

Interakcie liekov počas anestézie a v intenzívnej medicíne





Interakcie liekov počas anestézie

- nebezpečné
 - výhodné
 - publikované
 - možné
-
- Zmenený farmakologický efekt liekov
 - Toxicita
 - Neočakávaný farmakologický účinok
 - Prínos – adícia a synergizmus liekov
 - Chemické reakcie pri miešaní liekov



...THE TOP PRESCRIPTION IS FOR YOUR ARTHRITIS, BUT IT MAY CAUSE A HEART ATTACK. THE SECOND PRESCRIPTION SHOULD PREVENT A HEART ATTACK, BUT IT COULD DAMAGE YOUR LIVER. THE THIRD SHOULD PREVENT LIVER TROUBLE, BUT IT MAY DESTROY YOUR SPLEEN. THE FOURTH PROTECTS THE SPLEEN BUT HAS BEEN KNOWN TO EAT AWAY THE PROSTATE. THE FIFTH.....



Polovica toho, čo zjeme, udržuje nažive nás, druhá polovica udržuje nažive lekárov. Platón

Incidenca interakcií liekov u hospitalizovaných pacientov 2017

- 2123 článkov - 1505 liekov
- Antineoplastické a imunomodulačné lieky - 26,7%
- Kardiovaskulárne lieky - 20,0%
- Protiinfekčné lieky - 17,1%
- Bylinné produkty, terapeutické proteínové liečivá 2-5%

- Výskyt nežiaducich interakcií
 - 33% všeobecný pacient / 67% kriticky chorí

 - Harvard analýza (2010): 8% všeobecný pacient / 54% kriticky chorí
 - US practice (2014) - všeobecný pacient - 32 %

Interakcie liekov na ICU

- Predĺžený pobyt na ICU zvyšuje riziko nepriaznivých liek - liek interakcií a nežiaducich účinkov liekov
 - ▣ pomer rizika [HR] 0,54; 95% CI 0,37, 0,80; $p < 0,01$),
 - kde HR < 1 označuje premennú, ktorá zvyšuje riziko dlhodobého pobytu na ICU (t.j. nepriaznivý výsledok)

Liekové reakcie / interakcie

- Očakávané
- Neželateľné



na dávke závislé

Vznikajú vo vzťahu k známej akcii lieku

Predvídateľné

- Toxické - „veľa“, či nesprávne podané
 - Vedľajšie efekty liekov
 - Variabilné účinky liekov

Nepredvídateľné

- alergické
- idiosynkrázia
- intolerancia

Idiosynkrazia

- Neobvyklá alebo neočakávaná reakcia/interakcia organizmu na liek, spôsobená imunologickými alebo genetickými odchýlkami v metabolizme liekov
 - ▣ imunitne sprostredkovaná odpoveď na liek, daná genetickým rizikom, ktorá je determinovaná variabilitou imunokompetentných buniek

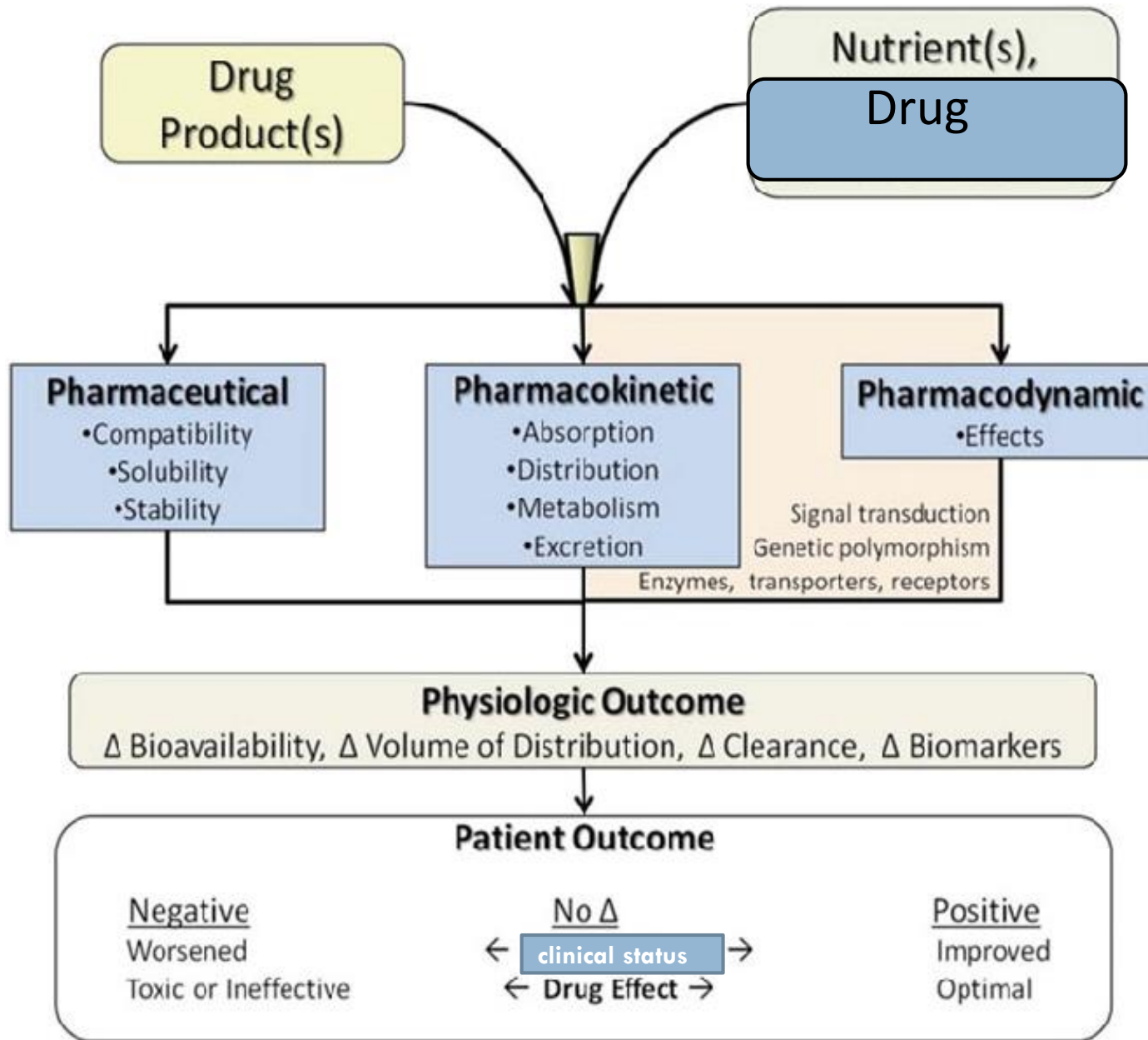
Riziká

- Genetický polymorfizmus cytochrómu CYP 450
 - **Idiosynkratic - drug induced liver injury**
(5 - 90 dní po podaní lieku)
 - DILI = zlyhanie je spojené so zlou prognózou
 - DILI predstavuje až 50% akútnych zlyhaní pečene

