klasifikace

Ke kódování léčiv byla využita anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace (11). Pro klasifikaci klinických projevů byl využit slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti (MedDRA) (12).

Výpočet potřebné velikosti souboru a statistická analýza

K výpočtu potřebné velikosti souboru byl použit následující vzorec: $n = Z^2 \cdot P(1-P)/d^2$.

P vyjadřuje očekávanou prevalenci, Z vyjadřuje proměnnou odpovídající intervalu spolehlivosti a d vyjadřuje požadovanou přesnost. Na základě 95% intervalu spolehlivosti ($Z = 1,96$), zvolené přesnosti ($d = 2\%$) a prevalence 15,4 % (získané z nejnovějšího systematického přehledu studií (13)) představovala potřebná velikost souboru pro odhad prevalence polékových hospitalizací 1 252 hospitalizací.

K analýze dat byla využita deskriptivní statistika. Kategorické proměnné byly vyjádřeny absolutní a relativní četností. Numerické proměnné byly vyjádřeny jako medián s mezikvartilovým rozpětím (interquartile range, IQR).

Výsledky

Ve studii bylo analyzováno 1 252 neplánovaných hospitalizací ve Fakultní nemocnici Hradec Králové cestou Oddělení urgentní medicíny. Počet hospitalizovaných pacientů byl 1 202, protože někteří pacienti byli hospitalizováni více než jednou. Identifikováno bylo 145 hospitalizací z důvodu lékových problémů souvisejících s bezpečností farmakoterapie. Prevalence polékových hospitalizací byla 12 % (95% interval spolehlivosti 10–13). Na základě hodnocení kauzality se jednalo v 53 %

případů o pravděpodobnou kauzalitu a 47 % případech o možnou kauzalitu. V 62 % polékových hospitalizací se lékový problém pouze podílel na hospitalizaci, ale nebyl hlavní příčinou hospitalizace.

Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů jsou prezentovány v tabulce 1, nejčastější komorbidity jsou uvedeny v tabulce 2 a léčiva v lékové anamnéze jsou uvedena v tabulce 3.

Léčiva podílející se na polékových hospitalizacích

Tabulka 4 uvádí skupiny léčiv podílející se na polékových hospitalizacích. Léčiva, která nejčastěji vedla k hospitalizaci, patřila dle ATC klasifikace do skupiny léčiv kardiovaskulárního systému (27 %), krve a krvetvorných orgánů (26 %), cytostatik a imunomodulačních léčiv (16 %) a nervového systému (11 %).

Podle podrobnější úrovně ATC klasifikace se nejčastěji jednalo o skupinu B0A1 (26 %, antitrombotika), C07A (6 %, beta-blokátory), H02A (6 %, systémové kortikosteroidy), M01A (5 %, nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva), L01X a L01C (5 % a 4 %, cytostatika), L04A (4 %, imunosupresiva), N02A (4 %, opioidní analgetika), C03A (3 %, thiazidová diuretika), C09A (3 %, ACE inhibitory) a C03D (3 %, antagonisté aldosteronu a jiná kalium šetřící diuretika).

Nejčastějšími léčivy podílejícími se na polékových hospitalizacích byly nízkodávková kyselina acetylsalicylová ($n = 23$), warfarin ($n = 22$), prednison ($n = 8$), hydrochlorothiazid ($n = 8$), klopidogrel ($n = 7$), furosemid ($n = 7$), perindopril ($n = 6$), inzulin ($n = 6$), amiodaron ($n = 5$), bisoprolol ($n = 5$), ibuprofen ($n = 5$), nadroparin ($n = 5$) a spironolakton ($n = 5$).

Klinické projevy polékových hospitalizací

Tabulka 5 uvádí klinické projevy polékových hospitalizací. Klinické projevy polékových hospitalizací se nejčastěji týkaly gastrointestinálních poruch (dominantně krvácení z gastrointestinálního traktu), poruch metabolismu a výživy (zejména hyponatremie, hypoglykemie) a poruch

Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky souboru pacientů

Charakteristika	Celkem	Polékové hospitalizace	Ostatní hospitalizace	Polékové hospitalizace	
				preventabilní	nepreventabilní
	N = 1252	n = 145	n = 1107	n = 50	n = 95
Věk					
medián	71	77	70	82	76
IQR	58–82	70–85	56–81	71–86	69–83
Pohlaví					
ženy – n (%)	570 (46 %)	72 (50 %)	498 (45 %)	27 (54 %)	45 (47 %)
muži – n (%)	682 (54 %)	73 (50 %)	609 (55 %)	23 (46 %)	50 (53 %)
Počet léčiv v lékové anamnéze (počet účinných látek)					
medián	5	9	5	8	10
IQR	2–9	6–12	2–8	5–10	7–13
Komorbiditní index Charlsonové					
medián	4	6	4	6	6
IQR	2–6	4–7	2–6	4–7	4–7
Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace					
medián	66	54	70	54	54
IQR	44–88	32–74	47–90	34–76	31–74
BMI					
medián	26	26	26	26	26
IQR	23–31	23–31	23–31	23–28	24–31