Najbežnejšie „pozorovaná“ pri podávaní antibiotík, antiflogistík, výživových rastlinných doplnkov

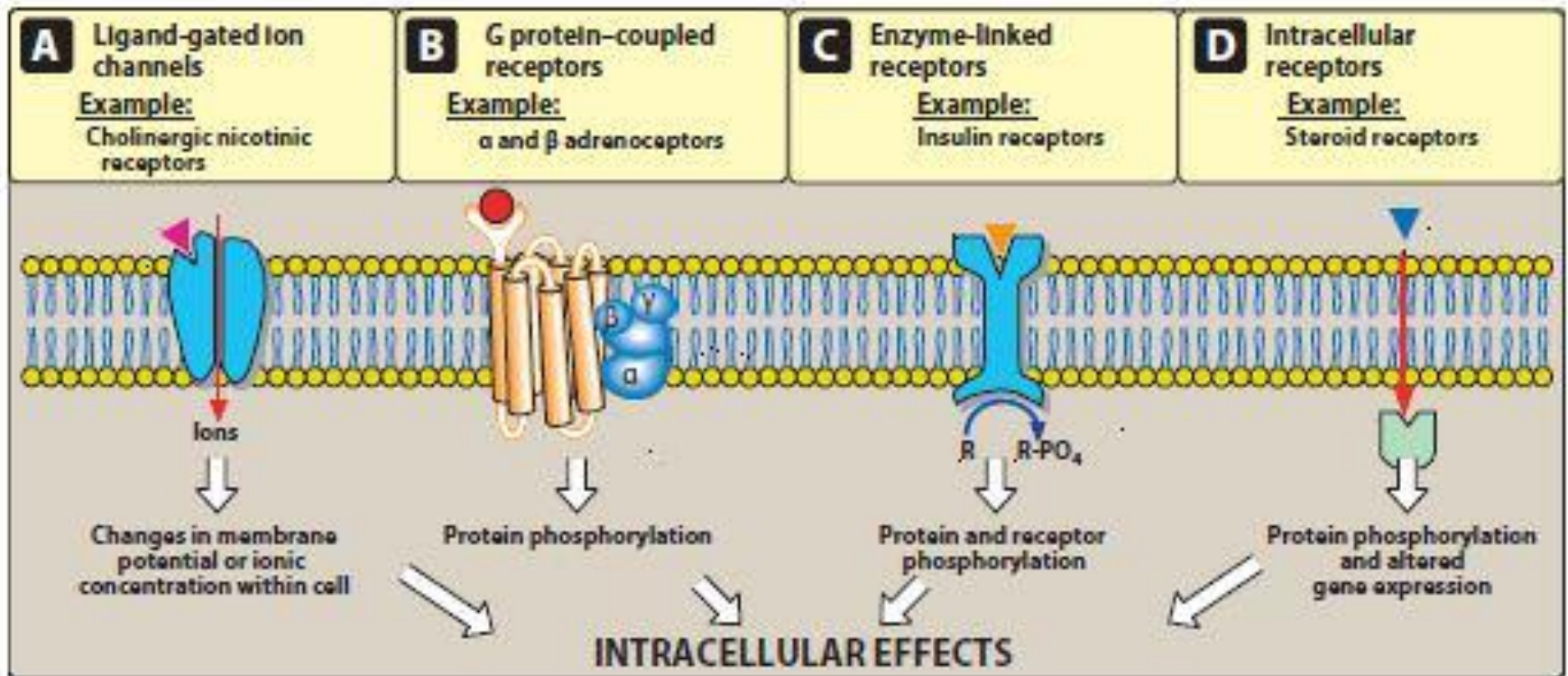
Definícia

- vzájomné pôsobenie dvoch alebo viacerých činiteľov
- **Lieková interakcia** je definovaná ako merateľná modifikácia veľkosti alebo trvania účinku jedného lieku pri predchádzajúcom alebo súbežnom podávaní inej látky
- lieky na predpis alebo bez predpisu, interakcie liekov a potravín, rastlín alebo alkoholu



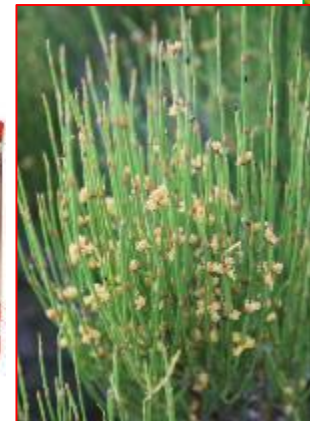
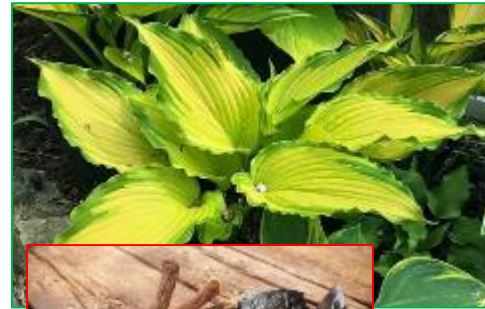
Farmakodynamické interakcie na receptore

Transmembránové pôsobenie na receptore



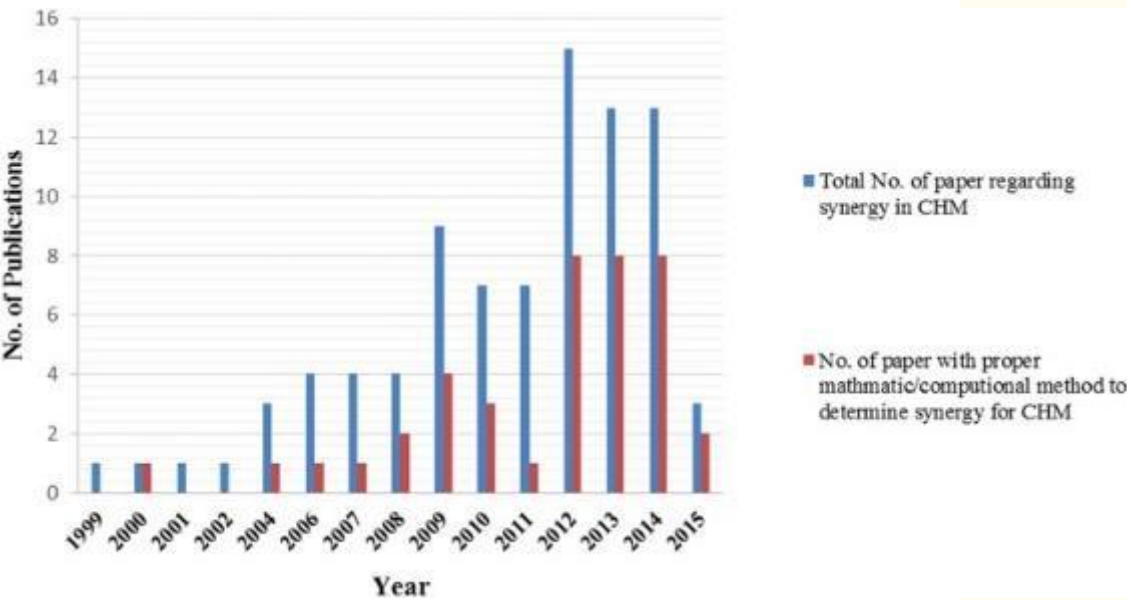
Interakcia západná medicína(liek)/ čínska medicína

- Farmaceutické
 - Bromid + amalea /Cinnabar (krištal obsahujúci meď)
- Absorpcia
 - Aspirin + Huwei caps.
- Distribúcia
 - Arthosin + rastliny s kumarinom
- Exkrécia
 - Phenobarbital, tiazid + sladké drievko,
 - Furadantin + hloh obyčajný
- Synergizmus
 - Šalvia + warfarin
- Antagonizmus
 - Ephedra + guanethidin



Synergizmus čínskej medicíny a cytostatík

- 20 hlavných bylín a stovky aktívnych zložiek - multivariabilný efekt



Zhou X, Seto SW, Chang D. Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research. *Front Pharmacol*, 2016 Jul 12;7:201.

A summary of *in vivo* and *in vitro* studies on Chinese herbal extracts or active ingredients that have been reported to produce synergistic effects on various biology activities.

Method of synergy determination	Study type	Interacting components	Therapeutic activity	Evidence of synergy	References
Combination index	<i>In vitro</i>	Escin and cisplatin	Anti-cancer	Escin (10 and 15µM) combined with cisplatin (3µM) resulted in a significant synergistic (CI = 0.256 and 0.186) cytotoxic effect in Panc-1 cells.	Rimmon et al., 2013
	<i>In vitro</i>	<i>Astragalus membranaceus</i> and <i>Paeonia lactiflora</i>	Anti-cancer	Seven substances were identified from active fraction combination which represents the synergistic effect for two herb combination on anti-oxidant activity.	Xu et al., 2014
	<i>In vitro</i>	<i>Camptotheca acuminata</i> and its component camptothecin plus	Anti-cancer	Both <i>Camptotheca acuminata</i> extract (0.01 to 5 mg/mL) and its isolated	Lin et al., 2014

Rizikové faktory pre interakcie liekov

- ▣ Polymorbidita
- ▣ Polypragmázia
- ▣ Genetika
- ▣ Vysoko rizikové situácie – akútna kríza, transport, mimo oddelenia/mimo op. sály
 - ▣ Liečený viacerými lekármi
 - ▣ Viac farmakológov rieši problém
- ▣ Špeciálne choroby (pečeň, obličky, metabolizmus...
- ▣ Pacienti s extrémnym vekom (seniori a deti)
- ▣ Pacienti v špeciálnych situáciách – pohlavie, obézni, gravidita, kriticky chorí
- ▣ Patient nemôže komunikovať a nemá aktívnu úlohu pri užívaní lieku

Nedostatok skúsenosti	77
Neznalosť prostredia, liekov / prístrojov	45
Zlá komunikácia v tíme	27
Nepozornosť	26
Interakcie liekov	26
Únava	24
Nadmerná závislosť/ spoľahnutie sa na ostatných zamestnancov	24
Zlyhanie kontroly	22
Školenie a skúsenosti nedostatočné	22
Zlý dohľad	18
Prostredie a kolegovia	18
Nedostatky vizualizácie	17
Mentalné a fyzické faktory	16
Neznalosť chirurgického postupu	14
Rozptýlenie	13
Neoznačenie a kontrola liekov	12
Kontrola vedľajších faktorov	12
Situácia mimo bežného diania	10
Neznalosť anestetického postupu	10
Prebiehajúce školenie s výkonom	09
Nepochopenie	08
Urgentná situácia	06
Náročný prípad	06
Nuda	05
Vedľajšia činnosť	05
Nedostatočná príprava	03
Pomalý postup	03
Iné	03
Total	401

Chyba spojená s liekmi a interakcie

- ❑ **Interakcie s inými liekmi**
- ❑ Nedostatočné vedomosti o indikáciách a kontraindikáciách liekov
- ❑ Nesprávne riedenie liekov
- ❑ Matematická chyba pri výpočte dávkovania

- ❑ Nedostatočná komunikácia medzi indikujúcim a podávajúcim (písomná, verbálna), predpisovanie ďalších liekov
- ❑ Dokumentácia - nečitateľná, neúplná, dvojznačná
- ❑ Nesprávne zadanie údajov pri používaní počítačového predpisovania, napr. duplikácia, opomenutie, nesprávne číslo
- ❑ Nesprávna kontrola

Lekár je človek, ktorý predpisuje lieky, o ktorých vie málo, na choroby, o ktorých vie ešte menej, ľuďom, o ktorých nevie vôbec nič. Voltaire

Lieky, ktoré sú zvyčajne zapojené do interakcií liekov

- **S úzkym terapeutickým indexom**
aminoglykozidy
digitalis
lítium
- **Ovplyvňujú vitálne funkcie**
Antihypertenzíva
Antidiabetické lieky
Antikoagulancia
- **S vysokou schopnosťou väzby na plazmatické proteíny**
NSAID
warfarín
sulfonylmočovina
- **Úzke terapeutické okno**



Antiepileptic drug agent

Brivaracetam

Carbamazepine

Clobazam

Clonazepam

Diazepam

Fosphenytoin/phenytoin

Lacosamide

Lamotrigine

Levetiracetam

Lorazepam

Midazolam

Oxcarbazepine

Pentobarbital

Perampanel

Phenobarbital

Topiramate

Valproic acid

Zonisamide

Presumed mechanism of action

SV2A modulation

Na⁺ channel blockade

GABA potentiation

GABA potentiation

GABA potentiation

Na⁺ channel blockade

Enhanced slow inactivation of voltage-gated Na⁺ channels

Na⁺ channel blockade

SV2A modulation

GABA potentiation

GABA potentiation

Na⁺ channel blockade

GABA potentiation

AMPA glutamate receptor antagonist

GABA potentiation

Na⁺ channel blockade, GABA potentiation, AMPA/Kainate glutamate antagonist

GABA potentiation, glutamate (NMDA) inhibition, sodium channel and T-type calcium channel blockade