IQR: mezikvartilové rozpětí

Tab. 2. Nejčastější komorbidity souboru pacientů

Komorbidita v osobní anamnéze	Celkem	Polékové hospitalizace	Ostatní hospitalizace	Polékové hospitalizace	
				preventabilní	ne-preventabilní
	N = 1252	n = 145	n = 1107	n = 50	n = 95
Arteriální hypertenze	60 %	77 %	58 %	74 %	79 %
Dyslipidemie	34 %	45 %	33 %	40 %	47 %
Diabetes mellitus	28 %	37 %	27 %	34 %	39 %
Ischemická choroba srdeční	21 %	28 %	20 %	28 %	28 %
Chlopenní vady	19 %	32 %	17 %	22 %	37 %
Fibrilace síní	17 %	34 %	15 %	30 %	37 %
Vertebrogenní algický syndrom	17 %	31 %	16 %	36 %	28 %
Nádory	17 %	28 %	16 %	20 %	33 %
Srdeční selhání	14 %	24 %	13 %	24 %	24 %
Chronické onemocnění ledvin	13 %	29 %	10 %	30 %	28 %
Hyperurikemie /dna	11 %	16 %	11 %	16 %	16 %
Osteoartróza	11 %	14 %	11 %	16 %	13 %
Benigní hyperplazie prostaty	11 %	16 %	10 %	18 %	15 %
Hypotyreóza	10 %	14 %	9 %	16 %	14 %
Anémie	9 %	19 %	8 %	16 %	21 %
Chronická žilní nedostatečnost	9 %	17 %	8 %	20 %	15 %
Demence	9 %	12 %	8 %	16 %	9 %
Tromboembolická nemoc	8 %	12 %	8 %	16 %	11 %
Deprese/úzkost	8 %	9 %	8 %	10 %	8 %
Onemocnění jater	8 %	12 %	7 %	12 %	12 %
Ischemická choroba dolních končetin	7 %	12 %	7 %	14 %	12 %
Chronická obstrukční plicní choroba	7 %	8 %	7 %	2 %	12 %
Osteoporóza	7 %	13 %	6 %	10 %	15 %
Peptický vřed	6 %	11 %	6 %	20 %	6 %
Jiné arytmie	6 %	6 %	6 %	6 %	5 %
Gastroezofageální refluxní choroba	6 %	9 %	6 %	8 %	9 %
Astma	6 %	5 %	6 %	4 %	5 %
Obezita	27 %	24 %	28 %	18 %	27 %
Nadváha	31 %	33 %	31 %	32 %	34 %
Kouření	17 %	11 %	18 %	16 %	8 %
Konzumace alkoholu	10 %	6 %	11 %	8 %	5 %
Imobilita	5 %	9 %	4 %	12 %	7 %

krvetvorby a lymfatického systému (toxická kostní dřeň, mikrocytární anémie), poruch nervového systému (snížený stav vědomí), infekcí a infestací (zvýšená náchylnost k infekcím) a srdečních poruch (bradykardie).

Gastrointestinální poruchy a mikrocytární anémie byly spojeny s podáváním antikoagulancií, protidestičkových léčiv a nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs). Hyponatremie byla spojena s užíváním thiazidových diuretik, hypoglykemie s užíváním inzulínu a derivátů sulfonylurey, toxická kostní dřeň s užíváním cytostatik. S užíváním opioidních analgetik byl spojen snížený stav vědomí, ke zvýšené náchylnosti k infekcím vedla především imunosuprese. Bradykardie byla nejčastěji spojena s betablokátory, amiodaronem a digoxinem.

Potenciálně preventabilní polékové hospitalizace

Potenciální preventabilita byla 34 % (95% interval spolehlivosti 27–42). Tabulka 6 uvádí příčiny potenciálně preventabilních polékových hospitalizací klasifikovaných podle klasifikace Pharmaceutical Care Network Europe (8). Nejčastěji se jednalo o následující lékové problémy – nevhodný výběr léčiva, nedostatečné monitorování a nevhodná režimová opatření. Problém ve výběru léčiv se nejčastěji týkal preskripce NSAIDs u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení. Nevhodná režimová opatření se nejčastěji týkala nedostatečného příjmu tekutin vedoucímu k dehydrataci pacientů užívajících riziková léčiva (např. furosemid, digoxin).