Na⁺ and Ca²⁺ channel blockade

4 – 34% nežiaducich farmakologických interakcií

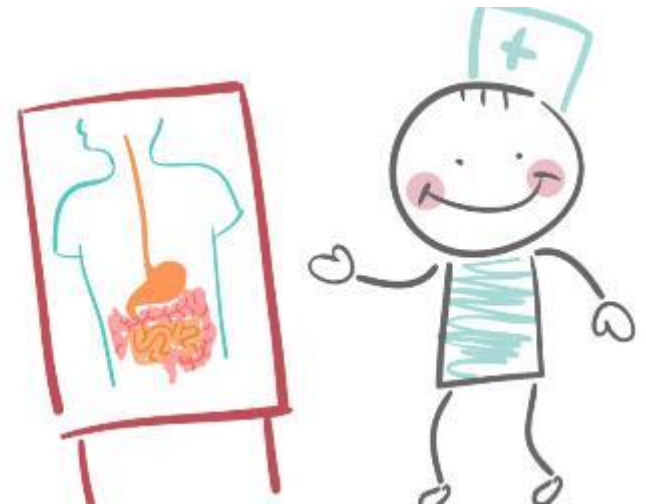
Predoperačné úvahy týkajúce sa interakcií liekov



- Zhodnotiť podávanie/ zastavenie/ zmenu chronickej medikácie v perioperačnom období
- Vybrať anestéziologickú techniku a napláňovať lieky použité počas anestézie
- Zhodnotiť riziká pooperačných komplikácií spojených s anestéziou (vracanie, pooperačná bolesť, triaška, svrbenie) a napláňovať farmakologickú prevenciu
- Zhodnotiť a predpovedať riziko interakcií liekov pri podávaní liekov počas anestézie

Čo očakávame od interakcií anestetík ?

- účinnosť
 - bezpečnosť
 - ekonomické aspekty
 - ovplyvnenie morbidity a mortality
-
- klinický moment
 - ekonomický moment





Delenie interakcie podľa terminológie

□ **antagonizmus**

□ Efekt $(A+B) < (A) + (B) < 2$

□ **adícia**

□ Efekt $(A+B) = (A) + (B) = 2$

□ **potenciácia**

□ Efekt $(A+B) \geq (A) + (B) \geq 2$

□ **synergizmus**

□ Efekt $(A+B) > (A) + (B) > 3$

Interakcia anestetík

- využívaním interakcií anestetík robíme anestéziu účinnou a bezpečnou
- dosiahnutie **synergizmu** podanie látok, ktorých efekt je vyšší ako ich sčítanie
- **k efektu synergizmu dochádza pred využitím plnej dávky liekov**
- prejaví sa intraoperačne a pooperačne



Základné interakcia anestetík - synergizmus

□ referenčný bod **hypnóza** synergizmus

1. intravenózne a inhalačné anestetiká
2. intravenózne anestetiká medzi sebou
3. intravenózne anestetiká a opiáty
4. inhalačné anestetiká a opiáty



súčasným použitím liečiv, je možné dosiahnuť účinok, ktorý nie je možné dosiahnuť, pri plnej dávke ktoréhokoľvek z nich

□ referenčný bod **relaxácia** synergizmus

1. relaxancia medzi sebou
2. relaxancia a inhalačné anestetiká
3. relaxancia a opiody

princíp koindukcie – ako anesteziologická stratégia

Mentha – rôzne formy

Mätový čaj / džem - synergizmus

- Mäta v džeme a čaji, extrakt, sušina - dýchacie cesty, trávenie, neuralgie
- Inhibuje cytochrom P450
 - ▣ konkrétne isoenzy (1A2, 2C9, 2C19, and 3A4)
- zvyšuje toxicitu cytostatík
 - etoposide, paclitaxel, vinblastin, vincristin, cyclophosphamid
 - ▣ priamy toxický efekt
 - ▣ vyžaduje redukciiu dávky
 - cytostatík
 - nesteroidných antiflogistík
 - antikoagulancií



**Anestetiká (inhalačné, intravenózne) spôsobia
spánok účinkom na
inhibičné a excitačné
neurotransmisie**

- **potenciácia** inhibičného GABA neuroprenášača na GABA receptore Cl⁻ kanála
- **potlačenie** excitačných neurotransmisií na ionotropných receptoroch
 - ▣ Glutamát, acetylcholin, noradrenalin , dopamín, serotonín, tyramín...

GABA receptor/neuroprenášač

- najdôležitejší inhibičný mediátor
- GABA receptor – chloridový kanál – naviazaním GABA prenášača zvyšuje sa vtok chloridov do bunky a hyperpolarizácia membrány
 - benzodiazepinový receptor – zvyšuje rýchlosť a počet otvorení Cl kanála
 - barbiturát otvára a predlžuje otvorenie Cl kanála
 - Propofol má vlastné miesta – udržuje otvorený Cl kanál
 - Inhalačné anestetiká ???
 - barbituráty + benzodiazepiny = synergizmus
 - barbituráty + benzodiazepiny + inhalačné anestetiká = synergizmus

Excitačný neuroprenášač - glutamát

- Receptory – AMPA, NMDA, K/Na kanál s rýchlou kinetikou a rýchlou desenzibilizáciou

- **klúčová úloha**

učenie a pamäť

centrálny prenos bolesti

excitačno - toxické poškodenie mozgu pri poranení alebo
ischémii mozgu

Anestézia ?

- uvoľnenie prenášača na synapse je závislé od **Ca²⁺** kanálov typu N, P, Q, R a **pH**

Interakcie a behaviorálny stav nazývaný anestézia

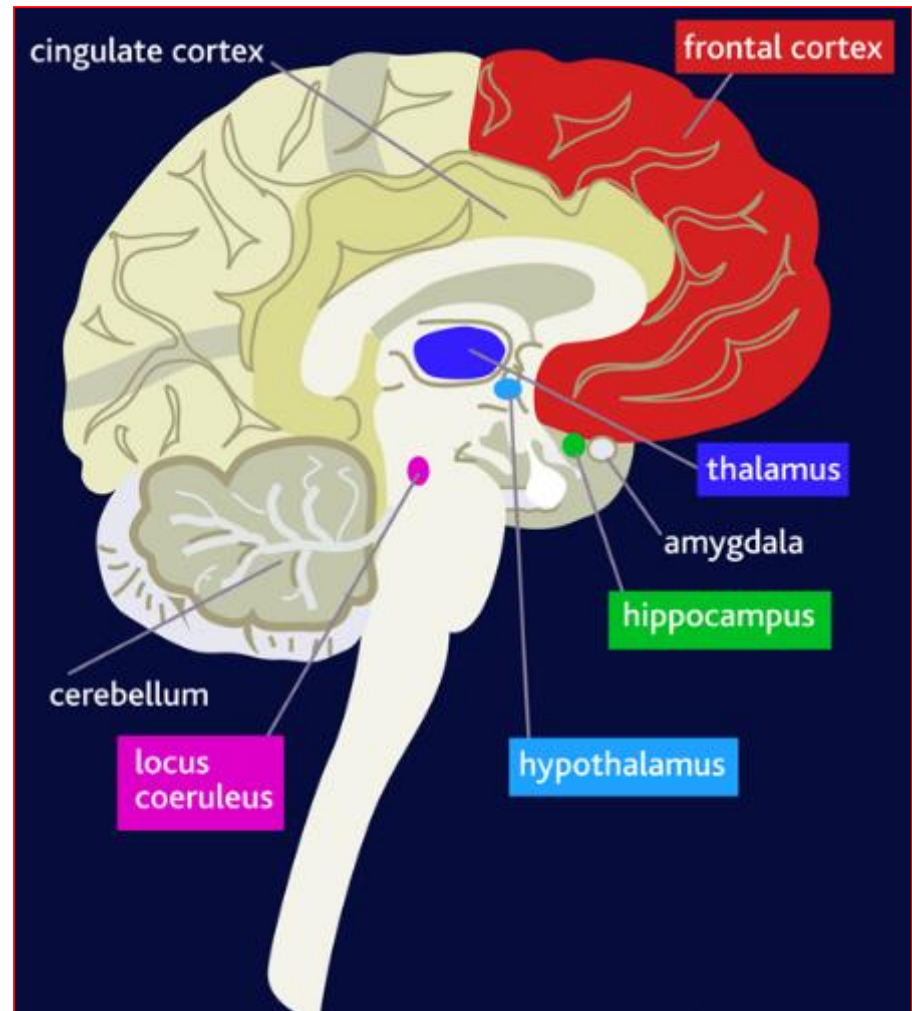
- Ako spôsobujú spánok hypnotiká ?
- Ako spôsobujú spánok opiáty ?
- Ako spôsobujú spánok látky z iných skupín liekov ?
 - ▣ Hľadanie neuroštruktúry dôležitej pre spánok/ anestéziu



Kde je v mozgu centrum pre sedatívny a hypnotický účinok ?

□ Locus coeruleus

- hlavné adrenergné mozgové jadro, uložené bilaterálne v mozgovom kmeni pod stropom IV. komory
- podieľa sa na regulácii
 - spánku a bdenia
 - pozornosti a orientácie
 - učenia a pamäti
 - prežívania stresu
 - vegetatívnych a endokrinných funkcií
 - nocicepcii

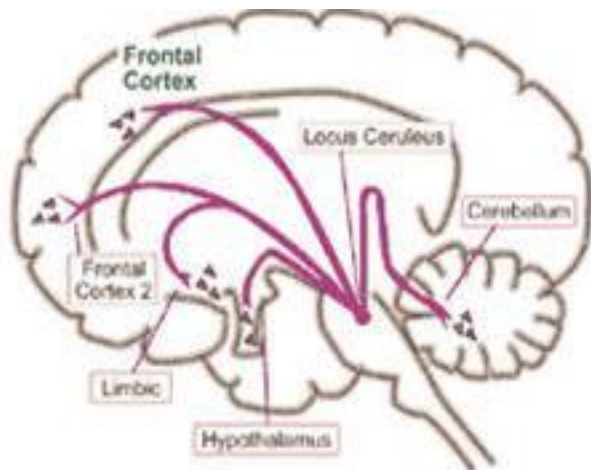


Locus coeruleus

- vysoká koncentrácia neuroprenášačov
- pôsobia transmisie
 - glutamát, acetylcholin, GABA, opiody, serotonin, dopamin, noradrenalin
- inhibične pôsobia na „transmisie v tomto regióne“
 - rôzne lieky: α 2 agonisti, benzodiazepiny, barbituráty, opioidy, centrálni antagonisti acetylcholinu, imidazolové preparáty, inhalačné anestetiká...

Locus coeruleus - adrenergé jadro mozgu

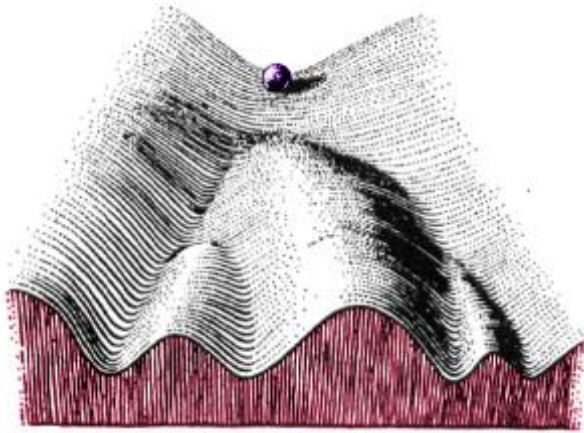
- cieľ anestézie analgézie a sedácie
 - začiatok
 - zastávka
- ?