Tab. 3. Nejčastější léčiva (účinné látky) v lékové anamnéze

ATC skupina léčiva	Celkem	Polékové hospitalizace	Ostatní hospitalizace	Polékové hospitalizace	
				preventabilní	nepreventabilní
	N = 1252	n = 145	n = 1107	n = 50	n = 95
Diuretika	58 %	89 %	54 %	70 %	99 %
Antikoagulancia, antitrombotika	53 %	88 %	48 %	84 %	89 %
Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	40 %	44 %	40 %	44 %	44 %
Léčiva k terapii diabetu	36 %	48 %	35 %	46 %	48 %
Beta-blokátory	35 %	48 %	33 %	42 %	51 %
Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	32 %	32 %	32 %	16 %	41 %
Látky upravující hladinu lipidů	32 %	37 %	32 %	34 %	39 %
Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity	30 %	52 %	27 %	48 %	55 %
Analgetika	23 %	50 %	20 %	50 %	51 %
Blokátory kalciových kanálů	22 %	28 %	22 %	32 %	25 %
Psychoanaleptika	22 %	26 %	21 %	24 %	27 %
Psycholeptika	21 %	30 %	19 %	44 %	23 %
Minerální doplňky	16 %	29 %	15 %	22 %	33 %
Léčiva k terapii dny	15 %	24 %	14 %	20 %	26 %
Kardiaka	13 %	29 %	11 %	16 %	36 %
Urologika	13 %	21 %	12 %	16 %	23 %
Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy	12 %	17 %	12 %	18 %	17 %
Vitaminy	12 %	19 %	11 %	12 %	23 %
Antiepileptika	8 %	17 %	7 %	18 %	16 %
Vazoprotektiva, venofarmaka	7 %	11 %	7 %	16 %	8 %
Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	7 %	16 %	6 %	32 %	7 %
Antihypertenziva	6 %	10 %	5 %	14 %	7 %
Antianemika	6 %	8 %	5 %	8 %	8 %
Léčiva k terapii funkčních poruch gastrointestinálního traktu	6 %	12 %	5 %	10 %	14 %
Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci	5 %	16 %	4 %	4 %	22 %
Cytostatika	5 %	25 %	2 %	4 %	36 %
Antihistaminika pro systémovou aplikaci	5 %	9 %	4 %	4 %	12 %
Oftalmologika	5 %	8 %	4 %	8 %	7 %
Léčiva proti zácpě	3 %	6 %	3 %	6 %	5 %
Imunosupresiva	3 %	8 %	2 %	2 %	12 %
Léčiva proti nachlazení a kašli	3 %	5 %	2 %	0 %	7 %
Antiparkinsonika	2 %	6 %	2 %	6 %	5 %
Jiná léčiva nervového systému	2 %	0 %	3 %	0 %	0 %
Antidiaroika, střešní protizánětlivá a protinfekční léčiva	2 %	6 %	2 %	4 %	6 %
Léčiva k terapii nemocí kostí	2 %	2 %	2 %	4 %	1 %

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická

Tab. 4. Skupiny léčiv podílející se na polékových hospitalizacích

Kód	ATC skupina léčiv	n	%
B01	Antikoagulancia, antitrombotika	65	25,6
L01	Cytostatika	30	11,8
C03	Diuretika	28	11,0
H02	Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci	14	5,5
C07	Beta-blokátory	14	5,5
M01	Protizánětlivá a protirevmatická léčiva	13	5,1
C09	Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém	13	5,1
N02	Analgetika	11	4,3
L04	Imunosupresiva	10	3,9
J01	Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	9	3,5
A10	Léčiva k terapii diabetu	8	3,1
C01	Kardiaka	8	3,1
N03	Antiepileptika	5	2,0
N06	Psychoanaleptika	5	2,0
N05	Psycholeptika	5	2,0
C08	Blokátory kalciových kanálů	3	1,2
R03	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	2	0,8
C02	Antihypertenziva	2	0,8
M03	Myorelaxancia	2	0,8
A12	Minerální doplňky	1	0,4
A07	Antidiarika, střevní protizánětlivá a protinfekční léčiva	1	0,4
H01	Hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga	1	0,4
R05	Léčiva proti nachlazení a kašli	1	0,4
N04	Antiparkinsonika	1	0,4
G03	Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému	1	0,4
G04	Urologika	1	0,4

ATC: anatomicko-terapeuticko-chemická
N = 254 (100 %)

Mezi skupiny léčiv s největší mírou preventability patřily NSAIDs (92 %), psycholeptika (80 %), léčiva k terapii diabetu (75 %). Naopak mezi léčiva s nejnižší mírou preventability patřily léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (8 %), beta-blokátory (14 %), diuretika (14 %) a antikoagulancia, antitrombotika (15 %).

Mezi klinické projevy potenciálně preventabilních polékových hospitalizací patřily nejčastěji gastrointestinální poruchy (28 %, především gastrointestinální krvácení), poruchy metabolismu a výživy (20 %,

Tab. 5. Nejčastější klinické projevy polékových hospitalizací

Třída orgánového systému	n	%	Nejčastější klinické projevy
Gastrointestinální poruchy	31	20,4	gastroduodenální krvácení, intestinální krvácení, průjem, perforace žaludečního vředu
Poruchy metabolismu a výživy	26	17,1	hyponatremie, hypoglykemie, hyperglykemie, dehydratace, hyperkalemie
Poruchy krve a lymfatického systému	18	11,8	útlum kostní dřeně, mikrocytární anémie
Poruchy nervového systému	17	11,2	cerebrální krvácení, útlum centrálního nervového systému, subdurální hematom
Infekce a infestace	14	9,2	zvýšená náchylnost k infekcím, kolitida vyvolaná <i>C. difficile</i>
Srdeční poruchy	12	7,9	bradykardie, atrioventrikulární blokáda
Cévní poruchy	10	6,6	hypotenze, hematom, synkopa
Poruchy ledvin a močových cest	8	5,3	prerenální akutní poškození ledvin, hematurie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	7	4,6	hemoptýza
Poruchy imunitního systému	4	2,6	hypersenzitivita na léčivý přípravek

Poznámka: V tabulce nejsou zobrazeny klinické projevy, které se vyskytly pouze jednou
N = 152 (100 %)

hypoglykemie, hyperkalemie, dehydratace), poruchy nervového systému (18 %, útlum centrálního nervového systému, cerebrální krvácení, subdurální krvácení) a srdeční poruchy (10 %, bradykardie). Detailnější výsledky jsou k dispozici v původní studii (14).

Diskuze

Porovnání s literaturou

Epidemiologické studie ukázaly, že rozsah poškození pacientů z důvodu nežádoucích účinků léčiv je významný jak v nemocničním, tak ambulantním prostředí (15). Podle našeho výzkumu se na přibližně jedné z devíti neplánovaných hospitalizací pacientů podílí manifestovaný lékový problém. Prevalence polékových hospitalizací se v literatuře liší v důsledku rozdílů v použitých definicích poškození souvisejícího s léčivý, metodách identifikace polékových hospitalizací (16–18), zvolené

Tab. 6. Příčiny potenciálně preventabilních polékových hospitalizací

Příčiny lékových problémů	n	Příklady
Výběr léčiva	21	NSAIDs u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nizкодávková kyselina acetylsalicylová u pacientů bez jasné indikace chybějící gastroprotektce
Monitorování	11	symptomy krvácení a INR, symptomy bradykardie a tepová frekvence, glykemie, kalemie
Režimová opatření	9	nedostatečný příjem tekutin (furosemid, digoxin, perindopril, amilorid + telmisartan) nedostatečný příjem stravy (glimepirid, insulin) kouření (hormonální antikoncepce) těžká konzumace alkoholu (warfarin)
Příliš vysoká dávka	6	glimepirid (8 mg/den) tramadol (450 mg/den) diklofenak (100 mg u staršího pacienta)
Související s pacientem	3	tramadol + zolpidem (neúmyslné předávkování)

NSAIDs: nesteroidní protizánětlivá léčiva, INR: mezinárodní normalizovaný poměr

hranici kategorie kauzality (19) a charakteristice souboru pacientů (17, 18, 20). Při porovnání prevalence polékových hospitalizací je nutné brát v úvahu všechny tyto faktory. Vzhledem k současné heterogenitě metod identifikace polékových hospitalizací je prakticky nemožné porovnávat prevalenci mezi různými studiemi.

V předchozím výzkumu provedeném v České republice (21) byla pozorována nižší prevalence polékových hospitalizací, což bylo především z důvodu odlišné populace (pediatrické). V pediatrické populaci bývá v literatuře uváděna nižší prevalence polékových hospitalizací než v dospělé populaci (1,5 % vs. 5,4 %) (7). Co se týče spektra léčiv podílejících se na polékových hospitalizacích, u pediatrické populace se v porovnání s dospělou populací častěji jedná o antibiotika (22–25).

V naší předchozí studii provedené na geriatrickém oddělení ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (26) byla pozorována téměř stejná prevalence polékových hospitalizací (12 %) a na polékových hospitalizacích se podílely podobné skupiny léčiv (antitrombotika a diuretika).

Výzkum námi identifikovaných polékových hospitalizací potvrdil závěry ze zahraniční literatury o polékových hospitalizacích v dospělé populaci. Mezi nejčastější skupiny léčiv, která se podílela na polékových hospitalizacích v literatuře, patřila antitrombotika (27–42), diuretika (27, 28, 30–32, 34–37, 40–46), léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (27–31, 34–37, 40–43, 47), betablokátory (27–30, 36, 37, 40–42, 47), opioidy (28, 35–37, 45, 48–50), antineoplastika (31–33, 38, 39, 44, 51, 52), antidiabetika (inzulin a deriváty sulfonylurey) (27, 30, 36, 37, 47, 53, 54), NSAIDs (27, 28, 30, 31, 36, 37, 44, 45, 47, 50, 54) a kortikosteroidy (28, 31, 36, 38, 41, 50). Nejčastějšími skupinami léčiv podílejícími se na polékových hospitalizacích v našem souboru byly antitrombotika, antineoplastika a diuretika.

Pozorování, že polékové hospitalizace často souvisejí se stejnými skupinami léčiv, naznačuje, že přínosy těchto léčiv převyšují jejich známé nežádoucí účinky. Důvodem, proč se na polékových hospitalizacích podílí pořád stejné skupiny léčiv, může být nedostupnost bezpečnějších alternativ na trhu a pozorování, že jen části polékových hospitalizací lze potenciálně předejít.

Tato práce neříká, že za polékovými hospitalizacemi je preskripce nevhodných léčiv, ke které by nemělo vůbec docházet. V souladu s Wallerstedt et al. (19) je nutné sledovat i přínosy farmakoterapie, aby nedošlo k diskreditaci léčebné metody. Tyto aspekty jsou popsány v naší původní studii (14). Antitrombotika a diuretika jsou častou příčinou hospitalizací nejen z důvodu lékových problémů souvisejících s bezpečností léčby, ale i z důvodu lékových problémů souvisejících s účinností léčby (např. opomenutí preskripce nebo non-adherence pacientů k léčbě). Užívání antitrombotik vedlo na jedné straně k polékovým projevům krvácení, na druhé straně jejich nedostatečná preskripce/užívání bylo spojeno např. s případy tromboembolické cévní mozkové příhody při fibrilaci síní. Podobně se diuretika podílela na elektrolytových poruchách a prerenálním akutním poškození ledvin a vysazení diuretik nebo non-adherence k léčbě diuretiky vedla k hospitalizaci z důvodu dekompenzace srdečního selhání.