Nestler EJ, 1999, Biol Psychiatry, 1133 -1139

Chreódy – teória anestézie

□ Regulované dráhy zmeny - C. H. Waddington, 1957



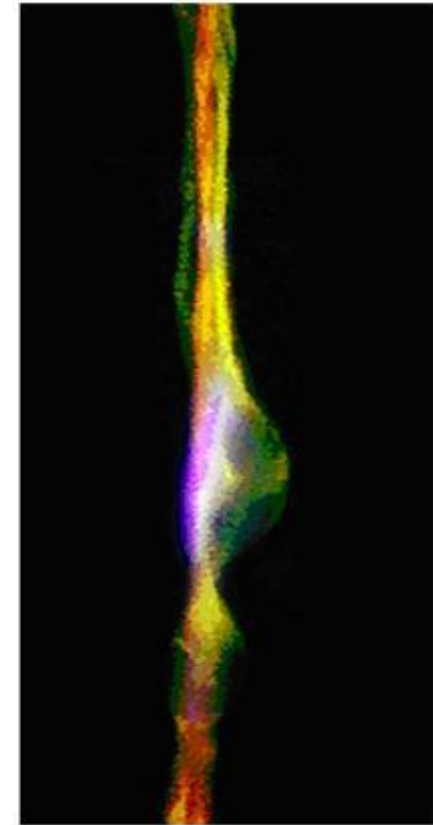
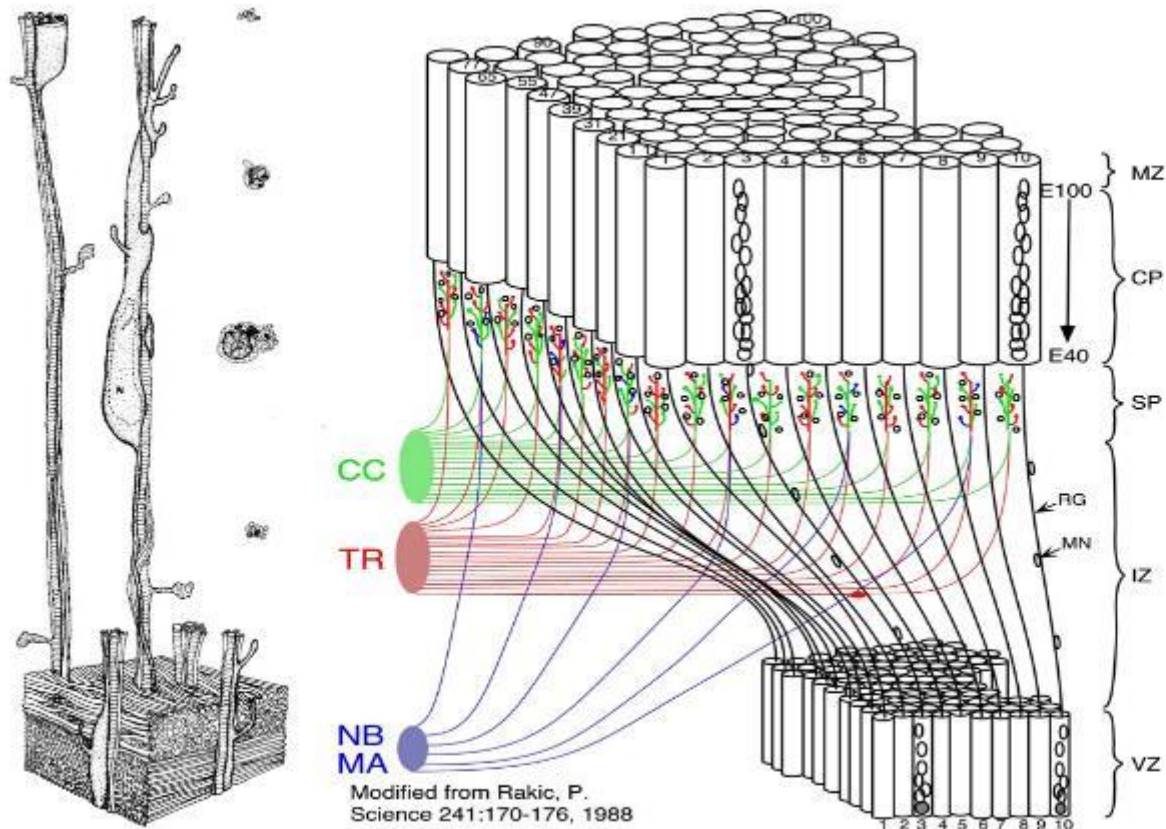
Cesta s najnižšou energetickou spotrebou a najnižším biologickým odporom – chreódy

"sklon krajiny" determinuje smer, ktorým bude prebiehať morfogénéza

Ako náhle látka anestetikum nastúpi cestu do "údolia,, teda cez „chreódy“, mení vlastnosti neurónov

Chreódy sú podporné systémy inhibičných neurónov

Mechanizmus radiálnej migrácie neurónov



Jablkový mušt/ocot (ACV) - jablkový džús

- 67 článkov na PUBMED
- Antibakteriálna aktivita u 25% baktérii
- Jasná antifugálna aktivita na Candida species (vaginitis a mucosistis)
- Súčasť liečby vírusovej infekcie - chemotoxicita – „RNA damage“
- Antioxidans
- Procyanidiny – chemická prevencia karcinómov
- Lipolyticum
- Toxicita je v koncentrácii nižšej ako 0,7%
- V interakcií s antibiotikami a antimykotikami, antivirotikami
 - ▣ hepatotoxicita
 - ▣ „DNA damage liver“



Gopal J, AnthonyDhason V, Muthu M. Authenticating apple cider vinegar's home remedy claims: antibacterial, antifungal, antiviral properties and cytotoxicity aspect. Nat Prod Res, 2017 Dec 11:1-5..

Gomes de Moura CF. Apple juice attenuates genotoxicity, hepatotoxicity and oxidative stress, induced by cadmium. 2015, J Trace Elem Med Biol. doi: 10.1080/14786419.2017.1413567

Jedzte hrušky a jablká, znižujú riziko - DM II

- The Cochrane library, Embase and PubMed databases Cochran Embasy
- n = 228 315 pacientov
- konzumácia jablák a hrušiek sa týkala zníženia rizika DM II o 3% (95% CI: 0,96, 0,98; p <0,001).
- Súčasná metaanalýza poskytuje významný dôkaz **inverzného vzťahu medzi konzumáciou jablák a hrušiek a rizikom DM II.**

Brusnicový džús

- 3 násobne zvýši PT-INR a efekt warfarinu
- CYP 450, izoenzýmy 2C9 and 3A spomaľuje metabolizmus lieku



Interakcie inhalačných anestetík s inými liekmi

Čo z toho môžeme brať vážne ?

- Aminoglykozidy
- ACEI/ARB
- $\alpha 2$ agonisti
- betablokátory
- kalciové blokátory
- ranitidin /cimetidin
- tricyklické antidepresíva
- adrenalin
- haloperidol
- isoniazid
- nefrotoxicita
- Hypotenzia (liečba až terlipressin)
- Redukcia MAC, redukcia PONV
- hypotenzia a bradykardia
- hypotenzia a bradykardia
- Spomalenie metabolizmu pečene CYP 450
- poruchy srdcového rytmu
- poruchy rytmu
- trigger malignej hypertermie ?
- zvýšená nefrotoxicita

Vo Francúzsku vieme vypaľovať rany, ale ešte nepoznáme liek na bolesť, ktorú spôsobí jedna veta. H. Balzac