Co se týče vývoje, v budoucnu lze předpokládat pokles polékových hospitalizací pro hypoglykemie spojené s deriváty sulfonylurey díky častější preskripci novějších antidiabetik s nízkým rizikem hypoglykemie.

Ve skupině antikoagulancií se nyní kromě antagonistů vitamínu K podílejí na krváceních také přímá perorální antikoagulantia.

K polékovým hospitalizacím mohou přispívat jak opioidy, tak NSAIDs. Důvodem může být kromě snahy o co nejlepší analgetický efekt, tj. snaha nalézt dostatečně účinné analgetikum a/nebo kombinace analgetik, také fakt, že většina NSAIDs jsou volně prodejná léčiva. Nalézt léčivo či kombinaci bez rizik není jednoduché. Nejaktuálnější systematický přehled zaměřený na polékové hospitalizace (55) došel k závěru, že v poslední době dochází k nárůstu podílu léčiv působících na nervový systém (především ze skupiny N02 – opioidních analgetik) s vlivem na polékové hospitalizace.

Mezi časté projevy polékových hospitalizací v literatuře patřilo krvácení – především gastrointestinální krvácení (27, 28, 31, 33, 36, 38, 47, 52–54, 56, 57), hypotenze (28, 30, 54, 56, 58) a synkopa (31, 34), elektrolytové poruchy – především hyponatremie (28, 34, 46, 56, 58) a hyperkalemie (34), hypoglykemie (27, 31, 36, 44, 46, 53, 56, 59), akutní poškození ledvin (28, 30, 31, 34, 44, 56, 58), bradykardie (28, 47, 54, 56), nežádoucí účinky na centrální nervový systém (30–32, 34), pády (38, 48, 56, 58, 60) a hematologická toxicita (30, 44). Nejčastějšími klinickými projevy polékových hospitalizací v našem souboru byly gastrointestinální krvácení, hyponatremie, útlum kostní dřeně, zvýšené riziko infekcí, mikrocytární anémie, útlum centrálního nervového systému, bradykardie, hypoglykemie, intracerebrální krvácení, prerenální akutní poškození ledvin a hypotenze.

Silné stránky studie

Silnou stránkou studie bylo použití elektronických zdravotních záznamů jako zdroje dat pro identifikaci polékových hospitalizací, protože spontánní hlášení a administrativní databáze ve srovnání s analýzou zdravotnické dokumentace podhodnocují prevalenci polékových hospitalizací (18). Důvodem podhodnocení je to, že administrativní databáze využívají k hodnocení nežádoucích účinků léčiv kódování Mezinárodní klasifikace léčiv (MKN-10) (61), které jsou však v administrativních databázích nedostatečně zdokumentované. Z důvodu této limitace je nutné využívat jiné metody detekce (2, 62). Druhou silnou stránkou studie je metoda identifikace polékových hospitalizací. Identifikace polékových hospitalizací pomocí různých metodologií ztěžuje porovnání různých studií. Naše studie následovala doporučený postup vypracovaný za účelem sjednocení hodnocení evropským projektem OPERAM (10). Přidaná hodnota výzkumu je pokrytí širšího spektra populace v porovnání z předešlými studiemi z České republiky. Předešlé studie byly zaměřeny na pediatrickou populaci ve Fakultní nemocnici Olomouc (21) a populaci na geriatrickém oddělení ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (26).

Limitace studie

Hlavní limitací této studie byl retrospektivní sběr údajů. Zlatým standardem identifikace polékových hospitalizací je prospektivní hodnocení zdravotnické dokumentace včetně provádění rozhovorů s pacienty a poskytovateli zdravotní péče (2). S retrospektivním sběrem údajů souvisí nemožnost provedení rozhovorů s pacienty včetně nemožnosti ověření adherence k léčbě. Další limitací je hodnocení spolehlivosti

mezi posuzovateli. Fleissova kappa ukázala malou shodu posuzovatelů (0,09). Nicméně pouze případy předem identifikované hlavním řešitelem (Zuzana Juhásová, roz. Očovská) jako polékové prošly konsenzuálním hodnocením, protože konsenzuální hodnocení každé hospitalizace by bylo časově náročné. Avšak vzhledem k tomu, že farmaceuti mají tendenci připisovat nežádoucí události spíše léčivům než onemocněním, pravděpodobnost případného přehlédnutí manifestovaného lékového problému byla menší. Limitací hodnocení byla také skutečnost, že se konsensního hodnocení neúčastnil žádný lékař.

Další limitací byla skutečnost, že studie nepokrývá dětskou populaci. Ačkoliv věk hospitalizovaných pacientů nebyl vylučovacím kritériem pro zařazení do studie. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří byli přijati k hospitalizaci jinými cestami než přes Oddělení urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové, například přes příjmovou ambulanci Dětské kliniky. Reprezentativnost studie byla dále limitovaná skutečností, že se nejednalo o multicentrickou studii, ale pouze o data z jedné nemocnice – Fakultní nemocnice Hradec Králové, která byla zvolena z důvodu blízkosti k Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové.

Minimalizace rizik

Farmaceut může ve spolupráci s dalšími zdravotnickými pracovníky přispívat ke zvýšení bezpečnosti pacientů identifikací lékových problémů a návrhem opatření pro minimalizaci rizik. Mezi nástroje pro minimalizaci rizik patří návrh úpravy farmakoterapie (např. vysazení rizikového léčiva, nahrazení jiným, změna dávkového režimu, přidání léčiva) a způsobu užití léčiva, management adherence k léčbě, režimová opatření a monitorování (63).

Pro potenciální redukci polékových hospitalizací je vhodné zaměřit se na minimalizaci rizika krvácení, hypoglykemie, hyperkalemie, prerenálního akutního poškození ledvin a hyponatremie.

Pro snížení rizika krvácení je vhodné v rámci návrhu na úpravu farmakoterapie zvážit vhodnost a délku podávání antitrombotik. Především u starších pacientů je nutné zvážit vhodnost kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (64, 65). U pacientů s nízkým kardiovaskulárním rizikem převažují v primární prevenci rizika nad jejími přínosy (66). U starších pacientů je nízkodávková kyselina acetylsalicylová riziková nejen z důvodu rizika závažného gastrointestinálního krvácení, ale také z důvodu rizika okultního krvácení vedoucího k postupné anemizaci (67) a z důvodu rizika intrakraniálního krvácení (68) při pádech. Právě nízkodávková kyselina acetylsalicylová byla nejčastější příčinou polékových hospitalizací v osm let trvající multicentrické studii v Německu (27). Protidestičková léčiva byla nejčastější skupinou léčiv podílejících se na polékových hospitalizacích také v multicentrické studii z Nizozemska (36). Vysoké riziko krvácení je při užívání tzv. triple terapie (kombinace dvou protidestičkových léčiv a antikoagulantia). U pacientů s fibrilací síní na antikoagulaci, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci bez vysokého rizika trombotických událostí, by neměla být předepisována triple terapie po dobu více než měsíc (65, 69). Po týdnu až měsíci triple terapie by měla být nízkodávková kyselina acetylsalicylová vysazena (69). Při kombinaci léčiv, které zvyšují riziko krvácení (antikoagulantia, protidestičková léčiva), je vhodné vyvarovat se

kombinace s NSAIDs z důvodu vysokého rizika gastrointestinálního krvácení. Současné užívání inhibitoru protonové pumpy je doporučeno pacientům, kteří užívají antitrombotickou léčbu a jsou ve vysokém riziku gastrointestinálního krvácení (70).

Pro snížení rizika hypoglykemie je vhodné preferovat antidiabetika, které nevykazují riziko hypoglykemie. U starších pacientů by měly být cíle glykemické kontroly individualizovány (71). Některé studie upozorňují na příliš těsnou glykemickou kontrolu u starších pacientů (71–73). Pro minimalizaci rizik jsou důležitá režimová opatření a monitorování včetně self-monitoringu.

Pro minimalizaci rizika hyperkalemie v rámci návrhu na úpravu farmakoterapie je vhodné se zaměřit na rizikové užívání chloridu draselného nebo amiloridu u pacientů užívajících spironolakton a ACE inhibitory nebo antagonisty receptorů angiotensinu II (ARB). K polékovým hyperkalemiím nejčastěji dochází z důvodu farmakodynamických interakcí – kombinace léčiv zvyšujících riziko hyperkalemie (ACE inhibitory, ARB, spironolakton, amilorid, chlorid draselný) (74). Ve studii z USA (75) bylo pozorováno, že při preskripční kaskádě předepisování kličkových diuretik a následné suplementace chloridu draselného až třetina pacientů nadále dostávala suplementaci kalia přes ukončení užívání kličkových diuretik. Pravidelné přehodnocování farmakoterapie může vést k významnému snížení tohoto rizika.

Pozornost si také zaslouží prerenální akutní poškození ledvin, ke kterému může docházet při současném užívání ACE inhibitorů nebo ARB spolu s diuretiky a NSAIDs. Rizikovými faktory akutního poškození ledvin a hyperkalemie je chronické onemocnění ledvin. Pro minimalizaci rizik je vhodné informovat pacienty o režimových opatřeních (vyvarovat se dehydrataci) a doporučeních pro tzv. sick days spojené s volumovou deplecí (např. dehydratace při průjmů) (76). Tato doporučení zahrnují dočasné přerušení užívání některých léčiv (např. diuretika, NSAIDs, metformin) během akutních stavů spojených s volumovou deplecí (76, 77).

Další častou příčinou polékových hospitalizací je hyponatremie, která se nejčastěji projevuje nevolností až zvracením, poruchou koordinace a zmateností. Nejčastější příčinou polékové hyponatremie jsou thiazidová diuretika užívaná staršími pacienty. Často se jedná kombinované přípravky hydrochlorothiazidu s amiloridem (26). U starších pacientů s rizikem vzniku hyponatremie by se měla thiazidová diuretika preferenčně předepisovat v nižších dávkách (78).