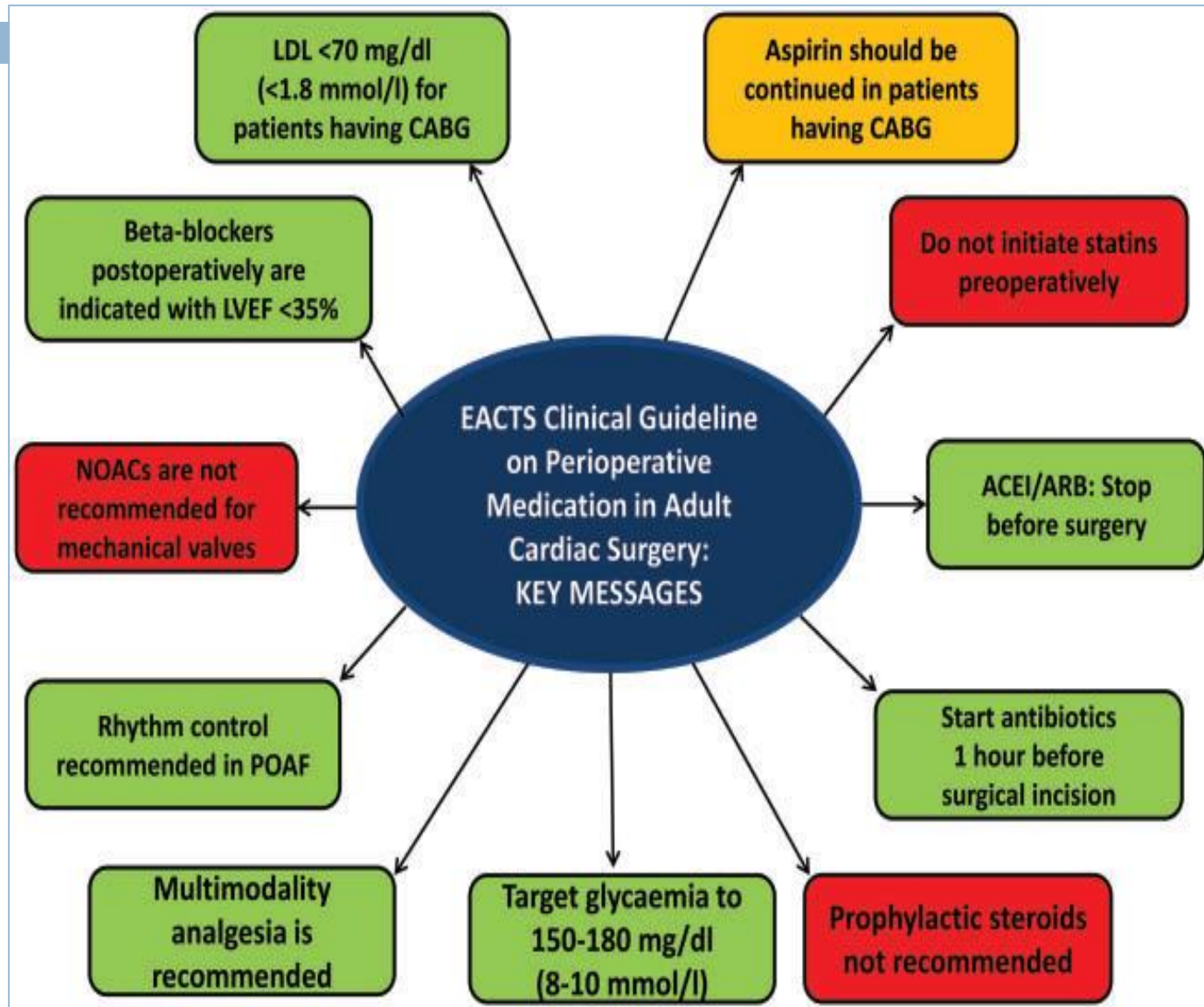
Interakcie **opioidov** počas anestézie

- **barbituráty**
- **benzodiazepíny**
- **betablokátory**
- **kalciové blokátory**
- **erytromycín**
- **lokálne anestetiká**
- **MAO inhibítory**
- **propofol**
- **estrogény**
- **hemodynamická stabilita**
- **synergizmus v hypnóze**
- **redukcia klírens, potenciácia hypotermie**
- **potenciácia analgézie**
- **znižovanie klírens sufenatnilu**
- **redukcia anestetickéj tachyfyaxie**
- **dolsin - letálna interakcia**
- **zvyšuje hladiny v sére – znižovaním klírens**
- **vyžadujú vyššiu dávku opiátov, znižujú endorfíny**

Dôležité interakcie so svalovými relaxanciami

- furosemid
- teofyllin
- Mg⁺
- K⁺
- Ca²⁺
- dantrolen
- aminoglykozidy
- lokálne anestetiká
- inhalačné anestetiká
- steroidy
- phenytoin
- Carbamazepin
- H2 blokátory
- lithium
- zvyšuje citlivosť kalcia ku kontrakcii
- zvyšuje rezistenciu na NDMR
- predlžuje blokádu
- ↓ predlžuje blok ↑ oslabuje väzbu NDMR
- zvyšuje vylučovanie acetylcholin
- zvyšuje citlivosť na NDMR
- predlžujú blokádu
- predlžujú blokádu
- predlžujú blokádu
- oslabujú blok
- rezistencia na relaxanciá
- rezistencia na relaxanciá
- anticholinesterázová aktivita
- predlžovanie blokády

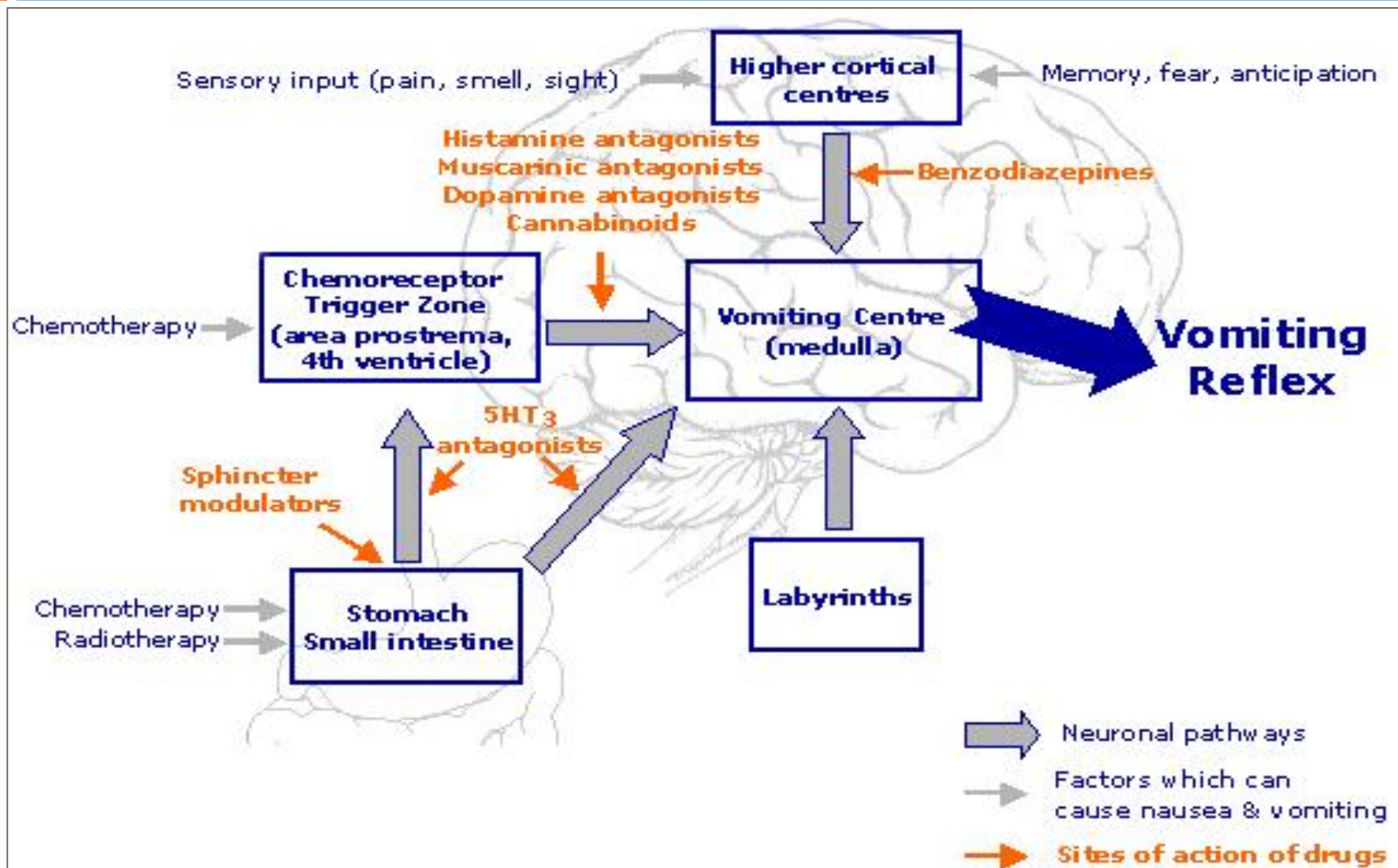
Perioperačná medikácia/ interakcie liekov u vysoko rizikového pacienta v chirurgii