Minimalizace rizik v oblasti návrhu na úpravu farmakoterapie a monitorování vyžaduje znalosti a zkušenosti v oboru klinická farmacie a stejně tak nepřetržité vzdělávání se v oblasti racionální farmakoterapie. Revize farmakoterapie se může lišit dle místa a podmínek realizace, dostupných údajů o pacientovi, účelu provedení a osoby, která revizi farmakoterapie vykonává (6). Pokročilá revize farmakoterapie (typ 3 dle Pharmaceutical Care Network Europe) předpokládá přístup ke všem klinickým údajům ze zdravotnické dokumentace (6). V České republice je pokročilá revize farmakoterapie a management lékových problémů součástí klinickofarmaceutické péče poskytované klinickými farmaceuty na lůžkových odděleních a ambulancích zdravotnických zařízení (6).

Revize farmakoterapie představuje příležitost pro zdravotnický tým posoudit současnou léčbu pacienta ve světle různých klinických faktorů,

jako je jeho současný zdravotní stav a osobní anamnéza, a to s ohledem na terapeutický plán lékaře a názory, preference a obavy pacienta. Součástí revize farmakoterapie by mělo být také posouzení užívání léčiv, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis, doplňků stravy a komplementární medicíny, vše v kontextu životního stylu a stravovacích návyků pacienta (79).

Závěr

Polékové hospitalizace zůstávají stále běžné, přičemž léčiva často působí spíše jako přispívající faktory než jako jediná příčina hospitalizací. Nejčastěji se na polékových hospitalizacích podílejí léčiva ze skupin antitrombotik, cytostatik a diuretik. Je nutné zdůraznit potřebu pečlivého vyvažování přínosů a rizik u antitrombotik a diuretik, protože opomenutí jejich preskripce vede k hospitalizacím z důvodu kardiovaskulárních příhod.

LITERATURA

1. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
2. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, et al. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: A comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1281-5.
3. Reynolds M, Hickson M, Jacklin A, Franklin BD. A descriptive exploratory study of how admissions caused by medication-related harm are documented within inpatients' medical records. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:257.
4. Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(2):137-45.
5. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795-801.
6. Malý J. Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. *Klin Farmakol Farm.* 2020;34(3):116-21.
7. Očovská Z. Lékové problémy jako potenciální příčina hospitalizací [dissertation]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova; 2024.
8. Pharmaceutical Care Network Europe Association. The PCNE Classification V 9.1 2020 [Available from: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf].
9. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
10. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart JB, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2600-14.
11. WHOCC. The Anatomical Therapeutic Chemical classification system: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; [Available from: <https://www.whooc.no/>].
12. BioPortal. MedDRA® the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology (MedDRA® trademark is registered by ICH): National Center for Biomedical Ontology; [Available from: <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>].
13. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(4):339-46.
14. Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Drug-Related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-Sectional Study From the Czech Republic. *Front Pharmacol.* 2022;13:899151.
15. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015;38(5):437-53.
16. Linkens A, Milosevic V, van der Kuy PHM, et al. Medication-related hospital admissions and readmissions in older patients: an overview of literature. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(5):1243-51.
17. Laatikainen O, Sneek S, Turpeinen M. Medication-related adverse events in health care-what have we learned? A narrative overview of the current knowledge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(2):159-170.
18. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010;33(3):233-44.
19. Wallerstedt SM, Hoffmann M, Lönnbro J. Methodological issues in research on drug-related admissions - a meta-epidemiological review with focus on causality assessments. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):541-550.
20. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24(2):46-54.

Závěrem lze konstatovat, že naše studie identifikovala relativně vysokou prevalenci polékových hospitalizací, přičemž některým z těchto polékových hospitalizací lze potenciálně předejít. Farmaceut může přispívat ke zvýšení bezpečnosti pacientů detekcí lékových problémů a návrhem opatření pro minimalizaci rizik.

Tento výzkum se zabýval pouze lékovými problémy, které se podílely na hospitalizacích pacientů. Nicméně ne všechny lékové problémy výústí k hospitalizacím pacientů nebo jiným akutním událostem na vyžadujícím intervence. Přesto však i tyto lékové problémy mohou pacientům způsobovat značné nepohodlí. Proto by se měl budoucí výzkum soustředit také na lékové problémy identifikované v ambulantním prostředí.

Tato práce vznikla za podpory Univerzity Karlovy (projekt SVV 260 665).

21. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(6):560-4.
22. Patel NS, Patel TK, Patel PB, et al. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):385-98.
23. Zed PJ, Haughn C, Black KJ, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr.* 2013;163(2):477-83.
24. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(3):e24061.
25. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25.
26. Maříková M, Očovská Z, Nerad V, et al. Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1218-26.
27. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(2):125-37.
28. 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):15-9.
29. Wawruch M, Zikavská M, Wsolova L, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):186-90.
30. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018;9:350.
31. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962-8.
32. Benard-Laribiere A, Miremont-Salame G, Perault-Pochat MC, et al. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(1):106-11.
33. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: Cross sectional incidence study. *Br Med J.* 2000;320(7241):1036.
34. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, et al. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug, Healthcare and Patient Safety.* 2012;4:75-80.
35. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, et al. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open.* 2022;12(7):e055551.
36. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-6.
37. Komagamine J, Kobayashi M. Prevalence of hospitalisation caused by adverse drug reactions at an internal medicine ward of a single centre in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(8):e030515.
38. Luttikhuis HM, Blomaard LC, van der Kaaij MAE, et al. Geriatric characteristics and the risk of drug-related hospital admissions in older Emergency Department patients. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(2):329-337.
39. Aldardeer N, Benslimane N, Khalifa M. Medications Related Emergency Admissions: Causes and Recommendations. *Stud Health Technol Inform.* 2017;238:169-72.

40. Doucet J, Jegou A, Noel D, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly: A prospective study. *Clin Drug Investig.* 2002;22(6):385-92.
41. Dormann H, Sonst A, Muller F, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Deutsches Arzteblatt International.* 2013;110(13):213-9.
42. Cahir C, Curran C, Walsh C, et al. Adverse drug reactions in an ageing Population (ADAPT) study: Prevalence and risk factors associated with adverse drug reaction-related hospital admissions in older patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:1029067.
43. Ahern F, Sahm LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: A cross-sectional study. *Emerg Med J.* 2014;31(1):24-9.
44. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):505-10.
45. Cabre M, Elias L, Garcia M, et al. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc).* 2018;150(6):209-14.
46. Kaur U, Chakrabarti SS, Gupta GK, et al. Drug-related problems in older adults in outpatient settings: Results from a 6-year long prospective study in a tertiary hospital of north India. *Geriatr Gerontol Int.* 2023.
47. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a Geriatric Unit - A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31(6):545-56.
48. Laatikainen O, Sneek S, Bloigu R, et al. Hospitalizations due to adverse drug events in the elderly-a retrospective register study. *Front Pharmacol.* 2016;7(358).
49. Helldén A, Bergman U, von Euler M, et al. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging.* 2009;26(7):595-606.
50. Alvarez PA, Bril F, Castro V, et al. Adverse drug reactions as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2013;25(3):185-92.
51. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(3):179-84.
52. Hopf Y, Watson M, Williams D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci.* 2008;30(6):854-62.
53. Dechanont S, Jedsadayanmata A, Butthum B, Kongkaew C. Hospital Admissions Associated With Medication-Related Problems in Thai Older Patients: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Patient Saf.* 2021;17(1):15-22.
54. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):483-90.
55. Haertlein A, Debold E, Rottenkolber M, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(4).
56. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):34-41.
57. Brandariz-Núñez D, Ferreiro-Gómez M, Suanzes J, et al. Prevalence of adverse drug reactions associated with emergency department visits and risk factors for hospitalization. *Farm Hosp.* 2023;47(1):T20-t5.
58. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1013-9.
59. Mouton JP, Njuguna C, Kramer N, et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards: A Cross-Sectional Survey at 4 Hospitals in South Africa. *Medicine.* 2016;95(19):e3437.
60. Davies EC, Green CF, Mottram DR, et al. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):749-55.
61. Hohl CM, Karpov A, Reddekopp L, et al. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(3):547-57.
62. Wickham ME, McGrail KM, Law MR, et al. Validating use of diagnostic codes in Canadian administrative data for identification of adverse drug events. *Br J Clin Pharmacol.* 2024.
63. Vlček J, Bártlová S, Brabcová I, et al. Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(4):30-4.
64. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081.
65. De Schutter H, Hias J, Hellemans L, et al. Consensus validation of a screening tool for cardiovascular pharmacotherapy in geriatric patients: the RASP_CARDIO list (Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Older Patients). *Eur Geriatr Med.* 2022;13(6):1467-76.
66. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer (updated: Sep 13, 2023). In: Connor RF, editor. UpToDate: Wolters Kluwer; 2024.
67. McQuilten ZK, Thao LTP, Pasricha SR, et al. Effect of Low-Dose Aspirin Versus Placebo on Incidence of Anemia in the Elderly : A Secondary Analysis of the Aspirin in Reducing Events in the Elderly Trial. *Ann Intern Med.* 2023;176(7):913-21.
68. Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al. Low-Dose Aspirin and the Risk of Stroke and Intracerebral Bleeding in Healthy Older People: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2325803.
69. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826.
70. Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2022;64(2):165-211.
71. Wojszel ZB, Kasiukiewicz A. A retrospective cross-sectional study of type 2 diabetes overtreatment in patients admitted to the geriatric ward. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):242.
72. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):356-62.
73. Lederle LI, Steinman MA, Jing B, et al. Glycemic treatment deintensification practices in nursing home residents with type 2 diabetes. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(7):2019-28.
74. Očovská Z, Maříková M, Vlček J. Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to the hospital: A cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1088900.
75. Wang GH, Morris EJ, Smith SM, et al. Continued potassium supplementation use following loop diuretic discontinuation in older adults: An evaluation of a prescribing cascade relic. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(2):505-515.
76. Watson KE, Dhaliwal K, Robertshaw S, et al. Consensus Recommendations for Sick Day Medication Guidance for People With Diabetes, Kidney, or Cardiovascular Disease: A Modified Delphi Process. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(5):564-74.
77. Coppes T, Hazen ACM, Zwart DLM, et al. Characteristics and preventability of medication-related admissions for acute kidney injury and dehydration in elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024. doi: 10.1007/s00228-024-03704-7.
78. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):175-82.
79. International Pharmaceutical Federation (FIP). Medication review and medicines use review: A toolkit for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022.