Lithium

- Prevencia a liečba bipolárnej psychickej poruchy
- nástup účinku niekoľko dní
- profylaxie periodicky opakujúcich sa schizoafektívnych ochorení
- efekt mimo synapse – mediátor – inhibuje enzým, ktorý produkuje inositol – potrebujú excitačné neuróny
- problémy sa týkajú obličiek – kumulácia lithia
- polyúria s metabolickým rozvratom
- predĺženie relaxancií NDMR
- pozor na interakcie s thiazidmi, ibuprofenom – toxicita
- Normovolémia
- Toxicita – dialýza
- Arytmie – elektrická liečba - stimulácia

Ako vzniká PONV



Stratégia pre prevenciu a liečbu PONV

- **Patofyziológia pooperačnej nevoľnosti a vracania**
 - viac typov receptorov a mediátorov, patofyziologických ciest sa podieľa na príznakoch
 1. serotonín 5-HT₃ receptor;
 2. dopamín - D₂ receptor;
 3. histamín - H₂ receptor;
 4. M₁ -muskarínový cholinergný receptor;
 5. receptor pre steroidy;
 6. neurokinínový NK-1 receptor
 - **preferujú princíp multimodálneho manažmentu u rizikového pacienta**
 - **komplexné pôsobenie cez 2-3 receptorové miesta a zvyšovanie dávky jedného**

Coca cola (acidický nápoj). Pozor čím zapíjate lieky !

- Ibuprophen zvýšenie plazmatickej koncentrácie s rýchlejšim prienikom

- 24 článkov /46 patients

- Prvá voľba na rozpustenie a odstránenie fytobezoárov v GIT
 - Coca-Cola sama je efektívna pri gastrických fytobezoároch
 - 1/2 prípadov priame rozpustenie
 - v kombinácii s endoscopickou metódou je úspešná vo viac ako 90% .

 - Mlieko, drink s vlákninou – nie s ATB, phenytoinom,

 - Tyroxin – len nalačno

Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Coca Cola can effectively dissolve gastric phytobezoar as first line treatment. Systematic review. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jan;37(2):169-73. doi: 10.1111/apt.12141. Review.

Kondal A, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. Indian J Exp Biol, 2003 Nov;41(11):1322-4.

Farmakologická profylaxia triašky

Výskyt poanestetickéj triašky 5-64% (priemer 55%)

Multifaktoriálna príčina hypotermia + neurálne a farmakologické cesty

1. opioidné a/antagonisty

2. centrálné pôsobiace analgetiká (tramadol efektívnejšie redukuje triašku ako petidin,

3. α_2 agonisty - klonidín a dexmedetomidín – oba zabraňujú triaške

4. inhibítory cholinesterázy, ako sú fyzostigmín a anticholinergný atropín

5. centrálné nervové stimulanciá

6. N-metyl-D-aspartát antagonisty - ketamín a síran horečnatý

7. antiserotonergické lieky - ondansetron, granisetron, dolasetron, a urapidil

8. GABA agonisty - midazolam a propofol

9. blokátory sodíkových kanálov – lidokaín

10. benzodiazepínový antagonista – flumazenil

11. protizápalové lieky – dexametazón

Interakcie & anestézia

1. Zhodnotiť podávanie/ zastavenie chronickej medikácie v perioperačnom období - **predvídať interakcie**
2. Vybrať anestéziologickú techniku a naplánovať lieky použité počas anestézie - **naplánovať interakcie**
3. Zhodnotiť riziká pooperačných komplikácií spojených s anestéziou (vracanie, pooperačná bolesť, triaška, svrbenie) a naplánovať farmakologickú stratégiu/prevenciu - **využiť interakcie**
4. Bezpečne aplikovať lieky - **neviditeľné interakcie**
5. Zhodnotiť a predpovedať riziko chýb pri podávaní liekov počas perioperačného obdobia - **študovať interakcie**

Proti narodeniu a smrti nenájdeš liek. V medziobdobí si zachovaj radosť.

G. Satayana

Znižovanie rizika z interakcií liekov ICU

- Zamyslite sa nad medikáciou každého pacienta
 - Zistiť všetky lieky, ktoré pacient užíva a dôvody pre každý z nich
 - Zvážiť riziko poškodenia vyvolaného liekmi
 - Zistite, ktoré lieky sú vysoko rizikové a prijímajte preventívne opatrenia
 - Posúdiť každý liek vzhľadom na súčasný alebo budúci potenciál
 - Uprednostniť titrovateľné lieky s možným vysadením/ prerušením
 - Zaviesť **režim prerušenia liečby** a monitorovať pacientov
-
- Učte sa z problémov s interakciami, posúvajte aj iným skúsenosti s chybami spojenými s liekmi

Scot JA. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA 2015 May;175(5):827-34.

Ďakujem za pozornosť

